

(11) *Número de Publicação:* PT 89401 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 5)

|              |               |
|--------------|---------------|
| C07D233/68 A | A61K031/415 B |
| C07D233/70 B | C07D233/90 B  |
| C07D233/94 B | C07D233/54 B  |

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

|                                                                      |                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (22) <i>Data de depósito:</i> 1989.01.06                             | (73) <i>Titular(es):</i><br>E.I. DU PONT DE NEMOURS AND CO.<br>- ESTADO DE DELAWARE US                         |
| (30) <i>Prioridade:</i> 1988.01.07 US 142580<br>1988.12.06 US 279194 |                                                                                                                |
| (43) <i>Data de publicação do pedido:</i><br>1990.02.08              | (72) <i>Inventor(es):</i><br>DAVID JOHN CARINI US<br>JOHN JONAS VYTAUTAS US<br>PANCAS CHOR-BUN WONG US         |
| (45) <i>Data e BPI da concessão:</i><br>03/93 1993.03.23             | (74) <i>Mandatário(s):</i><br>ANTÓNIO LUÍS LOPES VIEIRA DE SAMPAIO<br>RUA DE MIGUEL LUPI 16 R/C 1200 LISBOA PT |

(54) *Epígrafe:* PROCESSO DE NOVOS DERIVADOS DE IMIDAZÓIS SUBSTITUÍDOS COM ACÇÃO BLOQUEADORA DO RECEPTOR DA ANGIOTENSINA II E DE COMPOSIÇÕES FARMACÉUTICAS QUE OS CONTÊM EM ASSOCIAÇÃO COM DIURÉTICOS E COMPOSTOS ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES

(57) *Resumo:*

**DESCRIÇÃO**  
**DA**  
**PATENTE DE INVENÇÃO**

**N.º 89.401**

**REQUERENTE:** E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY, norte-americana, com sede em Wilmington, Estado de Delaware, Estados Unidos da América,

**EPÍGRAFE:** "Processo para a preparação de novos derivados de imidazóis substituídos com acção bloqueadora do receptor da angiotensina II e de composições farmacêuticas que os contêm em associação com diuréticos e compostos anti-inflamatórios não esteroides"

**INVENTORES:** David John Carini,  
John Jonas Vytautas Duncia,  
Pancras Chor Bun Wong

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883.

U.S.A., em 07.11.88, sob o Nº 142,580, e em  
06.12.88, sob o Nº 279,194

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS DE IMIDAZÓIS SUBSTITUÍDOS COM ACÇÃO BLOQUEADORA DO RECEPTOR DE ANGIOTENSINA II E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM EM ASSOCIAÇÃO COM DIURÉTICOS ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES"

Antecedentes da invenção

Campo da Invenção

A presente invenção refere-se a novos imidazóis substituídos e processos para a sua preparação. A presente invenção também se refere a composições farmacêuticas que contêm novos imidazóis e a métodos farmacêuticos que os utilizam, isoladamente ou conjuntamente com outros fármacos, especialmente com fármacos diuréticos e anti-inflamatórios não esteróides (NSAID).

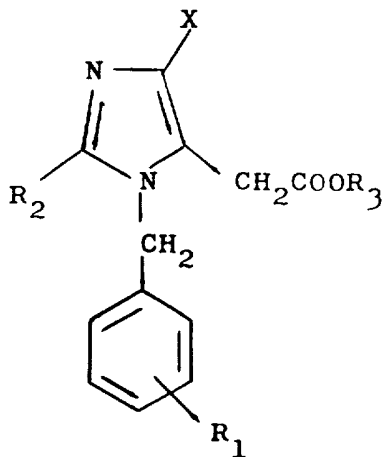
Os compostos da presente invenção inibem a acção da hormona angiotensiva II (A II) e são utilizáveis, portanto, no alívio da hipertensão produzida pela angiotensina. A enzima renina actua em uma  $\alpha_2$ -globulina do plasma sanguíneo, o angiotensinogénio para produzir angiotensina I que em seguida é convertida pela enzima de conversão da angiotensina em AII. Esta última substância constitui um agente vaso constritor poderoso que tem sido implicado como causador de tensão arterial

elevada em várias espécies de mamíferos, tais como o rato, o cão e o homem. Os compostos da presente invenção inibem a acção de AII nos seus receptores sobre células alvo e deste modo impedem o aumento de tensão arterial produzida pela interacção receptor/hormona.

Mediante a administração de um composto da presente invenção a espécies de mamíferos com hipertensão devida a AII, obtém-se a redução da tensão arterial. Os compostos desta invenção são também utilizáveis para o tratamento da insuficiência cardíaca congestiva.

A administração de um composto da presente invenção com um agente diurético tal como a furosemida ou a hidroclorotiazida, quer sob uma forma terapêutica associada em fases (primeiro ou diurético) ou sob a forma de uma mistura física, reforça efeito antihipertensor do composto. A administração dum composto da presente invenção com um fármaco anti-inflamatório não-esteróide (NSAID) pode impedir a insuficiência renal que algumas vezes resulta da administração de um NSAID.

K. Matsumura, et al., na patente de invenção norte-americana No. 4.207.324, publicada em 10 de Junho de 1980 descreve derivados do ácido 1,2-dissubstituído-4-halogenomidazol-5-acético de fórmula geral



na qual

$R_1$  representa um átomo de hidrogénio, um grupo nitro ou amino;

$R_2$  representa um grupo fenilo, furilo ou tienilo facultativamente substituído, tendo como substituinte(s) um átomo de halogéneo, um grupo alquilo inferior, alcoxi inferior, ou dialquil(inferior)amina;

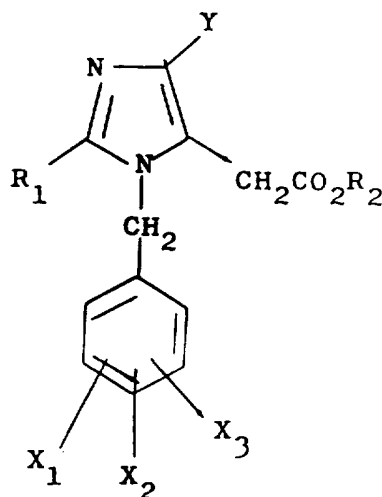
$R_3$  representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior; e

X representa um átomo de halogéneo; e

os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

Estes compostos têm acção diurética e hipotensora.

FARUKAWA, et al., na patente de invenção norte-americana No. 4.355.040, publicada em 19 de Outubro de 1982 descreve derivados do ácido imidazol-5-acético que são hipotensores e que têm a fórmula geral



na qual

$R_1$  representa um grupo alquilo inferior, ciclo-

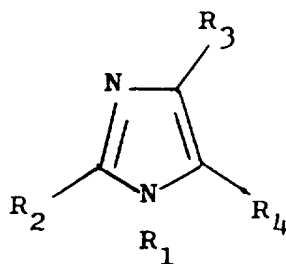
alquilo, ou fenilo facultativamente substituído;  
 $X_1$ ,  $X_2$  e  $X_3$  representam, cada um, um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um grupo nitro, amino, alquilo inferior, alcoxi inferior, benziloxi ou hidroxí:

$Y$  representa um átomo de halogéneo; e

$R_2$  representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior;

e os seus sais.

Farukawa, et al., na patente de invenção norte-americana No. 4.340.598, publicada em 20 de Julho de 1982, descreve derivados do imidazol, que são agentes hipotensores de fórmula geral



na qual

$R_1$  representa um grupo alquilo inferior ou fenil-alquilo  $C_{1-2}$ , facultativamente substituído tendo como substituinte(s) um átomo de halogéneo ou um grupo nitro;

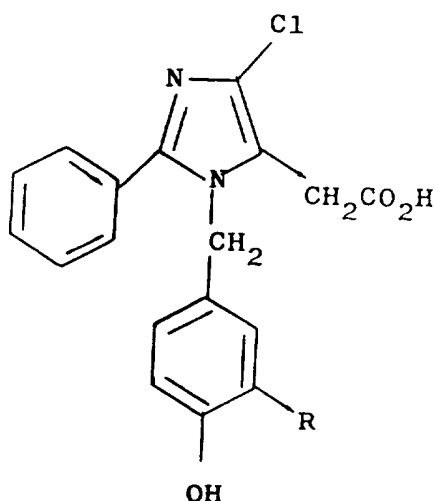
$R_2$  representa um grupo alquilo inferior, cicloalquilo ou fenilo, facultativamente substituído;

Um de  $R_3$  e  $R_4$  representa um grupo de fórmula geral  $-(CH_2)_nCOR_5$ , na qual  $R_5$  representa um grupo amina, alcoxi inferior ou hidroxilo e  $n$  repre

senta  $\emptyset$ , 1 ou 2 e o outro de  $R_3$  e  $R_4$  representa um átomo de hidrogénio ou de halogéneo; com a condição de  $R_1$  representar um grupo alquilo inferior ou fenitilo quando  $R_3$  representa um átomo de hidrogénio,  $n$  represente o número 1 e  $R_5$  representa um grupo alcóxido inferior ou hidroxilo;

e os seus sais.

Furukawa et al., no pedido de patente de invenção europeia No. 103.647, descreve derivados do ácido 4-cloro-2-fenilimidazol-5-acético, utilizáveis no tratamento de edemas e da hipertensão, de fórmula geral



na qual

$R$  representa um grupo alquilo inferior e os seus sais.

O metabolismo e distribuição do agente hipotensor, o ácido 4-cloro-1-(4-metoxi-3-metilbenzil)-2-fenil-imidazol-5-acético estão descritos por H. Torii in Takeda Kenkyushoho, 41, No. 3/4, 1982, 180-191.

Frazer et al., no pedido de patente de invenção europeia No. 125.033-A, descreve derivados de 1-fenil-(alquil)-2-(alquil)-tioimidazol que são agentes inibidores da dopamina- $\beta$ -hidroxilase e que são utilizáveis como agentes anti-hipertensores, diuréticos e cardiotônicos.

No pedido de patente de invenção europeia 146.228, depositado em 16 de Outubro de 1984 por S.S.L. Parhi descreve-se um processo para a preparação de 1-substituído-5-hidroxi-2-mercaptopimidazóis.

Algumas referências descrevem um 1-benzil-imidazóis, tais como, entre outras, a patente de invenção norte-americana No. 4.448.781, publicada em 15 de Maio de 1984, de Cross e Dickinson; a patente de invenção norte-americana No. 4.226.878, publicada em 7 de Outubro de 1980 de Ilzuka et al.; a patente de invenção norte-americana No. 3.772.315, publicada em 13 de Novembro de 1973, de Regel et al; a patente de invenção norte-americana No. 4.379.927, publicada em 12 de Abril de 1983, de Vorbruggen et al..

Pals et al., em Circulation Research, 29, 1971, 673 descreve uma introdução de um resto de sarcosina na posição 1 e alanina na posição 8 da hormona vasoconstritora endógena AII para a obtenção dum (octa)péptido que bloqueia os efeitos de AII sobre a tensão arterial de ratos desmedulados. Este análogo [ $\text{Sar}^1$ ,  $\text{Ala}^8$ ] de AII, inicialmente designado por "P-113" e subsequentemente por "Saralasin" descobriu-se ser um dos antagonistas competitivos mais potentes das acções de AII ainda que, tal como a maior parte dos designados por péptidos AII-antagonistas, também possui, ele próprio, acções ago-

nísticas.

A saralasina demonstrou-se ser um hipotensor nos mamíferos e nos seres humanos quando a hipertensão está dependente de AII circulante [Pals et al., Circulation Research, 29, 1971, 673; Streeten e Anderson, Handbook of Hypertension, Vol. 5, Chemical Pharmacology of Antihypertensive Drugs, A.E. Doyle (Editor), Elsevier Science Publishers B.V., p. 246 (1984)]. Contudo, devido ao seu carácter agonístico a saralasina geralmente provoca efeitos vasoconstritores quando a tensão não é mantida pela AII. Sendo um péptido, a saralasina exhibe efeitos farmacológicos que são de relativamente curta duração e que se manifestam somente após a administração parentérica, sendo as doses orais ineficazes. Ainda que as utilizações terapêuticas de bloqueadores péptidicos de AII, tal como a saralosina, sejam acentuadamente limitados devido à sua ineficácia por via oral, e curta duração de acção, a sua utilidade principal é como padrão farmacêutico. Alguns agentes não peptídicos anti-hipertensores conhecidos actuam por inibição de uma enzima, designada por enzima de conversão de angiotensina (ACE) que é responsável pela conversão de angiotensina I em angiotensina II. Estes agentes são portanto referidos como inibidores ACE ou inibidores da enzima de conversão (CEI's). O Captopril e enalapril são CEI's que estão comercializados. Com base em factos experimentais e clínicos, sabe-se que cerca de 40% dos doentes hipertensos não respondem ao tratamento com CEI's. Mas quando um diurético, tal como a ferosenida ou a hidroclorotiazida é administrada conjuntamente com um CEI, a tensão arterial da maior parte dos doentes hipertensos é de

facto normalizada. O tratamento com um diurético converte um estado não dependente da renina para o controlo da tensão arterial num estado dependente da renina. Ainda que os imidazois da presente invenção actuem por um mecanismo diferente, isto é, mediante bloqueio dos receptores de AII mais do que por inibição da enzima conversora da angiotensina, ambos estes mecanismos envolvem a interferência com a cascata renina/angiotensina.

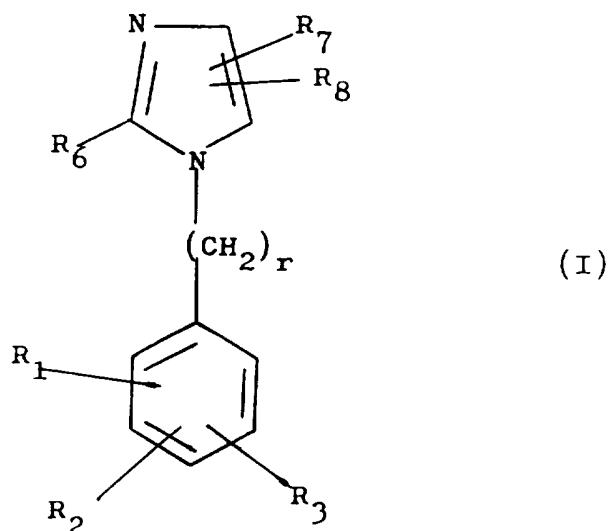
Uma associação do CEI, maleato de enalapril e o diurético hidroclorotiazida está comercializado sob a marca comercial Vaseretic<sup>®</sup> da Merck & Co. As publicações que descrevem a utilização de diuréticos conjuntamente com CEI's para tratar a hipertensão, quer primeiramente com diurético pela via de feses ou quer por uma associação física, incluem Keeton, T.K. e Campbell, W.B., Pharmacol. Rev., 31:81, 1981 e Weinberger, M.H., Medical Clinics N. America, 71: 979, 1987. Os agentes diuréticos também têm sido administrados em associação com salarasin para reforçar o efeito anti-hipertensor.

Fármacos anti-inflamatórios não esteróides têm sido assinalados por induzirem insuficiência renal em doentes com subperfusão renal ou com níveis plasmáticos elevados de AII. (Dunn, M. J., Hospital Practice, 19:99, 1984). A administração de um composto da presente invenção bloqueador de AII em associação com um NSAID (quer alternadamente, quer em associação física) pode impedir esta insuficiência renal. Tem-se demonstrado que a salarasin inibe o efeito vaso-constritor renal da indometacina e do meclofenamato nos cães (Sato et al.,

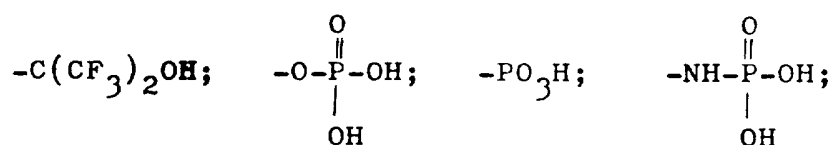
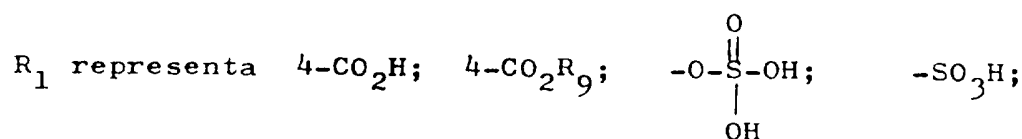
Circ. Res. 36/37 (Suppl. I):I-89, 1975; Blasingham et al., Am. J. Physiol 239:F360, 1980). O captopril CEI, demonstrou-se inverter o efeito vasoconstritor renal da indometacina nos cães com hemorragia não-hipotensora. (Wong et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 219:104, 1980).

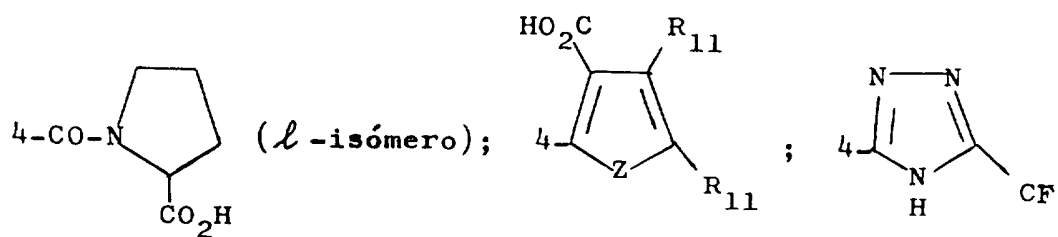
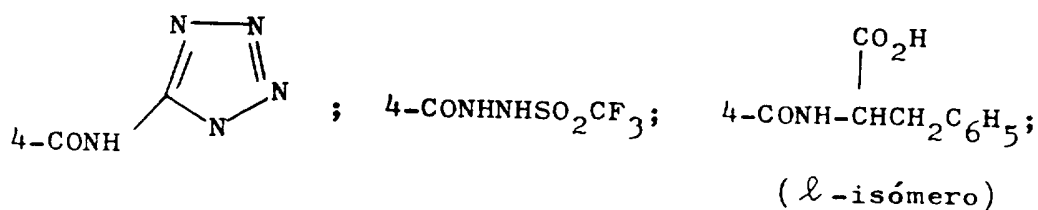
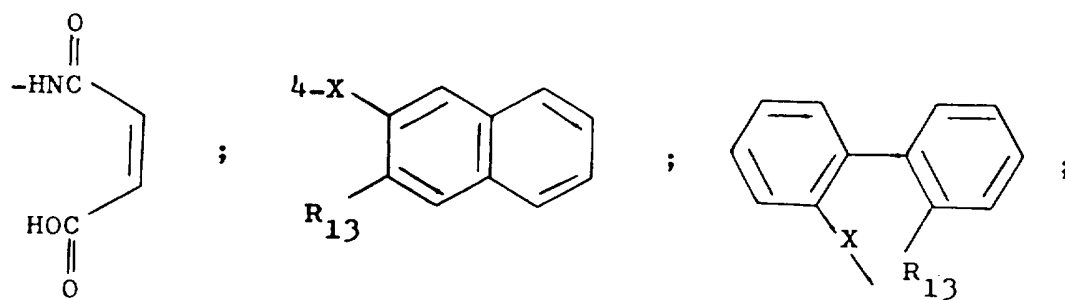
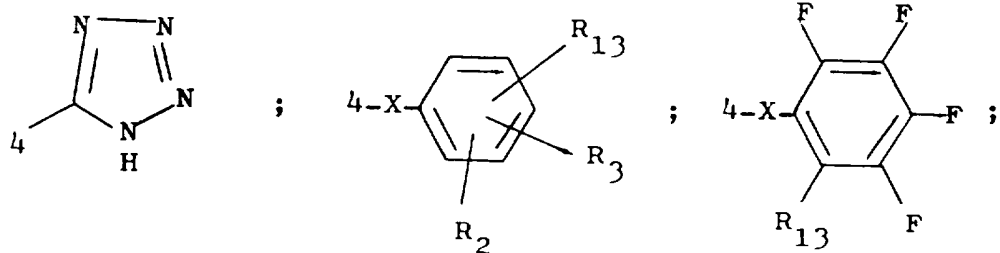
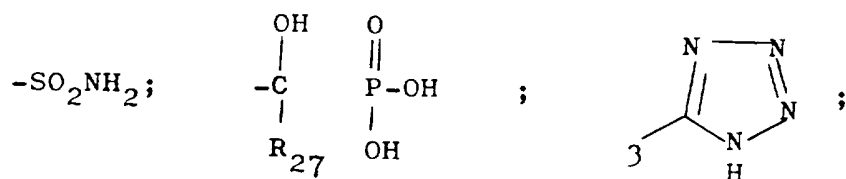
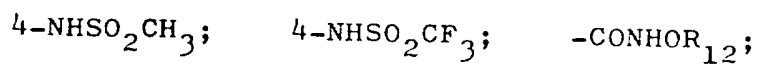
### Resumo da presente invenção

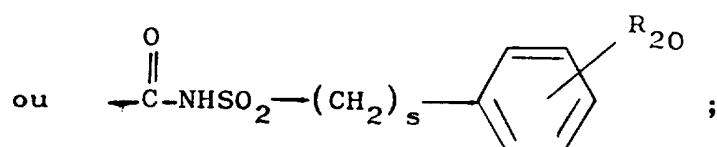
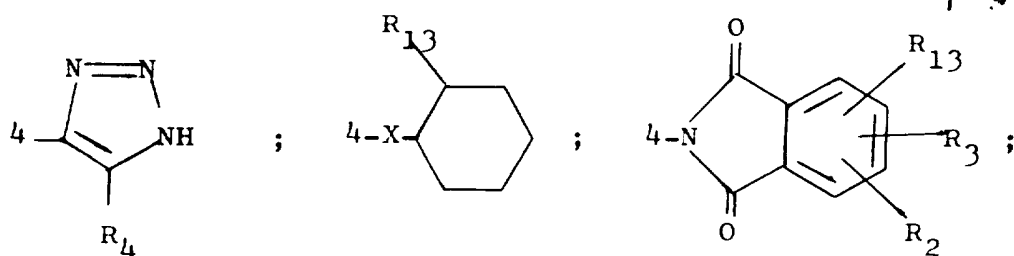
De acordo com a presente invenção proporcionam-se composições farmacêuticas que contêm um fármaco diurético ou um agente anti-inflamatório não esteróide, um veículo farmacêutico apropriado e um imidazol anti-hipertensor bloqueador da angiotensina II escolhido entre os compostos de fórmula geral I, na qual



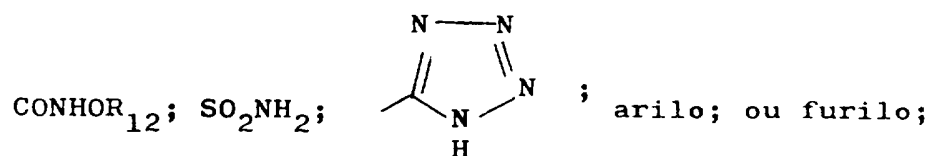
na qual







$R_2$  representa um átomo de hidrogénio, cloro, bromo, iodo ou flúor, um grupo nitro ou ciano, alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, aciloxi com 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono, carboxilo, ou de fórmula geral  $\text{CO}_2\text{H}$ ;  $\text{CO}_2\text{R}_9$ ; ou  $\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ ;  $\text{NHSO}_2\text{CF}_3$ ;



$R_3$  representa um átomo de hidrogénio, cloro, bromo, iodo ou flúor, um grupo alquilo com 1 a 4 átomos de carbono ou alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono;

$R_4$  representa um grupo ciano, nitro ou de fórmula geral  $\text{CO}_2\text{R}_{11}$ ;

$R_5$  representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo com 3 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo com 3 a 6 átomos de

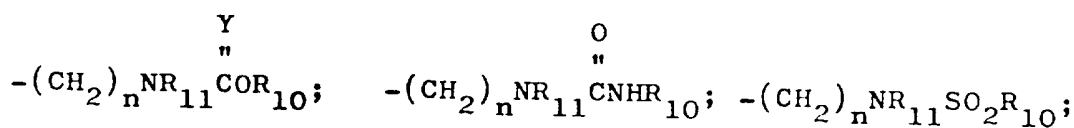
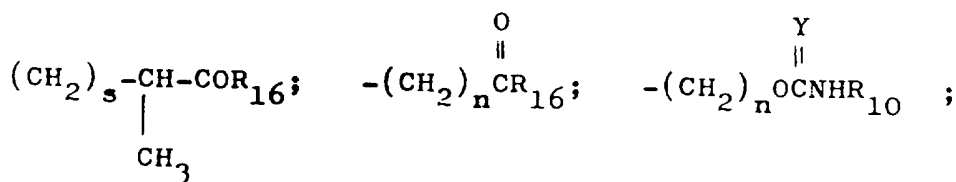
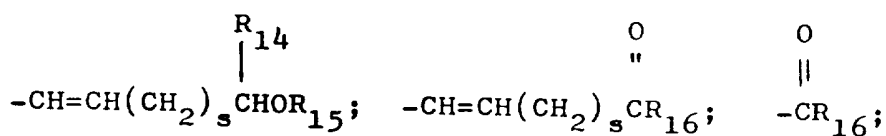
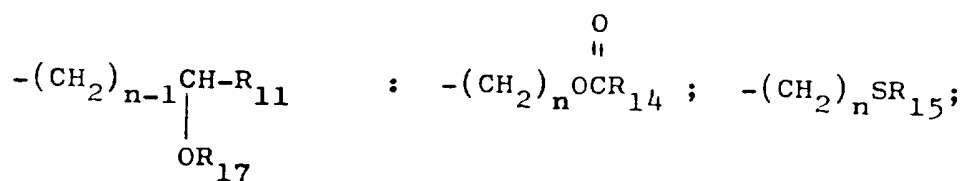
carbono, alcenilo ou alcinilo com 2 a 4 átomos de carbono;

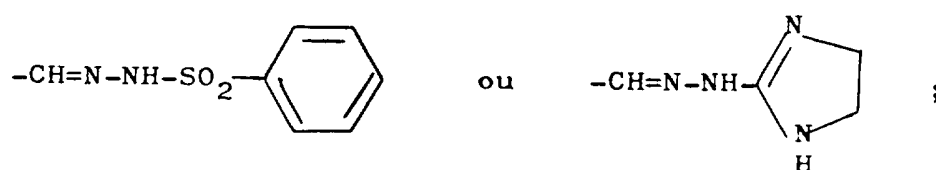
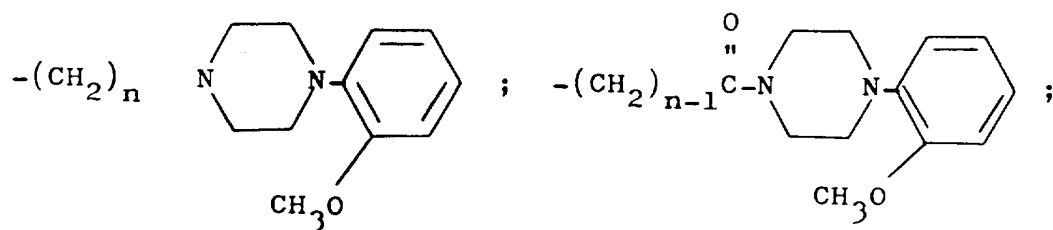
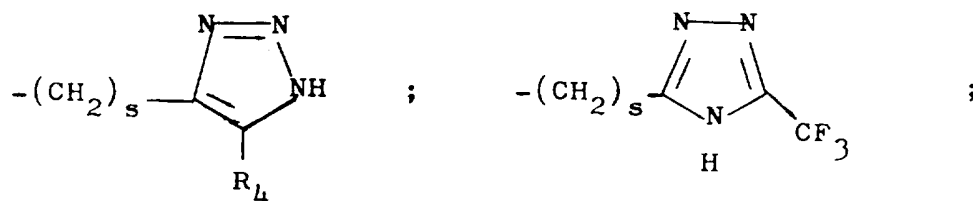
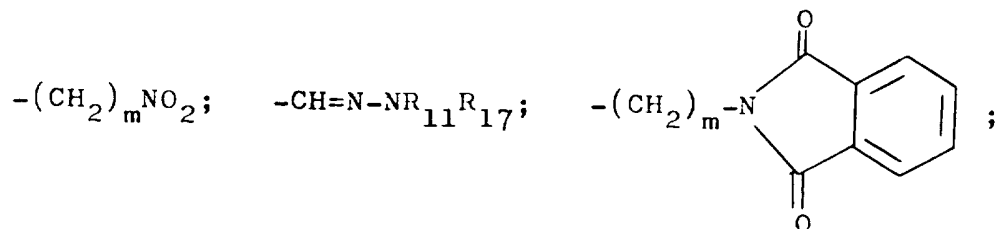
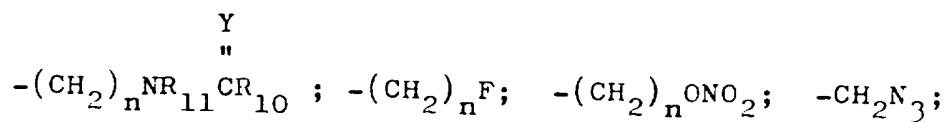
$R_6$  representa um grupo alquilo com 2 a 10 átomos de carbono, alcenilo ou alcinilo com 3 a 10 átomos de carbono ou estes mesmos grupos substituídos tendo como substituinte um átomo de flúor ou um grupo de fórmula geral  $CO_2R_{14}$ , cicloalquilo com 3 a 8 átomos de carbono, cicloalquil-alquilo com 4 a 10 átomos de carbono, cicloalquil-alcenilo ou cicloalquil-alcinilo com 5 a 10 átomos de carbono ou de fórmula geral  $(CH_2)_sZ(CH_2)_mR_5$  facultativamente substituído, tendo como substituintes um átomo de flúor ou um grupo de fórmula geral  $CO_2R_{14}$ ; benzilo comportando facultativamente no núcleo fenílico como substituinte um ou dois átomos de halogéneo, alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono, alquilo com 1 a 4 átomos de carbono ou nitro;

$R_7$  representa um átomo de hidrogénio, flúor, cloro, bromo ou iodo ou um grupo nitro ou de fórmula geral  $C_vF_{2v+1}$ , na qual  $v$  representa um número inteiro de 1 a 6, um grupo  $C_6F_5$ , ciano, de fórmula geral  $\begin{array}{c} O \\ || \\ -C-R_{16} \end{array}$ , alquilo de cadeia linear ou ramificada com 1 a 6 átomos de carbono, fenilo ou fenil-alquilo, em que o grupo alquilo tem 1 a 3 átomos de carbono; facultativamente substituído comportando um ou dois substituintes escolhidos entre átomos de flúor, cloro, bromo, grupos hidroxí, metoxi, trifluorometilo ou

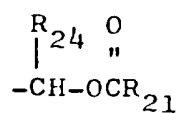
de fórmula geral COOR na qual R representa um átomo de hidrogénio, alquilo com 1 a 4 átomos de carbono ou fenilo;

R<sub>8</sub> representa um átomo de hidrogénio ou um grupo ciano, alquilo com 1 a 10 átomos de carbono, alcenilo com 3 a 10 átomos de carbono ou os mesmos grupos apresentando como substituinte um átomo de flúor; fenil alcenilo em que a fracção alifática tem 2 a 6 átomos de carbono, de fórmula geral  $-(CH_2)_m$ -imidazol-1-ilo, ou  $-(CH_2)_m$ -1,2,3-triazolilo comportando facultativamente 1 ou 2 substituintes escolhidos entre grupos CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> ou alquilo com 1 a 4 átomos de carbono ou de fórmula geral  $-(CH_2)_5$ -tetrazolilo,

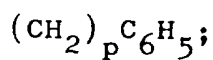




$R_9$  representa um grupo de fórmula geral



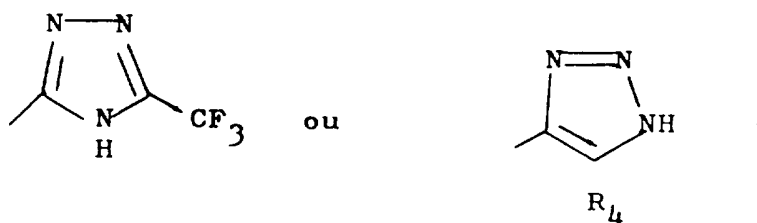
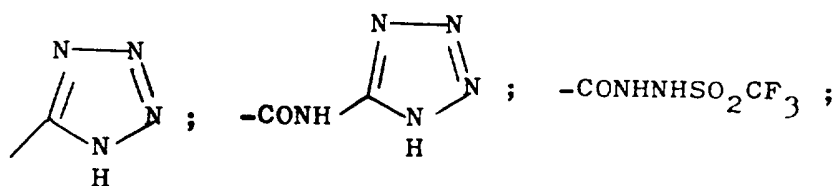
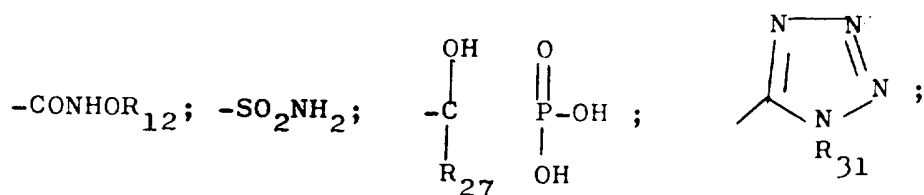
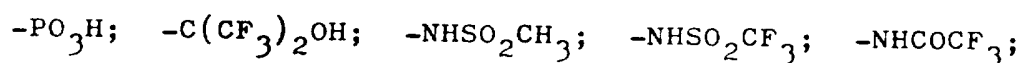
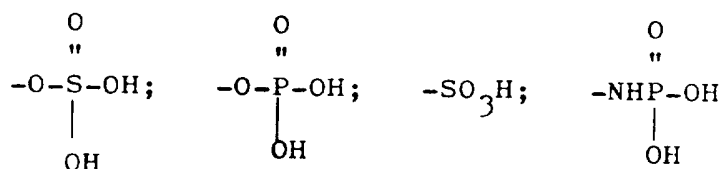
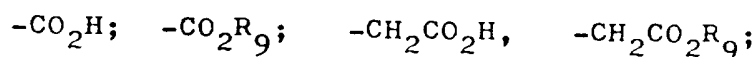
$R_{10}$  representa um grupo alquilo com 1 a 6 átomos de carbono ou perfluoroalquilo com 1 a 6 átomos de carbono, 1-adamantilo, 1-naftilo, 1-(1-naftil)-etilo ou de fórmula geral



$R_{11}$  representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo com 3 a 6 átomos de carbono, fenilo ou benzilo;

$R_{12}$  representa um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo ou benzilo;

$R_{13}$  representa um grupo de fórmula geral



$R_{14}$  representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo ou perfluoroalquilo com 1 a 8 átomos de

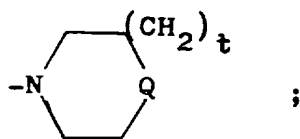
carbono, cicloalquilo com 3 a 6 átomos de carbono, fenilo ou benzilo;

$R_{15}$  representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo com 3 a 6 átomos de carbono, fenilo, benzilo, acilo com 1 a 11 átomos de carbono, ou fenacilo;

$R_{16}$  representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo com 3 a 6 átomos de carbono, ou um grupo de fórmula geral  $(CH_2)_p C_6H_5$ ,  $OR_{17}$ , ou  $NR_{18}R_{19}$ ;

$R_{17}$  representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo com 3 a 6 átomos de carbono, fenilo ou benzilo;

$R_{18}$  e  $R_{19}$  representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, fenilo, benzilo,  $\alpha$ -metilbenzilo ou, considerados conjuntamente com o átomo de azoto, formam um grupo da fórmula geral



na qual

Q representa um átomo de oxigénio ou um grupo metileno ou um grupo de fórmula geral  $NR_{20}$

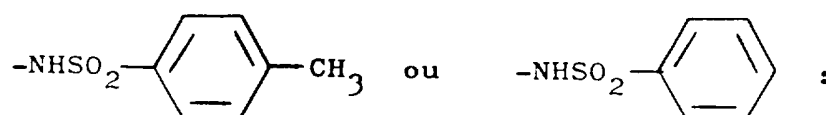
$R_{20}$  representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo com 1 a 4 átomos de carbono ou fenilo;

$R_{21}$  representa um grupo alquilo com 1 a 6 átomos de carbono ou um grupo de fórmula geral  $-NR_{22}R_{23}$ , ou  $-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$  ;

$R_{22}$  e  $R_{23}$  representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo com 1 a 6 átomos de carbono ou benzilo ou, considerados conjuntamente, representam um grupo de fórmula geral  $(\text{CH}_2)_u$  na qual  $u$  representa um número inteiro de 3 a 6;

$R_{24}$  representa um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo ou fenilo;

$R_{25}$  representa um grupo de fórmula geral



$R_{26}$  representa um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, benzilo ou alilo;

$R_{27}$  e  $R_{28}$  representam cada um, independentemente, um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo com 1 a 5 átomos de carbono ou fenilo;

$R_{29}$  e  $R_{30}$  representam, cada um, independentemente, um grupo alquilo com 1 a 4 átomos de carbono ou, considerados em conjunto, representam um grupo de fórmula geral  $-(\text{CH}_2)_q-$ ;

- $R_{31}$  representa um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo com 1 a 4 átomos de carbono,  $CH_2CH=CH_2$  ou um grupo de fórmula geral  $-CH_2C_6H_4R_{32}$ ;
- $R_{32}$  representa um átomo de hidrogénio, um grupo nitro amina, hidroxí ou metoxi;
- X representa uma ligação simples carbono-carbono um átomo de oxigénio ou enxofre ou um grupo  $-CO-$ ,  $-CH_2-$  ou um grupo de fórmula geral
- $$\begin{array}{ccccccc} -NH-, & \begin{array}{c} -N- \\ | \\ R_{26} \end{array}, & \begin{array}{c} -CON- \\ | \\ R_{23} \end{array}, & \begin{array}{c} -NCO- \\ | \\ R_{23} \end{array}, & -OCH_2-, & -CH_2O-, \\ & & & & & \end{array}$$
- $$\begin{array}{ccccccc} -SCH_2-, & -CH_2S-, & -NHC(R_{27})(R_{28}), & -NR_{23}SO_2-, \\ -SO_2NR_{23}-, & -C(R_{27})(R_{28})NH-, & -CH=CH-, & -CF=CF-, \\ -CH=CF-, & -CF=CH-, & -CH_2CH_2-, & -CF_2CF_2-, & & \end{array}$$
- $$\begin{array}{ccccccc} \begin{array}{c} OR_{14} \\ | \\ -CH- \end{array}, & \begin{array}{c} OCOR_{17} \\ | \\ -CH- \end{array}, & \begin{array}{c} NR_{25} \\ " \\ -C- \end{array}, & \text{ou} & \begin{array}{c} R_{29}O \quad OR_{30} \\ \diagdown \quad / \\ -C- \end{array}; \end{array}$$

em que

- Y representa um átomo de oxigénio ou enxofre;
- Z representa um átomo de oxigénio ou enxofre ou um grupo de fórmula geral  $NR_{11}$
- m representa um número inteiro de 1 a 5;
- n representa um número inteiro de 1 a 10;
- p representa um número inteiro de zero a 3;
- q representa um número inteiro de 2 a 3;

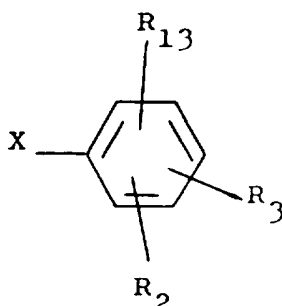
r representa um número inteiro de zero a 2;

s representa um número inteiro de zero a 5;

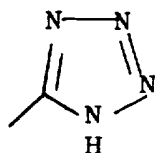
t representa um número inteiro de zero a 1;

e dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico com a condição de:

- (1) o grupo representado por  $R_1$  não estar em posição orto;
- (2) quando  $R_1$  representar um grupo de fórmula geral

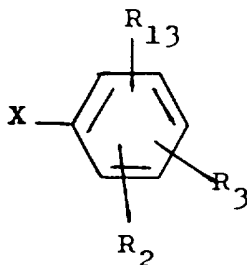


X representar uma ligação simples e  $R_{13}$  representar um grupo de fórmula  $CO_2H$  ou



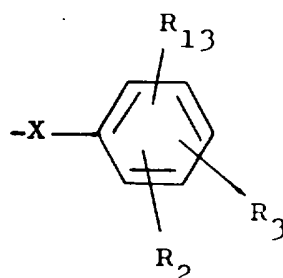
então  $R_{13}$  tem que estar em posição orto ou meta; ou quando  $R_1$  e X têm os significados citados antes e  $R_{13}$  representa um grupo de fórmula  $NHSO_2CF_3$  ou  $NHSO_2CH_3$ , o grupo representado pelo símbolo  $R_{13}$  tem que estar em posição orto;

- (3) quando  $R_1$  representa um grupo de fórmula geral



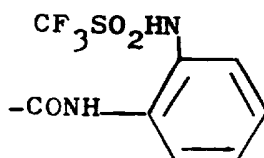
e X não representa uma ligação simples, então  $R_{13}$  deve estar em posição orto com a exceção de quando X representa um grupo de fórmula geral  $NR_{23}CO$  e  $R_{13}$  representa um grupo  $NHSO_2CF_3$  ou  $NHSO_2CH_3$ , então  $R_{13}$  deve estar na posição orto ou meta;

- (4) quando  $R_1$  representar um grupo 4-CO<sub>2</sub>H ou um seu sal,  $R_6$  não pode representar um grupo S-alquilo;
- (5) quando  $R_1$  representa um grupo 4-CO<sub>2</sub>H ou um seu sal o substituinte em posição 4 do núcleo imidazólico não pode ser um grupo de fórmula CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>OCOCH<sub>3</sub>, ou CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H;
- (6) quando  $R_1$  representar um grupo de fórmula geral



X representar um grupo -OCH<sub>2</sub>-,  $R_{13}$  representar um grupo 2-CO<sub>2</sub>H, e  $R_7$  representar um átomo de hidrogénio, então  $R_6$  não pode representar um grupo de fórmula C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>S;.

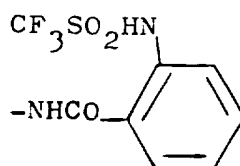
- (7) quando  $R_1$  representar um grupo de fórmula geral



e  $R_6$  representar um grupo n-hexilo então  $R_7$  e  $R_8$  não podem representar ambos um átomo de hidro

gênio;

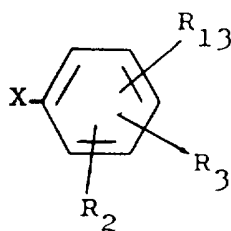
(8) quando  $R_1$  representar um grupo de fórmula geral



$R_6$  não pode representar um grupo metoxi-benzilo.

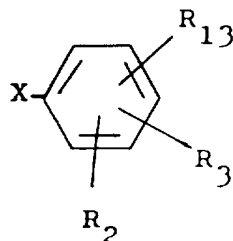
(9) o grupo representado por  $R_6$  não é um grupo de fórmula  $\text{-CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  ou  $\text{CH}_2\text{OH}$ ;  
 $\text{F}$

(10) quando  $r$  representa  $\emptyset$ ,  $R_1$  representa um grupo de fórmula geral



X representa um grupo  $\text{-NH-C(=O)-}$ ,  $R_{13}$  representa um grupo de fórmula  $2\text{-NHSO}_2\text{CF}_3$  e  $R_6$  representa um grupo n-propilo, então  $R_7$  e  $R_8$  não representam um grupo  $\text{-CO}_2\text{CH}_3$ ;

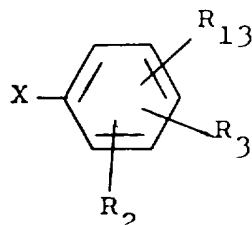
(11) quando  $r$  representa  $\emptyset$ ,  $R_1$  representa um grupo de fórmula geral



X representa um grupo de fórmula  $\text{NH-C(=O)-}$ ,  $R_{13}$  representa  $2\text{-COOH}$ , e  $R_6$  representa um grupo

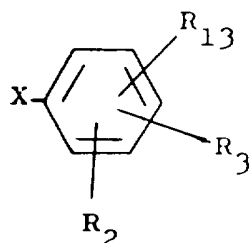
n-propilo, então  $R_7$  e  $R_8$  não representam  $-CO_2CH_3$ ;

- (12) quando r representa o número 1,  $R_1$  representa o grupo de fórmula geral



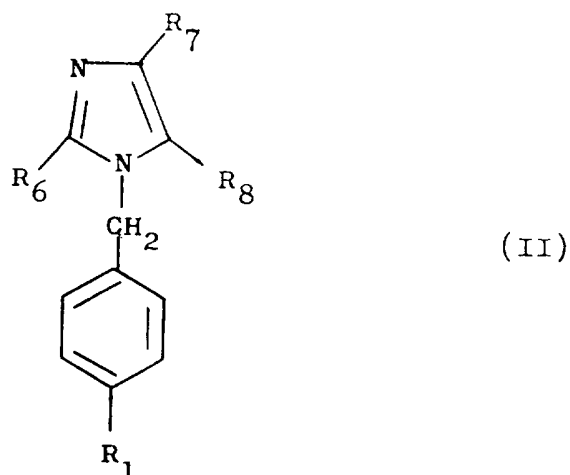
X representa uma ligação simples,  $R_7$  representa um átomo de cloro e  $R_8$  representa um grupo  $-CHO$ , então  $R_{13}$  não representa 3-(tetrazol-5-ilo);

- (13) quando r representa o número 1,  $R_1$  representa um grupo de fórmula geral



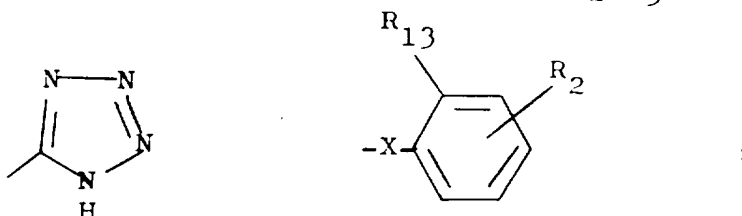
X representa uma ligação simples,  $R_7$  representa um átomo de cloro e  $R_8$  representa um grupo  $-CHO$ , então  $R_{13}$  não representa um grupo 4-(tetrazol-5-ilo).

Composições preferidas da presente invenção, são aquelas que contêm um composto de fórmula geral I com a fórmula geral

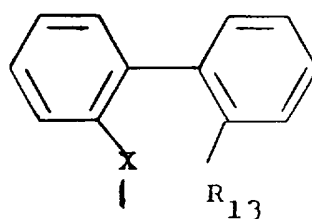


na qual

$R_1$  representa um grupo  $-CO_2H$ ;  $-NHSO_2CF_3$ ;

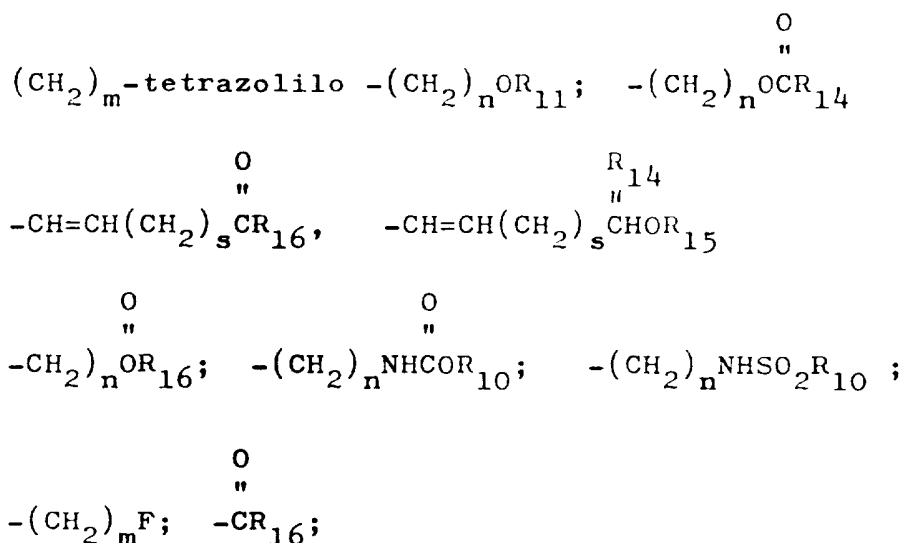


ou

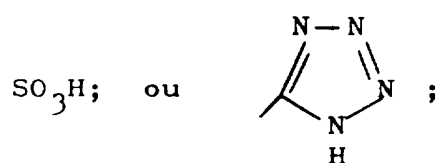


$R_6$  representa um grupo alquilo com 3 a 6 átomos de carbono, alcenilo com 3 a 10 átomos de carbono, alcinilo com 3 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo com 3 a 8 átomos de carbono, benzilo comportando no núcleo fenílico um a dois substituintes escolhidos entre átomos de halogéneo ou grupos alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono, alquilo com 1 a 4 átomos de carbono e nitro;

$R_8$  representa um grupo fenilalcenilo em que o grupo alifático comporta de 2 a 4 átomos de carbono, de fórmula geral  $-(CH_2)_m$ -imidazol-1-ilo,  $-(CH_2)_m$ -1,2,3-triazolilo comportando facultativamente como substituinte(s) um ou dois grupos escolhidos entre um grupo carboximetilo ou alquilo com 1 a 4 átomos de carbono ou um grupo de fórmula geral

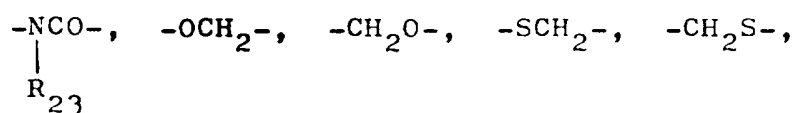


$R_{13}$  representa um grupo  $-CO_2H$ ,  $-CO_2R_9$ ,  $NHSO_2CF_3$ ;



$R_{16}$  representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo com 1 a 5 átomos de carbono ou um grupo de fórmula geral  $OR_{17}$  ou  $NR_{18}R_{19}$ ;

X representa uma ligação dupla ou um grupo  $-CO-$  ou um grupo de fórmula geral  $-CON-$ ,  $-CH_2CH_2-$



$-\text{NHCH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{NH}-$  ou  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ; e

dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

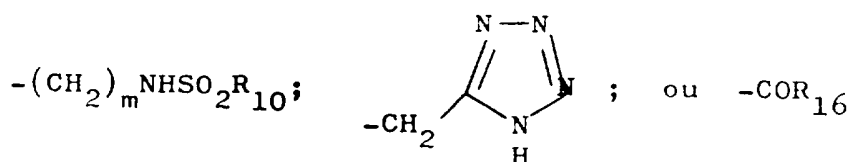
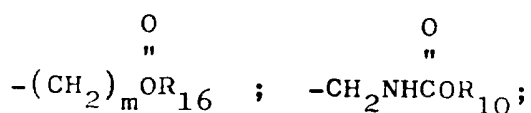
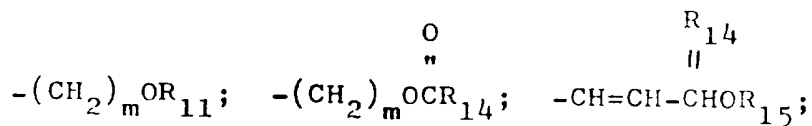
As composições mais preferidas são as que contêm um composto abrangido pela fórmula geral II, na qual

$R_2$  representa um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, um átomo de halogéneo ou um grupo alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono;

$R_6$  representa um grupo alquilo, alcenilo ou alcinilo com 3 a 7 átomos de carbono;

$R_7$  representa um átomo de hidrogénio, flúor, cloro, bromo ou um grupo de fórmula geral  $\text{C}_v\text{F}_{2v+1}$ , na qual  $v$  representa um número inteiro de 1 a 3 ou um grupo de fórmula geral  $-\text{CR}_{16}$ ;

$R_8$  representa um grupo de fórmula geral

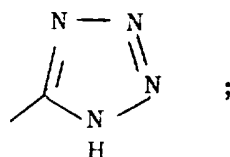


$R_{10}$  representa um grupo trifluorometilo, ou alquilo com 1 a 6 átomos de carbono ou fenilo;

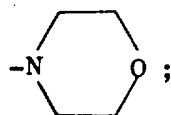
$R_{11}$  representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo com 1 a 4 átomos de carbono;

$R_{13}$  representa um grupo carboxi ou  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$ ;  $\text{NHSO}_2\text{CF}_3$

ou



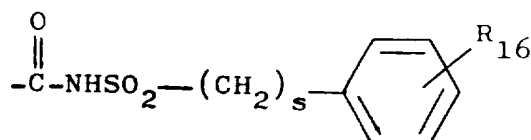
- $R_{14}$  representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo com 1 a 4 átomos de carbono;
- $R_{15}$  representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo com 1 a 4 átomos de carbono ou acilo com 1 a 4 átomos de carbono;
- $R_{16}$  representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo com 1 a 5 átomos de carbono ou um grupo de fórmula geral  $OR_{17}$  ou um grupo



X representa uma ligação simples, um átomo de oxigénio, um grupo  $-CO-$ ;  $-NHCO-$  ou  $OCH_2-$ ; e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

Muitos dos compostos imidazólicos de fórmula geral I, referidos antes, são descritos por Carini e Duncia no pedido de patente de invenção europeia No. 87109919.8, publicado em 20 de Janeiro de 1988. Este pedido de patente de invenção não descreve certos compostos imidazólicos de fórmula geral I e estes compostos novos constituem um aspecto da presente invenção. Os novos compostos da presente invenção são compostos de fórmula geral I citada antes, na qual pelo menos, um de entre  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_7$  e  $R_8$  é escolhido entre os seguintes:

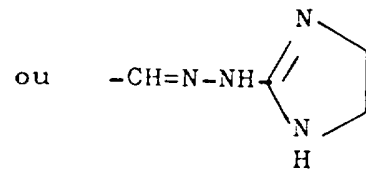
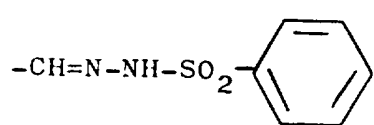
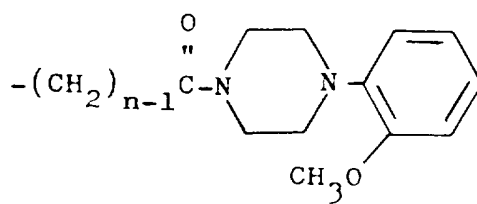
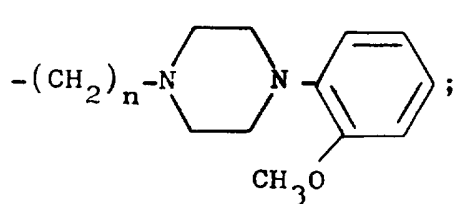
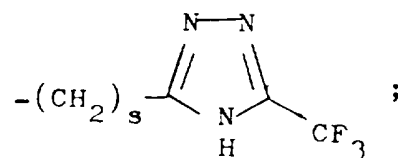
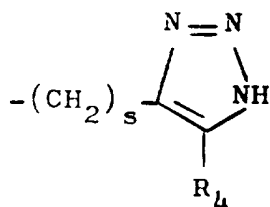
$R_1$  representa um grupo de fórmula geral



$R_2$  representa um grupo ciano;

$R_7$  representa um grupo de fórmula geral  $C_vF_{2v+1}$ , na qual  $v$  representa um número inteiro de 2 a 6;  $C_6F_5$ ; um grupo de fórmula geral  $\overset{O}{\parallel}C-R_{16}$ ; ou fenilo ou fenilalquilo, em que o grupo alquilo tem de 1 a 3 átomos de carbono e o grupo fenilo ou fenilalquilo comporta facultativamente um ou dois substituintes escolhidos entre átomos de flúor cloro ou grupos hidroxí, metoxi, ou grupo de fórmula geral COOR na qual R representa um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, ou fenilo;

$R_8$  representa um grupo tetrazolilo, ou um grupo de fórmula geral  $-(CH_2)_{n-1}CHR_{11}OR_{17}$  na qual  $R_{11}$  não representa um átomo de hidrogénio ou um grupo de fórmula geral  $-CH=N-NR_{11}R_{17}$ ;



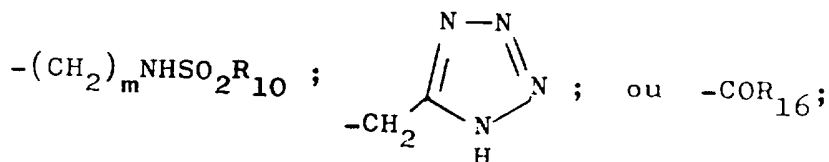
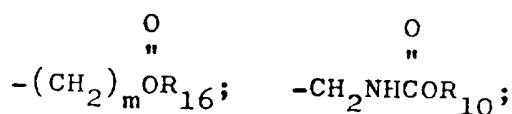
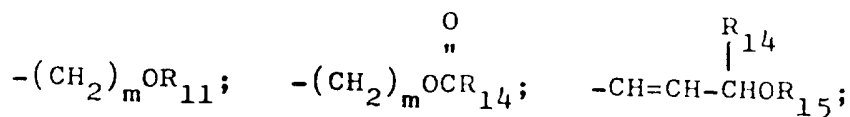
e em que os grupos representados pelos outros símbolos R têm o significado definido antes para a fórmula geral I.

Os compostos imidazólicos novos preferidos da presente invenção são compostos de fórmula geral II, citados antes, na qual pelo menos um dos símbolos  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_7$  e  $R_8$  representam grupos escolhidos na lista fornecida antes. São compostos mais preferidos de fórmula geral I, aqueles em que  $R_2$  representa um átomo de hidrogénio ou halogéneo, um grupo alquilo com 1 a 4 átomos de carbono ou alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono;

$R_6$  representa um grupo alquilo, alcenilo ou alcinilo com 3 a 7 átomos de carbono;

$R_7$  representa um grupo de fórmula geral  $C_vF_{2v+1}$ , na qual v representa um número de 2 ou 3 ou um grupo de fórmula geral  $-\overset{O}{\underset{||}{C}}R_{16}$  ;

$R_8$  representa um grupo de fórmula geral

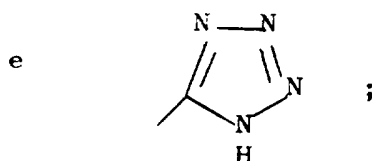


$R_{10}$  representa um grupo trifluorometilo, alquilo com 1 a 6 átomos de carbono ou fenilo;

$R_{11}$  representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo com 1 a 4 átomos de carbono;

R<sub>13</sub> representa um grupo

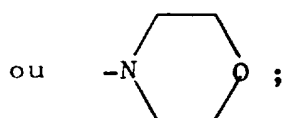
CO<sub>2</sub>H; CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>; NHSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>



R<sub>14</sub> representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo com 1 a 4 átomos de carbono;

R<sub>15</sub> representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo com 1 a 4 átomos de carbono ou acilo com 1 a 4 átomos de carbono;

R<sub>16</sub> representa um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo com 1 a 5 átomos de carbono, um grupo de fórmula geral OR<sub>17</sub>;



m representa um número inteiro de 1 a 5;

X representa uma ligação simples, um átomo de oxigénio; ou um grupo -CO-; -NHCO-; ou OCH<sub>2</sub>-;

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

Novos compostos mais preferidos devido à sua actividade como agentes anti-hipertensores são os compostos seguintes:

- . 2-Propil-4-pentafluoroetil-1-/(2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metil-7-5-(hidroximetil)imidazol.
- . Ácido 2-propil-1-/(2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metil-7imidazol-4,5-dicarboxílico.
- . Ácido 2-propil-4-pentafluoroetil-1-/(2'-tetrazol-

-5-il)bifenil-4-il)metil<sub>7</sub>imidazolo-5-carboxílico.

. 2-Propil-4-pentafluoroetil-<sub>7</sub>-(2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metil<sub>7</sub>imidazolo-5-carboxaldeído e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

Notar que em todo o texto quando se menciona um grupo alquilo como substituinte, considera-se o grupo alquilo de estrutura normal, salvo indicação em contrário, isto é, butilo, significa n-butilo.

Sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico incluem tanto os sais orgânicos como os sais inorgânicos de metais; uma lista destes sais é mencionada no Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª edição, p.p. 1418, (1985). É bem conhecido dos especialistas nesta matéria que o sal apropriado é escolhido com base nas suas estabilidade física e química, fluidez, hidrosopia e solubilidade. Os sais preferidos da presente invenção, devido às razões citadas antes, incluem os sais de potássio, sódio, cálcio e sais de amônio.

Também, no âmbito da presente invenção são abrangidas as composições farmacêuticas que incluem um veículo farmacêutico apropriado e um novo composto de fórmula geral I métodos para a utilização destes novos compostos de fórmula geral I, no tratamento de insuficiência cardíaca congestiva e de hipertensão.

As composições farmacêuticas podem facultativamente conter um ou mais outros agentes terapêuticos, tais como um fármaco diurético ou anti-inflamatório não esteróide. Também é abrangido pelo âmbito da presente invenção, o método para impedir a insuficiência renal que resulta da administra-

ção de um fármaco anti-inflamatório não esteróide (NSAID) o qual consiste na administração de um novo composto de fórmula geral I separadamente ou sob a forma de uma associação física com o NSAID. Os compostos da presente invenção, também podem ser utilizados como agentes de diagnóstico para teste do sistema rinina-angiotensina.

Deve notar-se que na fórmula geral de estrutura citada antes, quando um radical pode constituir um substituinte em mais que um dos radicais definidos anteriormente, este primeiro radical deve ser escolhido independentemente em cada radical anteriormente definido. Por exemplo,  $R_1$ ,  $R_2$ , e  $R_3$  podem representar cada um, um grupo de fórmula geral CONHOR<sub>12</sub>,  $R_{12}$  não necessita de ser o mesmo substituinte em cada grupo representado por  $R_1$ ,  $R_2$  e  $R_3$  mas pode ser escolhido independentemente para cada um destes.

### Síntese

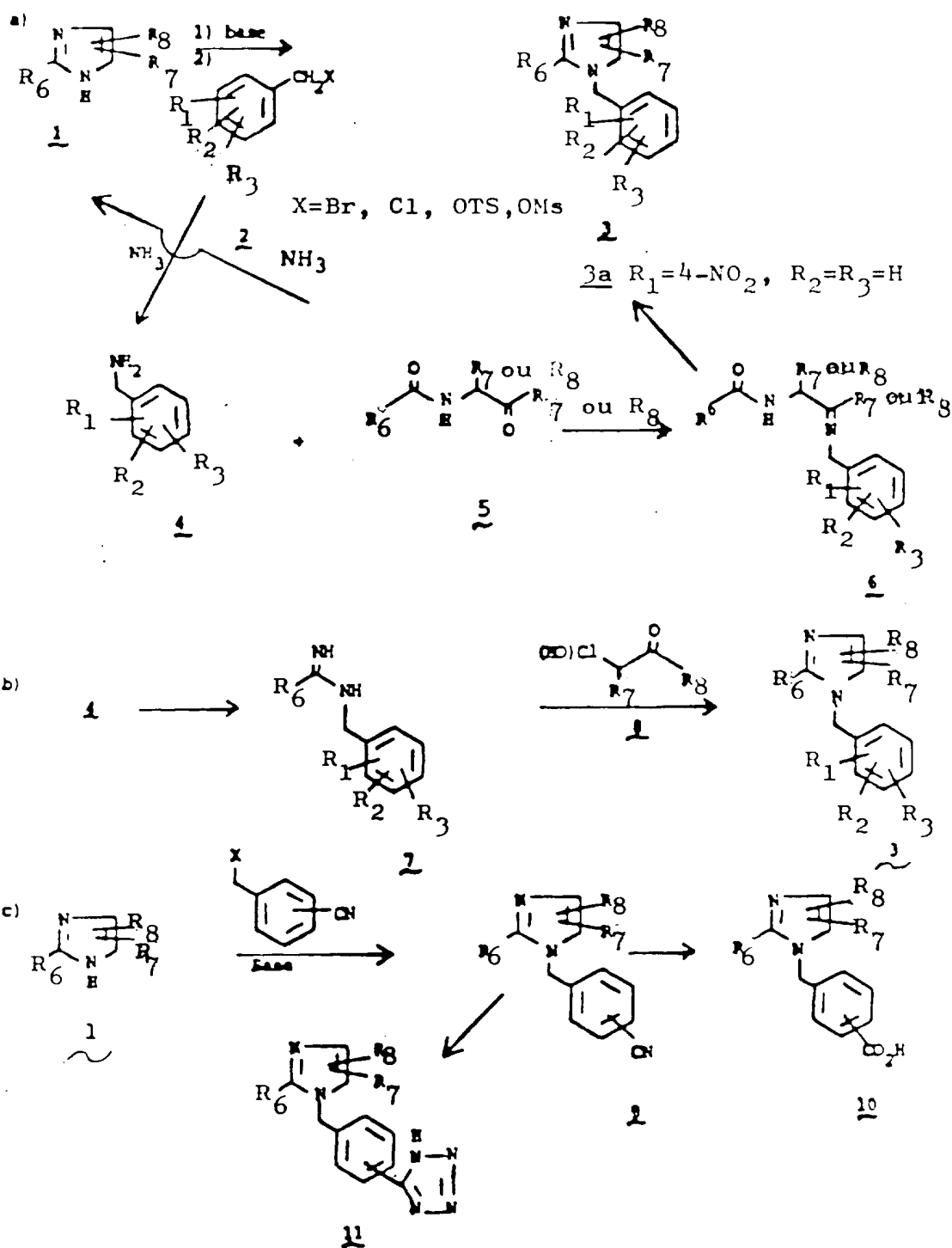
Os compostos de fórmula geral I podem ser preparados utilizando-se reacções e técnicas descritas nesta secção.

As reacções são realizadas no seio de um dissolvente apropriado aos reagentes e produtos utilizados e adequados para a transformação que se deseja efectuar. Deve entender-se que os grupos funcionais presentes no núcleo imidazólico e noutras fracções da molécula, devem ser consistentes com as transformações químicas propostas. Este facto necessita frequentemente da avaliação em ordem às fases de síntese, grupos de protecção necessários, condições de desprotecção e activação de uma posição benzílica de modo a permitir a li-

gação ao átomo de azoto no núcleo imidazólico. Na secção seguinte, nem todos os compostos de fórmula geral I que são abrangidos numa dada classe podem ser necessariamente preparados por todos os métodos descritos para esta classe. Os substituintes nos compostos iniciais podem ser incompatíveis com algumas das condições da reacção requeridas em alguns dos métodos descritos. Estas restrições aos substituintes que são compatíveis com as condições de reacção devem ser facilmente apreendidas pelos especialistas nesta matéria e métodos alternativos descritos, podem ser utilizados.

Esquema 1

4.



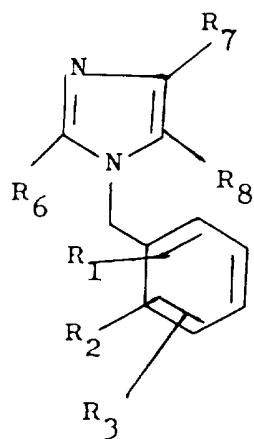
De um modo geral, os compostos de fórmula (3) podem ser preparados por alquilação directa do imidazol (1) preparado como descrito na patente de invenção norte-americana No. 4.355.040 e referências citadas a esse respeito, com um halogeneto de benzilo protegido por um modo adequado, tosilato ou mesilato (2) na presença de uma base, como se representa no esquema a).

De preferência, o sal metálico de imidazolido é preparado mediante reacção do imidazol (1) com um agente de fixação de protões, tal como MH, em que M representa um átomo de lítio, sódio ou potássio, no seio de um dissolvente tal como a dimetilformamida (DNF) ou mediante reacção com alcóxido metálico de fórmula geral MOR, na qual R representa um grupo metilo, etilo, t-butilo, ou semelhante ao seio de um dissolvente alcoólico, tal como etanol ou t-butanol ou no seio de um dissolvente aprótico bipolar, tal como dimetilformamida. O sal de imidazol foi dissolvido num dissolvente aprótico inerte, tal como dimetilformamida e tratado com um agente de alquilação apropriado (2).

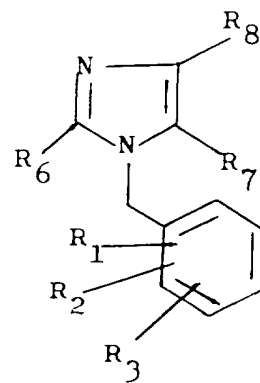
Alternativamente, o imidazol (1) pode ser alquilado com um halogeneto de alquilo (2 em que X representa um átomo de bromo ou cloro) na presença de uma base, tal como o carbonato de sódio, carbonato de potássio, trietilamina ou piridina. A reacção realiza-se no seio de um dissolvente inerte tal como dimetilformamida ou dimetilsulfóxido, à temperatura de 20°C ou até à temperatura de refluxo do dissolvente, durante 1 a 10 horas. Por exemplo, o composto intermédio 4-nitrobenzílico (3a, em que R<sub>1</sub> representa um grupo

4-NO<sub>2</sub>, R<sub>2</sub> e R<sub>3</sub> representam cada um um átomo de hidrogénio pode ser obtido mediante alquilação directa do imidazol (1) com um halogeneto de 4-nitrobenzilo, tosilato ou mesilato na presença de uma base.

Se os grupos apresentados por R<sub>7</sub> e R<sub>8</sub> são diferentes, obtêm-se as misturas dos dois produtos de alquilação regioisómeros (3b e 3c) em que R<sub>7</sub> e R<sub>8</sub> são interconvertidos. Quando R<sub>8</sub> representa um grupo CHO a alquilação efectua-se de tal modo que o grupo benzilo se liga de preferência ao átomo de azoto adjacente. Estes isómeros possuem propriedades físicas e biológicas diferentes e podem, normalmente, ser separados e isolados por meio de técnicas de separação convencionais, tais como a cromatografia e/ou cristalização.



3b



3c

3d: R<sub>6</sub> = n-Bu, R<sub>7</sub> = Cl

3e: R<sub>6</sub> = n-Bu,  
R<sub>7</sub> = Cl  
R<sub>8</sub> = CH<sub>2</sub>OH



W. Steglich, Liebigs Ann. Chem., 1916 (1978).

A acilamino-cetona (5) é obtida facilmente a partir de aminoácidos via reacção de Dakin-West, H. D. Dakin, R. West, J. Biol. Chem., 78, 95 e 745 (1928), e várias suas modificações. W. Steglich, G. Höfle, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 8, 1969, 981; G Hö fle, W. Steglich, H. Vorbrüggen, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 17, 1978, 569; W. Steglich, G. Höfle, Ber., 102, 1969, 883, ou por redução selectiva de cianetos de acilo, A. Pfaltz, S. Anwar, Tet. Lett. 2977 (1984), ou a partir de  $\alpha$ -halogeno-,  $\alpha$ -tosil- ou  $\alpha$ -mesil-cetonas via reacções de substituição apropriadas que os especialistas nesta matéria facilmente percebem.

As benzilaminas funcionalizadas (4) podem ser preparadas a partir do halogeneto, tosilato ou mesilato de benzilo correspondentes (2) por meio do deslocamento com um nucleófilo azotado, processo este familiar aos técnicos. Este deslocamento pode ser conseguido utilizando-se uma azida iónica, amónia ou um anião de ftalimida, etc., no seio de um dissolvente neutro, tal como a dimetilformamida ou o dimetilsulfóxido, etc. sob condições de transferência de fase.

O halogeneto de benzilo (2) pode ser preparado a partir de diversos métodos de halogenação benzílica conhecidos pelos técnicos, p. ex., bromação benzílica de derivados de tolueno com N-bromo-succinimida no seio de um dissolvente inerte, tal como o tetracloreto de carbono, na presença de um iniciador de radical como o peróxido de benzoílo, a temperaturas até às das condições de refluxo.

Podem ser preparados diversos derivados de tolueno por simples reacções de substituição electrofílica sobre um núcleo aromático. Estes incluem a nitração, sulfonação, forforilação, alquilação de Friedel-Crafts, acilação de Friedel-Crafts, halogenação e outras reacções semelhantes conhecidos dos técnicos, G.A. Olah, Friedel-Crafts and Related Reactions, Vol. 1-5, Interscience, New York, 1965.

Outra forma de funcionalizar sinteticamente os halogenetos de benzilo é por meio de clorometilação do precursor aromático correspondente. Assim, o núcleo benzénico substituído por modo apropriado, pode ser clorometilado com formaldeído ou com o ácido clorídrico (HCl), por exemplo, com ou sem um dissolvente inerte, tal como o clorofórmio, tetracloreto de carbono, éter de petróleo leve ou ácido acético. Também se pode adicionar como catalisador um ácido de Lewis, tal como o cloreto de zinco ( $ZnCl_2$ ) ou um ácido mineral, tal como o ácido fosfórico ou um agente de condensação, R.C. Fuson, C.H. McKeever, Org. Reactions, 1, 1942, 63.

Alternativamente, também se podem preparar N-benzilimidazóis (3) como se mostra no esquema b) mediante a formação de uma amidina  $R_6$  substituída (7) a partir de uma benzilamida (4) substituída de um modo apropriado que, por sua vez, reage com uma  $\alpha$ -halogeno-cetona,  $\alpha$ -hidroxietona (8),  $\alpha$ -halogeno-aldeído ou  $\alpha$ -hidroxialdeído, F. Kunckell, Ber., 34, 1901, 637.

Como se mostra no esquema a), o imidazol (1) pode ser alquilado por uma diversidade de derivados benzílicos. Estes compostos incluem compostos com funções ácidas

latentes, tais como, os cianobenzil-halogenetos em posições orto, meta e para, mesilatos ou tosilatos como se mostra no esquema da alínea c). Os nitrilos de fórmula (9) podem ser hidrolisados a ácidos carboxílicos de fórmula (10) mediante tratamento com ácido ou uma base forte. De preferência, o tratamento com uma mistura a 1:1 (v/v) de ácido clorídrico aquoso e ácido acético glacial às temperaturas de refluxo durante 2 a 96 horas, ou mediante tratamento com hidróxido de sódio 1N, no seio de um dissolvente alcoólico, tal como etanol ou etilenoglicol durante 2 a 96 horas, a temperaturas compreendidas entre 20°C e a temperatura de refluxo podem ser as condições utilizadas. Se estiver presente outro grupo nitrilo, este também poderá ser hidrolizado. O grupo funcional nitrilo também poderá ser hidrolisado em duas fases, primeiro, sob agitação com ácido sulfúrico para formar a amida, seguida da hidrólise com hidróxido de sódio ou com ácido inorgânico para se obter o ácido carboxílico (10).

Os nitrilos (9) podem ser convertidos nos derivados de tetrazol correspondentes (11) mediante diversos métodos que utilizem o ácido hidrazóico. Por exemplo, o nitrilo pode ser aquecido com azida de sódio e cloreto de amônio, no seio de dimetilformamida a uma temperatura compreendida entre 30°C e a temperatura de refluxo, durante 1 a 10 dias, J.P. Hurwitz e A.J. Tomson, J. Org. Chem., 26, 1961, 3392. De preferência o tetrazol é preparado por cicloadição 1,3-dipolar de azida de triálquil-estanho ou de triarilestano ao nitrilo substituído apropriado, como descrito em pormenor no esquema 15.

Os compostos imidazólicos iniciais (1) são facilmente preparados por vários métodos convencionais. Por exemplo, a acilamino-cetona (5) pode ser ciclizada com a amónia ou com um seu equivalente, D. Davison, et al., J. Org. Chem. 2, 1937, 319 para a obtenção de imidazol correspondente como se representa no esquema 1. O imidoxazol correspondente também pode ser convertido em imidazol (1) por acção de amónia ou de aminas em geral, H. Bredereck et al., Ber; 88, 1955, 1351; J. W. Cornforth e R.H. Cornforth, J. Chem. Soc., 96, 1947.

Diversas vias alternativas para imidazóis (1) são representadas no esquema 2. Como se mostra neste esquema a equação da alínea a), reacção dos ésteres imidatos substituídos representados por  $R_6$  com um  $\alpha$ -hidroxi- ou  $\alpha$ -halogenocetona ou aldeído substituídos (8) em amónia conduz à formação de imidazóis de fórmula geral (1), P. Dziurron e W. Schunack, Archiv. Pharmaz., 307 e 470, 1974.

Os compostos imidazólicos iniciais (1) em que  $R_7$  e  $R_8$  representam ambos um átomo de hidrogénio, podem ser preparados como se mostra na equação da alínea b) mediante reacção de um éster amidato  $R_6$  substituído com um  $\alpha$ -amino-acetaldeído-dimetilacetal (13) M. R. Grimmett, Adv. Heterocyclic Chem. 12, 1970, 103.

Como se mostra na equação da alínea c) o imidazol (15) em que  $R_7$  representa um átomo de hidrogénio, e  $R_8$  representa um grupo  $CH_2OH$ , pode ser preparado mediante tratamento do éster imidato com 1,3-di-hidroxiacetona (14) em amónia pelo processo descrito em Archive der Pharmazie,

307, 470, 1974. A halogenação de imidazol (15) ou de qualquer imidazol no qual  $R_7$  ou  $R_8$  represente um átomo de hidrogénio, realiza-se, de preferência, mediante reacção com 1 ou 2 equivalentes de N-halogeno-succinimida no seio de um dissolvente polar, tal como dioxano ou 2-metoxietanol a uma temperatura compreendida entre  $40^\circ$  e  $100^\circ\text{C}$ , durante 1 a dez horas. A reacção do imidazol halogenado (16) com um halogeneto de benzilo (2) do modo descrito no esquema 1 fornece o N-benzilimidazol correspondente (17) em que  $R_7$  representa um átomo de hidrogénio e  $R_8$  um grupo  $\text{CH}_2\text{OH}$ . Este processo está descrito na patente de invenção norte-americana No. 4.355.040. Alternativamente, o imidazol (17) pode ser preparado pelo processo descrito na patente de invenção norte-americana No. 4.207.324.

Os compostos de fórmula (17) podem também ser preparados mediante tratamento de imidazol inicial (1) em que  $R_7$  e  $R_8$  representam, cada um, um átomo de hidrogénio, com um halogeneto de benzilo apropriado seguido da funcionalização de  $R_7$  e  $R_8$  por tratamento com formaldeído como descrito por E.F. Godefroi, et al., Recueil, 91, 1972, 1383 seguido por halogenação como se descreveu anteriormente. Como se mostra na equação da alínea d) os imidazóis (1) podem também ser preparados mediante reacção de amidina  $R_6$  substituídas (18) com uma  $\alpha$ -hidroxi- ou  $\alpha$ -halogeno-cetona ou aldeído (8), como descrito por F. Kunckel, Ber., 34, 1901, 637.

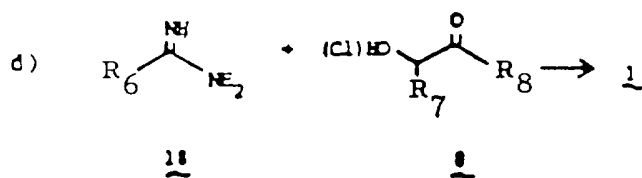
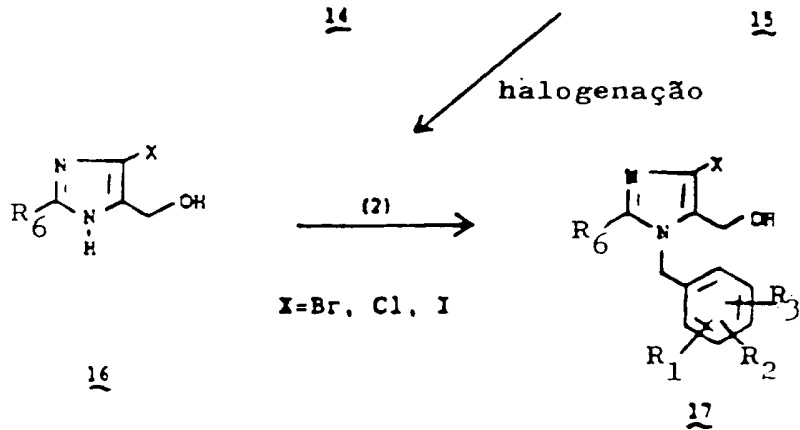
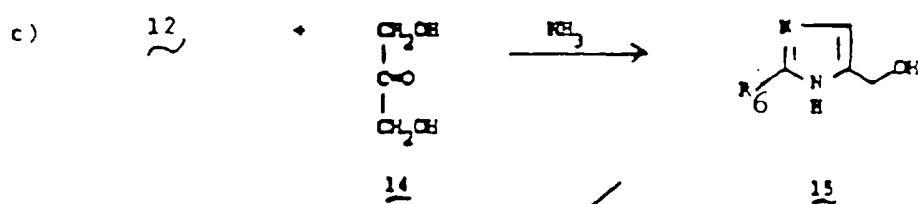
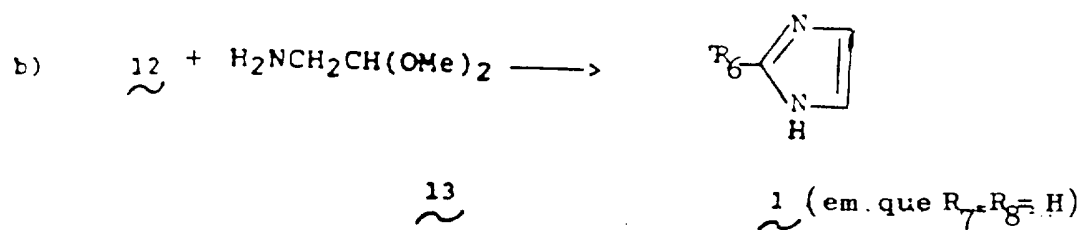
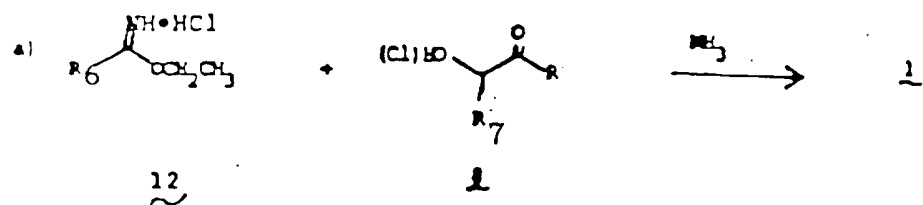
Como se mostrou na equação da alínea e) a preparação de nitroimidazóis (1,  $R_7$  ou  $R_8 = \text{NO}_2$ ) realiza-se, de preferência, mediante aquecimento do imidazol inicial apro

priado numa mistura a 3:1 de ácido sulfúrico concentrado/ácido nítrico concentrado a uma temperatura compreendida entre 60° e 100°C durante uma a seis horas. A nitração do imidazol (15) pode ser obtida primeiro, convertendo-se o hidroximetilimidazol no clorometilimidazol correspondente (22) utilizando-se cloreto de tionilo ou cloreto de oxalilo. A nitração. A nitração, como se referiu anteriormente, seguida por hidrólise, fornece os nitroimidazóis (24). Os imidazóis (21) em que R<sub>7</sub> e R<sub>8</sub> representam, cada um, um grupo ciano, podem ser preparados como se mostra na equação da alínea f) mediante reacção de orto-ésteres. R<sub>6</sub>-substituídos, orto-ácidos ou aldeídos, (seguida de oxidação do aldeído) com diaminomaleonitrilo (20) descrito pelo processo de R. W. Begland et al., J. Org. Chem. 39, 1974, 2341. Identicamente, ésteres amidados R<sub>6</sub> substituídos (12) também reagem com diaminomaleonitrilo para formar 4,5-dicianoimidazóis (21). Os grupos nitrilo podem também ser transformados em outros grupos funcionais por métodos familiares aos técnicos.

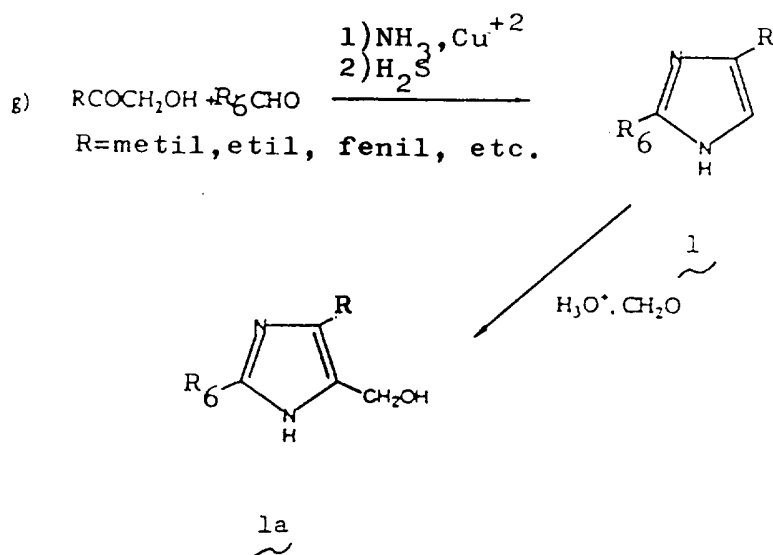
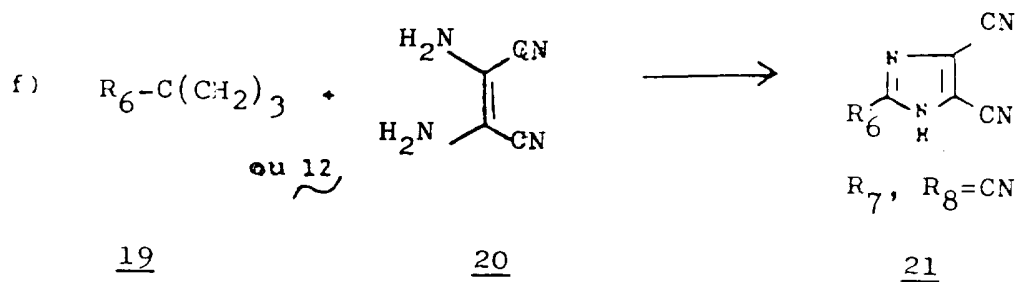
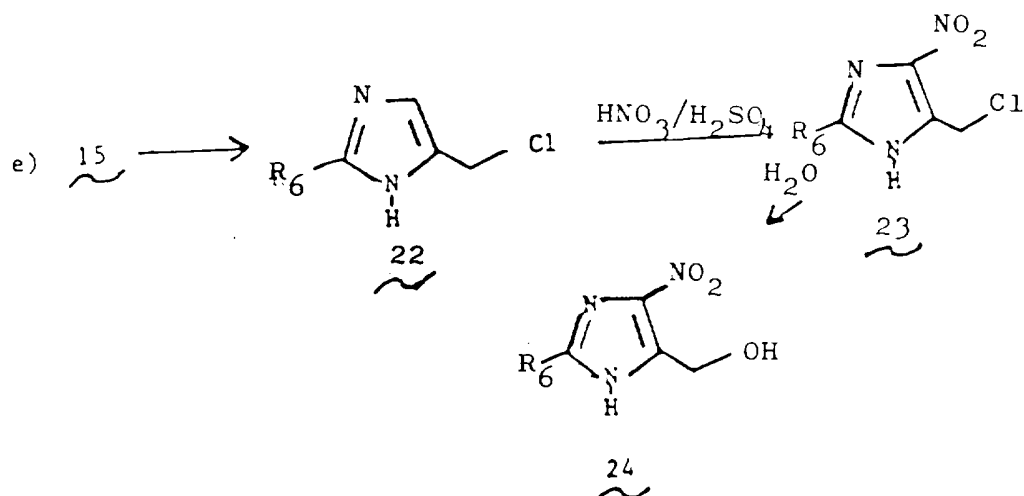
Os compostos de fórmula (1) em que R<sub>7</sub> representa um grupo alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, de cadeia linear ou ramificada, fenilalquilo, em que o grupo alquilo tem de 1 a 3 átomos de carbono, etc. e R<sub>8</sub> representa um grupo CH<sub>2</sub>OH, podem ser preparados como se representa na equação da alínea g). Os imidazóis (1) são preparados como descrito em L.A. Reiter, J. Org. Chem. 52, 1987, 2714. A hidroximetilação de (1) como descrito por U. Kempe, et al., na patente de invenção norte-americana No. 4.278.801 proporciona hidroximetilimidazóis (1a).

Esquema 2

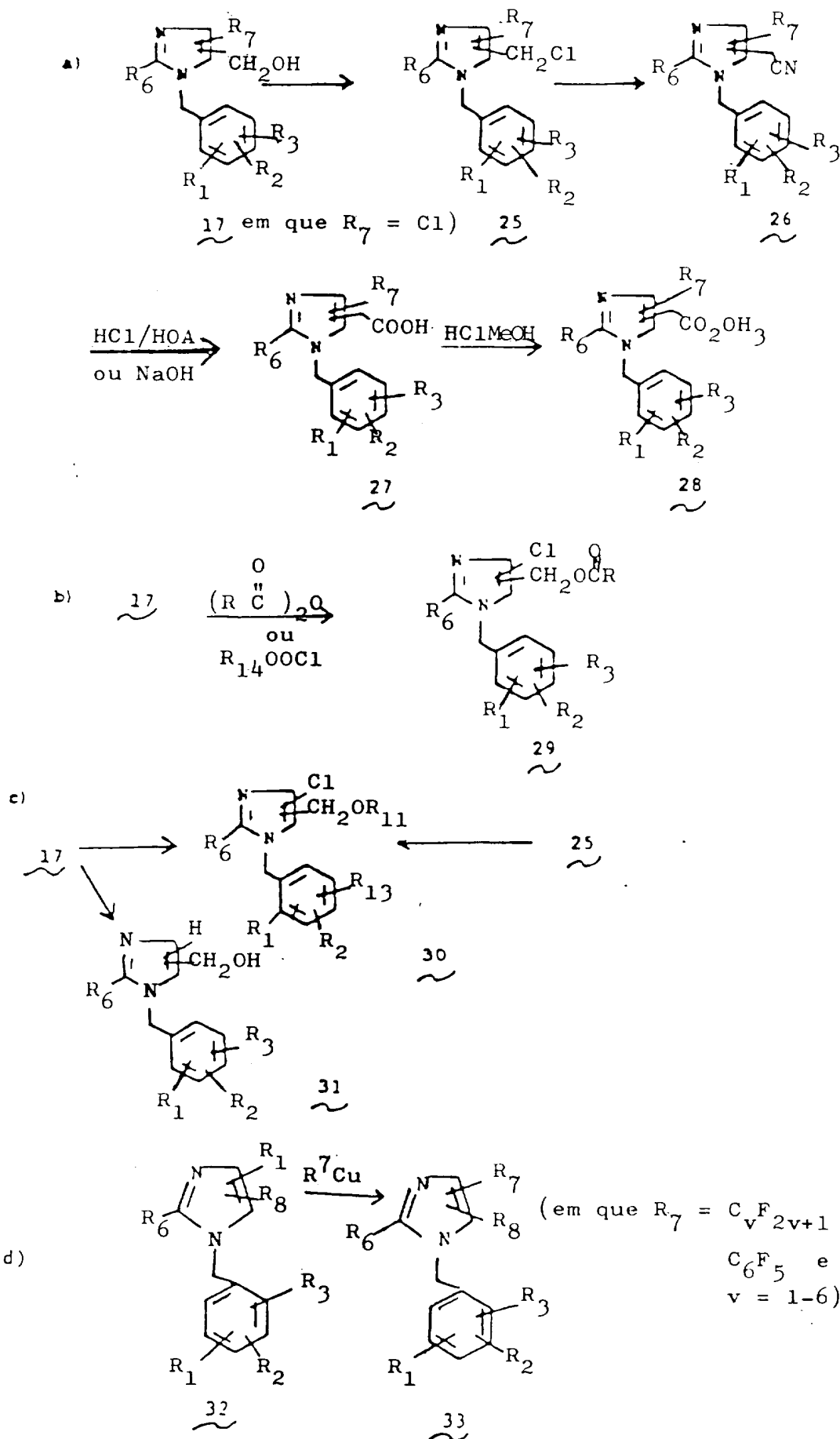
4



Esquema 2 (continuação)



Esquema 3



Como se mostrou no esquema 3, alínea a) para os benzimidazois (17) em que  $R_7$  apresenta um átomo de cloro e  $R_8$  um grupo de  $CH_2OH$ , os grupos hidroximetil podem ser facilmente convertidos nos halogenetos correspondentes, mesilados ou tosilados mediante aplicação de uma diversidade de métodos familiares aos técnicos. De preferência, o álcool (17) é convertido no cloreto (25) com cloreto de tionilo no seio de um dissolvente inerte, a temperaturas compreendidas entre  $20^{\circ}C$  e a temperatura de refluxo e do dissolvente. O cloreto (25) pode ser deslocado por diversos nucleófilos mediante reacção de deslocamento nucleofílico, processos estes familiares aos técnicos. Por exemplo, o cianeto de sódio em excesso no seio de dimetilsulfóxido pode ser utilizado para formar derivados cianometílicos (26) a temperaturas compreendidas entre  $20^{\circ}C$  e  $100^{\circ}C$ .

O nitrilo (26) pode ser hidrolizado para um derivado do ácido acético (27) mediante aplicação de diversos métodos. Estes métodos incluem os métodos descritos anteriormente para a hidrólise de nitrilos de fórmula (9). Exemplos de ácidos desejados, e de bases para esta hidrólise, incluem ácidos inorgânicos, tais como ácido sulfúrico, ácido clorídrico e as duas misturas, com trinta e cinquenta por cento de ácido acético (quando a solubilidade constituir um problema), e hidróxidos de metais alcalinos tais como o hidróxido de sódio ou o hidróxido de potássio. A reacção de hidrólise processa-se sob aquecimento a temperaturas compreendidas entre  $50^{\circ}$  e  $160^{\circ}C$  durante 2 a 48 horas. O ácido carboxílico (27) pode ser esterificado por diversos métodos sem afectar outras

partes da molécula. De preferência, (27) é submetido a refluxo numa mistura de ácido clorídrico/metanol durante 2 a 48 horas para fornecer um éster (28).

O éster (28) pode ser hidrolisado a ácido carboxílico (27) p. ex., após a transformação de  $R_1$ ,  $R_2$  e  $R_3$ . Podem-se utilizar diversos métodos em meio ácido ou básico. Por exemplo, o composto (28) é agitado com hidróxido de potássio 0,5-N em metanol ou se é uma base solúvel é agitado com hidróxido de sódio 1,0N durante 1 a 48 horas a uma temperatura compreendida entre 20°C e a temperatura de refluxo.

O derivado hidroximetílico (17) pode ser acilado para fornecer (29) mediante aplicação de vários processos. Como se representa na alínea b) a reacção de acilação pode ser obtida com 1 a 3 equivalentes de halogeneto de acilo ou com um anidrido no seio de um dissolvente, tal como o éter dietílico, tetrahidrofurano, cloreto de metileno ou outro semelhante, na presença de uma base, tal como a piridina ou a trietilamina. Alternativamente, (17) pode ser acilado mediante reacção com um ácido carboxílico e diciclo-hexilcarbodiimida (DCC) na presença de uma quantidade catalítica de 4-(N,N-dimetilamino)-piridina (DMAP) através do processo descrito por A. Hassner, Tet. Lett., 46, 1978, 4475.

O tratamento de (17) com uma solução de ácido carboxílico anidro em piridina, com uma quantidade catalítica de DMAP, facultativa, a uma temperatura compreendida entre 20°C e 100°C, durante 2 a 48 horas, é o método preferido.

Pode preparar-se o éter (30) a partir do álcool

(17) como se mostra na alínea c) por métodos tais como tratamento (17) no seio de um dissolvente, tal como a dimetilformamida ou o dimetilsulfóxido, com t-butóxido de potássio, hidreto de sódio ou equivalente seguido de tratamento com um composto de fórmula geral  $R_{11}L$  à temperatura de 20°C durante 1 a 20 horas em que L representa um átomo de hidrogénio ou um grupo tosilato ou mesilato.

Alternativamente, o tratamento de (17) com 1 a 5 equivalentes de cloreto de tionilo com clorofórmio durante 2 a 6 horas à temperatura de 25°C seguido de tratamento do composto intermédio (25) com 1 a 3 equivalentes de um composto de fórmula geral  $MOR_{11}$ , na qual M representa um átomo de sódio ou potássio, durante 2 a 10 horas à temperatura de 25°C ou com um composto de fórmula geral  $R_{11}OH$  como dissolvente, ou no seio de um dissolvente polar como a dimetilformamida ou um semelhante, também produz o éter (30).

O éter (30) pode também ser preparado, p. ex., mediante aquecimento de (17) durante 13 a 15 horas a uma temperatura compreendida entre 60° e 160°C no seio de um composto de fórmula geral  $R_{11}OH$  contendo um ácido inorgânico tal como o ácido clorídrico ou o ácido sulfúrico.

O composto (17) pode ser desalogenado por um composto (31) de preferência por hidrogenólise catalítica (sobre um catalisador apropriado, tal como o paládio sobre carvão a 10 %) em metanol à temperatura de 25°C durante 1 a 6 horas, ou mediante tratamento com zinco metálico no seio de ácido acético.

Como se representa no esquema 3, pode preparar-

-se perfluoroalquilimidazóis (33,  $R_7 = C_vF_{2v+1}$ ) a partir dos iodoimidazóis correspondentes (32) mediante tratamento com reagentes de cobre perfluoroalquílicos apropriados (J. Am. Chem. Soc., 108, 1986, 832; J. Fluorine Chem., 27, 1985, 291; J. Fluorine Chem., 22, 1983, 541; Tetrahedron, 25, 1969, 5921; e referências ali citadas<sup>7</sup>). Analogamente podem preparar-se pentafluorofenilimidazóis (33;  $R_7 = C_6F_5$ ) mediante tratamento de 32, com pentafluorofenil-cobre (Org. Syn., 59, 1980, 122 e referências ali citadas).

Podem preparar-se os N-arilimidazóis de fórmula geral I, na qual R representa zero, pelos métodos seguintes, entendendo um técnico nesta matéria que estas manipulações, fases de protecção e de desprotecção e outros processos de síntese descritos antes, podem ser necessários para obtenção dos compostos com as associações desejadas dos grupos representados por  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  e  $R_{13}$ .

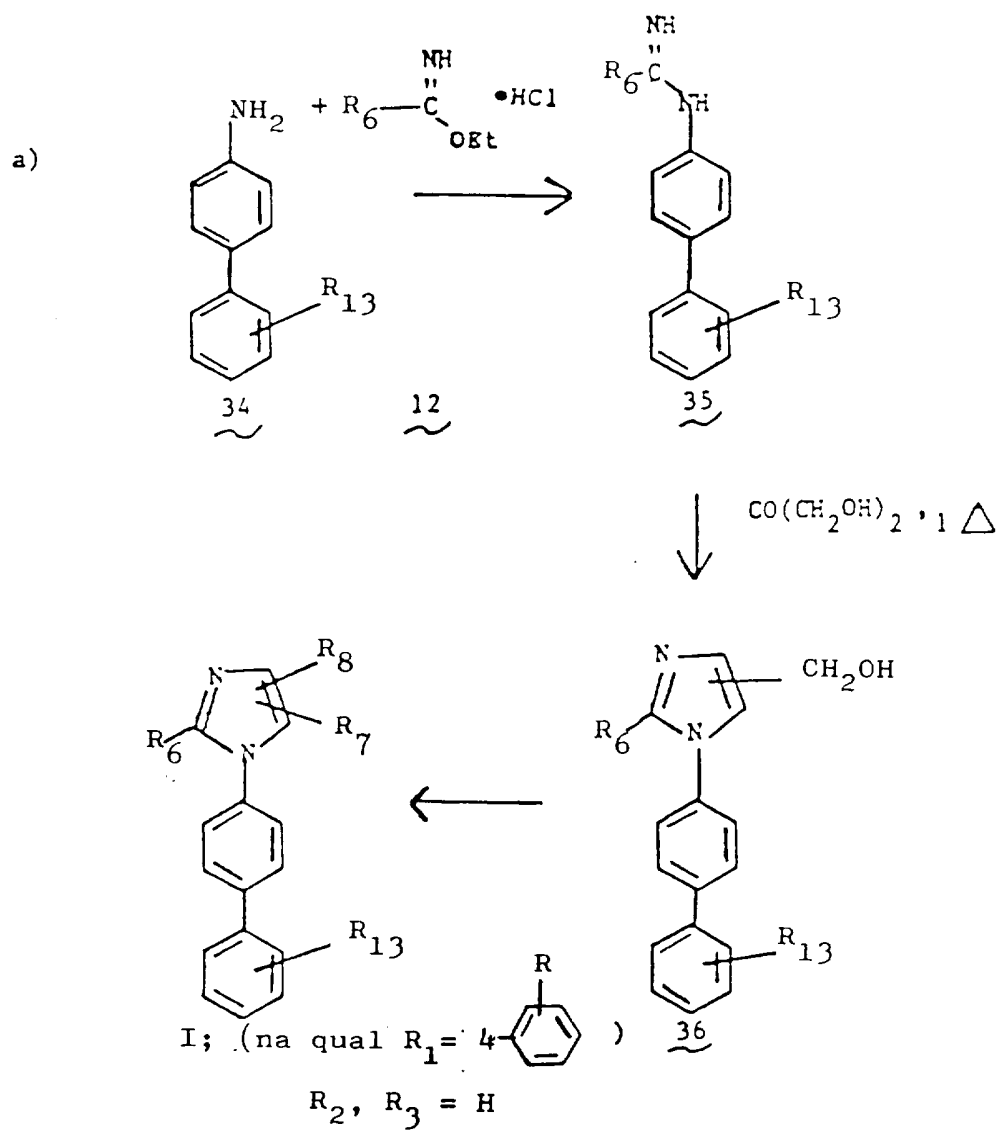
Como se representa no esquema 4, a equação da alínea a) a reacção do derivado de anilina (34) com um éster imidado (12) para formar uma amidina substituída (35) proporciona um produto que pode ser ciclizado com dihidroxiacetona para formar a estrutura (36). A transformação subsequente em (I) proporciona os compostos N-arilimidazólicos da presente invenção.

Alternativamente, como se mostra na equação b) o processo de MARCKWALD, descrito por Marckwald et al., Ber., 22, 1989, 568; Ber., 25, 1892, 2354 pode formar um 2-mercaptoimidazol (38) a partir do derivado da anilina (34)

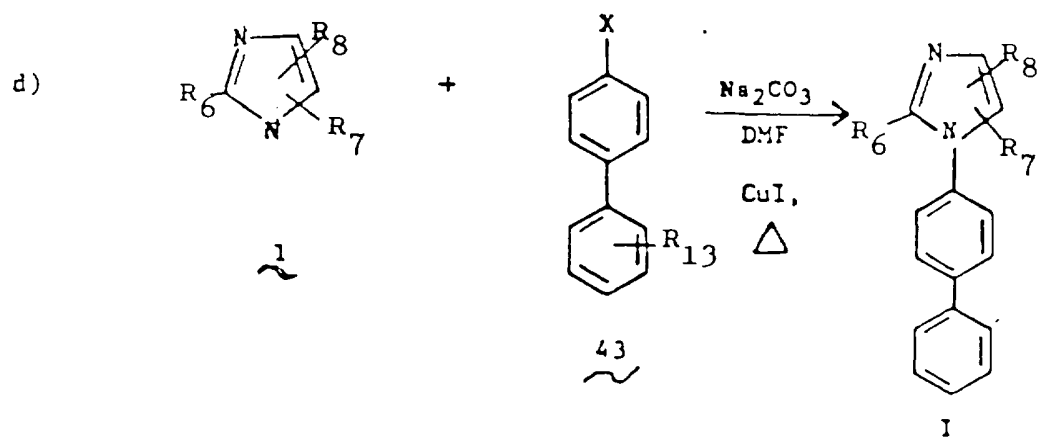
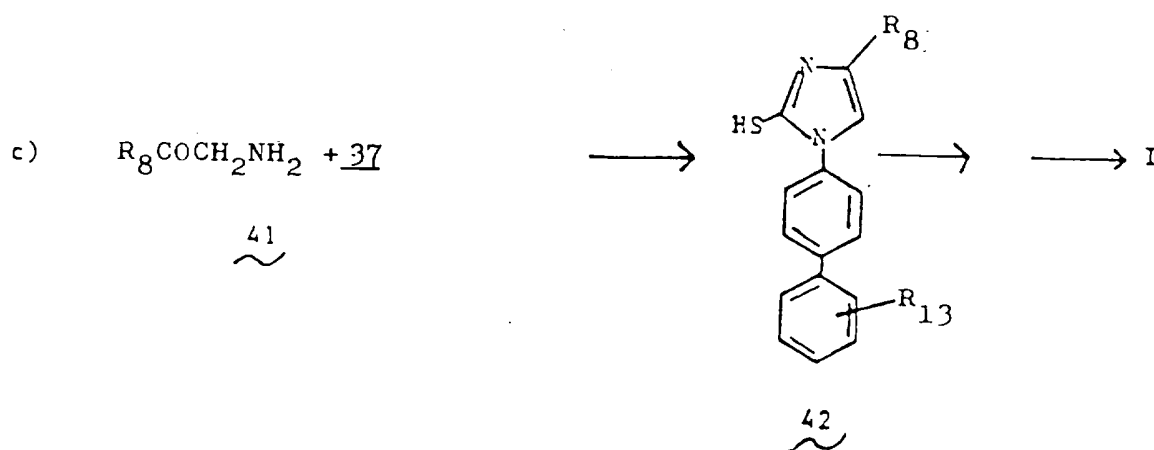
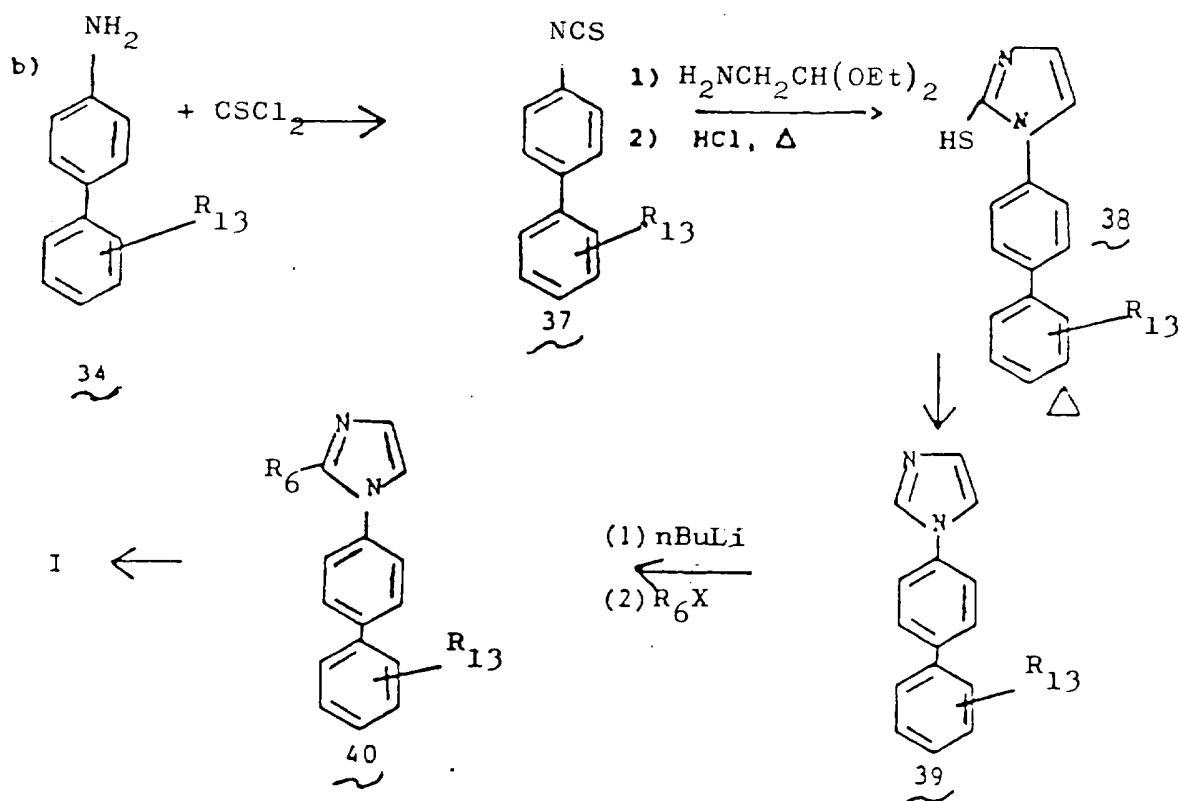
através de isotiocianato (37). A desulfuração de (38) com ácido nítrico diluído seguida da formação de anião na posição 2 do imidazol (39) e reacção com um composto de fórmula geral  $R_6X$ , na qual X representa um átomo de cloro, bromo ou iodo, permite a formação de (40) que subsequentemente pode ser transformado no composto de fórmula geral I.

Uma variante do processo de Marckwald, como se mostra na equação da alínea c), utilizando uma  $\alpha$ -amino-cetona (41) e isotiocianato (37) pode também ser utilizada, consultar Norris e Mekee, J. Amer. Chem. Soc., 77, 1955, 1056. O composto intermédio (42) pode ser convertido num composto de fórmula geral (I) por meio de sequências conhecidas. O processo geral de Carboni et al., J. Amer. Chem. Soc., 89, 1967, 2626, ilustrado pela equação da alínea d), também pode ser utilizado para preparar imidazóis N-aril-substituídos a partir dos compostos halogeno-aromáticos apropriados (43; X=F, Cl, Br) e imidazóis (1):

Esquema 4

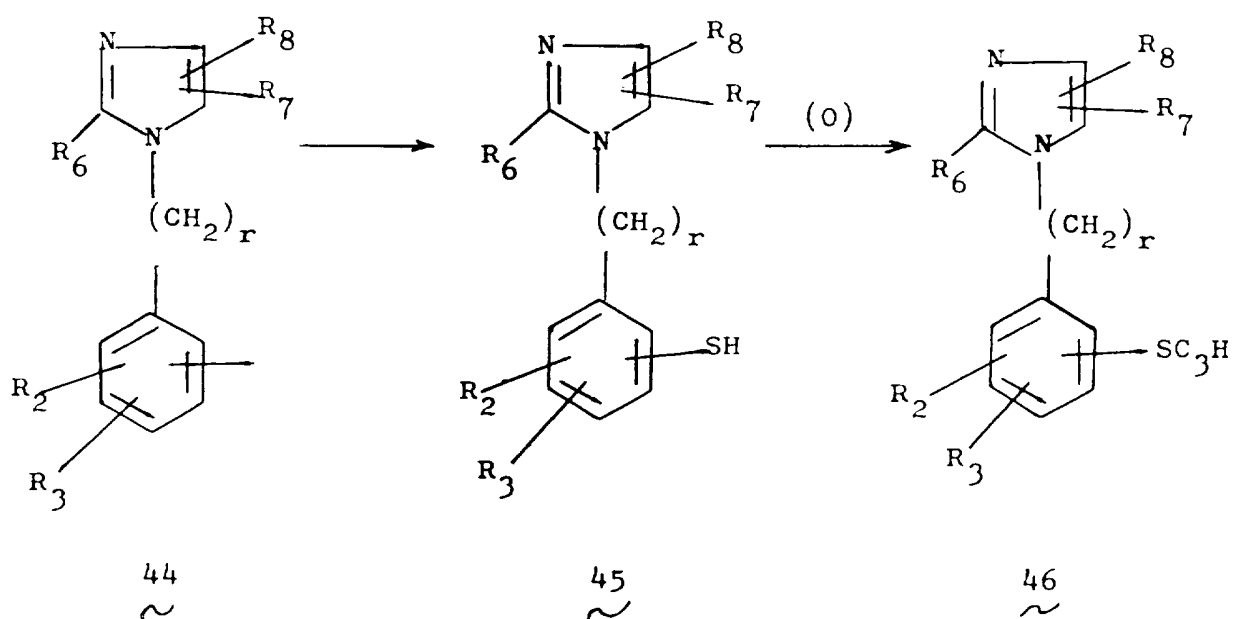


Esquema 4 (continuação)



Nas diversas vias de síntese,  $R_1$ ,  $R_2$  e  $R_3$  não permanecem necessariamente os mesmos a partir do composto inicial até aos produtos finais, mas são frequentemente manipulados por meio de acções conhecidas nas fases intermédias, como se mostra nos esquemas 5-22. Todas as transformações representadas nos esquemas 5-10 e 12 também podem ser realizadas no núcleo aromático terminal, isto é, no núcleo bifenílico.

### Esquema 5



Como se mostrou no esquema 5, os compostos em que  $R_1$  representa um grupo ácido sulfónico, podem ser preparados mediante oxidação do tiol correspondente (45). Deste modo, pode converter-se um derivado N-benzilimidazólico que comporta um grupo tiol num ácido sulfónico (46) mediante reacção com hidróxido de hidrogénio, perácidos, tais como o ácido metacloroperoxibenzóico, permanganato de potássio ou por meio de uma di-

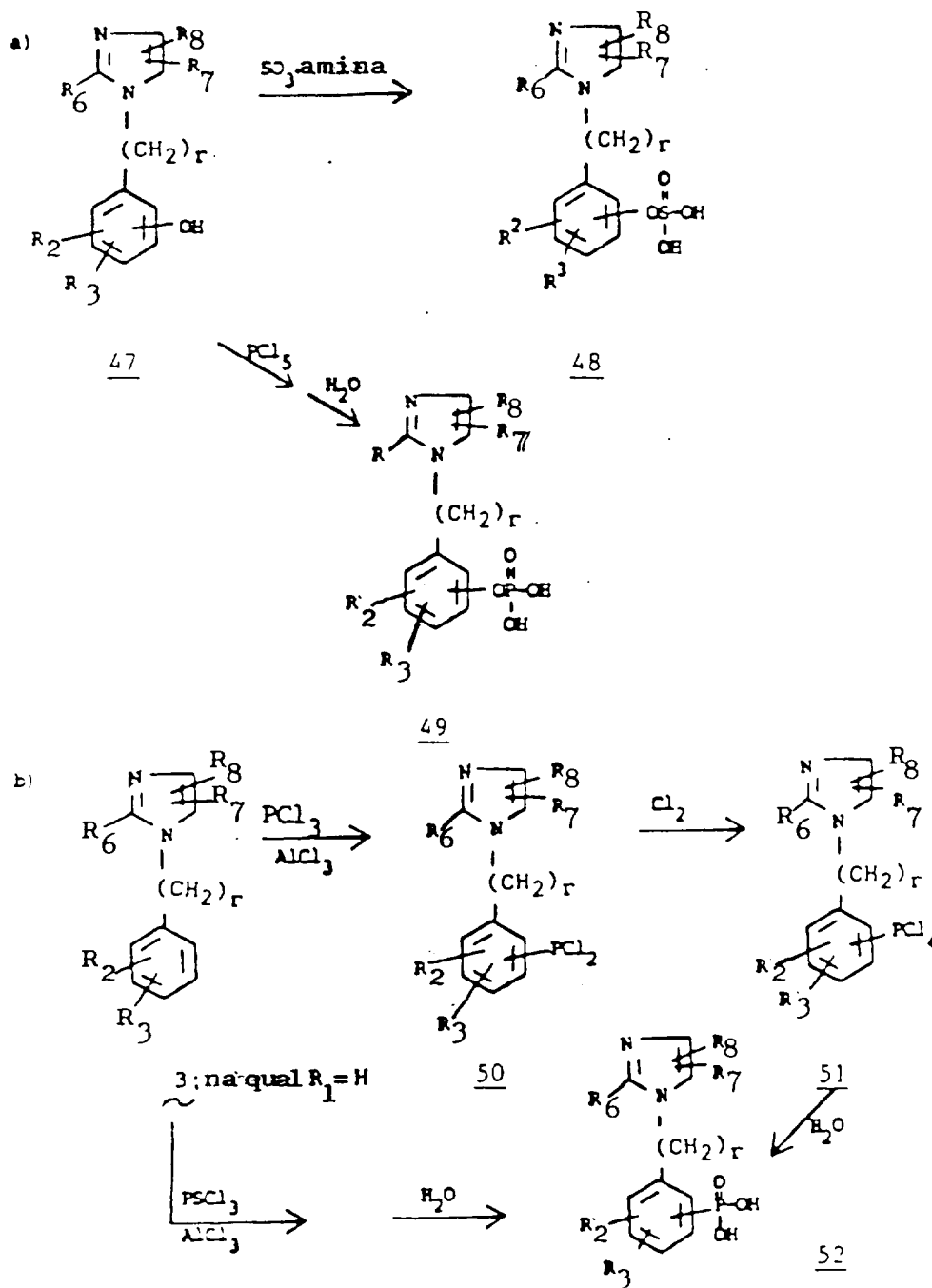
versidade de outros agentes de oxidação, E.E. Reid, Organic. Chemistry of Bivalent Sulfur, 1, Chemical Publishing Co., Nova Iorque 1958, pp. 120-121.

Os grupos hidroxí ou tiol aromáticos são obtidos por desprotecção do éter alquílico correspondente ou dos tioéteres. Deste modo, p. ex., um éter metílico ou um derivado de um tioéter metílico (44) de um N-benzilimidazol que contenha um ou mais núcleos aromáticos pode converter-se no fenol livre ou tiofenol (45) pela acção do metilsulfureto de boro tribromado, P.G. Willard e C.F. Fryhle, Tet. Lett., 21, 1980, 3731; iodeto de trimetilsililo, M.E. Jung e M.A. Lyster, J. Org. Chem., 42, 1977; KSET e seus derivados, G. I. Feutrill, R. N. Mirrington, Tet. Lett., 1970, 1327, e uma diversidade de outros reagentes.

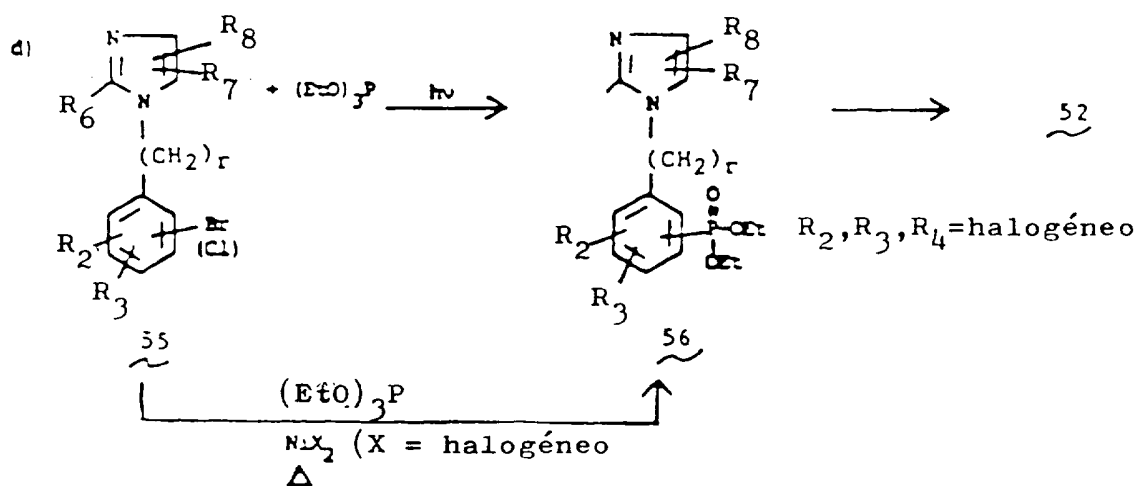
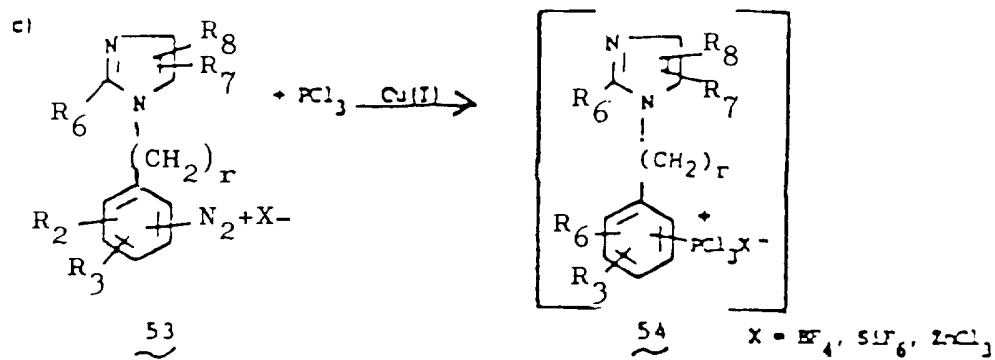
Alternativamente podem sulfonar-se N-benzilimidazóis mediante agitação com ácido sulfúrico com diversas concentrações ou com outros agentes de sulfonação tais como o ácido clorossulfónico ou o trióxido de enxofre com ou sem a presença de agentes complexantes tais como dioxano ou piridina a temperaturas compreendidas entre 0° e 200°C na presença eventual de dissolvente, K. LeRoi Nelson em Friedel-Crafts and Related Reactions, IIIª parte. 2, G.A. Olah, ed., Interscience Publ., 1355 (1964).

A síntese dos compostos em que R<sub>1</sub> representa um grupo sulfato, fosfato ou ácido fosfónico está descrita no esquema 6:

Esquema 6



Esquema 6 (continuação)



Os N-benzilimidazóis que contêm um grupo hidroxifenólico (47) podem ser facilmente convertidos no sulfato (48) ou no fosfato (49) correspondentes. Como se mostra na equação da alínea a) a reacção do fenol com um complexo de trióxido de enxofre-amina, fornecerá um sulfato correspondente (48), E.E. Gilbert, Sulfonation and Related Reactions, Interscience, Nova Iorque, capítulo 6 (1965). A reacção de fenol (47) com pentacloreto de fósforo, seguida de hidrólise proporcionará o fosfato correspondente (49). G. M. Kosolapoff, Organophosphorus Compounds, John Wiley, New York 1950, 235.

Como se mostra na equação da alínea b) podem converter-se N-benzilimidazóis nos ácidos fosfónicos correspondentes, mediante reacção com tricloreto fosforoso ( $\text{PCl}_3$ ) e cloreto de alumínio ( $\text{AlCl}_3$ ) no seio de um dissolvente inerte durante 0,5 a 96 horas a uma temperatura compreendida entre  $25^\circ\text{C}$  e a temperatura de refluxo do dissolvente. A transformação apropriada seguida por reacção com cloro ( $\text{Cl}_2$ ) e hidrólise subsequente do tetracloreto (51) proporciona um derivado do ácido fosfónico (52), G. M. Kosolapoff in Org. Reactions, 6, R. Adams, editor, John Wiley and Sons, Nova Iorque, 1951, 297. Outra via mais directa envolve a reacção do N-benzilimidazol  $\text{PSlCl}_3$  e  $\text{AlCl}_3$  seguida de hidrólise, R. S. Edmúson in Comprehensive Organic Chemistry, Vol. 2, D. Barton e W. D. Ollis editors Pergamon Press, Nova Iorque, 1979, 1285.

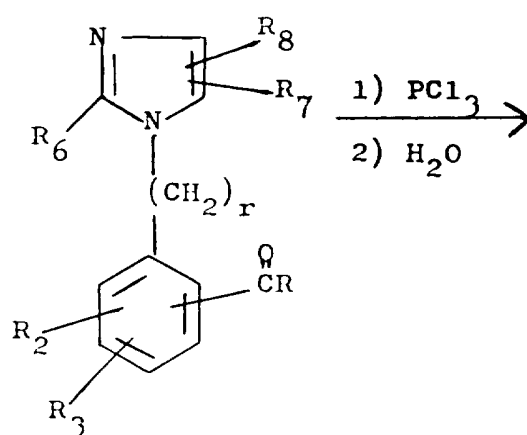
Alternativamente, a equação da alínea c) indica que os ácidos arilfosfónicos (52) podem formar-se por reacção do sal de diazónio correspondente (53) com tricloreto de fósforo ( $\text{PCl}_3$ ) na presença de cobre (I) seguida de hidrólise

com água (ibid. p. 1286)

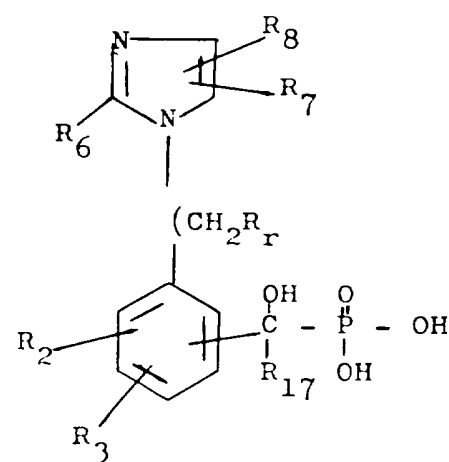
Como se mostrou na equação da alínea d), os halogenetos de arilo (55) podem ser fotolisados na presença de ésteres de fosfito para formarem ésteres fosfonato (56), R. Kluger, J. L. W. Chan, J. Am. Chem. Soc. 95, 1973, 2362. Estes mesmos halogenetos de arilo, também reagem com ésteres de fosfito na presença de sais de níquel ou de paládio para formarem ésteres fosfonato, P. Tavs, Chem. Ber., 103, 1970, 2428, que podem subsequentemente serem convertidos em ácidos fosfônicos (52) por processos convencionais.

Os N-benzilimidazóis que contêm um aldeído ou uma cetona (57) podem reagir com um tri-halogeneto de fósforo seguida de hidrólise com água para formarem derivados do ácido  $\alpha$ -hidroxifosfônico, G. M. Kosolapoff, op. cit., 304, como é mostrado no esquema 7.

Esquema 7



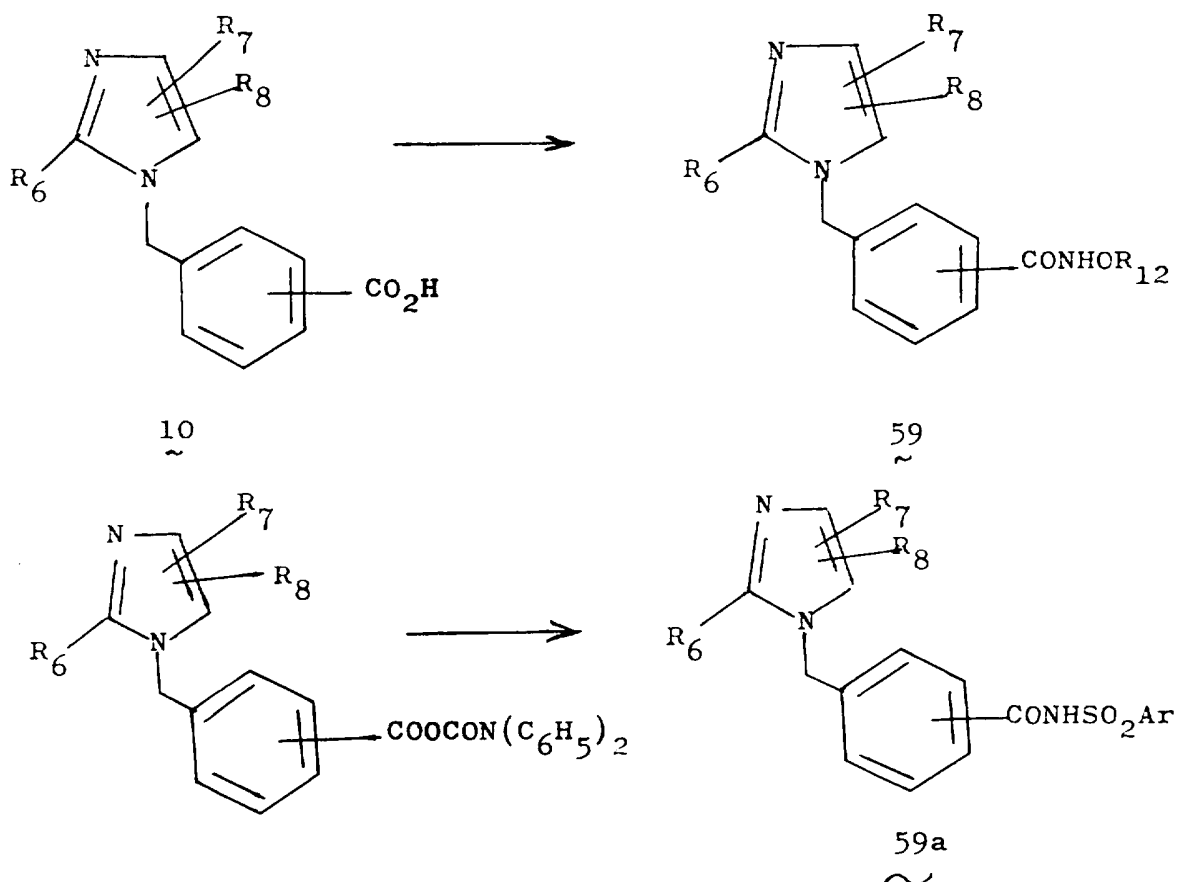
57 (R = H, ou alquilo  
~



58  
~

Os compostos em que  $R_1$  representa um grupo de fórmula geral  $-\text{CONHOR}_{12}$  pode preparar-se como se mostra no esquema 8 mediante tratamento de um ácido carboxílico (10) com 1 a 4 equivalentes de cloreto de tionilo, durante 1 a 10 horas. Esta reacção pode realizar-se sem a presença de solventes ou no seio de um dissolvente não reactivo tal como benzeno ou clorofórmio, a temperaturas compreendidas entre  $25^\circ$  e  $65^\circ\text{C}$ . O cloreto de ácido intermédio é em seguida tratado com 2 a 10 equivalentes de um derivado de amina apropriado, de fórmula geral  $\text{H}_2\text{N}-\text{OR}_{12}$ , durante 2 a 18 horas, a temperaturas compreendidas entre  $25$  e  $80^\circ\text{C}$  no seio de um dissolvente aprótico polar, tal como o tetra-hidrofurano ou o dimetilsulfoxido, para fornecer o ácido hidroxâmico, (59)

Esquema 8

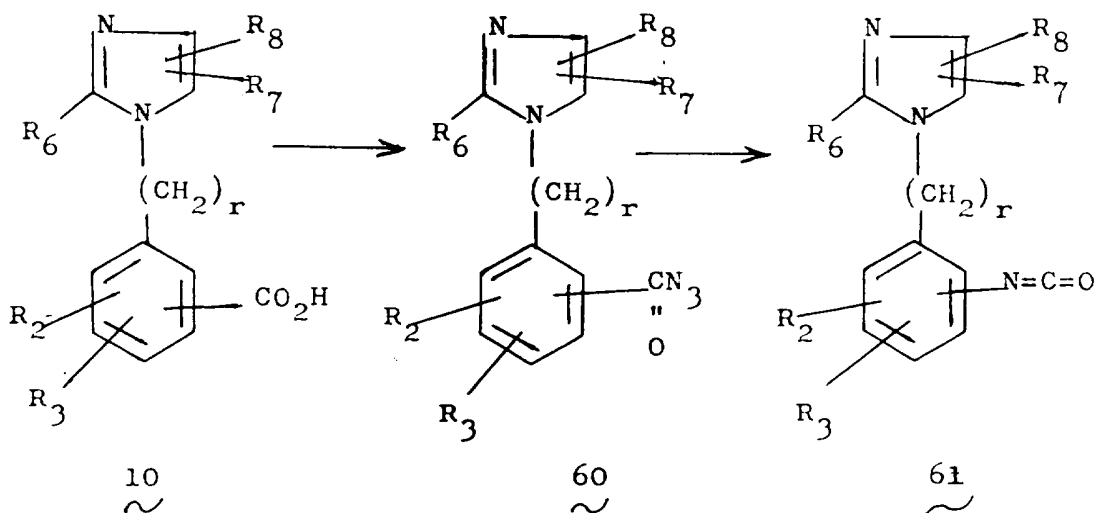


Alternativamente, o ácido carboxílico (10) pode converter-se no ácido hidroxâmico (59) de acordo com o processo descrito em J. Med. Chem. 28, 1985, 1158 utilizando-se diciclo-hexilcarbodiimida, 1-hidroxibenzotriazol e um composto de fórmula geral  $H_2NOR_{12}$ , ou de acordo com o processo descrito em Synthesis, 929, 1985 que utiliza o reagente de Vilsmeier e um composto de fórmula geral  $H_2NOR_{12}$ .

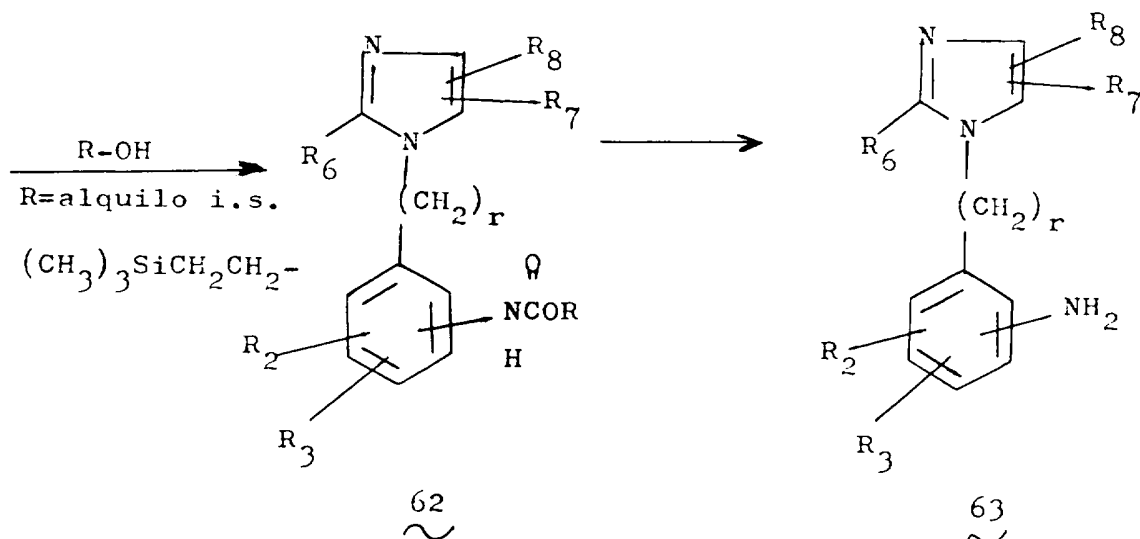
Os compostos em que  $R_1$  representa um grupo de fórmula geral  $-CONHSO_2Ar$  (59a, Ar=fenilo, o-tolilo, etc.) podem ser produzidos mediante tratamento dos cloretos de ácido intermédios da preparação dos ácidos hidroxâmicos (59) com um composto de fórmula geral  $ArSO_2NHNa$ .

Alternativamente estas acilsulfonamidas (59a) podem ser preparadas a partir de ácidos carboxílicos (10) através dos N,N-difenilcarbamoil-anidridos correspondentes (10a) como descrito por F. J. Brown, et al., no pedido de patente de invenção europeia No. 199 543 (ver Esquema 8).

### Esquema 9



## Esquema 9 (Continuação)



As anilinas intermédias (63) estão descritas na Patente de invenção norte-americana No. 4.355.040 e podem obter-se a partir dos compostos nitro correspondentes precursores mediante redução. Podem-se utilizar diversos processos de redução, tal como ferro/ácido acético, D.C. Owsley, J.J. Bloomfield, Synthesis, 118, 1977, cloreto estanoso, F.D. Bellamy, Tet. Lett., 839, 1984 ou a hidrogenação cuidadosa por meio de um catalisador, tal como o paládio.

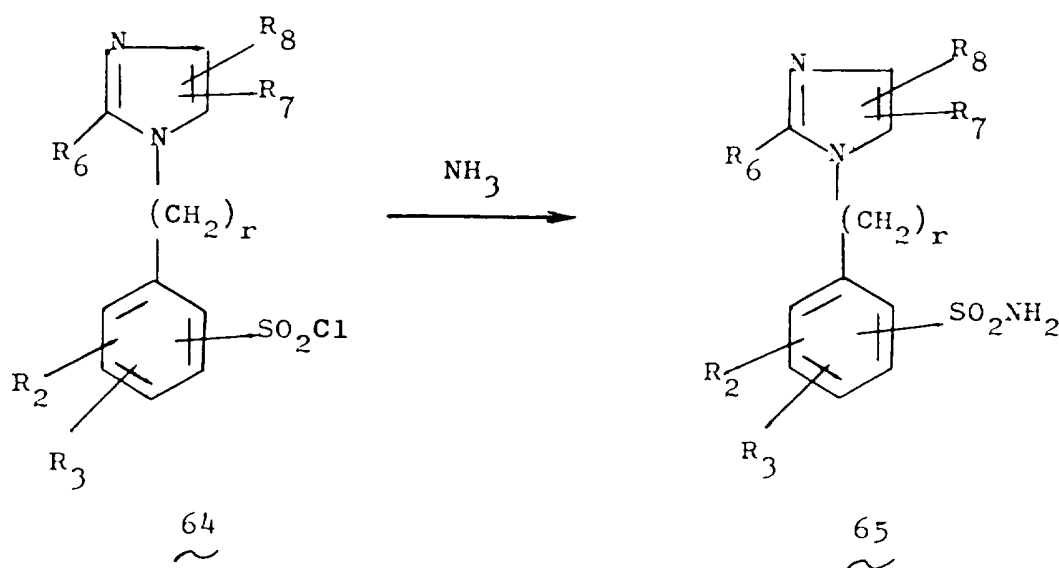
Como se mostra no esquema 9, as anilinas intermédias de N-benzilimidazóis podem ser preparadas a partir de ácidos carboxílicos correspondentes (10), ou de cloreto de ácido via um rearranjo de Curtius de uma acilazida intermédia (60). Métodos mais modernos, incluem a utilização de difenilfosforilazida como uma fonte de azida, T. Shioiri, K. Ninomiya, S. Yamada, J. As. Chem. Soc., 94, 1972, 6203 e re-tendo o isocianato intermédio (61) produzido pelo rearranjo de Curtius com 2-trimetil-sililetanol e cisão do carbonato resultante (62) com fluoreto para libertar a amina (63), T.L.

Capson e C. D. Poulter, Tet. Lett., 25, 1984, 3515.

Também podem ser utilizados processos convencionais.

Os compostos em que  $R_1$  representa um grupo  $-SO_2NH_2$  podem ser preparados como se mostra no esquema 10:

Esquema 10

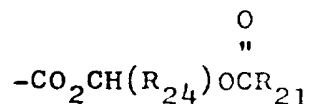


As sulfonamidas (65) podem preparar-se mediante reacção de um cloreto de arilsulfonilo (64) com amoníaco ou com um seu equivalente. Arilsulfonamidas insubstituídas, são preparadas por reacção com amoníaco em solução aquosa ou no seio de um dissolvente orgânico inerte, F. H. Bergheim e W. Braker, J. Am. Chem. Soc., 66, 1944, 1459 ou com carbonato de amónio em pó seco, E. H. Huntress e F. H. Carten, J. Am. Chem. Soc., 62, 1940, 511.

O precursor cloreto de sulfonilo pode ser preparado por clorossulfonação com ácido clorossulfónico directa

mente num núcleo aromático, E. H. Huntress e F.H. Carten, ibid.; E.E. Gilbert, op. cit., 84, ou por reacção do sal de cloreto de diazónio aromático correspondente (53), com anidrido carbónico na presença de um catalisador de cobre, H. Meerwein, et al., J. Prakt Chem., [ii] 7, 152, 1939, 251, ou por reacção de um ácido sulfónico aromático (46) com  $\text{PCl}_5$  ou com  $\text{POCl}_3$ , C. M. Suter, The Organic Chemistry of Sulfur, John Wiley, 1948, 459.

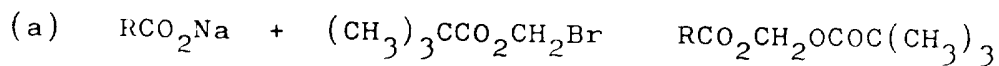
Os compostos de éster ligados de fórmula geral (I) na qual  $R_1$  representa um grupo de fórmula geral



podem ser preparados por processos conhecidos da química das cefalosporinas e penicilinas. A finalidade é fornecer produtos que sejam mais lipofílicos e que possam ser utilizáveis por via oral em trânsito rápido do intestino para a corrente sanguínea e que então se cinda com uma velocidade suficientemente grande para proporcionar concentrações utilizáveis para terapêutica da forma de ácido carboxílico activo. Os artigos de revisão que se seguem e as referências ali citadas discutem este conceito e a química envolvida na preparação destes compostos V. J. Stella, et al., Drugs, 29, 1985, 455-473; H. Ferres, Drugs of Today, 19, (9), 1983, 499-538; A.A. Sirkula, Ann. Repts. Med. Chem., 10, 1975, 306-315.

Os processos experimentais que são aplicáveis para a preparação de ésteres ligados estáveis quimicamente, são ilustrados pelas equações a-e do Esquema 11.

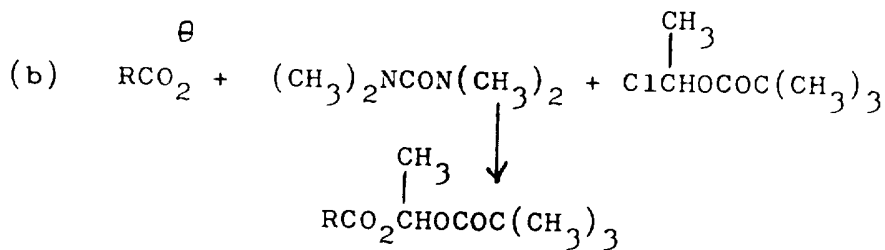
Esquema 11



10

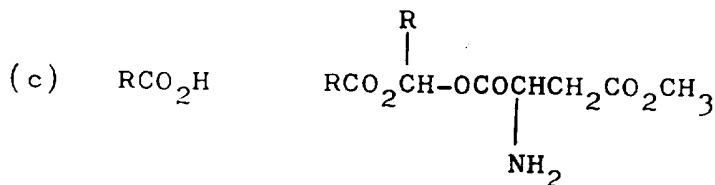
66

G. Francheschi et al., J. Antibiotics. 36, (7), 1983, 938-941.



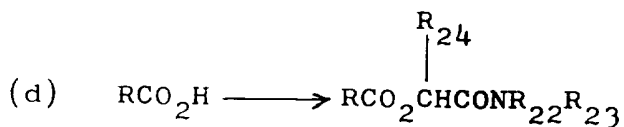
67

J. Budavin, U.S. Patente de invenção norte-americana No. 4.440.942



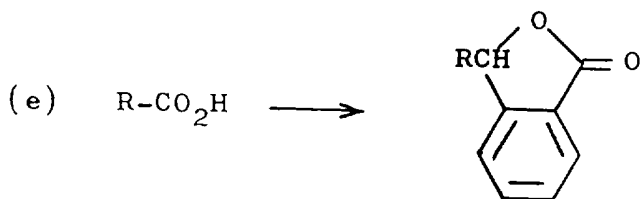
68

B. Daehne et al., Patente de invenção britânica No. 1 290 787



69

Ferres, Chem. Ind., 435-440 1980

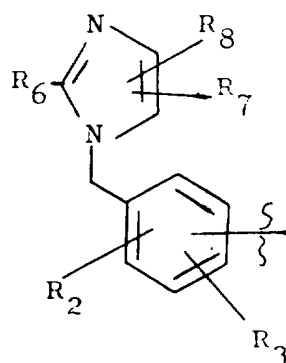


70

4.

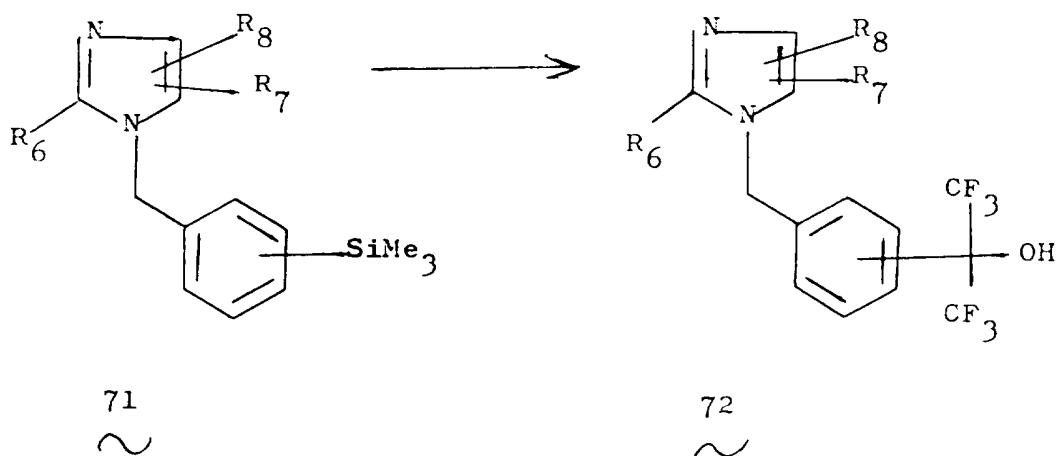
Clayton et al., Antimicrob. Agents. Chemotherapy,  
5, (6) 1974, 670-671

Nas equações a-e: R=



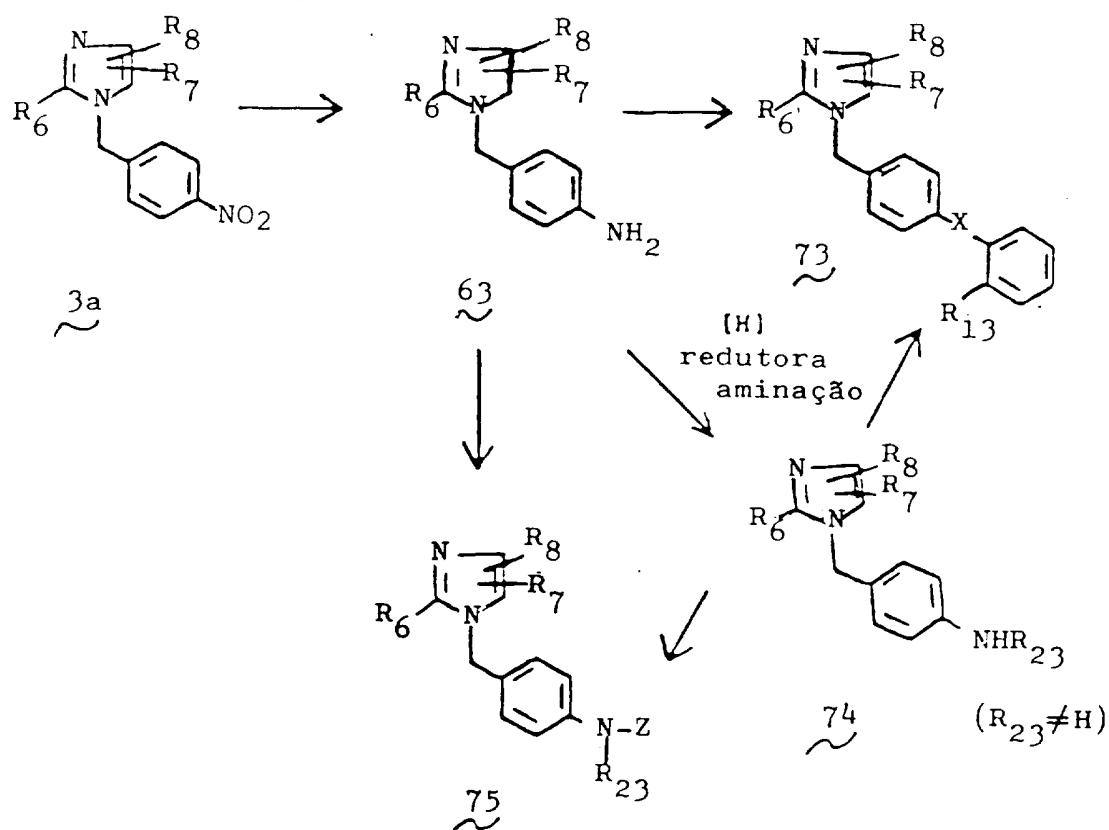
Os compostos de fórmula geral I na qual  $R_1$  representa um grupo  $-C(CF_3)_2OH$  podem preparar-se como se mostra no Esquema 12.

Esquema 12

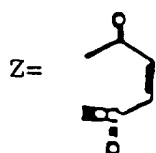


Os compostos de hexafluoroisopropanol (72) podem ser preparados por tratamento do arilsilano (71) com 1 a 5 equivalentes de hexafluoroacetona no seio de um dissolvente tal como o cloreto de metileno, a temperaturas compreendidas entre  $-50^{\circ}$  e  $25^{\circ}\text{C}$  durante um período de 2 a 10 horas. O arilsilano (71) necessário pode ser preparado utilizando-se métodos convencionais, tais como os processos descritos no Capítulo 10 de Butterworth's, Silicon in Organic Chemistry.

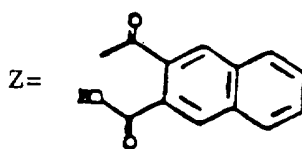
Esquema 13



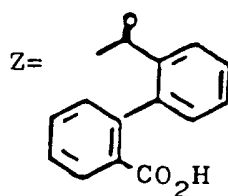
76  
~



77  
~



78  
~



Como se mostra no Esquema 13, o composto (73) no qual X representa um grupo  $\text{-NHCO}$  e  $\text{R}_{13}$  representa  $\text{-COOH}$  podem ser preparados facilmente, p. ex., mediante reacção de uma anilina precursora (63) com um derivado de anidrido ftálico no seio de um dissolvente apropriado como benzeno, clorofórmio ou acetato de etilo, etc. Frequentemente, o ácido carboxílico precipita na solução com os agentes restantes, M. L. Sherrill, F. L. Schaeffer, E.P. Shoyer, J. Am. Chem. Soc., 50, 1928, 474.

Quando  $\text{R}_{13}$  representa um grupo  $\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{NHSO}_2\text{CF}_3$ , ou tetrazolilo (ou uma variedade de outros ácidos carboxílicos equivalentes) o composto (73) pode ser obtido mediante reacção da anilina (63) com o cloreto de ácido necessário quer por um processo de Shotten-Baumann, quer por agitação simples, no seio de um dissolvente como o cloreto de metileno na presença de uma base como o carbonato de hidrogénio e sódio, a piridina ou a trietilamina.

Do mesmo modo, a anilina (63) pode ser acoplada com um ácido carboxílico apropriado por meio de uma variedade de reacções que fornecem ligações peptídicas ou de amida, tais como a ligação de DCC, ligação azida, síntese de anidrido misto ou qualquer outro processo de ligação habitual.

Os derivados da anilina (63) sofrem a aminação redutora, com aldeídos e cetonas para formarem aminas secundárias (74). Assim, a anilina é agitada primeiramente com um composto carbonilo na presença de um agente catalisador de desidratação tal como peneiros moleculares ou o ácido paratolueno-sulfónico. Posteriormente, a imina resultante é reduzida

para amina com um agente de redução de boro-hidreto tal como, cianobromo-hidreto de sódio ou boro-hidreto de sódio. Também podem ser utilizados reagentes de hidrogenação catalítica convencionais tal como o hidrogénio ou o paládio sobre carvão.

Alternativamente, a anilina (63) pode ser monoalquilada por meio de uma reacção com formato de etilo seguida de redução com, p. ex., hidreto de alumínio e lítio, para produzir o derivado N-metílico (74). As anilinas (74) podem, por sua vez reagir com anidrido de ácido carboxílico ou com ácidos carboxílicos por meio de qualquer processo de acoplamento como descrito anteriormente para fornecer (73) em que X representa um grupo  $-N(CH_3)CO-$ .

A anilina (63) ou (74) ou outras anilinas intermédias em que o grupo amina pode ser localizado noutro núcleo aromático, p. ex., também seguem com outros anidridos para produzirem derivados de ácido amido-carboxílicos de fórmula (75). Deste modo, por exemplo, o anidrido maleico, o anidrido de ácido 2,3-naftalenodicarboxílico e o anidrido difénico reagem por um modo idêntico ao anidrido ftálico com a anilina (63) ou (74) para darem ácidos carboxílicos (76), (77) ou (78), respectivamente.

Os derivados ftalimídicos da anilina (63) podem ser preparados por diversos métodos, de preferencia mediante agitação da anilina (63) com anidrido ftálico no seio de ácido acético, a uma temperatura compreendida entre 20°C e a temperatura de refluxo, G. Wanag A. Veinbergs, Ber., 75, 1942, 1558 de mediante agitação (63) com cloreto de fta-

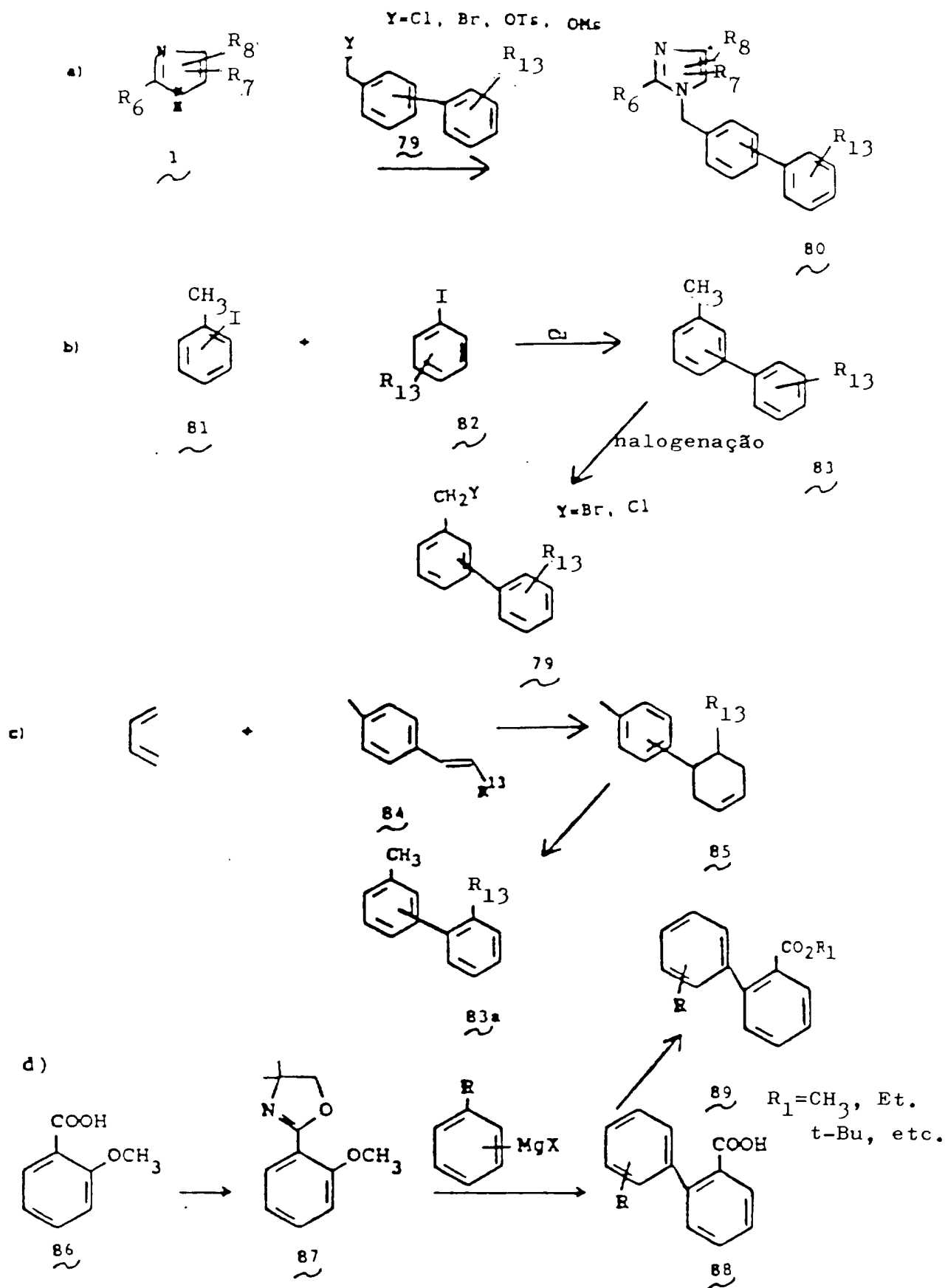
4.

loílo, uma base tal como a trietilamina e um dissolvente inerte.

A anilina (63) pode converter-se no seu derivado fluorometano-sulfonamida ou no seu derivado trifluoroacetamida, de preferência mediante reacção desta com o anidrido triflico ou com o anidrido trifluoroacético e uma base como a trietilamina no seio de um dissolvente inerte como o cloreto de metileno, à temperatura de  $-78^{\circ}\text{C}$ , seguida por aquecimento até à temperatura ambiente.

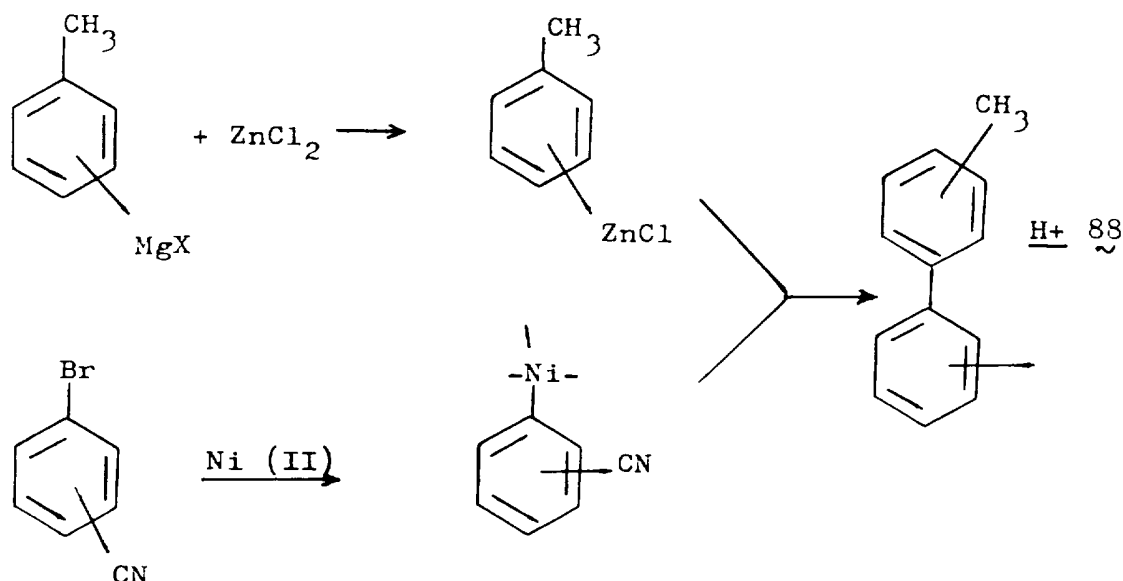
Os compostos de fórmula geral (I), na qual X representa uma ligação carbono-carbono são representados por (80) e podem ser preparados como se mostra no esquema 14.

Esquema 14



Esquema 14 (continuação)

e)



A equação da alínea a) ilustra os compostos bifenílicos (80) que podem ser preparados por alquilação de imidazol (1) com o composto halogenometilbifenílico (79) pelo processo geral descrito no esquema 1.

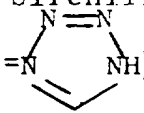
Os compostos intermédios halogenometilbifenílicos necessários (79) são preparados por acoplamento de Ullman Coupling de (81) e (82) como descrito em Organic Reactions, 2, 1944, 6 para darem compostos intermédios (83) que, por sua vez, são halogenados. A halogenação pode realizar-se por refluxo de (83) no seio de um dissolvente inerte como o tetracloreto de carbono, durante 1 a 6 horas, na presença de uma N-halogenossuccinimida e de um iniciador tal como o azobisisobutironitrilo (equação b).

Como se mostra na equação da alínea c) os derivados de intermédios (83) em que  $\text{R}_{13}$  está na posição 2'

(83a também podem ser preparados pelo método descrito em J. Org. Chem., 41, 1976, 1320, que consiste na adição de Diels-Alder de um 1,3-butadieno a um estireno (84) seguida de aromatização do composto intermédio (85).

Alternativamente os precursores bifenil-substituídos (83) (que que  $R_{13}$  representa um grupo COOH) e os seus ésteres (89) podem ser preparados como se mostra na equação d) que envolve compostos de oxazolina como compostos intermédios chave, A.I. Meyers e E.D. Michelich, J. Am. Chem. Soc. 97, 1975, 7383.

Ainda, como se mostra na equação e), a reticulação catalisada pelo níquel de um halogeneto de aril-zinco com um halogenobenzonitrilo produz um bifenilnitrilo que por sua vez pode ser hidrolisado por métodos convencionais para fornecer o ácido (88).

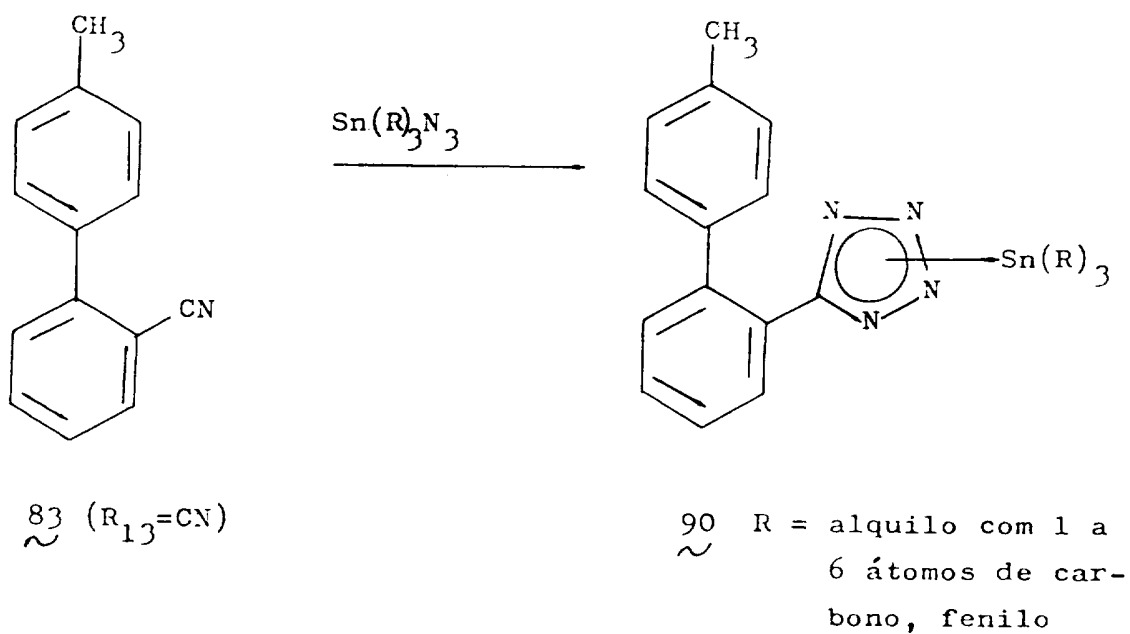
Os tetrazóis bifenílicos substituídos (83; em que  $R_{13}$  representa um grupo ) podem ser preparados a partir dos precur-

sores de nitrilo ( $R_{13}$  representa um grupo CN) pelo método descrito no esquema 1 equação c) e no esquema 15 equação c).

Então, o método preferido para a preparação de tetrazóis é o que está descrito no esquema 15, equações a) e b). Os compostos (90) podem ser preparados por cicloadição 1,3-dipolar de trialquil-estanho ou de azidas de tri-fenil-estanho para formarem os nitrilos correspondentemente substituídos (83) como na equação a). Alquilo é definido por um grupo alquilo normal 1 a 6 átomos de carbono e ciclo

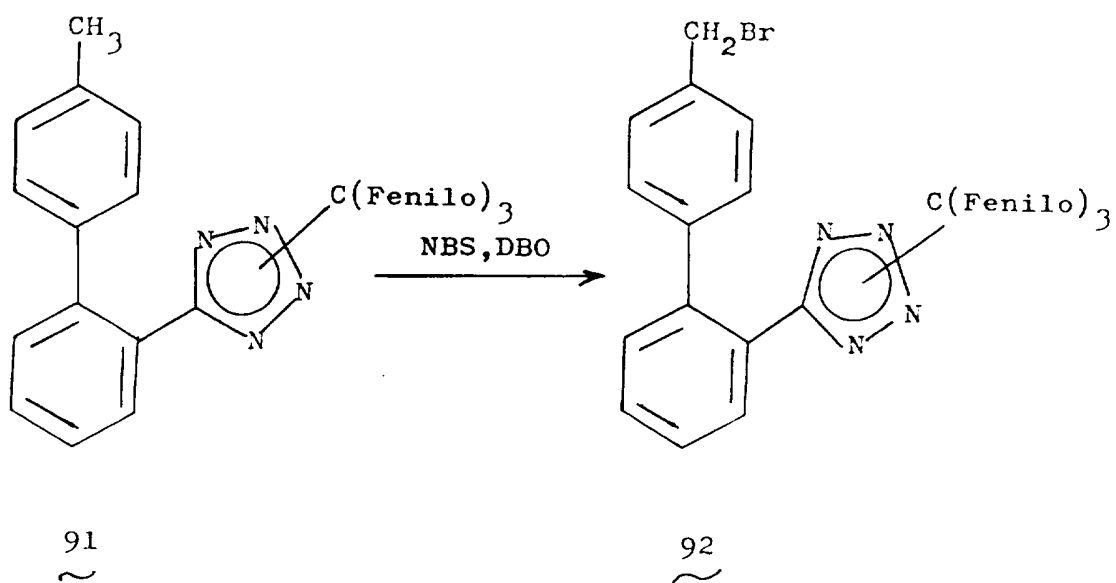
hexilo. Um exemplo desta técnica está descrito por S. Kozima, et al., J. Organometallic Chemistry, 337, 1971. As azidas de trialkil-estanho ou de triaril-estanho são preparadas a partir de cloretos de trialkil-estanho ou de triaril-estanho e azida de sódio comercializados. Os grupos trialkil-estanho ou triaril-estanho é removido através de hidrólise ácida ou de hidrólise básica e o tetrazol pode ser protegido com um grupo tritilo mediante reacção com cloreto de tritilo e trietilamina para dar (91). A bromação, tal como descrita anteriormente, com N-bromossuccinimida e peróxido de dibenzoílo dá o composto (92). A alquilação de (1) com um halogeneto de benzilo correspondentemente substituído sob condições descritas anteriormente seguida de desprotecção do grupo tritilo por meio de hidrólise fornece 80 em que  $R_{13}$  representa um grupo tetrazol. Outros grupos de protecção, tais como o grupo para-nitrobenzilo e 1-etoxietilo pode ser utilizados em vez do grupo tritilo para proteger o radical tetrazol. Estes grupos, assim como o grupo tritilo, podem ser introduzidos e removidos por processos descritos por Green, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience, 1980.

Esquema 15

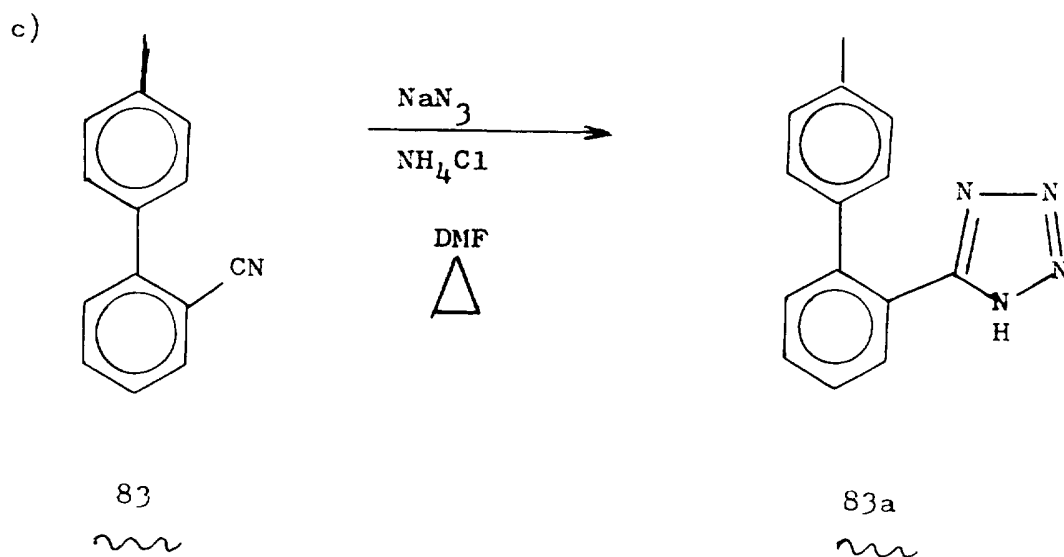
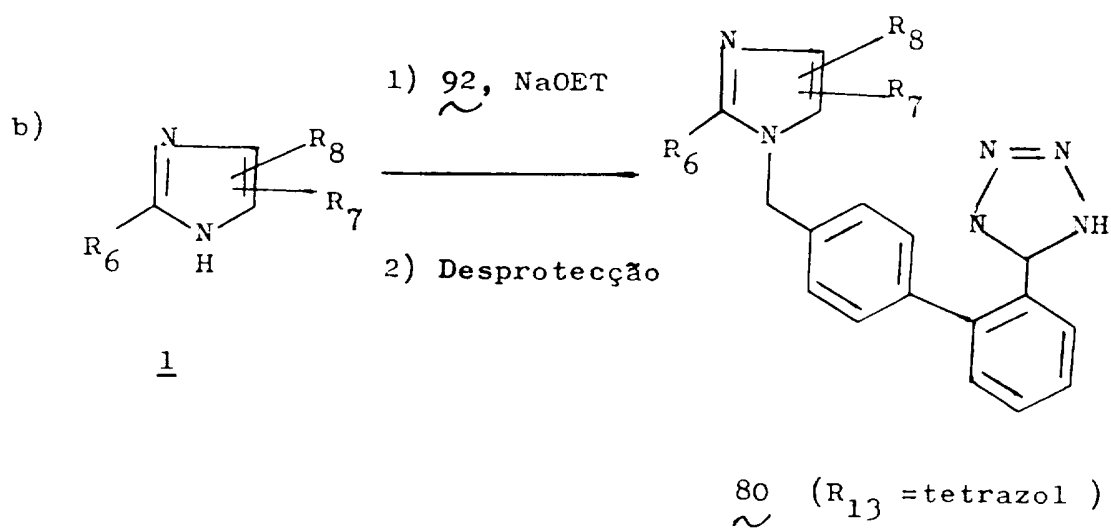


1)  $\text{H}^+$

2)  $(\text{Ph})_3\text{CCl}$ , TEA



Esquema 15 (continuação)

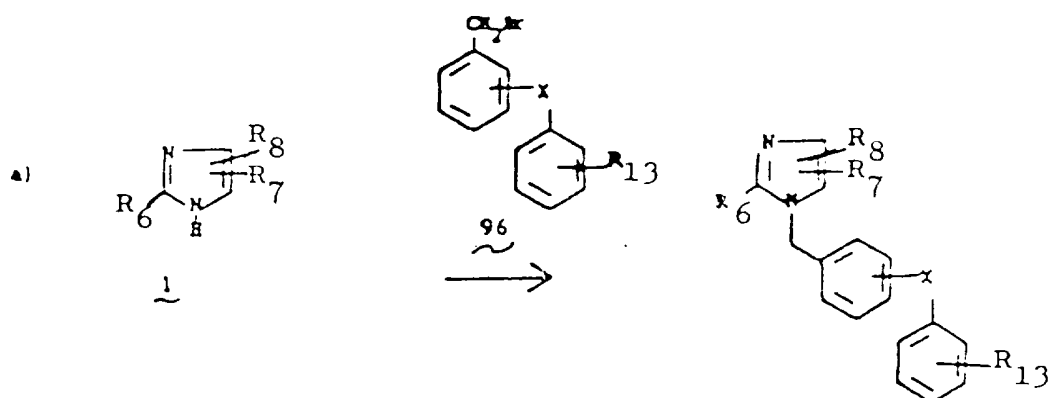


Compostos de estrutura 93-95 em que X representa um átomo de -O-, -S-, ou uma ligação -N- podem preparar-se como se mostra

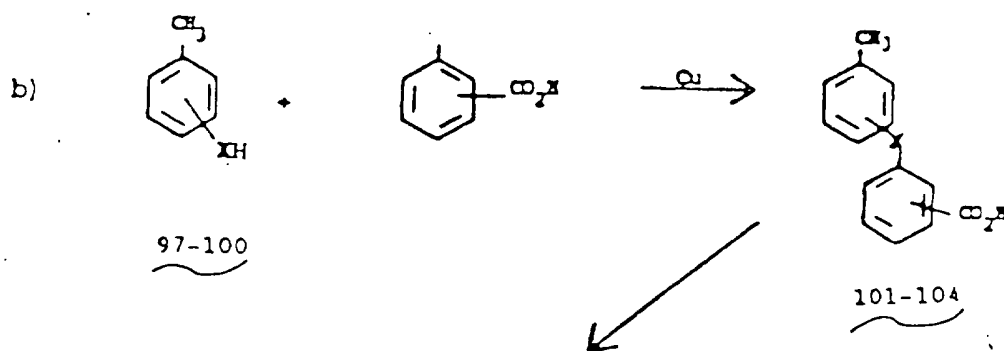


no Esquema 16 por alquilação de imidazol (1) como o halogeneto de benzilo apropriado (96).

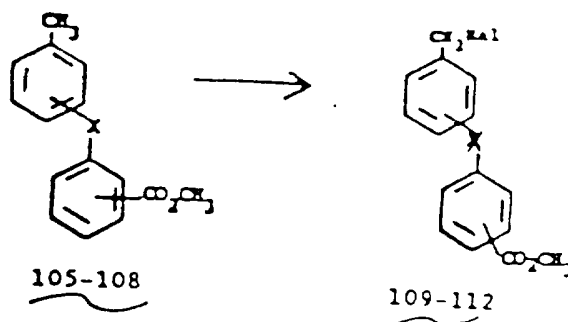
Esquema 16

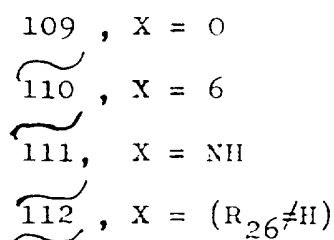


93: X=O  
94: X=S  
95: X-



97: X=O  
98: X=S  
99: X-NH  
100: X=NR<sub>26</sub> (R<sub>26</sub> ≠ H)





O éter halogenometildifenílico (109) utilizado como agente de alquilação na presente invenção é preparado como se mostra na equação b). A condensação de um éter de Ullman do fenol (97) e de um ácido halogenobenzóico como descrito em Russian Chemical Reviews, 43, 1974, 679 dá o ácido intermédio (101). A conversão de (101) em (109) é realizada por esterificação com diazometano para se obter (105), seguida de halogenação pelo processo utilizado na preparação de (79). O difenilsulfureto (110) e a difenilamina (111) podem ser preparados a partir do tiofenol apropriado (98) ou da anilina (99) por este processo.

A difenilamina terciária (112) pode ser preparada a partir da anilina secundária (100) pelo processo descrito anteriormente. Alternativamente, (107) pode ser alquilado por um dos processos seguintes:

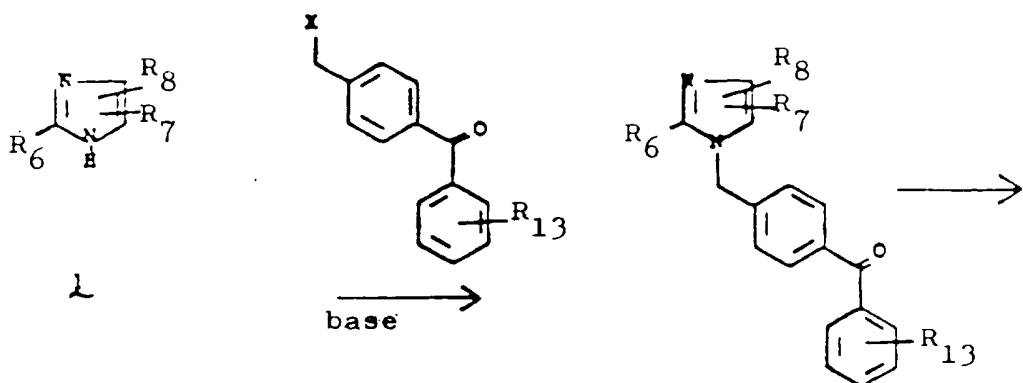
- 1) alquilação directa de (107) com um reagente de fórmula geral  $R_{26}L$  na qual L representa um grupo removível, tal como um grupo tosilato ou um átomo de halogéneo utilizando-se condições de transferência de fase e ultras-sons como descrito em Tetrahedron Letters, 24, 1983, 5907;
- 2) tratamento de (107) com 1-1,5 equivalentes de um aldeído

apropriado e 0,5-5,0 equivalentes de cianoboro-hidreto de sódio, no seio de um dissolvente tal como o metanol, a uma temperatura de 25°C e um pH de 3 a 6 durante 1 a 24 horas; ou

- 3) aminação redutora (107) com um ácido carboxílico apropriado e boro-hidreto de sódio, como descrito em J. Am. Chem. Soc. 96, 1974, 7812.

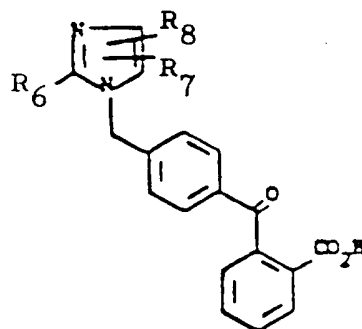
A amina terciária (108) é em seguida halogenada pelo processo descrito antes para fornecer (112).

Esquema 17



114:  $R_{13} = 2\text{-CO}_2\text{CH}_3$ ,  $X = \text{Halogeneto}$   
 115:  $R_{13} = 2\text{-CO}_2\text{CH}_3$ ,  $X = \text{H}$

73a  
113,  $R_{13} = 2\text{-CO}_2\text{CH}_3$

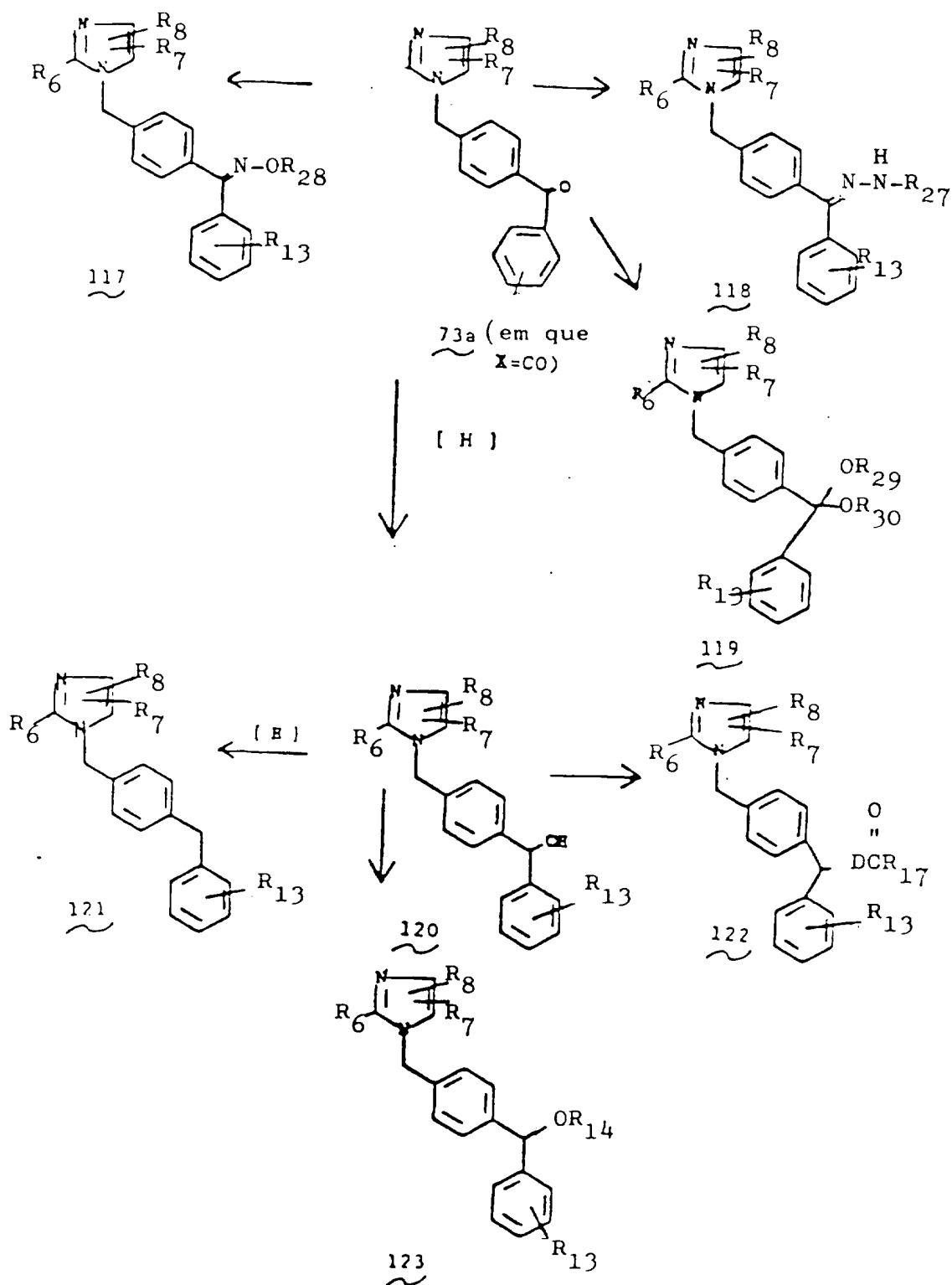


116

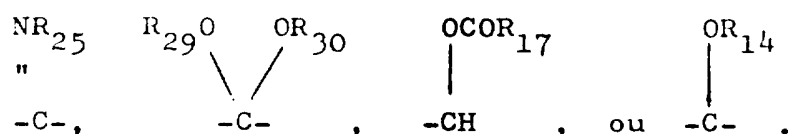
Os compostos de estrutura (73) em que X representa um grupo -CO- são preparados como se mostra no esquema 17 mediante alquilação de imidazol (1) com os halogenetos de benzoilbenzilo necessários. Por exemplo, os ésteres (113) em que  $R_{13}$  representa um grupo  $2\text{-CO}_2\text{CH}_3$  são preparados por alquilação do imidazol (1) com um halogeneto de carbometoxibenzoil-benzilo (114). O éster (113) pode ser hidrolisado para formar o correspondente ácido carboxílico (116) por meio de uma diversidade de métodos que incluem a hidrólise com uma base, tal como o hidróxido de sódio ou o hidróxido de potássio no seio de um dissolvente alcoólico aquoso tal como metanol/ $\text{H}_2\text{O}$  a uma temperatura compreendida entre  $20^\circ\text{C}$  e a temperatura de refluxo do dissolvente.

Os halogenetos de carboalcoxibenzoilbenzilo (114) são preparados mediante halogenação benzílica do precursor toluilbenzeno correspondente por meio de uma diversidade de métodos descritos anteriormente aqui. Por exemplo, o 2-(4-metilbenzoil)-benzoato de metilo (115) pode ser submetido a refluxo durante 2 a 48 horas com N-bromossuccinimida, peróxido de benzoílo e tetracloreto de carbono para efectuar a brominação benzílica.

Exemplo 18



Como se representa no esquema 18, as tohul-cetonas (73) em que X representa CO, podem ser posteriormente transformadas numa diversidade de derivados de cetona incluindo os compostos em que X representa um grupo de fórmula geral

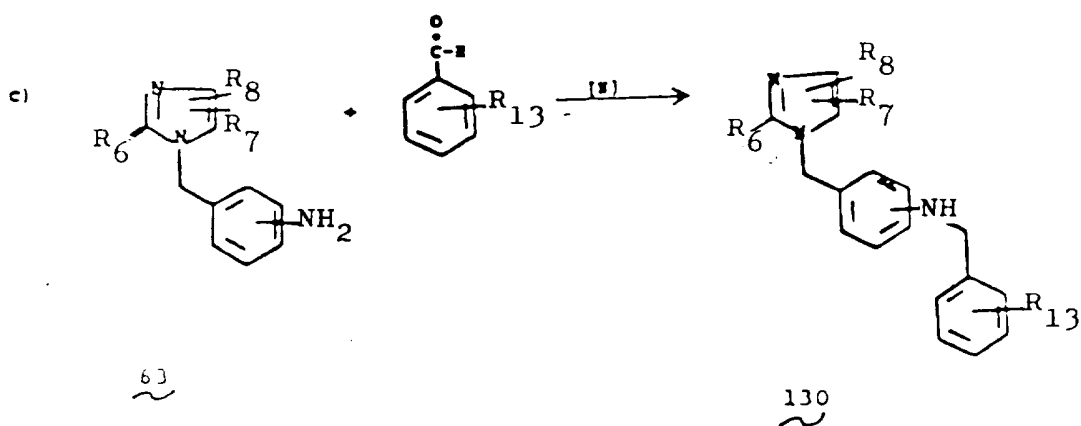
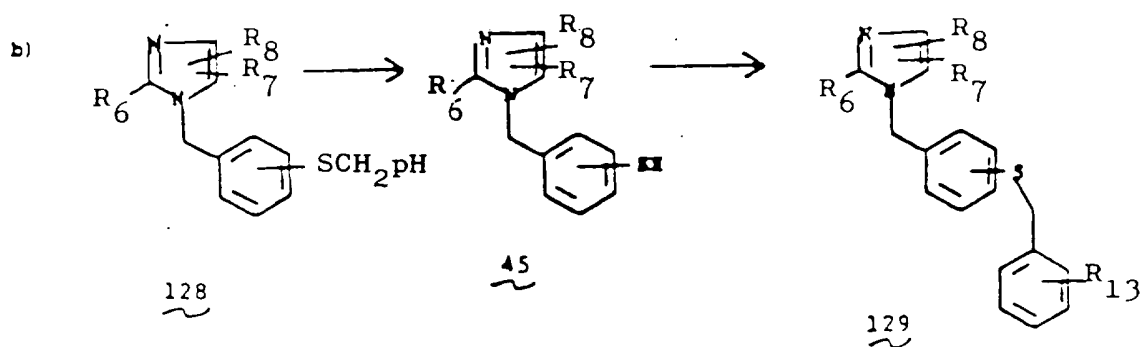
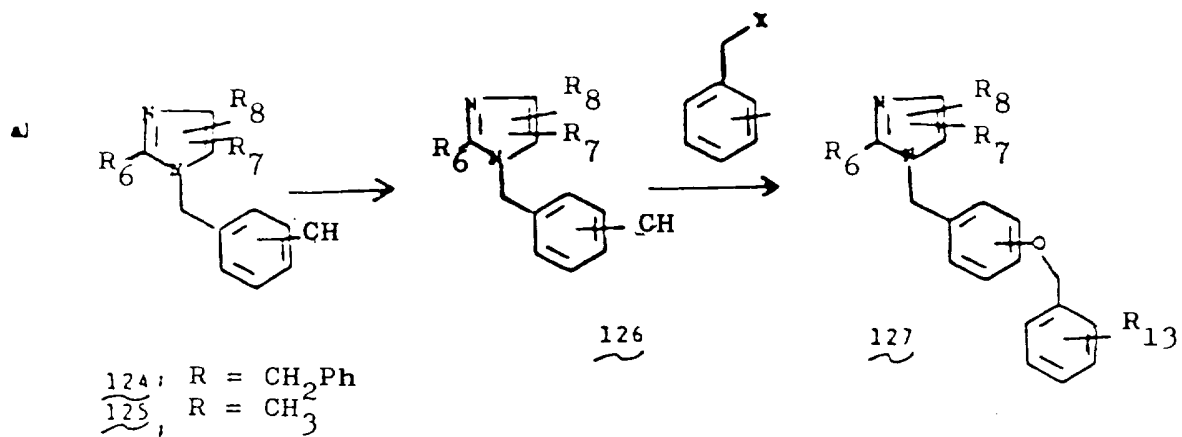


A reacção da cetona (73a) com uma hidroxilamina ou uma hidrazina substituída por um modo apropriado, fornecerá as oximas (117) e hidrazonas (118) necessárias. A reacção com álcoois na presença de um catalisador ácido, com eliminação de água, dá cetais (119). A redução com hidreto de alumínio e lítio, um boro-hidreto metálico, zinco/ácido acético ou a hidrogenação catalítica, dará o álcool correspondente (120) ou o composto metilénico totalmente reduzido (121). Estes álcoois podem ser acilados por meio de vários anidridos ou halogenetos de ácido na presença de uma base com ou sem dissolvente para proporcionarem os ésteres correspondentes (122). Os álcoois (120) podem ser convertidos nos éteres correspondentes (123) mediante reacção do alcóxido metálico com um halogeneto de alquilo, mesilato ou tosilato no seio de um dissolvente apropriado ou mediante tratamento com um ácido inorgânico no seio de um dissolvente alcoólico ou por reacção do álcool com diazometano como descrito em G. Hilgetag e A. Martini, Preparative Organic Chemistry, John

Wiley, Nova Iorque, 1972, 355-368.

Os compostos de fórmula geral (I) na qual X representa um grupo  $-OCH_2-$ ,  $-SCH_2-$ , ou  $NHCH_2-$  são preparados como se mostra no esquema 19.

Esquema 19



Como se representa no esquema 19, na equação

a) a hidrólise de éter benzílico (124) ou do éter metílico (125) dá um composto hidroxí (126) que pode ser alquilado com o halogeneto de benzilo apropriado para dar (127). No caso dos ésteres metílicos (125), a fase de hidrólise pode ser realizada por aquecimento do éter a temperaturas compreendidas entre 50°C e 150°C durante 1 a 10 horas em ácido bromídrico a 20-60 % ou mediante aquecimento a uma temperatura compreendida entre 50°C e 90°C em acetonitrilo com 1 a 5 equivalentes de iodeto de trimetilsililo durante 10 a 50 horas seguido de tratamento com água. A hidrólise também pode ser realizada por tratamento com 1 a 2 equivalentes de tribrometo de boro em cloreto de metileno a uma temperatura compreendida entre 10°C e 30°C durante 1 a 10 horas seguida de tratamento com água ou por tratamento com um ácido tal como o cloreto de alumínio e 3 a 30 equivalentes de um composto contendo enxofre, tal como o tiofenol, e etanoditiol ou o dissulfureto de dimetilo em cloreto de metileno a uma temperatura compreendida entre 0°C e 30°C durante 1 a 20 horas seguido de tratamento com água. Para o composto (124) pode realizar-se a hidrólise mediante refluxo em ácido trifluoroacético durante 0,2 a 1 hora ou por hidrogenólise catalítica na presença de um agente de catálise apropriado, tal como paládio sobre carvão a 10%. A desprotonação de (126) com uma base, tal como metóxido de sódio, hidreto de sódio ou outra num dissolvente tal como dimetilformamida ou dimetilsulfóxido, à temperatura ambiente, seguida de alquilação com um halogeneto de benzilo apropriado, à temperatura de 25°C durante 2 a 20 horas dá os ésteres de fór-

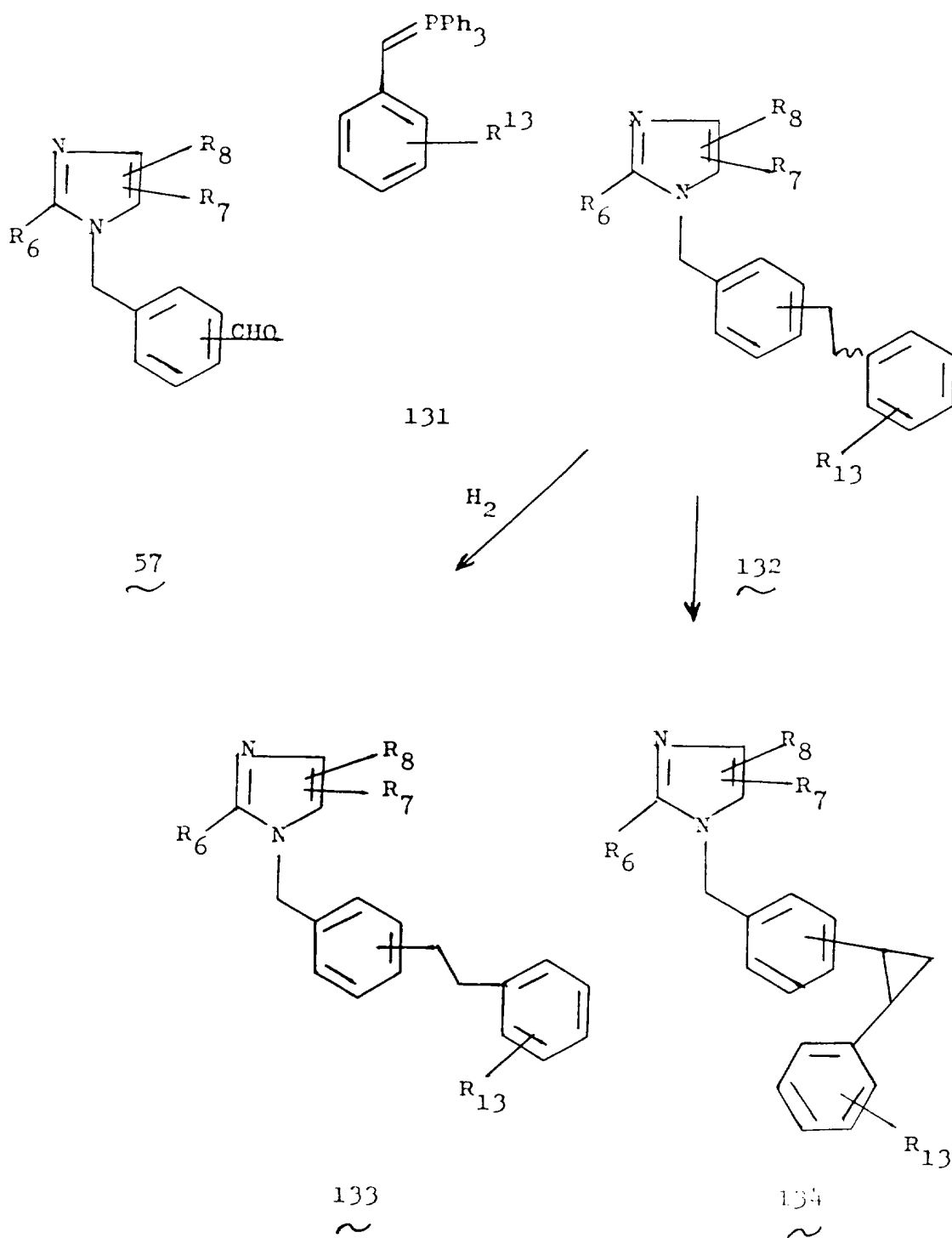
mula (127) como se mostra na equação a).

O sulfureto (129) pode ser preparado a partir do tiofenol (45) pelo processo descrito antes, para preparar o éter (127) a partir do fenol (126). O tiofenol (45) pode ser preparado, por exemplo, mediante tratamento do sulfureto de benzilo (128) com sódio em amoníaco líquido.

A amina (130) pode ser preparada como se mostra na equação c), a partir da anilina (63), sendo esta obtida mediante a redução do composto p-nitro correspondente (3a) que foi descrito previamente. A aminação redutora pode ser realizada pelo mesmo processo como descrito no esquema 13 para a preparação do composto (74).

Os compostos de fórmula geral (I) na qual a ligação X representa  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  e  são preparados como se mostra no esquema 20.

Esquema 20



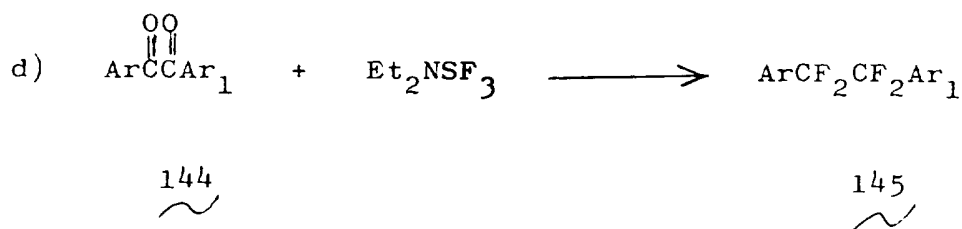
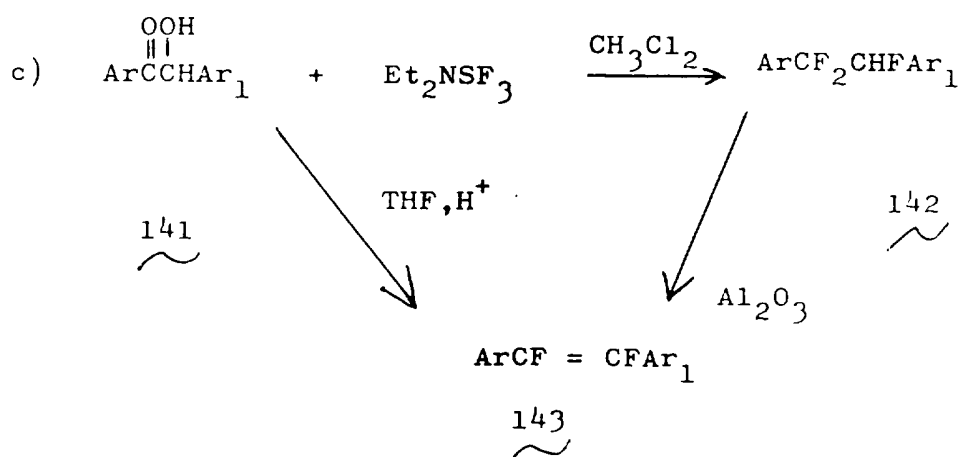
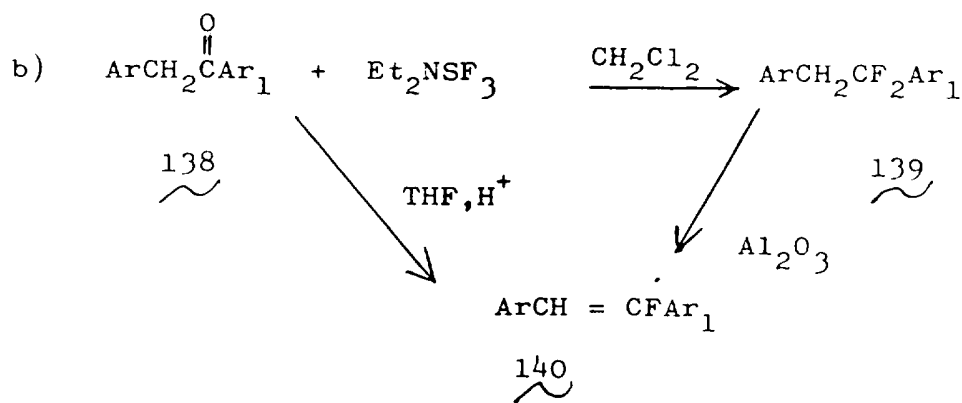
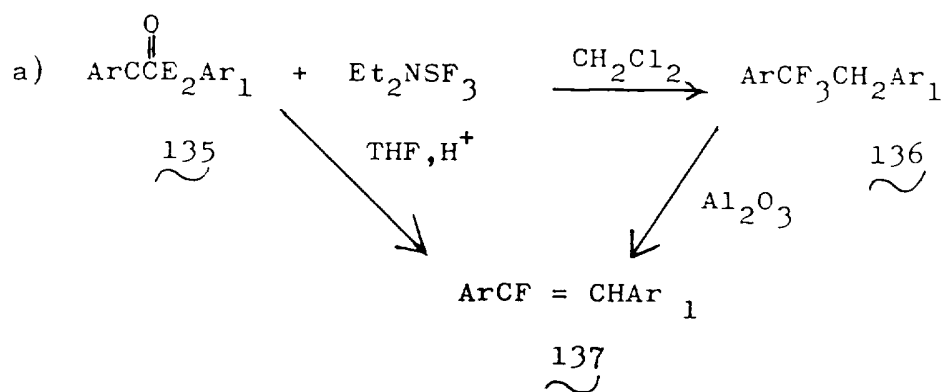
Pode preparar-se os estilbenos cis ou trans (132) utilizando-se uma reacção de Xittig entre o aldeído (57) e o fosforano (131).

O estilbeno (132) pode ser facilmente convertido no derivado saturado (133), p. ex., por hidrogenação catalítica utilizando-se um catalisador heterogéneo, tal como o paládio sobre carvão ou a platina sobre carvão ou alternativamente com um catalisador homogéneo, tal como o cloreto de tris(trifenil)fosfina e sódio. A redução é realizada no seio de um dissolvente como o benzeno, tetrahidrofurano ou etanol, à temperatura de 25°C sob 1 a 3 atmosferas de hidrogénio durante 1 a 24 horas.

O ciclopropano (134) pode ser preparado mediante tratamento do estilbeno (132) com o reagente de Simmons-Smith como descrito em J. Am. Chem. Soc., 81, 1979, 4256, ou mediante o tratamento (132) com diodeto de metileno e cobre em pó, como descrito em J. Am. Chem. Soc. 101, 1979, 2139, ou mediante tratamento com o reagente de transferência metilénico contendo ferro descrito em J. Am. Chem. Soc. 101, 1979, 6473.

A preparação dos compostos de fórmula geral (I) na qual X representa um grupo  $-CF_2CH_2-$ ,  $-CF=CH-$ ,  $CF=CF-$  e  $-CF_2CF_2-$  está descrita no esquema 21.

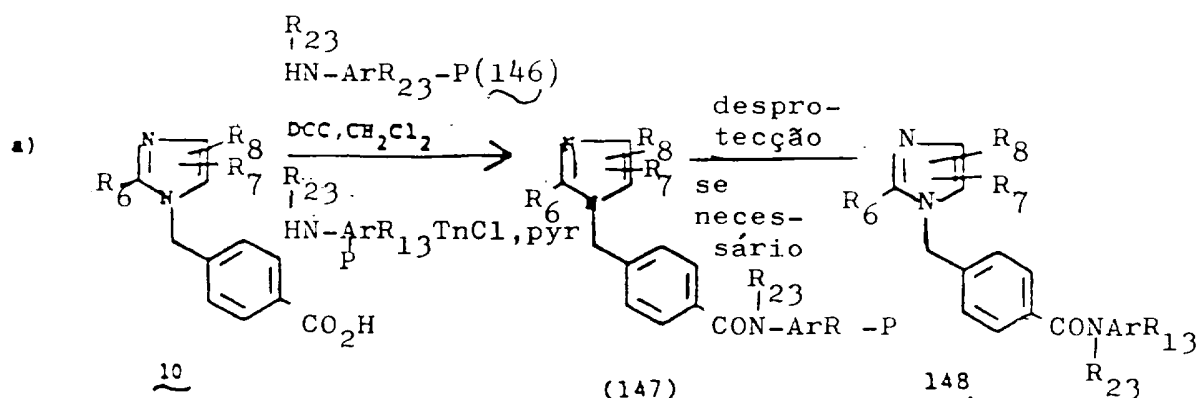
Esquema 21



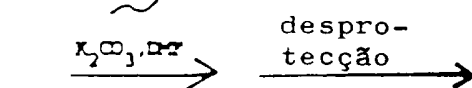
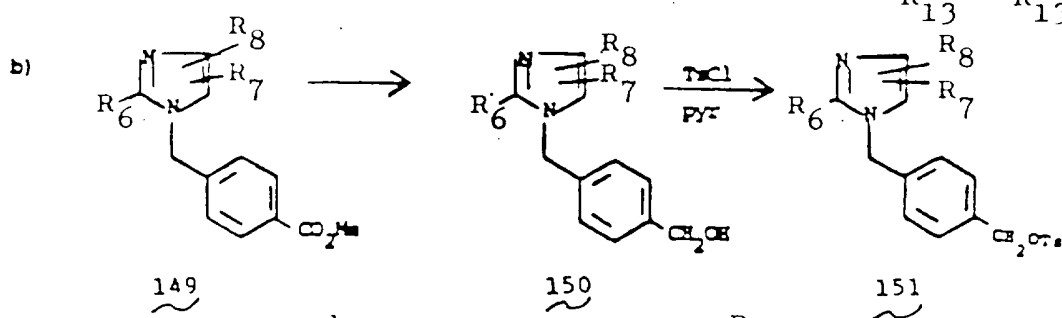
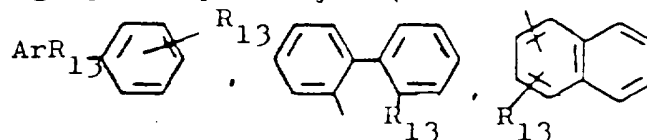
Podem preparar-se os fluoretos de vinileno(137) e (140) mediante reacção de  $SF_4$  ou  $Et_2NSF_3$  (DAST) com uma acetona apropriada (135) ou (138) na qual Ar comporta um grupo metilo convertível em um halogeneto benzílico apropriado para a ligação a um átomo de azoto do grupo imidazol e Ar comporta um grupo ciano, nitro, éster ou outro grupo apropriado que pode em seguida converter-se num grupo  $CO_2H$ ,  $NHSO_2CF_3$ , etc. O difluoroetileno formado inicialmente (136) e (139) pode ser formado no seio de um dissolvente não polar, tal como o cloro de metileno e em seguida converter-se em fluoreto de vinileno por meio de alumina ou converter-se directamente no fluoreto insaturado mediante reacção no seio de um dissolvente polar tal como o tetrahidrofurano, diglima ou N-metilpirrolidona na presença de um ácido inorgânico (Equação a e b). Os pormenores de experiência, tais como os processos, encontram-se em D.R. Strobach e G.A. Boswell, J. Org. Chem., 36, 1971, 818; G.A. Boswell, patentes de invenção norte-americanas Nos. 3.413.321 (1968) e 4.212.515 (1980).

Como se representa na equação c) uma benzoína apropriada (141) pode ser convertida de modo idêntico no 1,2-difluoroestilbeno (143) correspondente. do mesmo modo, como se mostra na equação d) um benzilo apropriado (144) pode ser convertido num tetrafluorodiariletileno (145) utilizando-se DAST ou  $SF_4$ . Os pormenores da experiência estão descritos em M.E. Christy, et al., J. Med. Chem., 20, (3), 1977, 421-430.

Os compostos de fórmula geral I na qual X representa um grupo de fórmula geral  $-CON^{R_{23}}-$ ,  $-CH_2O-$ ,  $-CH_2S-$ ,  $CH_2NH-$ , podem ser preparados como se representa no esquema 22.



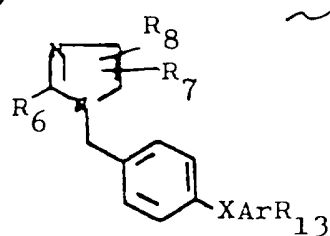
P=grupo de protecção (se necessário)



152;  $\text{HO-Ar-R}_{13}\text{-P}$

153;  $\text{HS-Ar-R}_{13}\text{-P}$

146;  $\text{H}_2\text{N-Ar-R}_{13}\text{-P}$



154,  $\text{X} = \text{---CH}_2\text{O---}$

155,  $\text{X} = \text{---CH}_2\text{S---}$

156,  $\text{X} = \text{---CH}_2\text{NH---}$

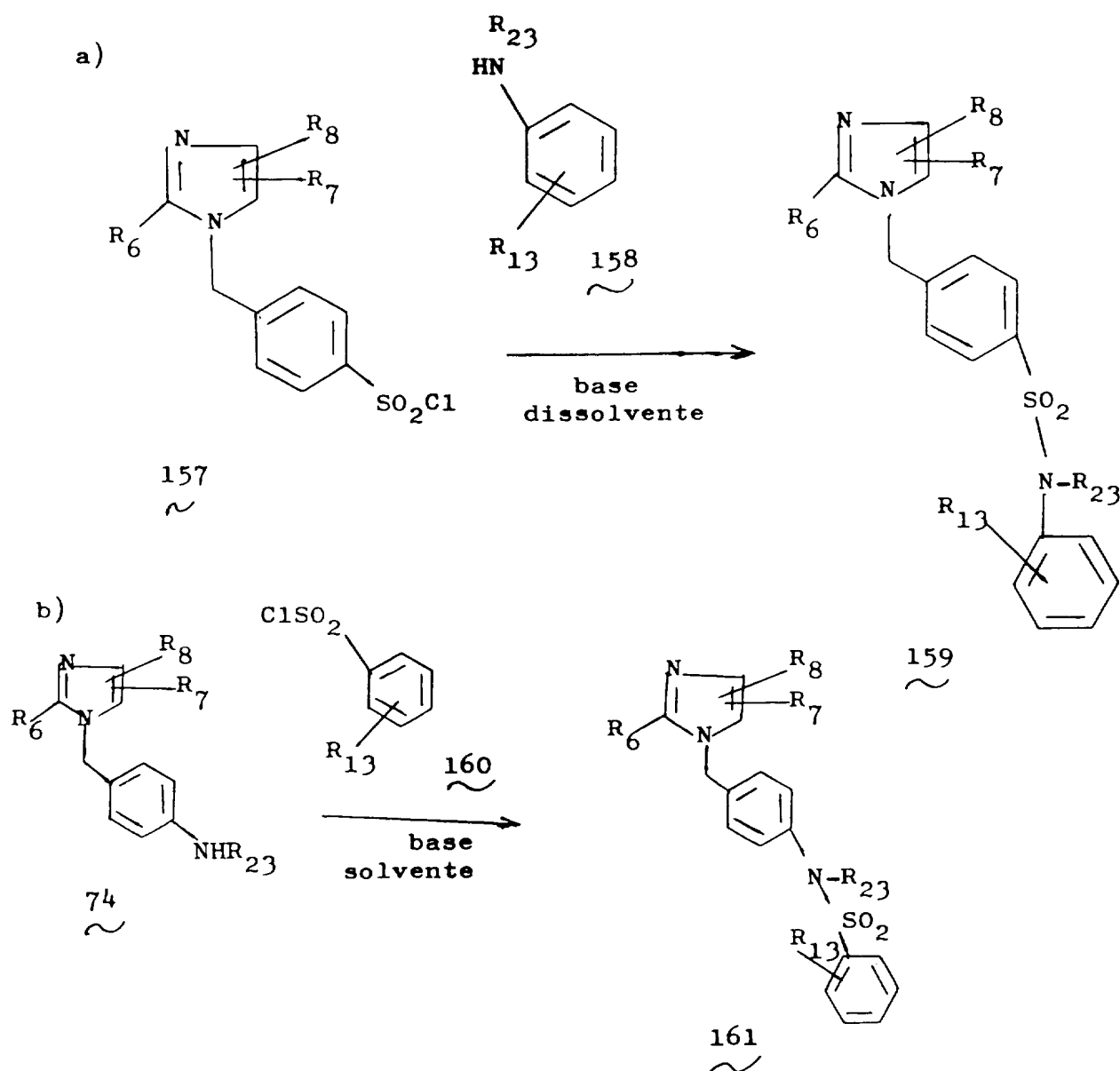
Como se referiu anteriormente, o ácido (10) pode ser preparado mediante alquilação do imidazol apropriado com 4-clorometilbenzoato de metilo na presença duma base tal como o carbonato de potássio no seio de um dissolvente polar, como a dimetilformamida, seguido de hidrólise do éster resultante.

O composto (10) pode ser convertido em (148) por reacção com a amina adequada (146) ( $R_{13}$  necessita ser protegido e subsequentemente desprotegido) e diciclo-hexilcarbodiimida (DCC) em cloreto de metileno (J. R. Beek, et al., J. Am. Chem. Soc., 90, 1968, 4706) ou por reacção com cloreto de tosilato em piridina (J. H. Brewster e C. J. Ciotti, Jr., J. Am. Chem. Soc., 77, 1955, 6214). Ainda um outro processo envolve a conversão de ácido carboxílico (10) no cloreto de ácido correspondente como p. ex., cloreto de tionilo seguido de reacção com a amina no seio de uma base aquosa (condições de Schotten-Baumann) ou de um dissolvente orgânico na presença de um arrastador de ácido tal como  $\text{NaHCO}_3$ , piridina ou trietilamina, ou por outros processos conhecidos para a preparação de uma ligação amida entre um ácido aromático e uma amina. Os compostos em que X representa um grupo  $-\text{CH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{S}-$  ou  $-\text{CH}_2\text{NH}_2-$  podem ser preparados como se mostra na alínea b). O éster (149) é reduzido com um agente de redução, tal como o hidreto de alumínio e lítio no seio de um dissolvente inerte para se formar um álcool (150) que em seguida pode fazer-se reagir com cloreto de tosilato em piridina para formar o tosionato (151) que por sua vez reage na presença de base com um fenol correspondente (152), tiofenol (153) ou anilina (146) em que  $R_{23}$  representa um átomo de hidrogénio) para formar os compostos (154),

(155) ou (156). Pode isto ainda requerer que  $R_{13}$  seja protegido com um grupo de protecção apropriado, contendo as modificações necessárias devido aos grupos funcionais específicos, são óbvias por os especialistas em síntese orgânica.

Alternativamente, o álcool (150) pode ser convertido no halogeneto correspondente, com  $\text{SOCl}_2$ ,  $(\text{COCl})_2$ , etc., e o halogeneto resultante pode fazer-se reagir com um fenol, tiofenol ou uma anilina na presença de base, para se formar o composto desejado no qual X representa um grupo  $-\text{CH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{S}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{NH}-$ , respectivamente.

Esquema 23

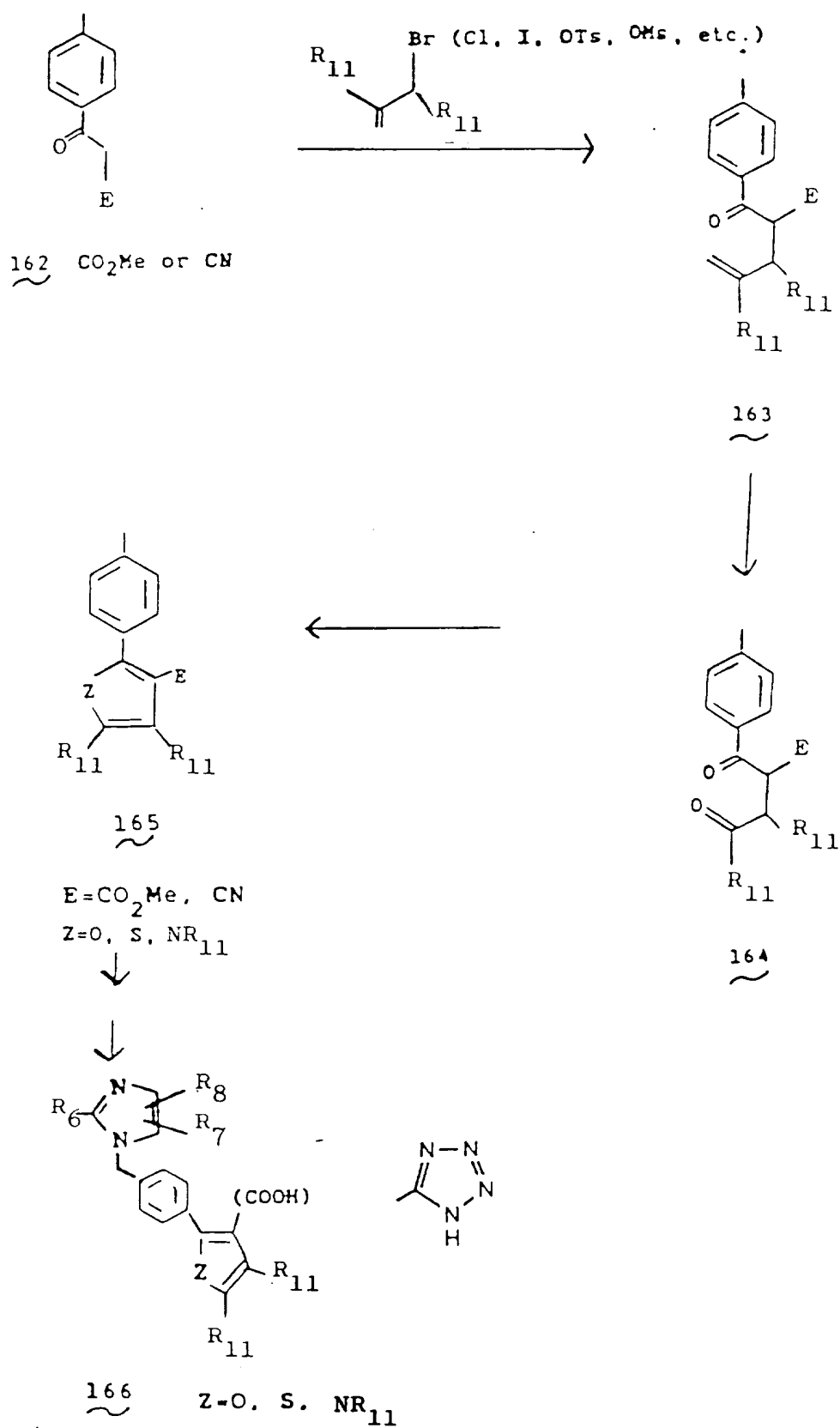


Os compostos de fórmula geral (I) na qual X representa um grupo de fórmula geral  $-\text{SO}_2\text{NR}_{23}-$  ou  $-\text{NR}_{23}\text{SO}_2-$  podem preparar-se como se representa no esquema 23. Como se mostra na equação a) o derivado cloreto de sulfonilo (157) pode reagir com um derivado de anilina (158) no seio de um dissolvente na presença de um arrastador de ácido tal como o carbonato de hidrogénio e sódio, a trietilamina ou a piridina ou sob condições idênticas às condições de Schotten-Baumann para fornecer (159). O derivado de cloreto de sulfonilo (157) pode obter-se por sulfonação do derivado benzílico correspondente, como descrito anteriormente, seguido da reacção com pentacloreto de fósforo ou com cloreto de fosforilo. De um modo idêntico, a anilina (74) pode reagir do mesmo modo como se descreveu anteriormente com um derivado de cloreto de sulfonilo (160) para dar (161).

O esquema 24 representa a preparação de análogos do furano dos compostos bifenílicos (80). Assim, um  $\alpha$ -cetoéster (162), W. Wierenga e H. I. Skulnick, J. Org. Chem., 44, 1979, 310 ou o nitrilo correspondente ( $\text{E}=\text{CN}$ ) pode ser facilmente alquilado por meio de processos convencionais anteriormente referidos por um derivado de brometo de alquilo para dar (163). O radical alceno (163) pode ser em seguida separado por oxidação, p. ex., com tetróxido de ósmio, Fieser e Fieser, V. 1, p. 812 (oxidação de Lemieux-Johnson) para dar um composto que contem um dicarbonilo (164). A ciclização em ácidos inorgânicos, em resina de permuta iónica ácida, em  $\text{POCl}_3$ /piridina ou em anidrido trifluoroacético com uma quantidade catalítica de ácido trifluoroacético dá o furano (165;  $\text{Z}=\text{O}$ ).

A reacção de (164) com  $P_4S_{10}$ , por exemplo, fornecerá o tio-  
feno correspondente (165;  $Z=S$ ). A reacção de (164) com uma  
amina, no seio de benzeno sob refluxo, com eliminação azeo-  
trópica de água, ou utilizando-se peneiros moleculares, para  
absorver a água, dará o pirrol correspondente (165;  $Z=NR_{11}$ ).  
Os compostos (166) podem ser preparados a partir de (165) por  
processos convencionais já descritos anteriormente.

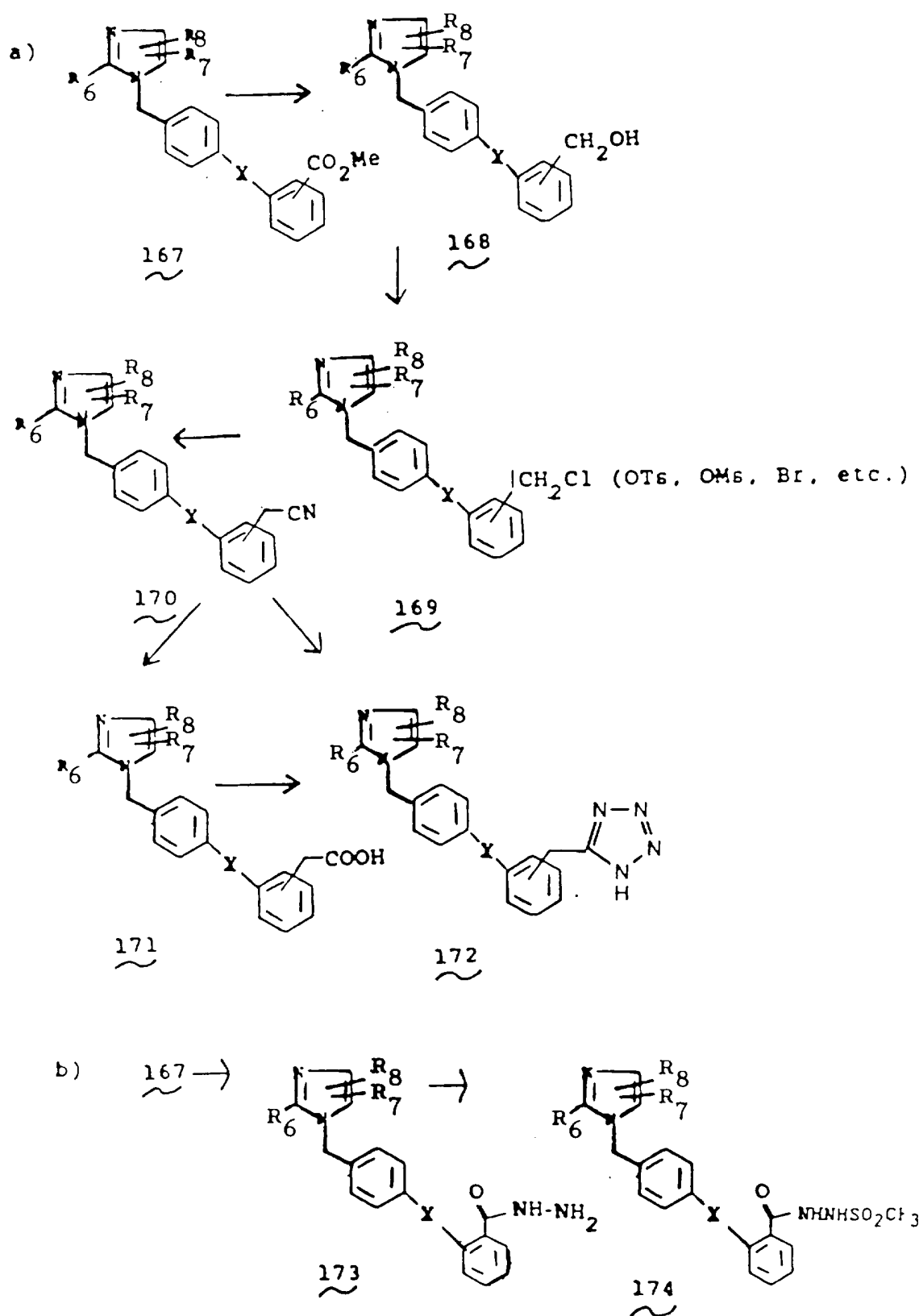
Esquema 24



Os compostos em que o grupo metileno está inserido entre o grupo aromático terminal e o grupo de função ácida, podem ser preparados como se mostra no esquema 25, equação a). Assim a redução do éster (167) com, p. ex., hidreto de alumínio e lítio dá o álcool (168). A conversão de (168) para o cloreto (169) por meio do cloreto de tionilo seguida de reacção com o anião cianeto, como descrito anteriormente, proporciona o nitrilo (170). O composto (170) pode ser hidrolisado para ácido carboxílico (171) por métodos já descritos ou fazer-se reagir com um ácido hidrazóico equivalente para se obter tetrazol (172).

Os compostos em que  $R_{13}$  representam um grupo funcional ácido de trifluorometilsulfonil-hidrazida foram preparados pelo processo descrito na equação b). Isto é, a conversão do éster (167) na hidrazida (173) por hidrólise convencional seguida de reacção com anidrido triflico para dar a hidrazida (174).

Esquema 25



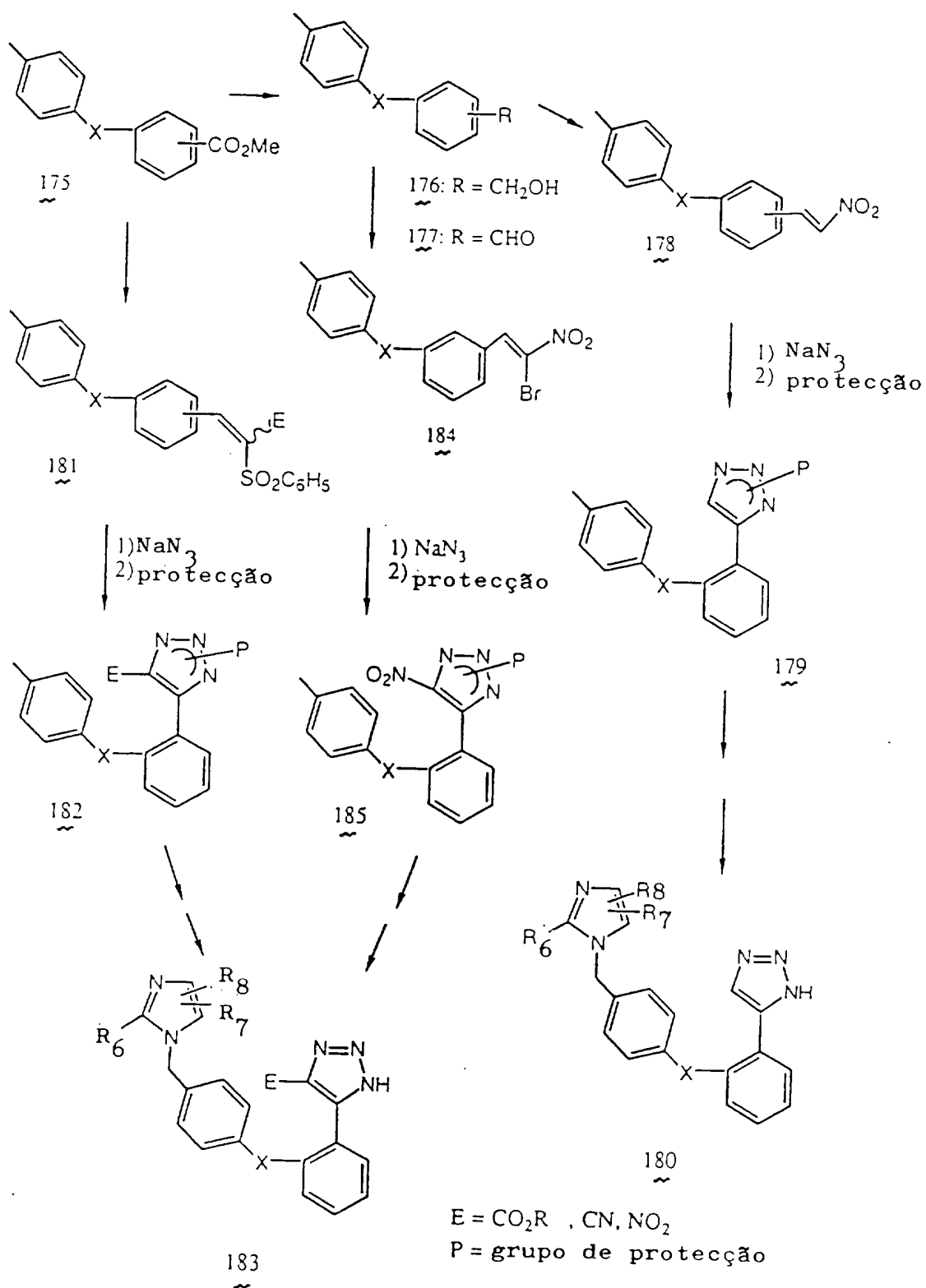
A síntese dos compostos em que  $R_{13}$  representa um grupo 1,2,3-triazol facultativamente substituído está descrita no esquema 26. Deste modo, a redução de éster (175) com um agente redutor, tal como o hidreto de alumínio e lítio, ou o hidreto de diisobutil-alumínio dá o álcool (176). A oxidação com óxido de manganês ou clorocromato de piridínio converte (176) no aldeído (177). O derivado de nitroetileno (178) é preparado por condensação do aldeído (177) com nitrometano na presença de um catalisador R. M. Letcher e M.P. Sammes, J. Chem. Ed., 62, 1985, 262. A reacção de (178) com a azida de sódio produz o 1,2,3-triazol (179), (N.S. Zefirov, et al., J. Chem. Soc. Comm., 1001 1971), que pode transformar-se, por meio de processos já descritos anteriormente, no produto (180).

O aldeído (177) também pode ser convertido em 1,2,3-triazóis substituídos (183) através das sulfonas (181), G. Beck, D. Günther Chem. Ber., 106, 1973, 2758, seguida de reacção com azida de sódio para dar 1,2,3-triazol (182). As manipulações subsequentes convencionais conduzem a 1,2,3-triazóis (183) em que E representa um grupo ciano ou um grupo de fórmula geral  $CO_2R_{11}$ . O nitrotriazol (183;  $E=NO_2$ ) pode ser sintetizado a partir de um triazol não protegido (179;  $P=H$ ) por nitração, R. Hüttel, et al., Chem. Ber. 88, 1955, 1586, C.L. Habraken e P. Cohen-Fernandes J. Chem. Soc., 37, 1972, ou por um derivado bromonitroetilénico (184), G. Kl. Khisamutdinov, et al., Zh. Org. Khim., 11, 1975, 2445, por reacção com azida de sódio.

Podem utilizar-se diversos grupos de protecção

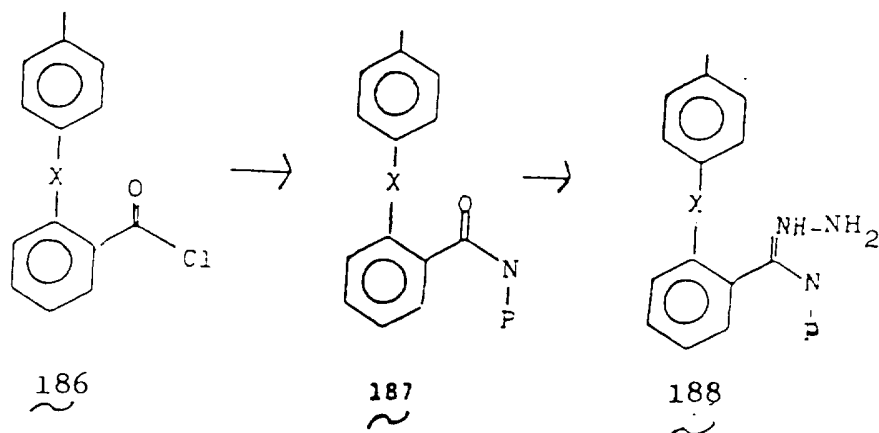
na manipulação dos triazóis citados antes, entre os quais o grupo tritilo. Este grupo pode ser facilmente ligado por reação do triazol com brometo de trifenilmetilo ou cloreto de trifenilbutilo no seio de um dissolvente inerte como o cloreto de metileno na presença de um arrastador de ácido, tal como a trietilamina. O grupo tritilo pode ser posteriormente removido por agitação ou por refluxo em meio ácido, tal como uma mistura de ácido trifluoroacético/água, ácido clorídrico em cloreto de metileno, ou ácido acético/água. O grupo tritilo também pode ser hidrogenizado utilizando-se um catalisador de metal nobre, tal como paládio e hidrogénio.

Esquema 26

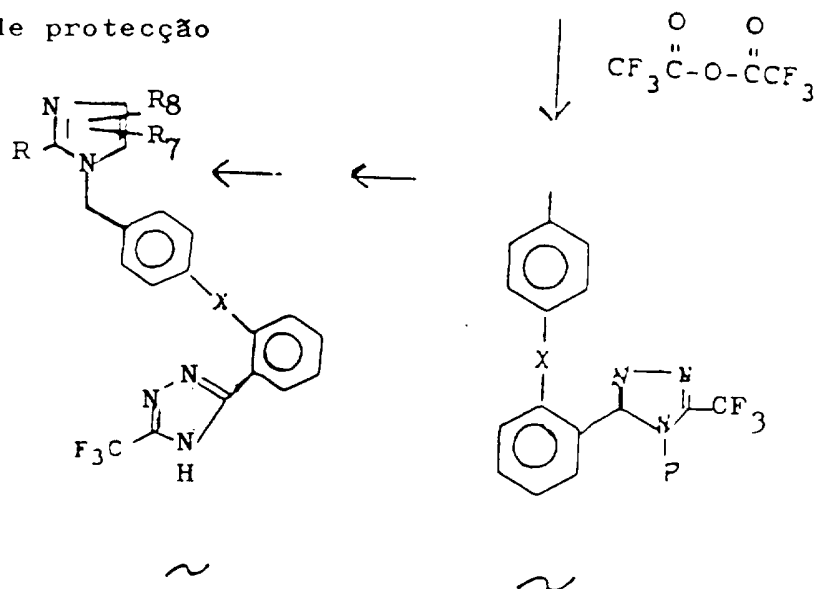


A síntese de trifluorometil-1,2,4-triazóis (190) está descrita no esquema 27. O cloreto de ácido (186) é convertido na amida (187), utilizando-se métodos convencionais familiares aos técnicos. Um grupo de protecção preferido é o grupo 2-propionitrilo ( $P=CH_2CH_2CN$ ). Assim, (187);  $P=CH_2CH_2CN$ ) pode ser sintetizado a partir de (186). e  $\beta$ -aminopropionitrilo sob as condições idênticas às de Schotten-Baumann, utilizando-se uma base aquosa no seio de um dissolvente orgânico para auxiliar a solubilização de (186) e (187). A amida (187) é convertida na amidrazona (188) mediante reacção com pentacloreto de fósforo ou fosgéneo para dar o cloreto de iminoílo que, por sua vez, reage com excesso de hidrazina. A amidrazona (188) é ciclizada por trifluorometil-1,2,4-triazol (189) com anidrido trifluoroacético e, em seguida, convertido em (190) por bromação, alquilação e desprotecção como descrito anteriormente.

Esquema 27



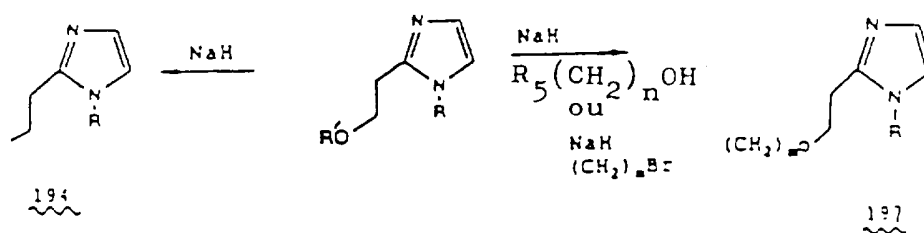
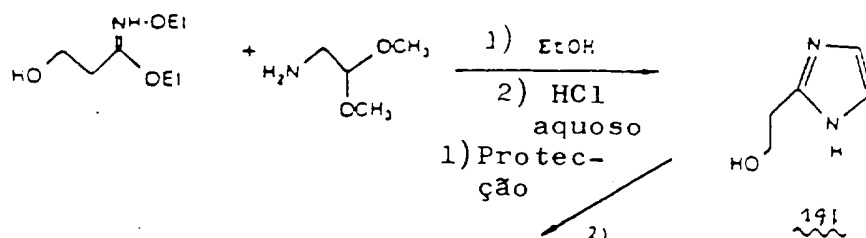
P = grupo de protecção



Os grupos representados por  $R_6$  apropriados, podem ser induzidos por muitos processos que incluem os processos descritos no esquema 28, o qual representa a preparação de imidazol. Os grupos representados por  $R_6$  introduzidos deste modo, podem permanecer inalterados ou podem seguidamente ser transformados se comportarem grupos funcionais apropriados de acordo com métodos convencionais tais como os que estão representados no esquema 28.

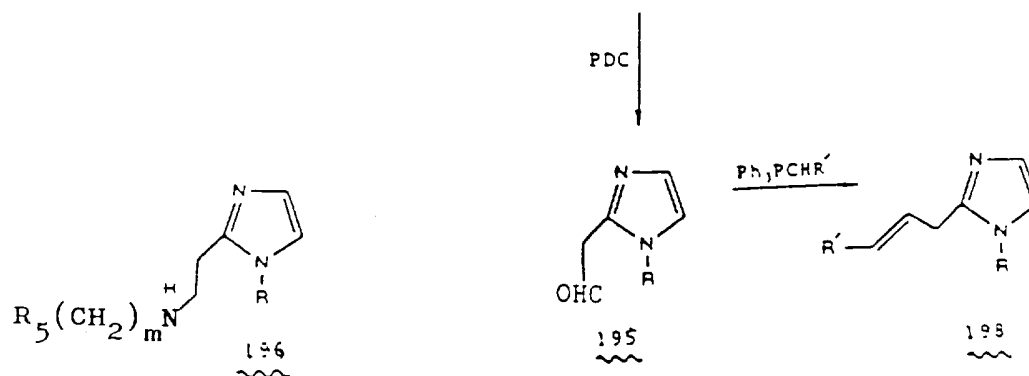
Esquema 28

6



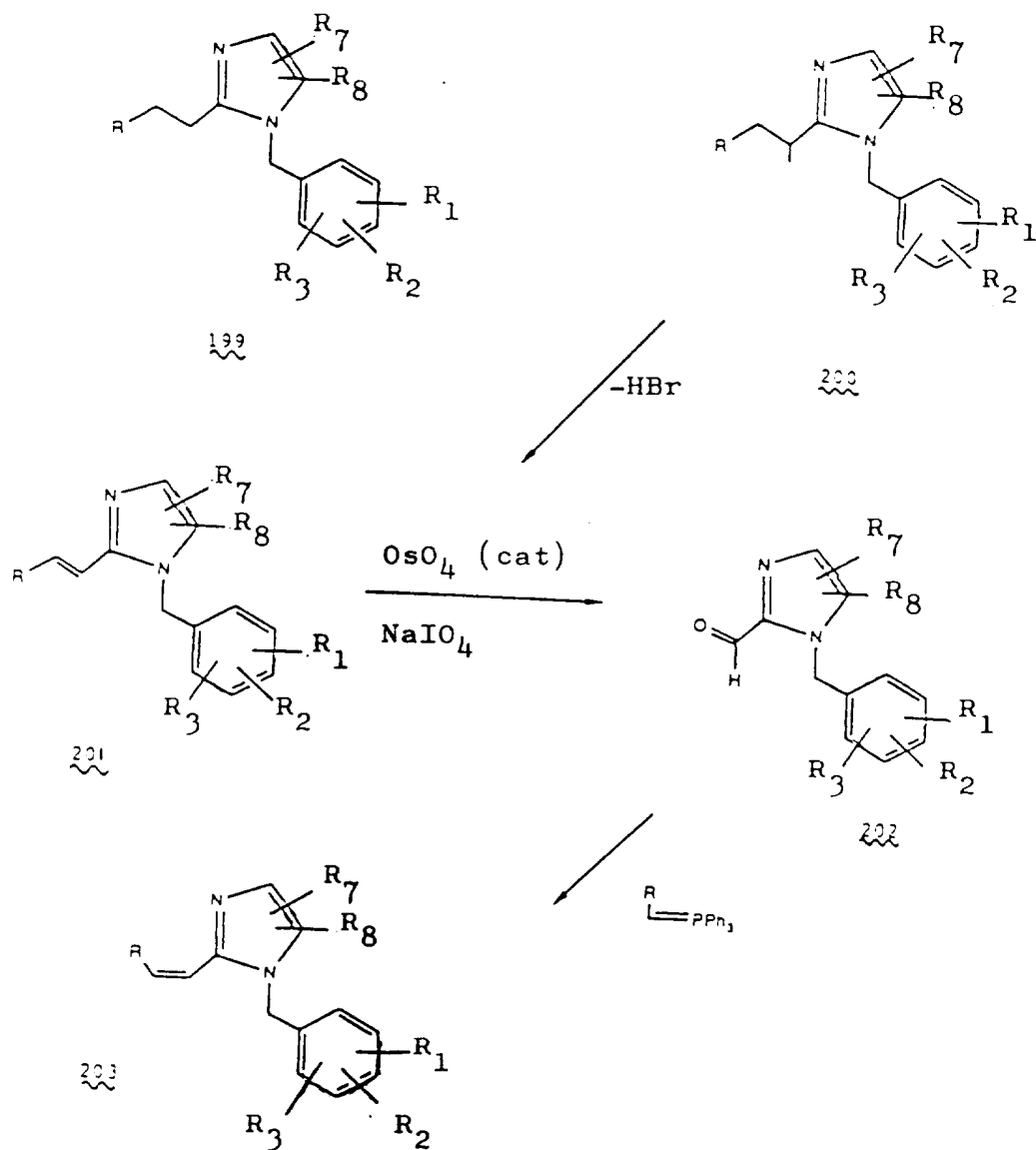
$\text{R} = \text{CPh}_3, \text{SO}_2\text{Ph}, \text{CH}_3\text{CHOC}_2\text{H}_5$

192:  $\text{R}' = \text{H}$       193:  $\text{R}' = \text{Ts}$



Os 2-alcenilimidazóis (201) podem ser preparados por bromação de 2-alquilimidazóis (199) seguidos de eliminação do ácido bromídrico. A bromação realiza-se, de preferência, por irradiação de UV do imidazol (199) e N-bromosuccinimida durante 1 a 4 horas num dissolvente inerte como o tetracloreto de carbono à temperatura de 25°C. A reacção do brometo intermédio (200) com uma base como DBU, trietilamina, ou t-butóxido de potássio, dá os trans-2-alcenilimidazóis (201). Os derivados cis-alcenílicos (203) são preparados a partir dos compostos trans-alcenílicos por tratamento de tetróxido de ósmio e periodato de sódio para se obter os aldeídos (202) seguidos da reacção de Wittig.

Esquema 29

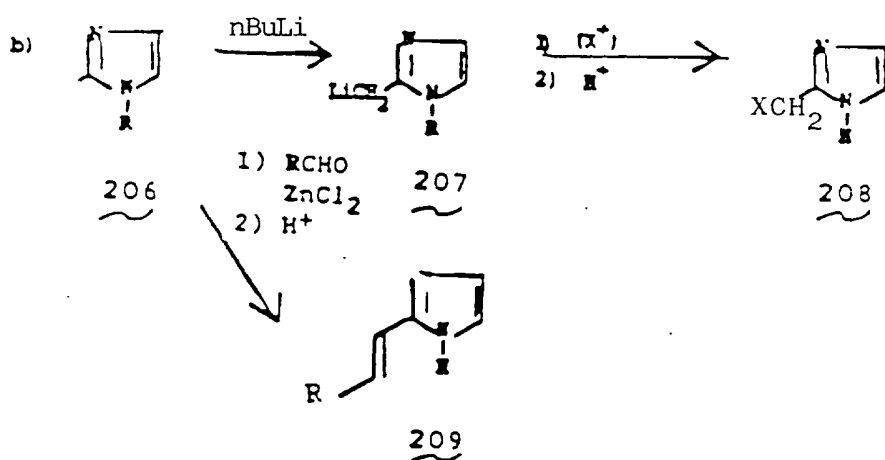
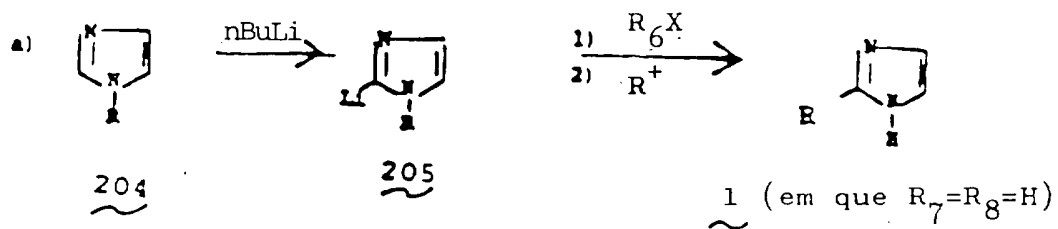


R - alquil, cicloalquilo

Alternativamente, os grupos representados por  $R_6$  podem ser introduzidos por metalação de um imidazol protegido ou de um 2-metilimidazol protegido seguido de adição de um electrófilo apropriado, como se representa no esquema 30, equações a) e b). Os produtos (álcoois, ésteres, halogenetos, aldeídos, alquilos) são apropriados para posterior transformação por métodos convencionais. A metalação dos imidazóis está descrita por K. L. Kirk, J. Org. Chem., 43, 1978, 4381; R. J. Sundberg, J. Het. Chem., 14, 1977, 517; J. V. Hay et al., J. Org. Chem., 38, 1973, 4379; B. Iddon, Heterocycles, 23, 1985, 417.

A condensação de 2-metilimidazol e os electrófilos apropriados (equação b) com um ácido ou base catalíticos, como descrito em A.R. Katritzky (Ed.), Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Pergamon Press, N.Y. 1984, Vol. 5. p. 431, fornece produtos em que  $R_6$  representa um grupo alce- nilo que são apropriados para ulterior transformação.

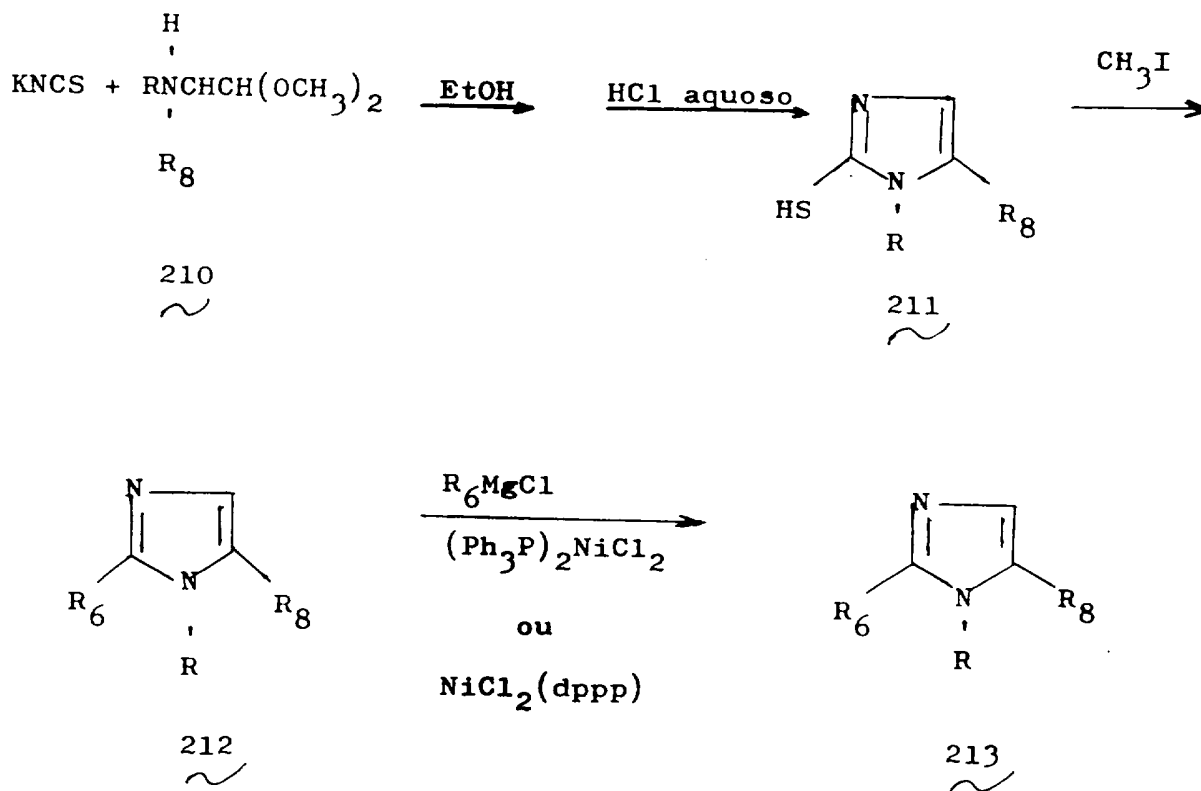
Esquema 30



Vários 2-substituído-imidazóis podem ser preparados por reacção de um 2-trimetilsililimidazol protegido com um agente electrófilo apropriado pelo método descrito por F. H. Pinkerton e S. F. Thames, J. Het. Chem., 9, 67 (1972) que em seguida pode ser transformado como apropriado.

Alternativamente, o grupo representado por  $R_6$  pode ser também introduzido por acoplamento cruzado catalisado por níquel de reagentes de Grignard com 2-(metiltio)-imidazóis (esquema 31) como descrito em E. Wenkert e T. W. Ferreira, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 840, 1982; E. Wenkert et al., J. Chem. Soc., Chem. Commun., 637, 1979; e H. Sugimura e H. Takey, Bull. Chem. Soc. Japan, 58, 1985, 664. Os 2-(metiltio)-imidazóis podem ser produzidos pelo processo descrito na patente de invenção alemã No. 2.618.370 e referências ali citadas.

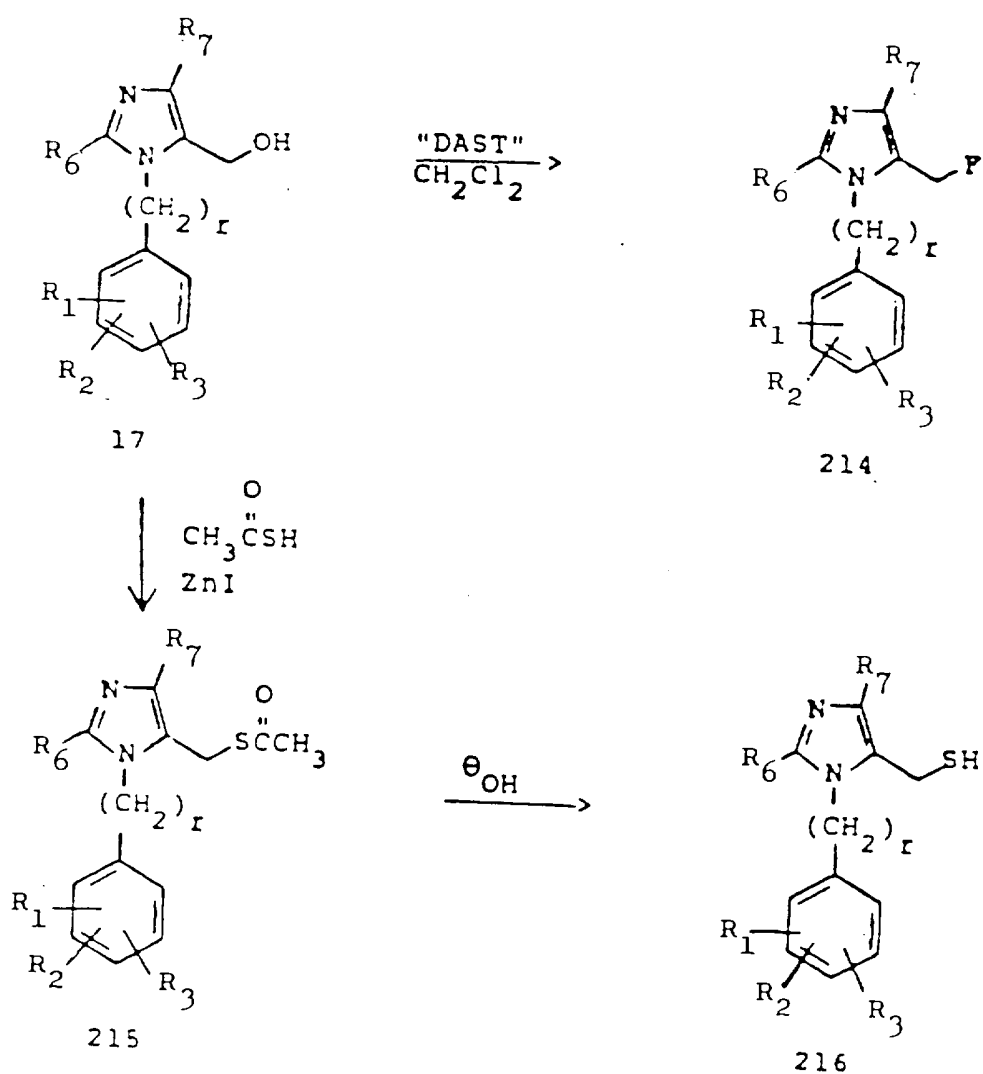
Esquema 31



Como se mostra nos esquemas 32 - 35, a transformação de  $R_8$  pode ser realizada pelos processos descritos nos esquemas 3, 28 e 30b e por reacção de extensão da cadeia familiares aos técnicos em que  $R_8$  comporta um grupo funcional terminal reactivo, p. ex., um átomo de halogéneo, um grupo OH, -CHO,  $-CO_2R$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CH=CH_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-C=NH$ ,  
 $\begin{array}{c} | \\ OR \end{array}$   
 etc. ou por reacções de degradação, tal como a conversão de um éster num ácido ou de um alceno num aldeído.

Especificamente, o grupo hidroximetilo pode ser activado por uma reacção de deslocamento fazendo-se reagir com cloreto de tionilo, pentacloreto de fósforo ou com tetracloreto de carbono/trifenilfosfina para formar um derivado de cloro correspondente. Por uma reacção idêntica, podem-se obter derivados de bromo e de iodo. O grupo hidroximetilo também pode ser activado por formação de derivados de para-tolueno-sulfonato, metano-sulfonato ou de trifluorometano-sulfonato, correspondentes. O grupo hidroxilo pode ser convertido no composto de flúor correspondente por meio de agentes de fluoração diversos tais como DAST como representado no Esquema 32.

Esquema 32



Também como se mostra no Esquema 32, o grupo hidroxilo pode ser convertido para um derivado de ácido tiol-acético (215), J. Y. Gauthier, Tet. Lett., 15, 1986, e no derivado de tiol (216) por hidrólise subsequente.

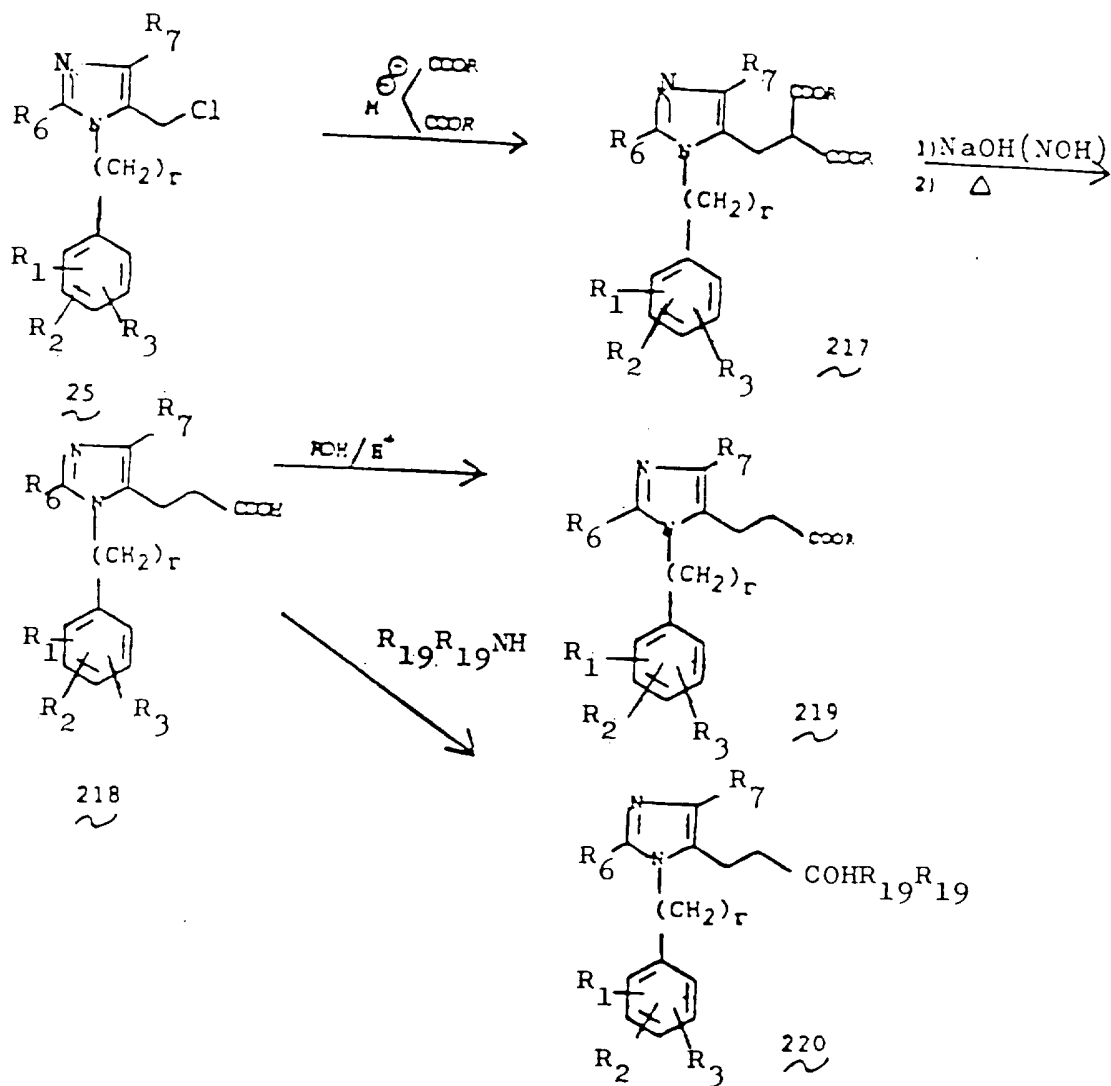
O grupo hidroximetilo do composto (17) pode ser facilmente oxidado para se obter um grupo aldeído por meio de dióxido de manganês ou de nitrato de amónio cérico.

O grupo aldeído pode submeter-se a reacções de extensão de cadeia tal como a reacção de Wittig ou a reacção de Wittig-Horner e entrar em reacções de formação de ligação carbono-carbono típicas como reagentes de Grignard e de lítio assim como com compostos que comportam grupos metileno activados. Alternativamente, o grupo hidroximetilo pode ser directamente oxidado para uma função àcida que, por sua vez, pode converter-se nos derivados ésteres e amidas. Os ésteres e as amidas podem ser preparadas directamente a partir de aldeído por oxidação com dióxido de manganês na presença de cianeto de sódio e dum álcool ou de uma amina, J. Am. Chem. Sec., 90, 1968, 5616 e J. Chem. Soc. (C), 2355, 1971.

Como se mostra no esquema 33, o cloro do composto (25) pode ser deslocado pelo anião do malonato de dialquilo para fornecer o derivado de malonato correspondente (217). A saponificação de (217) com hidróxido de sódio ou com hidróxido de potássio, dá o diácido correspondente que pode ser descarboxilado para se obter o derivado de ácido propiónico correspondente (218) mediante aquecimento até 121°C. Alternativamente, (218) pode ser obtido directamente por refluxo de (217) com um

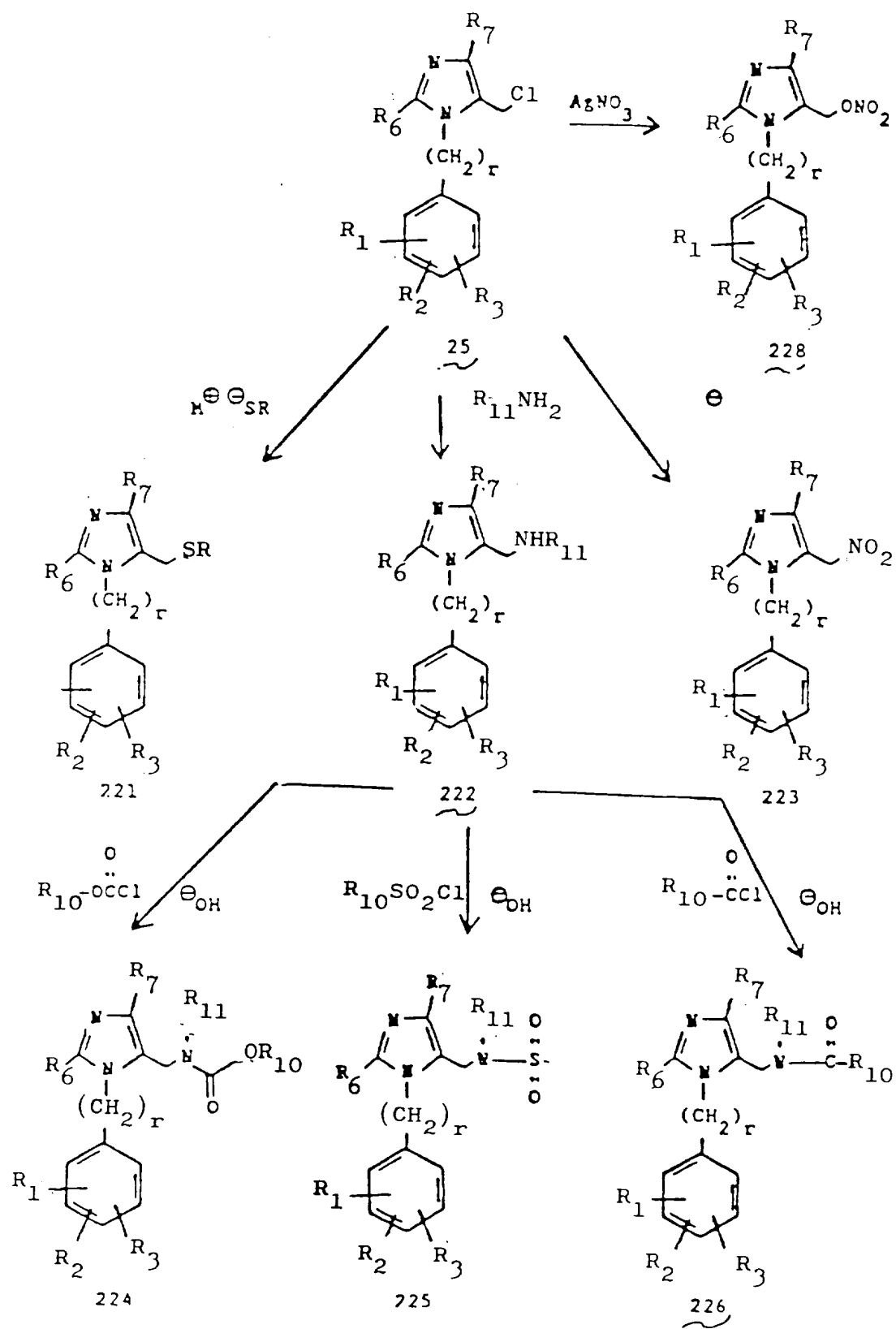
ácido inorgânico, tal como o ácido clorídrico ou o ácido sulfúrico. O ácido livre (218) pode ser esterificado por aquecimento num meio de álcoois variados e uma quantidade catalítica de ácidos inorgânicos, tais como, ácido clorídrico ou ácido sulfúrico para dar os ésteres correspondentes (219). Alternativamente, podem-se obter os ésteres por reacção do ácido livre (218) com os álcoois correspondentes na presença de reagentes de acoplamento, tais como DDQ ou EEDQ. Uma reacção semelhante com diversas aminas mono- ou di-substituídas produz as amidas correspondentes (220). Uma reacção similar com mercaptanos diversos produz os correspondentes tioésteres.

Esquema 33

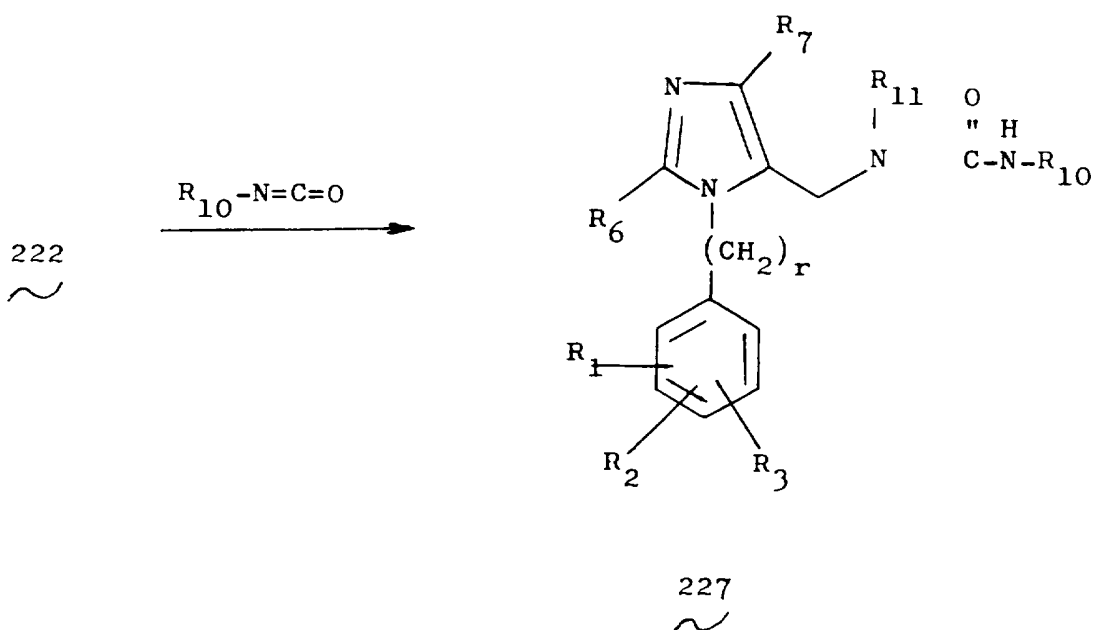


Como se mostra no esquema 34, o átomo de cloro em (25) pode ser deslocado por um sal de sódio ou por um sal de potássio de alquil-, aril-, arilalquilmercaptanos para dar os derivados sulforetos correspondentes (221). O derivado amina (222) pode obter-se por tratamento de (25) com amoníaco ou com aminas mono-substituídas correspondentes. Alternativamente, o átomo de cloro pode ser deslocado pela azida de sódio para dar uma azida intermédia que após redução com hidrogénio sobre um catalisador de metal nobre ou com um agente redutor, como o cloreto cromoso, (W. K. Warburton, J. Chem. Soc., 2651, 1961) dá (222) em que  $R_{10}$  e  $R_{11}$  apresentam, cada um, um átomo de hidrogénio. Esta amina pode ser subsequente<sub>mente</sub> alquilada com halogenetos de alquilo ou alquilada por via redutora com aldeídos e cetonas para fornecer derivados de alquilo de (222). As aminas (222) são convertidas aos carbamatos correspondentes (224) sulfonamidas (225), amidas (226), ureias (227), por métodos convencionais ilustrados no esquema 34 e conhecidos pelos especialistas na matéria. O composto nitro (223) pode obter-se por tratamento de (25) com nitrito de sódio ou com nitrito de potássio. O nitrato (228) pode ser sintetizado por tratamento de (25) com nitrato de prata, A. F. Ferris, et al., J. Am. Chem. Soc., 75, 4078, 1953.

Esquema 34

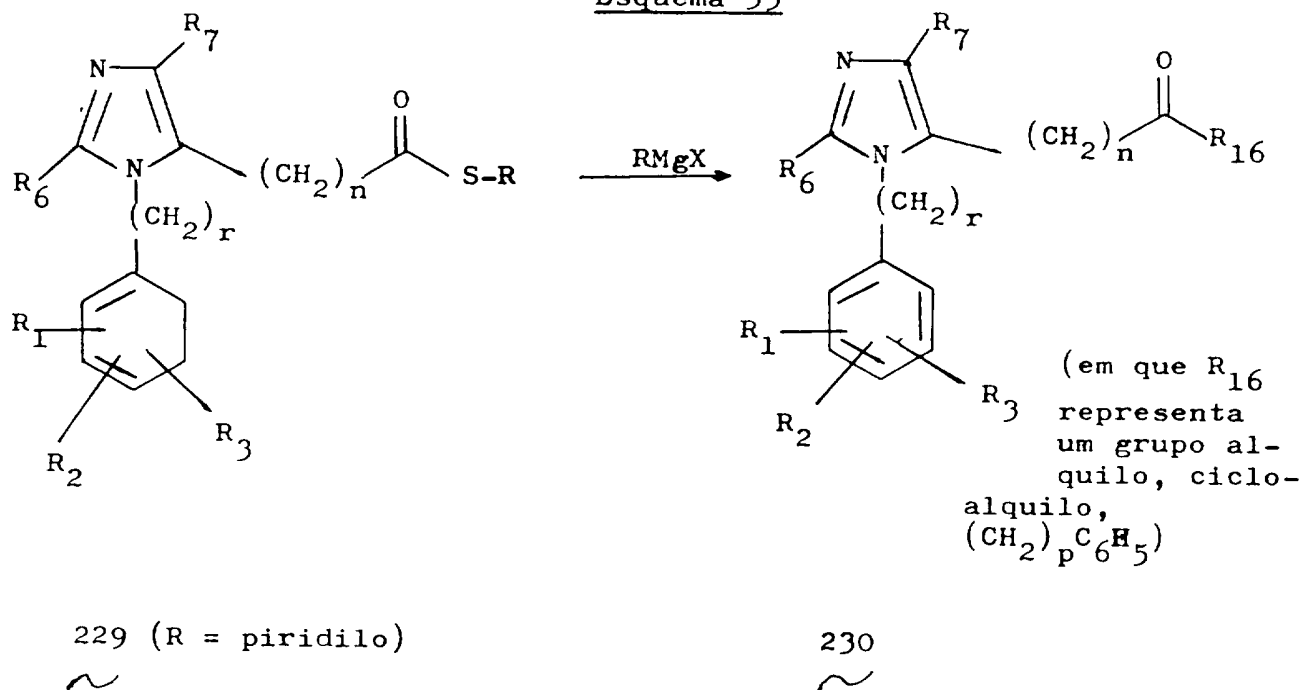


Esquema 34 (Continuação)



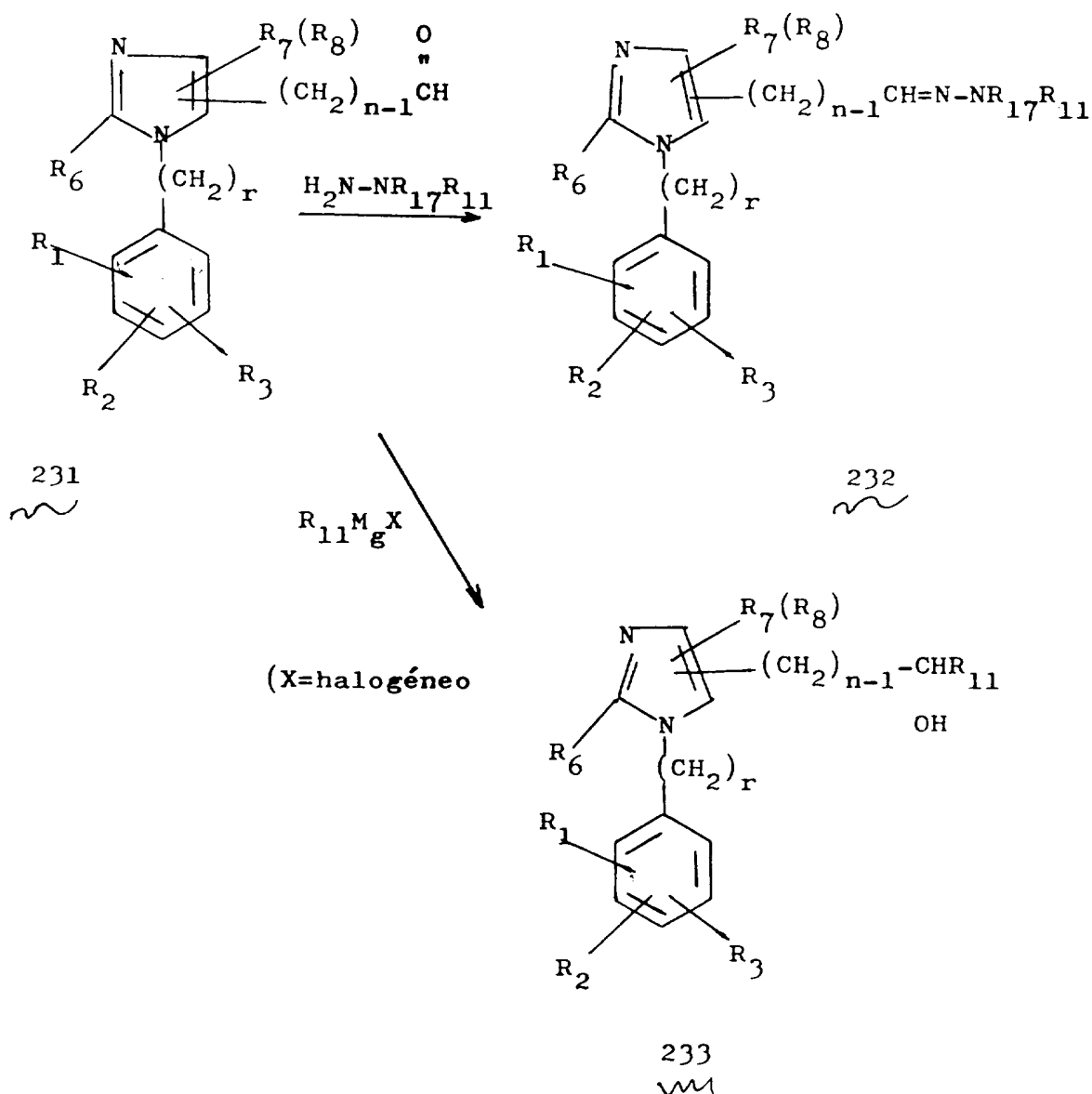
A reacção entre o éster tiopiridílico (229) com um reagente de Grignard apropriado produz as cetonas (230).

Esquema 35



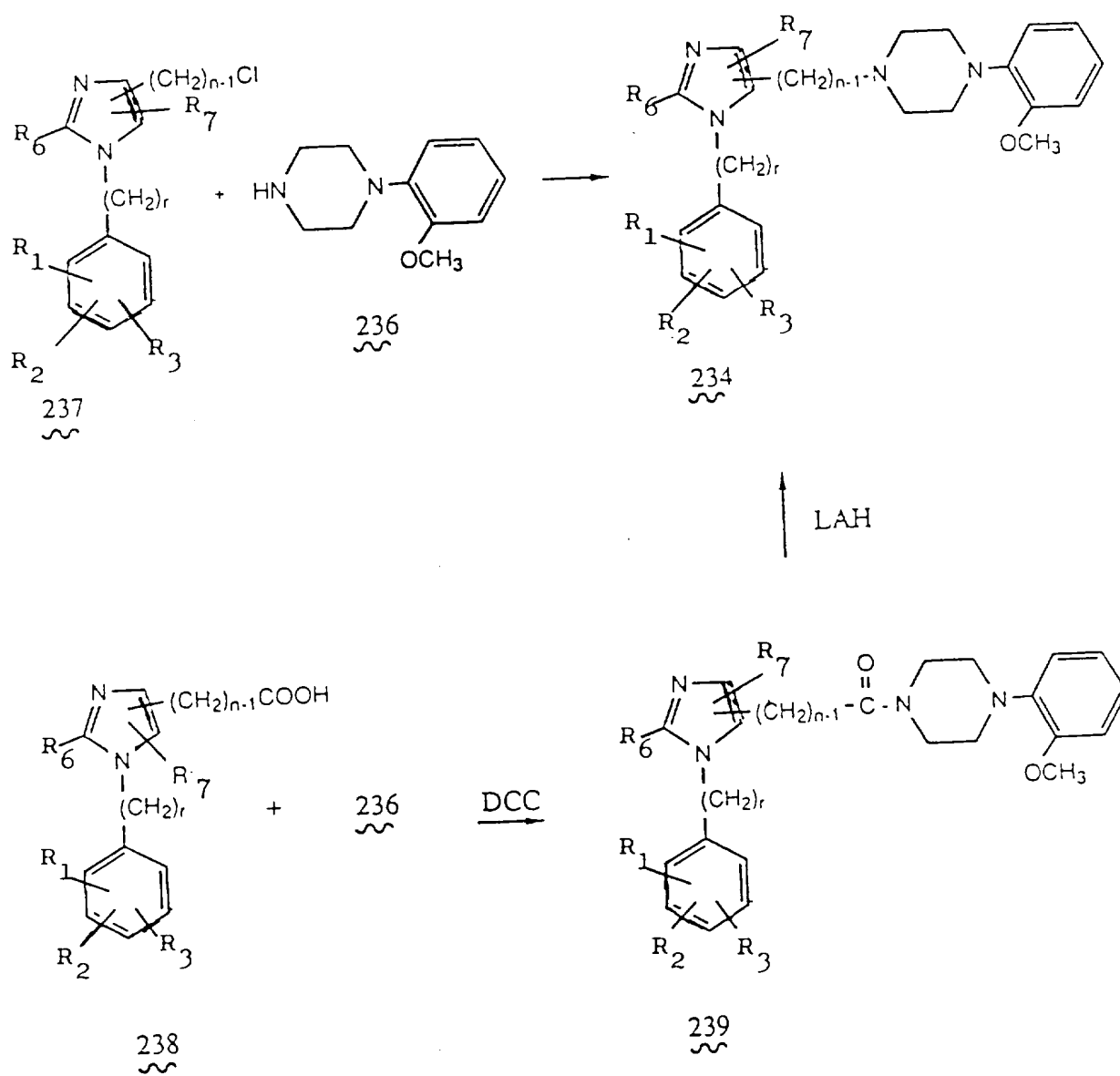
Como se mostra no esquema 36 quando o grupo imidazol em posição 4 e/ou posição 5 contém um aldeído (231), então podem-se formar derivados tais como hidrazonas (232). A reacção com reagentes organo-metálicos, tais como os reagentes de Grignard e ou reagentes de alquilo aril-lítio proporcionarão a formação de álcoois (233) que, por sua vez, se podem transformar em diversos grupos funcionais conhecidos pelos técnicos.

Esquema 36



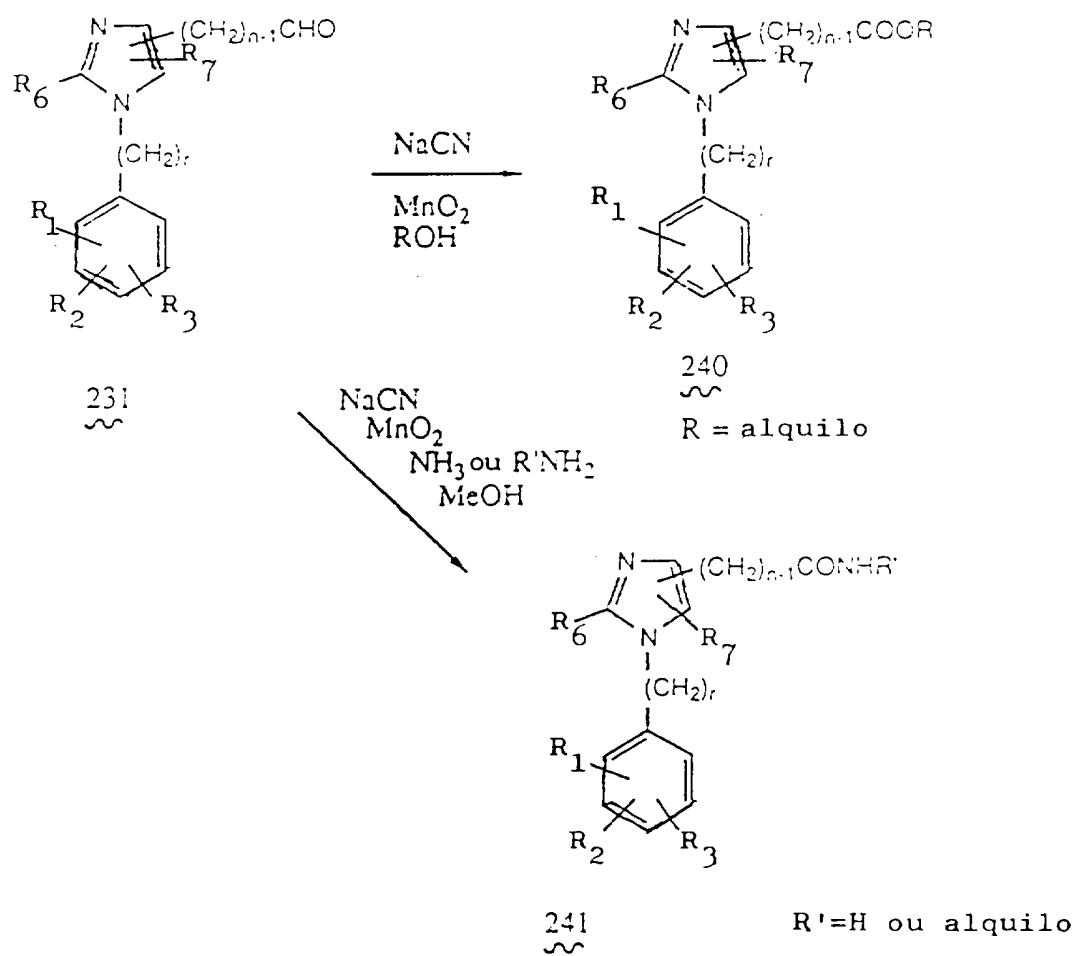
Os compostos (234) que contêm uma cadeia alquilo substituído com 4-((2-metoxi)-fenil)-piperazina (236) podem ser preparados por alquilação de halogenetos de alquilo, tal como (237) com derivados de piperazina (236) no seio de um dissolvente tal como DMF, etanol, DMSO, THF, etc., com ou sem a adição de um arrastador de ácido, tal como o carbonato de potássio ou o carbonato de sódio, DBU, etc., como se mostra no esquema 37. Um método alternativo envolve a ligação de ácido carboxílico (238) com piperazina (236), com DCC ou com qualquer outra reacção de formação de ligação amida, familiar aos técnicos nesta matéria, para dar (239). A amida pode ser em seguida reduzida com hidreto de alumínio e lítio, Red-Al (hidreto de lítio-tris(trimetoxietoxi)-alumínio), diborano, etc., para fornecer (234).

Esquema 37





Esquema 39



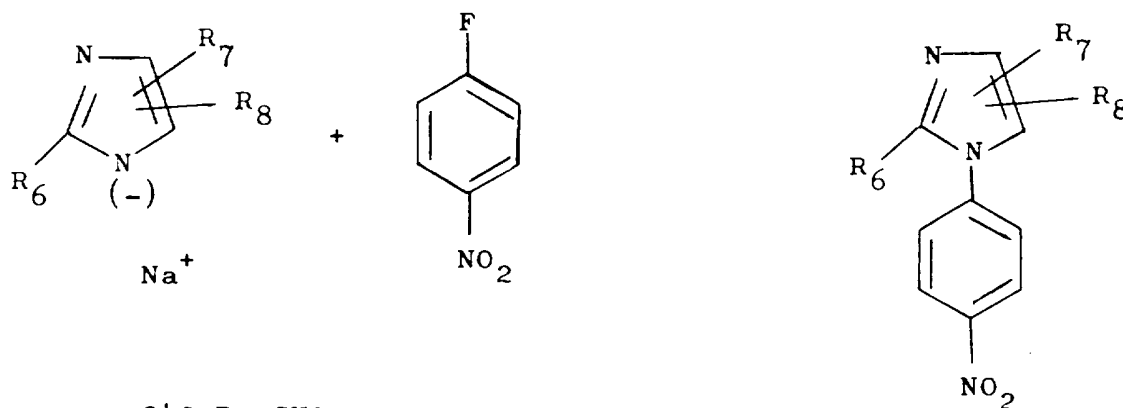
A saponificação do éster (240) designará a formação de ácido carboxílico (238). O aldeído 231, por sua vez, pode ser formado a partir de álcool correspondente a (17) por aplicação de diversos métodos convencionais que incluem o clorocromato de piridínio (PCC), oxidações por nitrato de amónio e cério (CAN) e Swern.

Identicamente, os derivados não alquilados de hidroximetilimidazol (16) podem sofrer a transformação em aldeído, éster, ácido carboxílico e carboxamida por meio das reacções referidas anteriormente para os compostos alquilados.

O grupo funcional aldeído no composto (231) pode converter-se em um heterociclo ácido pelas reacções descritas no esquema 26.

O esquema 41 representa imidazóis especialmente substituídos com grupos receptores de electrões cujos aniões reagem com 4-nitrofluorobenzeno no seio de DMF ou DMSO para gerar o N-fenilimidazol (245). Os compostos, tais como os aldeídos (242) e diésteres (244) transformaram-se especialmente bem. O grupo nitro pode ser ainda transformado de acordo com o esquema 13.

Esquema 40



242  $R_8 = \text{CHO}$

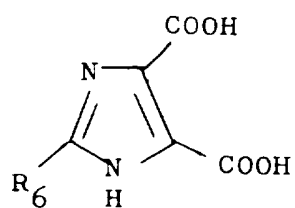
243  $R_8 = \text{CO}_2\text{Me}$

244  $R_7, R_8 = \text{CO}_2\text{Me}$

245

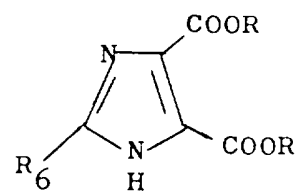
O esquema 41 representa a formação do diéster (247) por esterificação fácil do ácido imidazol-4,5-dicarboxílico (246) preparado pelo método de R. G. Fargher e F. L. Pyman J. Chem. Soc. 115, 1919, 217 e em seguida a alquilação pelos processos anteriormente referidos para se formar o (248). A redução selectiva do diéster para 4-carboalcoxi-5-hidroximetilimidazol (249) é realizada por agentes de redução com poder de esterificação acentuado tais como o hidreto de tri-t-butoxi-alumínio e lítio. Os ésteres (248) e (249) podem saponificar-se por métodos convencionais.

Esquema 41

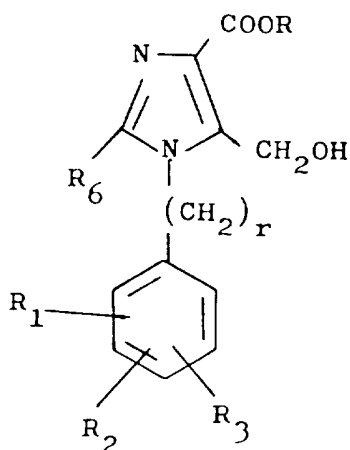


246  
~

esterificação

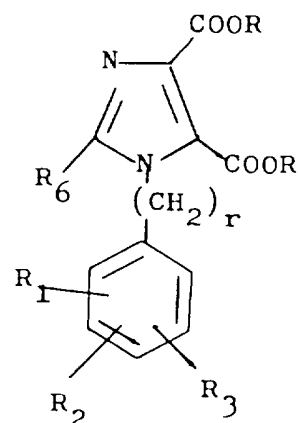


247 R = alquilo  
~



249  
~

$\text{Li}(\text{t-BuO})_3\text{AlH}$



248  
~

Os compostos da presente invenção e a sua preparação pode ser facilmente compreendida através dos exemplos que se seguem e que são construídos para limitar esta invenção. Nestes exemplos, salvo indicação em contrário, todas as temperaturas estão expressas em graus centígrados e as partes e percentagens são em peso.

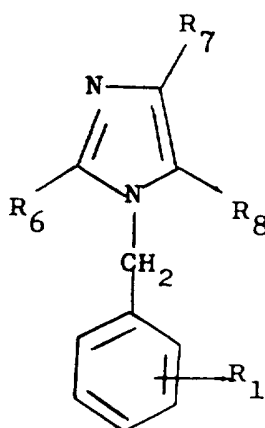
Exemplo 1Parte A: Preparação de 2-butil-4-cloro-1-(4-cianobenzil)-5-  
-hidroximetilimidazol

A uma solução de 2-butil-4-cloro-5-hidroximetilimidazol (preparada de acordo com o descrito na patente de invenção norte-americana No. 4.355.040; 3,56 g, 40 mmoles, 1 eq.) em 300 ml de metanol foi adicionada, gota a gota, uma solução recente de metóxido de sódio (0,92 g de sódio, 40 mmoles, 1 eq., em 30 ml de álcool metílico). Após agitação durante uma hora, elimina-se o metanol sob vazio e o precipitado resultante foi dissolvido em 100 ml de DMF. A esta mistura adicionou-se uma solução de  $\alpha$ -bromo-p-tolunitrilo (8,60 g, 44 mmoles, 1,1 eq.) em DMF e agitou-se o conteúdo completo durante a noite, sob atmosfera de azoto à temperatura ambiente. O dissolvente foi em seguida eliminado sob vazio e o resíduo dissolvido em 300 ml de acetato de etilo e 300 ml de água. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída duas vezes com porções de 300 ml de acetato de etilo. As fases orgânicas foram secas e evaporadas e o produto impuro foi submetido a uma cromatografia rápida sobre gel de sílica utilizando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etilo 1:1 para fornecer 6,83 g de um regioisômero sob a forma de um sólido branco: p.f. 92,5-98,0°. RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,65 (d, 2H, J=8Hz); 7,13 (d, 2H, J=8Hz); 5,30 (s, 2H); 4,46 (s, 2H); 2,49 (t, 2H, J=7Hz); 1,59 (m, 2H); 1,28 (m, 2H); 0,84 (t, 3H, J=7Hz); Massa Calcd. para C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>OCl: 303,1138. Determ.: 303,1124.

A continuação da eluição forneceu 3,56 g do segundo regioisômero sob a forma de um sólido branco, indicado

a seguir na primeira linha do Quadro 1.

Os compostos intermédios a seguir representados foram preparados ou podem ser preparados de acordo com o processo descrito no Exemplo 1, Parte A, utilizando-se imidazóis apropriadamente substituídos e halogenetos de benzilo como compostos iniciais.



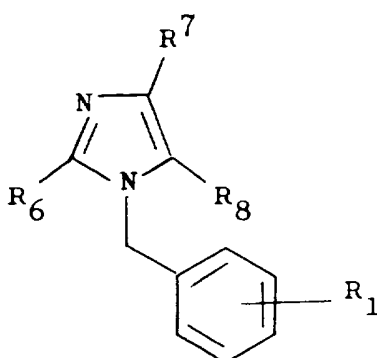
| <u>R<sub>1</sub></u> | <u>R<sub>6</sub></u> | <u>R<sub>7</sub></u> | <u>R<sub>8</sub></u> | <u>P.F. (°C)</u> |
|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|------------------|
| 4-CN                 | <u>n</u> -butilo     | CH <sub>2</sub> OH   | Cl                   | 98,0°-100,0°     |
| 4-NO <sub>2</sub>    | <u>n</u> -butilo     | Cl                   | CH <sub>2</sub> OH   | 56,8°-59,5°      |
| 4-NO <sub>2</sub>    | <u>n</u> -butilo     | CH <sub>2</sub> OH   | Cl                   | 114,5°-116,5°    |
| 2-CN                 | <u>n</u> -butilo     | Cl                   | CH <sub>2</sub> OH   | 93,0°-95,5°      |

Parte B:    Preparação de 2-Butil-4-cloro-1-(4-cianobenzil)-5-  
-cianometilimidazol

Verteu-se lentamente cloreto de tionilo (3,60 ml, 49 mmoles, 5 eq.) numa solução de 2-butil-4-cloro-1-(4-cianobenzil)-5-hidroximetilimidazol (3,0 g, 9,9 mmoles, 1 eq.) num mínimo de clorofórmio. A mistura foi agitada durante duas horas à temperatura ambiente, após o que se eliminou o dissol-

vente sob vázio e suspendeu o resíduo em 200 ml de tolueno. Eli-  
 minou-se o tolueno em evaporador rotativo e este processo pro-  
 cesso foi repetido até se eliminarem os vestígios de cloreto  
 de tionilo. O cloreto foi em seguida dissolvido num mínimo de  
 dimetilsulfóxido e adicionada a uma solução de cianeto de sódio  
 (2,90g, 59 mmoles, 6 eq.) em 200 ml de DMSO. A solução foi agita-  
 da durante a noite sob atmosfera de azoto à temperatura ambi-  
 ente, após o que foi adicionado 500 ml de água e a fase aquosa  
 extraída três vezes com 300 ml de acetato de etilo. As fases or-  
 gânicas foram secas e concentradas e o resíduo submetido a cro-  
 matografia rápida, com 4:1 de hexano/acetato de etilo em gel de  
 sílica para se obter 1,62 g de um produto sólido amarelo cla-  
 ro: P.f. 109,5°-113,0°, RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,70 (d, 2H,  
 J=10Hz); 7,12 (d, 2H, J=10Hz); 3,51 (s, 2H); 2,60 (t, 2H,  
 J=7Hz); 1,70 (m, 2H); 1,40 (m, 2H); 0,90 (t, 3H, J=7Hz).  
 Espectro de massa mostra  $M^+$  = 312/314. Massa calculada para  
 C H ClN<sub>4</sub>: 312,1139, Determ. 312, 1126

Os compostos intermédios que se seguem, foram  
 preparados ou podem ser preparados de acordo com o processo  
 descrito no Exemplo 1, Parte B, utilizando-se os imidazóis  
 correspondentemente substituídos e halogeneto de benzilo como  
 compostos iniciais.



| <u>R<sub>1</sub></u> | <u>R<sub>6</sub></u> | <u>R<sub>7</sub></u> | <u>R<sub>8</sub></u> | <u>P.F. (°C)</u>    |
|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|---------------------|
| 4-CN                 | n-butilo             | CH <sub>2</sub> CN   | Cl                   | (óleo) <sup>a</sup> |
| 4-NO <sub>2</sub>    | n-butilo             | Cl                   | CH <sub>2</sub> CN   | 117,0°-119°         |
| 4-NO <sub>2</sub>    | n-butilo             | CH <sub>2</sub> CN   | Cl                   | (óleo) <sup>b</sup> |
| 2-CN                 | n-butilo             | Cl                   | CH <sub>2</sub> CN   | (óleo) <sup>c</sup> |
| 3-CN                 | n-butilo             | Cl                   | CH <sub>2</sub> CN   | (óleo) <sup>d</sup> |

a RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,66 (d, 2H, J=7Hz); 7,12 (d, 2H, J=7Hz); 5,15 (s, 2H); 3,69 (s, 2H), 2,56 (t, 2H, J=7Hz); 1,62 (t do t, 2H, J=7,7Hz); 1,33 (t de q, 2H, J=7,7Hz), 0,87 (t, 3H, J=7Hz); 0,87 (t, 3H, J=7Hz).

b RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,24 (d, 2H, J=10Hz); 7,18 (d, 2H, J=10Hz), 5,20 (s, 2H); 3,67 (s, 2H); 2,55 (t, 2H, J=7Hz); 1,64 (m, 2H); 1,34 (m, 2H); 0,85 (t, 3H, J=7Hz).

c RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,80 (d, 1H, J=10Hz); 7,64 (d, de d, 1H, J=10,10Hz); 7,53 (d de d, 1H, J=10,10Hz); 6,74 (d, 1H, J=10Hz); 5,37 (s, 2H); 3,64 (s, 2H); 2,55 (t, 2H, J=7Hz); 1,67 (m, 2H);

1,34 (m, 2H); 0,85 (t, 3H, J=7Hz).

d RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,66 (d, 1H, J=7Hz); 7,54 (d de d, 1H, J=7,7Hz); 7,33 (s, 1H); 7,25 (d, 1H, J=7Hz); 5,25 (s, 2H); 3,56 (s, 2H); 2,61 (t, 2H, J=7Hz); 1,69 (m, 2H); 1,35 (m, 2H); 0,91 (t, 3H, J=7Hz).

Parte C: Preparação do ácido 2-butil-1-(4-carboxibenzil)-4-cloroimidazol-5-acético.

2-butil-4-cloro-1-(4-cianobenzil)-5-(cianometil)-imidazol (0,5 g) e uma solução de ácido clorídrico 12N/ácido acético glacial a 1:1 (10 ml) foram misturados e submetidos a refluxo durante seis horas. Os dissolventes foram eliminados por evaporação rotativa e os produtos sólidos resultantes foram lavados com isopropanol e filtrados. O líquido-mãe foi submetido a cromatografia rápida em gel de sílica utilizando como eluente hexano/acetato de etilo a 1:1 para se obter 60 mg de produto. A cromatografia em coluna rápida com isopropanol, seguida de CCF preparativa do resíduo evaporado fornecem mais 100 mg do produto. RMN (200 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 7,90 (d, 2H, J=8Hz); 7,12 (d, 2H, J=8Hz); 5,30 (s, 2H); 3,08 (s, 2H); 2,50 (t, 2H, J=7Hz); 1,49 (m, 2H); 1,24 (m, 2H); 0,79 (t, 3H, J=7Hz). Massa. Calculada para  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_4$ : 350,1033. Determ. 350,1066.

#### Exemplo 2

Parte A: Preparação de ácido 2-butil-4-cloro-1-(4-nitrobenzil)-imidazol-5-acético

Agitou-se 2-butil-4-cloro-5-(cianometil)-1-

-(4-nitrobenzil)-imidazol (7,08 g) e uma mistura a 1:1 de ácido clorídrico 12N e ácido acético glacial (175 ml) e submeteu-se a refluxo durante seis horas. Os dissolventes foram eliminados por evaporação rotativa e adicionado em seguida 300ml de água ao resíduo. Após alguns minutos, o produto precipitado foi recolhido e seco para fornecer 7,35 g de um produto sólido: P.F. 207,0°-210,0°. RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/CDCl<sub>3</sub>) δ 8,20 (d, 2H, J=10Hz); 7,22 (d, 2H, J=10Hz); 5,28 (s, 2H); 3,42 (s, 2H); 2,52 (t, 2H, J=7Hz); 1,64 (m, 2H); 1,34 (m, 2H); 0,86 (t, 3H, J=7Hz). Anál. Calculada para C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>; C, 54,63; H, 5,16; N, 11,94. Determ.: C, 54,52; H, 5,05; N, 12,21.

Parte B: Preparação de 2-metil-4-cloro-1-(4-nitrobenzil)-imidazol-5-acetato de metilo

Misturou-se o ácido 2-butil-4-cloro-1-(4-nitrobenzil)-imidazol-5-acético (7,35 g, 20,9 mmoles, 1 eq.); ácido clorídrico 3,1 M em dioxano (34,0 ml, 105,4 mmoles, 5 eq.) e 100 ml de metanol e submetem-se a refluxo durante sete horas e meia. Os dissolventes foram eliminados por evaporação rotativa e o resíduo retomado com cloreto de metileno e hidróxido de sódio 1N (300 ml de cada). As fases foram separadas e a fase orgânica lavada duas vezes mais com hidróxido de sódio 1N (300 ml de cada vez), secas e concentradas para fornecerem 5,43 g de um produto sólido rosa claro: P.f. 97,5°-100,0°. RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,23 (d, 2H, J=9Hz); 7,33 (d, 2H, J=9Hz); 5,50 (s, 2H); 3,73 (s, 2H); 3,40 (s, 3H); 2,66 (t, 2H, J=7Hz); 1,53 (m, 2H); 1,22 (m, 2H); 0,76 (t, 3H,

J=7Hz). Massa Calculada para  $C_{17}H_{20}N_3O_4Cl$ : 365,1140.  
Determ.: 365,1158.

2-butil-5-cloro-1-(4-nitrobenzil)-imidazol-5-acetato de metilo, também foi preparado pelo processo descrito no exemplo 2, Parte B, a partir do ácido 2-butil-5-cloro-1-(4-nitrobenzil)-imidazol-5-acético. RMN (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,23 (d, 2H, J=10Hz); 7,20 (d, 2H, J=10Hz); 5,21 (s, 2H); 3,75 (s, 3H); 3,67 (s, 2H); t de t, 2H, J=7Hz); 1,32 (q de t, 2H, J=7Hz); 0,86 (t, 3H, J=7Hz). Massa Calculado para  $C_{17}H_{20}N_3O_4Cl$ ; 365,1142. Deter.: 365,1132.

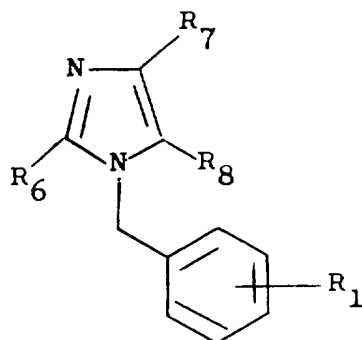
Parte C: 2-butil-4-cloro-1-(4-aminobenzil)-imidazol-5-acetato de metilo

---

Uma mistura de 2-butil-4-cloro-1-(4-nitrobenzil)-imidazol-5-acetato de metilo (5,00 g, 13,7 mmoles, 1 eq.), ferro (2,7 g, 47,8 mmoles, 7 eq.) ácido acético glacial (5,47 ml, 95,3 mmoles, 7 eq.) e 250 ml de metanol, foi submetido a refluxo durante 5,5 horas. O dissolvente foi eliminado por evaporação rotativa. O resíduo foi diluído com 300 ml de água e extraído cinco vezes com porções de 300 ml de acetato de etilo. As fases orgânicas foram secas e concentradas. O resíduo foi submetido a cromatografia rápida utilizando como eluente hexano/acetato de etilo a 75:25 em gel de sílica para fornecer 4,53 g de um óleo amarelo dourado que cristalizou após repouso durante diversos dias. RMN (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6,72 (d, 2H, J=7Hz); 6,60 (d, 2H, J=7Hz); 4,99 (s, 2H); 3,61 (s, 3H); 3,47 (s, 2H); 2,60 (t, 2H, J=7Hz); 1,68 (m, 2H); 1,35 (m, 2H); 0,86 (t, 3H, J=7Hz). Espectro de

massa mostrou M2 = 335/337. Massa Calculada para  $C_{17}H_{22}N_3O_2Cl$ : 335,1400. Determ: 335.1407.

Os compostos intermédios seguintes foram preparados pelo processo descrito no Exemplo 2, Parte C, a partir dos compostos intermédios nitro correspondentes:



| <u>R<sub>1</sub></u> | <u>R<sub>6</sub></u> | <u>R<sub>7</sub></u>                            | <u>R<sub>8</sub></u> | <u>P.F. (°C)</u>    |
|----------------------|----------------------|-------------------------------------------------|----------------------|---------------------|
| 4-NH <sub>2</sub>    | <u>n</u> -butilo     | CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | Cl                   | (óleo) <sup>2</sup> |
| 4-NH <sub>2</sub>    | <u>n</u> -butilo     | Cl                                              | OCOCH <sub>3</sub>   | (óleo) <sup>b</sup> |
| 4-NH <sub>2</sub>    | <u>n</u> -butilo     | Cl                                              | CH <sub>2</sub> OH   | (óleo) <sup>c</sup> |

a RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,85 (d, 2H, J=7Hz); 6,63 (d, 2H, J=7Hz); 4,95 (s, 2H); 3,69 (s, 3H); 2,57 (t, 2H, J=7Hz); 1,59 (t de t, 2H, J=7,7Hz), 1,30 (t de q, 2H, J=7,7Hz); 0,86 (t, 3H, J=7Hz).

b RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,74 (d, 2H, J=10Hz); 6,60 (d, 2H, J=10Hz); 4,97 (s, 2H); 4,95 (s, 2H); 3,56 (t, 2H, J=7Hz); 1,86 (s, 3H); 1,64 (t de t, 2H, J=7,7Hz); 1,33 (t de q, 2H, J=7,7Hz); 0,85 (t, 3H, J=7Hz).

c RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,80 (d, 2H, J=10Hz); 6,69

(d, 2H, J=10Hz); 5,05 (s, 2H); 4,43 (s, 2H); 2,56 (t, 2H, J=7Hz); 1,56 (t de t, 2H, J=7,7Hz); 1,26 (t de q, 2H, J=7Hz); 0,83 (t, 3H, J=7Hz).

Parte D: Preparação de 2-butil-1-(4-(2-carboxibenzamido)benzil)-4-cloro-imidazol-5-acetato de metilo

Uma solução de 10 ml de clorofórmio e 2-butil-4-cloro-1-(4-aminobenzil)-imidazol-5-acetato de metilo (500 mg, 1,5 mmole e eq.) foi misturado com uma solução de 10 ml de clorofórmio e anidrido fetílico (221 mg, 1,5 mmole, 1 eq.). Após cinco minutos de agitação à temperatura ambiente, o produto começou a precipitar. Após 24 horas, filtrou-se o produto, lavou-se com uma quantidade mínima de clorofórmio e secou-se para se obter 400 mg de um sólido branco. Após alguma evaporação, o líquido-mãe forneceu uma quantidade adicional de 200 mg do produto, as quais tinham ambas pontos de fusão idênticos: P.f. 109,5° - 112,5°. RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,37 (s, 1H); 7,85 (d, 2H, J=8Hz); 7,71-7,50 (m, 5H); 6,96 (d, 2H, J=10Hz); 5,12 (s, 2H); 3,60 (s, 2H); 3,49 (s, 3H); 2,55, t, 2, J=7Hz); 1,52 (m, 2H); 1,27 (m, 2H); 0,83 (t, 3H, J=7Hz).

O ácido carboxílico pode ser titulado com hidróxido de sódio 1,0N para formar o sal de sódio. O espectro de massa de alta resolução mostra M-18 (perda de água). Massa Calculada para C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> : 465,1455. Determ.: 465,1440.

Exemplo 3

Parte A: Preparação de ácido 2-butil-5-cloro-1-(4-nitrobenzil)-imidazol-4-acético

Converteram-se 4,48 g de 2-butil-5-cloro-4-

-cianometil-1-(4-nitrobenzil)-imidazol no ácido carboxílico correspondente pelo processo descrito no Exemplo 2, Parte A. Não precipitar qualquer produto após adição de 300 ml de água até que o pH subiu para um valor de cerca de 3 com hidróxido de amônio concentrado para libertar o imidazol do seu cloridrato.

O produto sólido precipitado era amorfo e utilizou-se acetato de etilo (5 x 300 ml) para o extrair. As fases orgânicas foram secas e concentradas para fornecerem 3,93 g de um produto sólido amarelo. A recristalização com hexano/acetato de etilo deu 3,06 de um produto sólido branco: P.f. = 138,0°-139,5°. RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,25 (d, 2H, J=10Hz); 7,21 (d, 2H, J= 10Hz); 5,23 (s, 2H); 3,30 (s, 2H); 2,63 (t, 2H, J= 7Hz); 1,63 (t de t, 2H, J= 7,7Hz); 1,32 (t de q, 2H, J= 7,7Hz); 0,87 (t, 3H, J= 7Hz). Análise Calculada para  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_4$ : C, 54,63; H, 5,16; N, 11,94. Determinado: C, 54,75; H, 5,29; N, 12,14.

Parte B: Preparação de 2-butil-1-[-4-(2-carboxibenzamido)-benzil]-5-cloro-imidazol-4-acetato de metilo

O ácido 2-butil-5-cloro-1-(4-nitrobenzil)-imidazol-4-acético (Parte A) foi transformado em 2-butil-1-[-4-(2-carboxibenzamido)-benzil]-5-cloroimidazol-4-acetato de metil; ponto de fusão 150,5°-152,5° pelo processo descrito no Exemplo 2. RMN (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  13,00 (largo, 1H); 10,40 (s, 1H); 7,87 (d, 1H, J= 8Hz); 7,67 (d, 2H, J= 8Hz); 7,71-7,52 (m, 3H); 7,02 (d, 2H, J= 8Hz); 5,13 (s, 2H); 3,61 (s, 3H); 3,52 (s, 2H); 2,59 (t, 2H, J=7Hz); 2,53 (t

de t, 2H, J= 7,7Hz); 1,28 (t de q, 2H, J= 7,7Hz); 0,82 (t, 3H, J= 7Hz). Massa Calculada para  $C_{25}H_{26}ClN_3O_5 \cdot H_2O$ : 465,1455. Determ. 465,1460.

#### Exemplo 4

Parte A: Preparação de 2-n-butil-4-cloro-5-metoxi-metil-1-(4-nitrobenzil)-imidazol.

---

Misturou-se e submeteu-se a refluxo durante a noite 2-n-butil-4-cloro-5-hidroxi-metil-1-(4-nitrobenzil)-imidazol (10,5 g, 32,4 mmoles 1 eq.), 26 ml de ácido sulfúrico concentrado e 300 ml de metanol. O dissolvente foi eliminado sob vazio e o resíduo retomado com cerca de 300 ml de água. O pH foi ajustado para 5 com hidróxido de sódio 1 N e em seguida esta porção aquosa foi extraída com 3 x 250 ml de acetato de etilo. As fases orgânicas foram recolhidas, secas com sulfato de magnésio e o dissolvente eliminado sob vácuo para se obter 11,57 g dum óleo cor de âmbar. RMN (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,22 (d, 2H, J= 8Hz); 7,15 (d, 2H, J=8Hz); 5,26 (s, 2H); 4,25 (s, 2H); 3,23 (s, 3H); 2,52 (t, 2H, J= 7Hz); 1,64 (t de t, 2H, J= 7,7Hz); 1,28 (t de q, 2H, J= 7,7Hz); 0,81 (t, 3H, J= 7Hz). Análise Calculada para  $C_{25}H_{26}ClN_3O_5 \cdot (H_2O)_{0,5}$ : C, 55,41; H, 6,10; Cl, 10,22. Determ.: C, 55,21; H, 6,22; Cl, 9,92.

Parte B: Preparação de 1-(4-aminobenzil)-2-n-butil-4-cloro-5-(metoximetil)-imidazol

---

Adicionou-se cuidadosamente 1,0 g de paládio a 10% sobre carvão, sob atmosfera de azoto, a uma solução de

11,22 g de 2-n-butil-4-cloro-5-metoximetil-1-(4-nitrobenzil)-imidazol em 100 ml de metanol. O hidrogénio gasoso fez-se borbulhar através da solução durante 4 horas. A solução foi filtrada através de Celite <sup>(R)</sup> e o dissolvente eliminado sob vazio para fornecer 9,23 g de um óleo cor de âmbar. RMN (200 MHz, CLCl<sub>3</sub>) δ 7,99 (s, 1H); 6,78 (d de d, 4H, J= 5,5Hz); 5,05 (s, 2H); 4,24 (s, 2H); 3,27 (s, 3H); 2,59 (t, 2H, J= 7Hz); 1,62 (t de t, 2H, 7,7Hz); 1,32 (t de q, 2H, J= 7,7Hz); 0,84 (t, 3H, J= 7Hz). Massa Calculada para C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>3</sub>O; 307,1451. Determinado; 307.1460.

Parte C: Preparação de 2-butyl-1-/4-(2-carboxibenzamido)-benzil/7-4-cloro-5-(metoximetil)-imidazol .

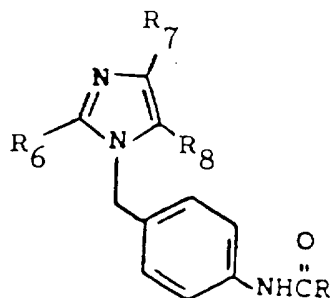
O composto em título foi preparado a partir de 1-(4-aminobenzil)-2-n-butil-4-cloro-5-(metoximetil)-imidazol (3,00 g, 9,7 mmoles, 1 eq.) e de anidrido ftálico (1,44 g, 9,7 mmoles, 1 eq.) utilizando-se o processo descrito no Exemplo 2, Parte D. A reacção forneceu 1,71 g de um pó esbranquiçado que foi lavado com acetonitrilo. O produto insolúvel foi filtrado e seco para fornecer 1,17 g de um pó branco:

p.f. 165,5<sup>o</sup>-166,5<sup>o</sup>C. RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,01 (m, 1H); 10,39 (s, 1H); 7,87 (d, 1H, J=7Hz); 7,75-7,46 (m, 5H); 7,03 (d, 2H, J=8Hz); 5,16 (s, 2H); 4,30 (s, 2H); 3,20 (s, 3H); 2,54 (t, 2H, J=7Hz); 1,54 (t de t, 2H, J=7,7Hz); 1,30 (t de q, 2H, J=7,7Hz); 0,83 (t, 3H, J=7Hz). Análise Calculada para C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 63,22; H, 5,75; Cl, 7,78. Determinado: C, 63,54; H, 5,76; Cl, 7,58.

Os exemplos de 5 a 18 representam-se no Quadro 1

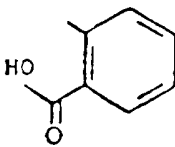
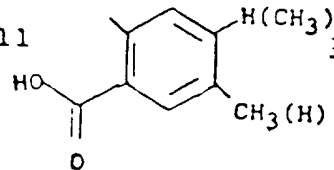
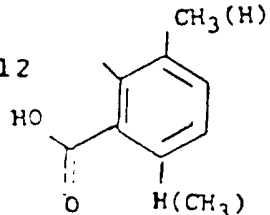
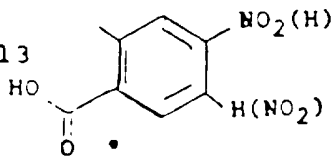
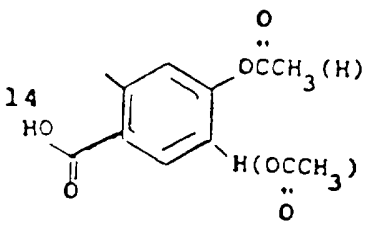
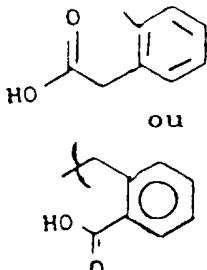
e foram preparados ou podem ser preparados pelos processos descritos nos exemplos de 2 a 4, a partir de derivados de anilina correspondentemente substituídos e de um anidrido ou um cloreto de ácido adequado. Outros dissolventes, tais como o benzeno ou o acetato de etilo, podem ser substituídos por clorofórmio.

Tabela 1

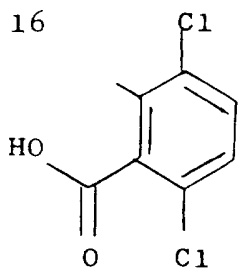
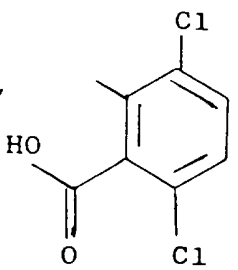
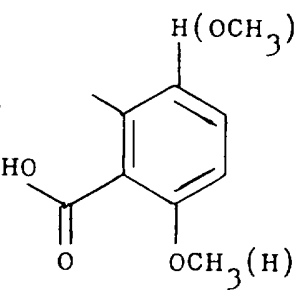
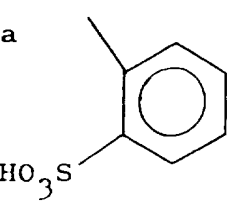


| <u>Ex. No.</u> | <u>R</u> | <u>R<sub>6</sub></u> | <u>R<sub>7</sub></u> | <u>R<sub>8</sub></u>                            | <u>P.F. (°C)</u>    |
|----------------|----------|----------------------|----------------------|-------------------------------------------------|---------------------|
| 5              |          | <u>n</u> -butilo     | Cl                   | CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | (óleo) <sup>a</sup> |
| 6              |          | <u>n</u> -butilo     | Cl                   | CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | 138,0°-141,0°       |
| 7              |          | <u>n</u> -butilo     | Cl                   | CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | 184,0°-186,0°       |
| 8              |          | <u>n</u> -butilo     | Cl                   | CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | 169,0°-170,5°       |
|                |          | <u>n</u> -butilo     | Cl                   | CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | 172,0°-173,5°       |

Quadro 1 (cont.)

| Ex.<br>No. | <u>R</u>                                                                            | <u>R<sub>6</sub></u> | <u>R<sub>7</sub></u> | <u>R<sub>8</sub></u>                                                      | <u>P.F. (°C)</u> |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 10         |    | <u>n</u> -butilo     | Cl                   | $\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{C}}}\text{CH}_3$ | 140,0°-144,5°    |
| 11         |    | <u>n</u> -butilo     | Cl                   | $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$                                       | 129°-131°        |
| 12         |   | <u>n</u> -butilo     | Cl                   | $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$                                       | 119°-121°        |
| 13         |  | <u>n</u> -butilo     | Cl                   | $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$                                       | 148°-151°        |
| 14         |  | <u>n</u> -butilo     | Cl                   | $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$                                       | 159°-160°        |
| 15         |  | <u>n</u> -butilo     | Cl                   | $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$                                       | 175°-176°        |

Quadro 1 (continuação)

| Ex. | <u>No.</u> | <u>R</u>                                                                                           | <u>R<sub>6</sub></u> | <u>R<sub>7</sub></u> | <u>R<sub>8</sub></u>                            | <u>P.F.</u> (°C)    |
|-----|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------------------------------|---------------------|
|     |            | R                                                                                                  |                      |                      |                                                 |                     |
| 16  |            | <br>(sal de DCHA) | <u>n</u> -butilo     | Cl                   | CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | 199,0°-200,0°       |
| 17  |            |                  | <u>n</u> -butilo     | Cl                   | CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>                | 173,5°-177,0°       |
| 18  |            |                 | <u>n</u> -butilo     | Cl                   | CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | 151°-153°           |
| 18a |            |                 | <u>n</u> -butilo     | Cl                   | CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>                | vítreo <sup>b</sup> |

a RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,48 (largo, 1H); 7,87-7,61 (m, 2H); 7,5-7,04 (m, 8H); 6,69 (d, 2H, J= 9Hz); 4,98 (s, 2H); 3,45 (s, 3H); 3,40 (s, 2H); 2,56 (m,

2H); 1,48 (m, 2H); 1,26 (m, 2H); 0,72 (t, 3H, J=7Hz).

b RMN (200 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 11,40 (s, 1H); 7,93 (m, 1H); 7,75 (m, 1H); 7,65 (d, 2H, J=9Hz); 7,52 (m, 2H); 7,07 (d, 2H, J=9Hz); 5,18 (s, 2H); 4,30 (s, 2H); 3,22 (s, 3H); 2,54 (t, 2H, J=7Hz); 1,53 (t de t, 2H, J=7,7Hz); 1,31 (t, de q, 2H, J=7, 7Hz); 0,84 (t, 3H, J=7Hz).

#### Exemplo 19

Preparação de 2-butil-4-cloro-5-hidroxi-metil-1-(4-carboxi-benzil)-imidazol

O composto em título foi preparado a partir de 2-butil-4-cloro-5-hidroxi-metil-1-(4-cianobenzil)-imidazol pelo método descrito no exemplo 2, Parte A. RMN (200 MHz, CLCl<sub>3</sub> + DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,96 (d, 2H, J= 8Hz); 7,13 (d, 2H, J= 8Hz); 5,33 (s, 2H); 4,40 (s, 2H); 2,50 (t, 2H, J=7Hz); 1,57 (t de t, 2H, J= 7,7Hz); 1,27 (t de q, 2H, J= 7,7Hz); 0,85 (t, 3H, J= 7Hz).

#### Exemplo 20

Preparação de 5-acetoximetil-2-butil-1-(4-carboxibenzil)-4-cloroimidazol

Misturaram-se 2-butil-1-(4-carboxibenzil)-4-cloro-5-hidroxi-metil-imidazol (2,00g, 6,2 mmoles, 1 eq.), anidrido acético (1,46 ml, 15,5 mmoles, 2,5 eq.), trietil-amina (2,59 ml, 18,6 mmoles, 3 eq.) e 50 ml de THF. que se agi-taram durante três dias. Adicionaram-se 200 ml de água à solu-

ção e agitou-se a mistura durante 30 minutos. O pH foi reduzido para 5 com ácido clorídrico concentrado e a mistura extraída com 3 x 100 ml de acetato de etilo. As fases orgânicas foram secas sobre sulfato de magnésio e concentradas para fornecerem 2,47 g de um óleo castanho. Este produto (2,16 g) foi dissolvido num mínimo de acetato de etilo, adicionou-se e misturou-se diciclo-hexilamina (DCHA) (1,18 ml, 1 eq). A solução foi deixada em repouso para evaporar lentamente durante a noite. O sal de DCHA, obtido deste modo, 1,43 g, foi em seguida retornado com 100 ml de acetato de etilo e lavado com 3 x 100 ml de ácido clorídrico 1N e depois com solução concentrada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e concentrada para fornecer um óleo amarelo, (670 mg). RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,09 (d, 2H,  $J=10\text{Hz}$ ); 7,05 (d, 2H,  $J=10\text{Hz}$ ); 5,20 (s, 2H); 4,98 (s, 2H); 2,58 (t, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ), 1,82 (t de t, 2H,  $J=7,7\text{Hz}$ ); 1,33 (t de q, 2H,  $J=7,7\text{Hz}$ ); 0,86 (t, 3,  $J=7\text{Hz}$ ).

Análise Calculada para  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_4$ ; C, 59,26; H, 5,80; N, 7,68. Encontrado: C, 58,89; H, 6,17; N, 7,39.

Massa Calculada para  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_4$ ; 364,1200. Determ.: 364.1167.

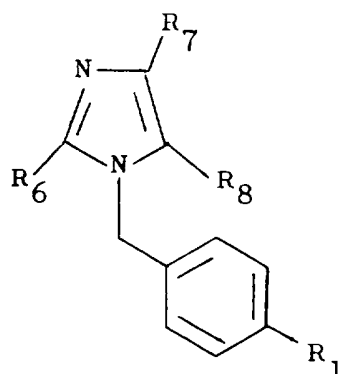
### Exemplo 21

Preparação de 2-butil-4-cloro-1- $\gamma$ -4-trifluorometilsulfonamido)-benzil-7-imidazol-5-acetato de metilo

Uma solução de anidrido triflico (0,88 ml, 5,2 mmoles 1 eq.) em 5 ml de cloreto de metileno, vertida gota a gota, sobre uma solução de 2-butil-1-(4-aminobenzil)-

-4-cloroimidazol-5-acetato de metilo (1,74 g, 5,2 mmoles, 1 eq.) e trietilamina (1,44 ml, 10,4 mmoles, 2 eq.) em 20 ml de cloreto de metileno, à temperatura de  $-78^{\circ}\text{C}$ . A solução foi mantida a esta temperatura durante uma hora e depois deixada retomar a temperatura ambiente. Após 24 horas, a reação foi interrompida com 100 ml de água e o pH ajustado para 5 com ácido clorídrico concentrado e a mistura aquosa extraída com 5 x 100 ml em cloreto de metileno. As fases orgânicas foram secas sobre sulfato de magnésio e concentradas e o resíduo submetido a cromatografia rápida utilizando como eluente hexano/acetato de etilo a 1:1, em gel de sílica. O produto cristalino que se formou em solução de acetato de etilo/hexano 1:1 foi isolado (1,03 g) enquanto que o produto impuro era aplicado à coluna. A cromatografia do líquido-mãe forneceu mais 1,03 g do composto em título sob a forma de um sólido branco. Ponto de fusão  $154,0^{\circ}$ - $157,0^{\circ}\text{C}$ . O produto pode ser titulado com 1 equivalente de hidróxido de sódio 1,0N. RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,32 (d, 2H, J= 10Hz; 6,91 (d, 2H, J=10Hz); 5,15 (s, 2H); 3,62 (s, 3H); 3,46 (s, 2H); 2,55 (t, 2H, J=7Hz); 1,56 (m, 2H); 1,26 (m, 2H); 0,72 (t, 3H, J=7Hz). Massa Calculada para  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{SF}_3\text{Cl}$ : 467,0890. Determ.: 467,0872.

Os exemplos apresentados no Quadro 2 de 22 a 25 foram preparados ou podem ser preparados pelo processo descrito no exemplo anterior, utilizando-se os 1-(aminobenzil)-imidazóis correspondentemente substituídos, em que alguns casos se segue de hidrólise convencional.

Quadro 2

| Ex. | <u>R<sub>1</sub></u>              | <u>R<sub>6</sub></u> | <u>R<sub>7</sub></u> | <u>R<sub>8</sub></u>                                               | <u>P.F. (°C)</u>    |
|-----|-----------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 22  | NHSO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> | <u>n</u> -butilo     | Cl                   | CH <sub>2</sub> OH                                                 |                     |
| 23  | NHSO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> | <u>n</u> -butilo     | Cl                   | CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>                                   |                     |
| 24  | NHSO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> | <u>n</u> -butilo     | Cl                   | CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |                     |
| 25  | NHSO <sub>3</sub> CF <sub>3</sub> | <u>n</u> -butilo     | Cl                   | CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H                                  | (óleo) <sup>a</sup> |

a RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,29 (d, 2H, J= 10Hz);  
 6,64 (d, 2H, J= 10Hz); 5,11 (s, 2H); 3,45,  
 (s, 2H); 2,56 (t, 2H, J= 7Hz); 1,60 (m, 2H);  
 1,30 (m, 2H); 0,85 (t, 3H, J= 7Hz)

Exemplo 26

Preparação de 2-butil-4-cloro-5-/(1H-tetrazol-5-il)-metil/7-  
 -1-/3-(1H-tetrazol-5-il)-benzil/7-imidazol

2-butil-4-cloro-1-(3-cianobenzil)-5-(cianome-

til)-imidazol (2,00 g, 6,4 mmoles, 1 eq.); cloreto de amônio (0,91 g, 17 mmoles, 2,7 eq.); azida de sódio (1,11 g, 17 mmoles, 2,7 eq.) e 25 ml de DMF, foram misturados e agitados à temperatura de 80°C durante 24 horas. A mistura foi filtrada e o dissolvente eliminado por evaporação rotativa. O resíduo foi dissolvido em 100 ml de água e 100 ml de cloreto de metileno. As fases separaram-se e a fase aquosa foi extraída previamente com duas vezes cem mililitros de cloreto de metileno. A fase aquosa a seguir foi acidificada com ácido clorídrico concentrado para pH 3. O sólido que precipitou foi recolhido e seco para fornecer 560 mg do composto em título, sob a forma de um sólido castanho. Ponto de fusão: 254° (escuro) 258°C (com decomposição). O produto quando titulado com hidróxido de sódio 1,0N mostrou a presença de exactamente duas funções ácido. RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,79 (d, 1H, J=7Hz); 7,69 (s, 1H); 7,53 (t, 1H, J=7Hz); 7,10 (d, 1H, J=7Hz); 5,37 (s, 2H); 4,23 (s, 2H); 2,57 (t, 2H, J=7Hz); 1,53 (t de t, 2H, J= 7Hz); 1,27 (t de q, 2H, J= 7Hz); 0,80 (t, 3H, J=7Hz); Análise Calculada para C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>10</sub>: C, 51,19; H, 4,80. Determinado: C, 51,04; H, 4,69.

#### Exemplo 27

Preparação de 2-butil-4-cloro-5--(1H-tetrazol-5-il)-metil7--1-/-4-(1H-tetrazol-5-il)-benzil7-imidazol

---

O composto em título foi preparado a partir de 2-butil-4-cloro-1-(4-cianobenzil)-5-(cianometil)-imidazol pelo processo descrito no exemplo 26; ponto de fusão 228° (escuro), 229,0°-230°C (dec.)" A titulação com hidró-

xido de sódio 1,ON mostra a presença exactamente de duas funções ácido. RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,95 (d, 2, J= 7Hz); 7,13 (d, 2, J= 7Hz); 5,34 (s, 2); 4,23 (s, 2); 2,53 (t, 2, J= 7Hz); 1,50 (t de t, 2, J= 7,7Hz); 1,26 (t de q, 2, J= 7Hz); 0,79 (t, 3, J= 7Hz); 1R 3420 largo, 1930 largo, 740 cm<sup>-1</sup>. Massa Calculada para C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>10</sub>: 398.1482. Determinado: 398.1509.

### Exemplo 28

Preparação de 2-butil-4-cloro-5-hidroxi-1-(4-N-fetálimidobenzil)-imidazol

1-(4-aminobenzil)-2-butil-4-cloro-5-hidroxi-1-imidazol (1,00 g, 3,4 mmoles, 1 eq.) em 20 ml de cloreto de metileno foi vertido, gota a gota, numa solução agitada de cloreto de ftaloilo (0,49 ml, 3,4 mmoles, 1 eq.), trietilamina (0,95 ml, 6,82 mmoles, 2 eq.) e 500 ml de cloreto de metileno. Após 11 dias, o dissolvente foi eliminado por evaporação rotativa e o resíduo submetido a cromatografia rápida utilizando como eluente hexano/acetato de etilo a 1:11, sobre gel de sílica, para fornecer 240 mg do composto em título sob a forma de um sólido vítreo amarelo claro; P.f. 65,0°-73,5°C. RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (apenas picos chave) 7,97 (m, 2H); 7,79 (m, 2H); 7,43 (d, 2, J= 10Hz); 7,11 (d, 2H, J= 10Hz); 4,50 (s, 2H); 2,57 (t, 2H, J= 7Hz); 1,67 (m, 2H); 1,34 (m, 2H); 0,87 (t, 3H, J= 7Hz). Massa Calculada para C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 423,1349. Determ.: 423,1324.

Exemplo 29

Preparação de 2-butil-4-cloro-1-(4-N-ftalimidobenzil)-  
-imidazol-5-acetato de metilo

Submeteu-se a refluxo 1,00 g de 2-butil-1-  
-4-(2-carboxibenzamido)-benzil-4-cloroimidazol-5-acetato  
de metilo 50 ml de metanol e 3,6 ml de ácido clorídrico  
3,1N em dioxano durante seis dias. O dissolvente foi elimi-  
nado sob vácuo e o resíduo retomado com 100 ml de acetato de  
etilo. A fase orgânica foi lavada com 2 x 100 ml de hidró-  
xido de sódio 1N e solução saturada de cloreto de sódio,  
1 x 100 ml, seco sobre sulfato de magnésio e concentrado. O  
resíduo foi submetido a cromatografia rápida sobre gel de sí-  
lica utilizando como eluente hexano/acetato de etilo a 75:25,  
para fornecer 400 mg de um óleo que eventualmente cristali-  
zou. P.f. 141,5° - 143,0°. RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,92 (m, 2H);  
7,80 (m, 2H); 7,43 (d, 2H, J= 10Hz); 7,08 (d, 2H, J= 10Hz);  
5,17 (s, 2H); 3,62 (s, 3H); 3,50 (s, 2H); 2,62 (t, 2H, J=  
= 7Hz); 1,71 (t de t, 2H, J= 7,7Hz); 1,36 (t de q, 2H, J=  
= 7,7Hz); 0,89 (t, 3H, J= 7Hz); Massa Calculada para  
C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 465,1455. Determ: 465,1440.

Exemplo 30

Preparação de 2-butil-4-cloro-1-4-((N-trifluorometano-sul-  
fonilo)-antranilamido)-benzil-imidazol-5-acetato de metilo

1-(4-aminobenzil)-2-butil-4-cloro-5-imida-  
zol-acetato de metilo (1 g, 2,98 mmoles, 1 eq.), cloreto de  
N-(trifluorometano-sulfonilo)-antranilo que está descrito  
na patente de invenção europeia No. 003836 (0,86 g, 2,99

mmoles, 1 eq.) e carbonato de hidrogénio e sódio (1,25 g, 14,9 mmoles, 5 eq.) foram misturados e agitados com 50 ml de cloreto de metileno, (o cloreto de ácido foi adicionado em último lugar). A reacção prosseguiu até duas horas e meia, após as quais se filtrou e se eliminou o dissolvente do filtrado sob vácuo e se recrystalizou o resíduo com acetato de etilo/hexano, para fornecer 1,07 g de cristais amarelo claro; P.f. 151,0° - 152,0°. RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,32 (s, 1H); 8,02 (d, 1H, J= 10Hz); 7,79 (d, 1H, J= 10Hz); 7,56 (d de d, 2H, J= 10, 10Hz); 7,50 (d, 2H, J= 10Hz); 7,78 (d de d, 1H, J= 10, 10Hz); 6,86 (d, 2H, J= 10Hz); 5,10 (s, 2H); 3,58 (s, 3H); 3,45 (s, 2H); 2,45 (t, 2H, J= 7Hz); 1,52 (t de t, 2H, J= 7,7Hz); 1,22 (t de q, 2H, J= 7,7Hz); 0,75 (t, 3H, J= 7Hz).

A titulação do produto com hidróxido de sódio 1,000 N mostrou a presença de exactamente uma função ácida. Análise Calculada para C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>: δ C, 51,15; H, 4,46; N, 9,54. Determ: C, 50,95; H, 4,26; N, 9,67. Massa Calculada para C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: 586,1264. Determ: 586.1222.

### Exemplo 31

Preparação do ácido 2-butilo-4-cloro-1--(N-trifluorometano-sulfonilo)-antranilamido)-benzil-7-imidazol-5-acético

2-butil-4-cloro-1--(N-trifluorometano-sulfonil)-antranilamido)-benzil-7-imidazol-5-acetato de metilo (400 mg, 0,66 mmoles, 1eq.) foi agitado em hidróxido de sódio 1,0 N, 0,66 ml, 0,66 mmoles, 1eq) durante 3 horas sob atmosfera de azoto. O pH foi corrigido para 5 com ácido clorídrico

1,0 N e o produto precipitado foi recolhido e seco para fornecer 120 mg do composto em título sob a forma de um sólido branco. O espectro de RMN mostra a ausência do éster metílico. O espectro de massa mostra um "pico" de  $M-CO_2$ . Massa calculada para  $C_{23}H_{24}ClF_3N_4O_3S$ : 528,1209. Determ.: 528,1236

#### Exemplo 32

Preparação de ácido 2-butil-1-4-(2-carboxibenzamido)-benzil7-4-cloroimidazol-5-acético

---

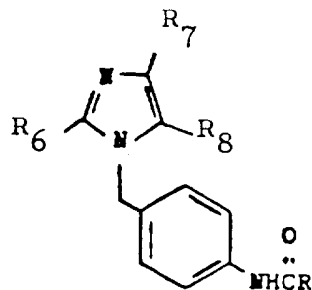
O composto em título foi preparado a partir de 2-butil-1-4-(2-carboxibenzamido)-benzil7-4-cloroimidazol-5-acetato de metilo pelo processo descrito no exemplo 31.

Ponto de fusão: 170,5°-175,0°C.

Os Exemplos de 33 a 53, representados no Quadro 3, foram realizados ou podem ser realizados pelos processos descritos nos Exemplos 30 e 31, utilizando-se as anilinas e cloreto de ácido apropriados como compostos iniciais.

4.

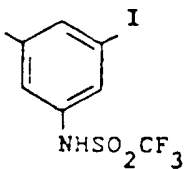
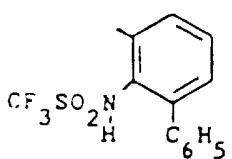
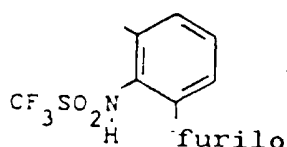
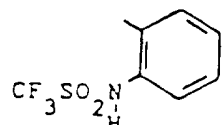
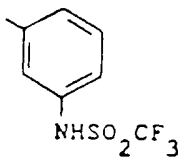
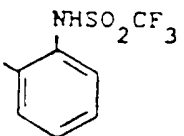
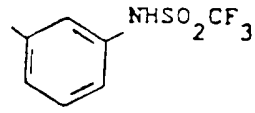
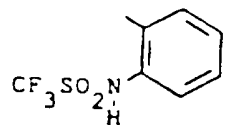
Quadro 3



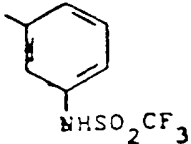
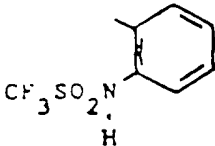
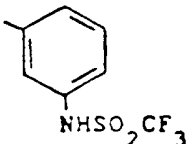
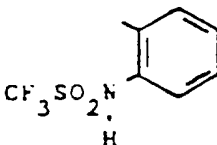
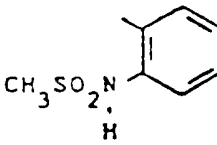
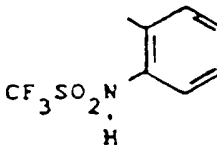
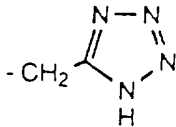
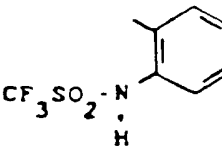
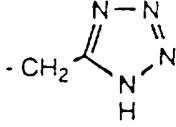
| <u>Ex. No.</u> | <u>R</u> | <u>R<sub>6</sub></u> | <u>R<sub>7</sub></u> | <u>R<sub>8</sub></u>                            | <u>P.F. (°C)</u>    |
|----------------|----------|----------------------|----------------------|-------------------------------------------------|---------------------|
| 33             |          | <u>n</u> -butilo     | Cl                   | CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | (óleo)              |
| 34             |          | <u>n</u> -butilo     | Cl                   | CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | 218°-228°           |
| 35             |          | <u>n</u> -butilo     | Cl                   | CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |                     |
| 36             |          | <u>n</u> -butilo     | Cl                   | CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | 153°-156°<br>(dec.) |
| 37             |          | <u>n</u> -propilo    | Cl                   | CH <sub>2</sub> OH                              |                     |
| 38             |          | <u>n</u> -hexilo     | H                    | CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |                     |

4

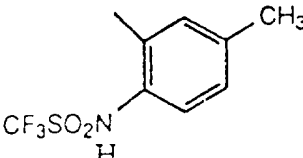
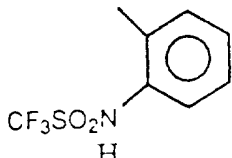
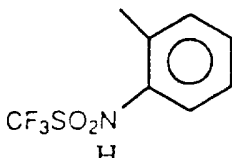
Quadro 3 (Continuação)

| <u>Ex.</u><br><u>No.</u> | <u>R</u>                                                                            | <u>R<sub>6</sub></u>                   | <u>R<sub>7</sub></u>                 | <u>R<sub>8</sub></u>                            | <u>P.F. (°C)</u> |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------|
| 39                       |    | <u>n</u> -propilo                      | Cl                                   | CH <sub>2</sub> OH                              |                  |
| 40                       |    | <u>n</u> -butilo                       | Cl                                   | CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |                  |
| 41                       |    | <u>n</u> -propilo                      | Cl                                   | CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |                  |
| 42                       |  | <u>n</u> -butilo                       | Cl                                   | CH <sub>2</sub> OH                              |                  |
| 43                       |  | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH=CH- | Cl                                   | CH <sub>2</sub> OH                              |                  |
| 44                       |  | <u>n</u> -butilo                       | Cl                                   | CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>              |                  |
| 45                       |  | <u>n</u> -butilo                       | Cl                                   | CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>              |                  |
| 46                       |  | <u>n</u> -butilo                       | CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H Cl |                                                 |                  |

Quadro 3 (continuação)

| Ex.<br>No. | <u>R</u>                                                                            | <u>R</u> <sub>6</sub> | <u>R</u> <sub>7</sub>             | <u>R</u> <sub>8</sub>                                                                 | <u>P.F.</u> (°C) |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 47         |    | <u>n</u> -butilo      | Cl                                | CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H                                                     |                  |
| 48         |    | <u>n</u> -butilo      | Cl                                | <u>n</u> -butilo                                                                      |                  |
| 49         |   | <u>n</u> -butilo      | CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H | Cl                                                                                    |                  |
| 50         |  | <u>n</u> -hexilo      | Cl                                | CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H                                                     |                  |
| 51         |  | <u>n</u> -butilo      | Cl                                | CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                       | 74,0°-79,5°      |
| 52         |  | <u>n</u> -butilo      | Cl                                |  | 200,5°-205,0°    |
| 53         |  | <u>n</u> -propilo     | Cl                                |  |                  |

Quadro 3 (continuação)

| Ex.<br>No. | <u>R</u>                                                                           | <u>R<sub>6</sub></u> | <u>R<sub>7</sub></u> | <u>R<sub>8</sub></u>                            | <u>P.F. (°C)</u>      |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------------------------------|-----------------------|
| 53A        |   | <u>n</u> -butilo     | Cl                   | CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | 188,5°-189,5°         |
| 53B        |   | <u>n</u> -butilo     | Cl                   | CH <sub>2</sub> OH                              | 99,0°-102,5°          |
| 53C        |  | <u>n</u> -butilo     | H                    | CH <sub>2</sub> OH                              | (vítreo) <sup>b</sup> |

a RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,69 (s, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,75 (d, 1H, J=7Hz); 7,59 (d, 2H, J=10Hz); 7,55 (d, 1H, J=7Hz); 7,45 (t, 1H, J=7Hz); 6,87 (d, 2H, J=10Hz); 5,06 (s, 2H); 3,60 (s, 3H); 3,46 (s, 2H); 2,54 (t, 2H, J=7Hz); 1,55 (t de t, 2H, J=7,7Hz); 1,24 (t de q, 2H, J=7,7Hz); 0,78 (t, 3H, J=7Hz).

b RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14,14 (largo, 1H); 13,12 (largo, 1H); 7,98 (d, 1H, J=9Hz); 7,65 (d, 2H, J=9Hz); 7,62 (s, 1H); 7,48 (d, 1H, J=9Hz); 7,31 (t, 1H, J=9Hz); 7,17 (d, 2H, J=9Hz); 6,98 (t, 1H, J=9Hz); 5,43 (s, 2H); 4,43 (s, 2H); 2,88 (t, 2H, J=7Hz); 1,46 (t de t, 2H, J=7,7Hz); 1,23 (t de q, 2H, J=7,7Hz); 0,77 (t, 3H, J=7Hz).

Exemplo 54

Parte A: Preparação do cloridrato de n-heptilimidato etilo

Numa solução de caprilonitrilo (30 g, 0,24 mmole ) em 25 ml de etanol absoluto arrefecido à temperatura de 0°C fez-se borbulhar ácido clorídrico gasoso (9,6 g, 0,26 mmole). Após sete dias à temperatura de 0°C a solução viscosa foi diluída com 250 ml de éter anidro e o produto precipitado foi filtrado por sucção através de vidro moído grosseiro e lavado abundantemente com éter antes de se colocar sob vazio para eliminar o dissolvente residual. O produto foi deixado sob atmosfera de azoto à temperatura de 0°C para fornecer 22 g (rendimento de 44 %) de um produto sólido branco. RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  4,40 (q, 2H, J= 7Hz); 3,30 (m, 4H); 2,45 (m, 4H); 1,40-0,75 (m, 12H). Espectro de Massa 172 (M-C1).

Parte B: Preparação de 2-heptil-5-(hidroximetil)-imidazol

Num reactor com uma bomba de alta pressão colocou-se o cloridrato de n-heptilimidato de etilo (22g, 0,11 mmole), 1,3-dihidroxiacetona dímera (9,5 g, 0,053 mole) e amoníaco líquido (60 g, 3,5 moles). Fechou-se o reactor e aqueceu-se à temperatura de 70°C durante 12 horas. O produto impuro, 24,7 g, foi purificado por cromatografia rápida em 300 g de gel de sílica, acetato de etilo/etanol a 10:1, para fornecer 12,7 g (medicamento de 61 %) de um produto sólido amarelo. P.f. 82°-84°. RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>/Acetona-d<sub>6</sub>) 6,75 (s, 1H); 4,50 (s, 2H); 4,50-4,25 (largo s, 2H); 2,60

(t, 2H, 8Hz); 1,75-1,60 (m, 2H); 1,40-1,15 (m, 8H); 0,95-0,75 (m, 3H). Espectro de massa 196, 167 (M-Et), 149 (m-Et-H<sub>2</sub>O).

Parte C: Preparação de 4-cloro-2-heptil-5-hidroxi-metil-imidazol

A uma solução de 2-heptil-5-(hidroximetil)-imidazol (10,0 g, 51 mmoles) em etanol 1,4-dioxano, (1:1, 600 ml) foi adicionada N-clorossuccinimida (7,9 g, 59 mmoles).

Após agitação de uma hora à temperatura ambiente, eliminaram-se os dissolventes num evaporador rotativo e o resíduo sólido foi dividido entre acerato de etilo e água, 300 ml de cada. A fase orgânica foi lavada com 150 ml de água, seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada para fornecer 12,4 g do produto impuro. A recristalização com 60 ml de acetato de etilo/hexano a 1:1, forneceu 5,7 g (rendimento de 45%) de cristais brancos. P.f. 134°-140°. RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD) δ 4,50 (s, 2H); 4,00-3,80 (largo s 2H); 2,65 (t, 2H, 5Hz); 1,80-1,60 (m, 2H); 1,40-1,20 (m, 8H); 0,90-0,80 (m, 3H). Espectro de Massa 230.

Parte D: Preparação de 4-cloro-2-heptil-5-hidroximetil-1-(4-nitrobenzil)-imidazol

A uma solução de 4-cloro-2-heptil-5-hidroximetil-imidazol (5,2 g, 20,7 mmoles) em 100 ml de DMF adicionaram-se 4,3 g (31,1 mmoles) de carbonato de potássio anidro, seguido de adição de 5,4 g (24,9 mmoles) de brometo de 4-nitrobenzilo. A solução foi agitada entre 3 a 5 horas a

uma temperatura compreendida entre 65° e 70°C. A mistura reaccional foi vertida num funil separador contendo acetato de etilo e água, 300 ml de cada. A fase aquosa foi extraída com 150 ml de acetato de etilo e as fases orgânicas reunidas foram lavadas três vezes com 150 ml de água, antes de serem secas com sulfato de magnésio, filtradas e concentradas para fornecer 9,0 g de um óleo impuro castanho. A cromatografia sob gel de sílica (450 g) utilizando como eluente uma mistura de acetato de etilo/hexano (111) forneceu 1,3 g (rendimento total de 17 %, 35% do teórico): P.f. 110°-115°. RMN (200 MHz, CDCL<sub>3</sub>) δ 8,20 (d, 2H, 5Hz); 7,20 (d, 2H, 5Hz); 5,35 (s, 2H); 4,45 (s, 2H); 3,10-3,00 (m, 1H); 2,50 (t, 2H, 5Hz); 1,75-1,50 (m, 2H); 1,40-1,10 (m, 8H); 0,90-0,75 (m, 3H). Espetro de massa 365.

Parte E: Preparação de 1-(4-aminobenzil)-4-cloro-2-heptil-5-hidroxi-  
metilimidazol

A uma solução de 4-cloro-2-heptil-5-hidroxi-  
metil-1-(4-nitrobenzil)-imidazol (1,0 g, 2,7 mmoles) em 30 ml de álcool etílico e 5 ml de ácido acético glacial, adicionou-se 2,5 g (44,8 mmoles) de ferro em pó. A mistura foi agitada e mantida sob refluxo durante 20 minutos. A solução foi arrefecida, o ferro retirado por filtração e a solução partilhada entre acetato de etilo e solução aquosa a 20% de carbonato de potássio (150 ml de cada). A fase orgânica foi lavada com solução aquosa de cloreto de sódio, seca com sulfato de magnésio, filtrada e concentrada, para fornecer 0,8 g de um óleo amarelo alaranjado. A cromatografia rápida em gel de sílica

(25 g) utilizando como eluente acetato de etilo/hexano a 1:1, forneceu 0,74 g (rendimento de 80%) de um óleo amarelo alaranjado. RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,80-6,60 (ABq, 4H, 7Hz, 32Hz); 5,10 (s, 2H); 4,45 (s, 2H); 3,75-3,60 (m, 2H); 2,55 (t, 2H, 5Hz); 1,75-1,65 (m, 2H); 1,30-1,15 (m, 8H); 0,90-0,80 (m, 3H). Espectro de Massa 335.

Preparação F: Preparação de 4-cloro-2-heptil-5-hidroximetil-1-4-((N-trifluorometano-sulfonilo)-antranilamido)-benzil7-imidazol

---

A uma solução de 1-(4-aminobenzil)-4-cloro-2-heptil-5-(hidroximetil)-imidazol (211 mg, 0,63 mmoles) em 10 ml de cloreto de metileno anidro, foi adicionado carbonato de hidrogênio e sódio (263 mg, 3,1 mmoles) seguido por cloreto de (trifluorometanosulfonil)-antranoílo (180 mg, 0,63 mmole). Após duas horas a mistura foi filtrada e o filtrado concentrado e o resíduo purificado por cromatografia rápida sobre gel de sílica (10 g, acetato de etilo) para fornecer 298 mg) (rendimento de 81 %) de um produto sólido amarelo pálido. P.F. 90°-95° (dec.). RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,75-6,80 (m, 8H); 5,10 (s, 2H); 4,40 (s, 2H); 2,50 (t, 2H, 7Hz); 1,75-1,50 (m, 2H); 1,35-1,15 (m, 8H); 0,95-0,80 (m, 3H) Espectro de massa: não se observou massa iônica devida a decomposição aparente; 424 ( $\text{M-NHSO}_2\text{CF}_3\text{-CH}_3$ ).

#### Exemplo 55

Parte A: Preparação de cloridrato de 3-metoxipropilimidato de etilo

---

Este composto foi preparado de acordo com o

processo descrito no exemplo 54, Parte A, a partir de 3-metoxi-propionitrilo (30 g, 0,35 mole) e cloreto de hidrogênio (14,1 g, 0,39 mole) em 25 ml de etanol, obtendo-se 37,7 g de um sólido branco (rendimento de 64%). Espectro de massa 132 (M-Cl).

Parte B: Preparação de 5-hidroxi-metil-2-(2-metoxietil)-  
-imidazol

Este composto foi preparado de acordo com o processo descrito no exemplo 54 Parte B. A partir de 3-metoxi-propilimidato de etilo (36,7 g, 0,22 mole), 1,3-dihidroxiacetona dímera (19,7 g, 0,11 mole) e amoníaco líquido (90 g, 5,3 mmoles) obtiveram-se 14,0 g de um sólido quase branco (rendimento de 41%) seguindo-se cromatografia; p.f. 100°-107°C,

RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6,70 (s, 1H); 4,30 (s, 2H); 3,6 (t, 2H, 5Hz); 3,20 (s, 3H); 2,80 (t, 2H, 5Hz): Espectro de massa 156.

Parte C: Preparação de 4-cloro-5-hidroxi-metil-2-(2-metoxietil)-  
-imidazol

Este composto foi preparado de acordo com o processo descrito no Exemplo 54, Parte C. A partir de 4-hidroxi-metil-2-(2-metoxietil)-imidazol (13,5 g, 81,7 mmoles) e N-clorossuccinimida (13,8 g, 103 mmoles) obtiveram-se 4,8 g de um sólido amarelo claro (rendimento de 29%), seguindo-se cromatografia (500 g de gel de sílica; acetato pentilo). p.f. 102°-108°. RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD) δ 4,50 (s, 2H); 3,65 (m, 4H); 3,40 (s, 3H); 2,90 (t, 2H, 5Hz). Espectro de Massa 190.

Parte D: Preparação de 4-cloro-5-hidroximetil-2-(2-metoxi-  
etil)-1-(4-nitrobenzil)-imidazol

Este composto foi preparado de acordo com o processo descrito no exemplo 54, Parte D. A partir de 4-cloro-5-hidroximetil-2-(2-metoxietil)-imidazol (4,3 g, 22,6 g) obtém-se 2,6 g (rendimento total de 30%, 60% do teórico) de um sólido amarelo claro; p.f. 91°-95°C. RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,15 (d, 2H, 8Hz); 7,20 (d, 2H, 8Hz); 5,45 (s, 2H); 4,45 (s, 2H); 3,60 (t, 2H, 5Hz); 3,20 (s, 3H); 3,15 (s, 1H); 2,80 (t, 2H, 5Hz). Espectro de massa 325.

Parte E: Preparação de 1-(4-aminobenzil)-4-cloro-5-hidroxime-  
til-2-(2-metoxietil)-imidazol

Este composto foi preparado de acordo com o processo descrito no exemplo 54, Parte E. A partir de 4-cloro-5-hidroximetil-2-(2-metoxietil)-1-(4-nitrobenzil)-imidazol (2,2g, 6,75 mmoles) e de ferro em pó, (6,7 g, 120 mmoles), obtiveram-se 1,6 g de um sólido amarelo claro (rendimento de 80%). P.f. 164°-167°C. RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD) δ 6,80 (d, 2H, 7Hz); 6,65 (d, 2H, 7Hz); 5,15 (s, 2H); 4,45 (s, 2H); 4,30 (s, 3H); 3,60 (t, 2H, 5Hz); 3,25 (s, 3H); 2,8 (t, 2H, 5Hz). Espectro de massa 295.

Parte F: Preparação de 1-[4-(2-carboxibenzamido)-benzil]-4-  
cloro-5-hidroximetil-2-(2-metoxietil)-imidazol

A uma solução de 12 ml de acetonitrilo de 1-(4-aminobenzil)-4-cloro-5-hidroximetil-2-(2-metoxietil)-imidazol (150 mg, 0,51 mmoles) adicionou-se uma solução de 2 ml de acetonitrilo com 75 mg (0,51 mmoles) de anidrido ftálico. Após

agitação durante a noite, a temperatura ambiente formou-se um precipitado amarelo claro. A mistura foi arrefecida para 0°C, filtrada por sucção através de um funil com vidro moído frio e o produto sólido foi lavado com acetonitrilo arrefecido, clorofórmio e, finalmente, com éter, 2 ml de cada, para fornecer 180 mg de um produto sólido beje claro, rendimento de 80%. P.f. 185°-186°C (dec.). RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD) δ 8,05-6,95 (m, 8H); 5,30 (s, 2H); 4,50 (s, 2H); 3,60 (t, 2H, 5Hz); 3,25 (s, 3H); 2,8 (t, 2H, 5Hz). Espectro de massa Calculado para C H ClN O (M-2H<sub>2</sub>O): 407,1037. Determ. 407,1031.

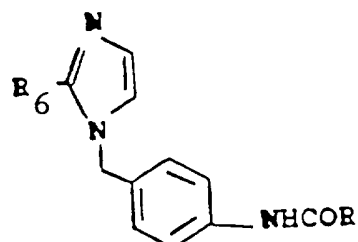
#### Exemplo 56

Preparação de 4-cloro-5-hidroximetil-2-(2-metoxietil)-1- $\beta$ -(4-(N-trifluorometano-sulfonil)-antranilamido)-benzil-7-imidazol

Este composto foi preparado de acordo com o processo descrito no exemplo 54, Parte F. A partir de 1-(4-aminobenzil)-4-cloro-5-hidroximetil-2-(2-metoxietil)-imidazol (200 mg, 0,68 mmole), cloreto de N-(trifluorometano-sulfonilo antranólico (190 mg, 0,68 mmole) e carbonato de hidrogénio e sódio (280 mg, 3,3 mmoles) em 5 ml de acetonitrilo obteve-se 300 mg (81%) de um sólido beje após cromatografia em 20 g de gel de sílica, utilizando-se como eluente acetato de etilo/álcool etílico a 20 : 1; P.f. 75°-95°C (dec. lenta marcha por CCF. RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD) δ 8,00-6,80 (m, 8H); 5,15 (s, 2H); 4,45 (s, 2H); 3,60 (t, 2H, 5Hz); 3,15 (s, 3H); 2,75 (t, 2H, 5Hz).

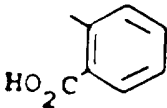
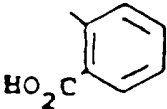
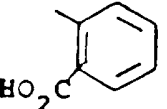
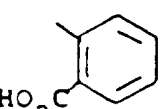
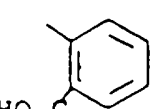
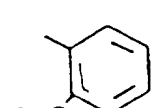
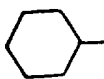
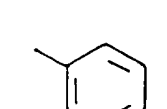
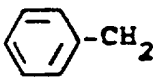
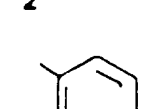
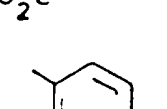
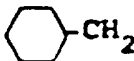
Os compostos, listados no Quadro 4 seguinte, foram preparados pelos processos descritos nos Exemplos 54, Partes D, E e 54 Parte F ou 55, Parte F.

Quadro 4



| <u>Ex.</u><br><u>No.</u> | <u>R</u> | <u>R<sub>6</sub></u> | <u>P.F. (°C)</u>             |
|--------------------------|----------|----------------------|------------------------------|
| 57                       |          | etilo                | (sólido amorfo) <sup>a</sup> |
| 58                       |          | 1-propilo            | (sólido amorfo) <sup>b</sup> |
| 59                       |          | <u>n</u> -butilo     | (sólido amorfo) <sup>c</sup> |
| 60                       |          | <u>n</u> -pentilo    | (sólido amorfo) <sup>d</sup> |
| 61                       |          |                      | (sólido amorfo) <sup>e</sup> |
| 62                       |          | etilo                | 188°-189,5°<br>(ácido livre) |

Quadro 4 (continuação)

| Ex.<br>No. | R                                                                                   | R <sub>6</sub>                                                                      | P.F. (°C)                    |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| 63         |    | <u>n</u> -propilo                                                                   | 181,5°-183°<br>(ácido livre) |
| 64         |    | <u>n</u> -butilo                                                                    | 188,5°-189,5°<br>(Ma+ sal)   |
| 65         |    | <u>n</u> -pentilo                                                                   | 170,5°-171,5°                |
| 66         |    | <u>n</u> -hexilo                                                                    | 171°-171,5°                  |
| 67         |  | <u>n</u> -heptilo                                                                   | 181°-182°                    |
| 68         |  |  |                              |
| 69         |  |  |                              |
| 70         |  | $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2$                              | 150°-152°                    |
| 71         |  |  | 175°-177°                    |

a RMN  $\delta$  8,05 (d, 1H); 7,62 (d, 2H); 7,52 (d, 1H); 7,30 (t, 1H); 7,17 (m, 3H); 6,93 (m, 2H); 5,13 (s, 2H); 2,61 (quart., 2H); 1,15 (t, 3H).

b RMN  $\delta$  8,04 (d, 1H); 7,63 (d, 2H); 7,51 (d, 1H); 7,28 (t, 1H); 7,13 (m, 3H); 6,89 (m, 2H); 5,14 (s, 2H); 3,11 (sept., 1H); 1,11 (d, 6H).

c RMN  $\delta$  8,05 (d, 1H); 7,64 (d, 2H); 7,52 (d, 1H); 7,30 (t, 1H); 7,17 (m, 3H); 6,92 (m, 2H); 5,15 (s, 2H); 2,66 (t, 2H); 1,53 (quint., 2H); 1,28 (sext., 2H); 0,83 (t, 3H).

d RMN  $\delta$  8,07 (d, 1H); 7,68 (d, 2H); 7,52 (m, 2H); 7,30 (m, 4H); 6,93 (t, 1H); 5,29 (s, 2H); 2,83 (t, 2H); 1,56 (m, 2H); 1,24 (m, 4H); 0,82 (t, 3H).

e RMN  $\delta$  8,03 (d, 1H); 7,61 (d, 2H); 7,51 (d, 1H); 7,28 (t, 1H); 7,10 (m, 3H); 6,91 (t, 1H); 6,78 (s, 1H); 5,09 (s, 2H); 2,46 (d, 2H); 1,62 (m, 6H); 0,99 (m, 5H).

Exemplo 72

Parte A: Preparação de 5-hidroxiometil-2-mercapto-1-(4-nitrobenzil)-imidazol

Uma mistura de cloridrato de 4-nitrobenzila-  
mina (75 g, 0,40 mmole), 1,3-dihidroxiacetona dímero (32,1 g,  
0,17 mmole) e tiocianato de potássio (51,9 g, 0,53 mole) em  
250 ml de butanol e 40 ml de ácido acético glacial foi agita-  
do vigorosamente à temperatura ambiente durante 48 horas. A  
mistura foi filtrada por sucção e o sólido lavado três vezes  
com 300 ml de água e três vezes com 300 ml de éter antes de se  
secar durante a noite sob vácuo, para fornecer 60,9 g (rendi-  
mento de 75%) dum pó beje amarelado. P.f. 214-215°C (dec.).  
RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12,25 (s, 1H; ausente em D<sub>2</sub>O agita-  
do); 8,20 (d, 2H, 8Hz); 7,40 (d, 2H, 8Hz); 6,90 (s, 1H);  
5,40 (s, 2H); 5,25 (t, 1H, 5Hz; ausente em D<sub>2</sub>O agitado);  
4,15 (d, 2H, 5Hz; s em D<sub>2</sub>O agitado). Espectro de massa 265.

Parte B: Preparação de 5-hidroxiometil-2-metiltio-1-(4-nitrobenzil)-imidazol

Uma solução etanólica de etóxido de sódio foi  
preparada por adição gradual de hidreto de sódio (0,70 g de  
hidreto de sódio a 60% em óleo mineral, 17,6 mmoles) a 150 ml  
de etanol absoluto. A esta mistura adicionaram-se 3,9 g (14,7  
mmoles) de 5-hidroxiometil-2-mercapto-1-(4-nitrobenzil)-imi-  
dazol (3,9 g, 14,7 mmoles) e agitou-se em seguida, durante 5  
a 10 minutos, adicionando-se depois iodometano (2,5 g, 1,1 ml,  
17,6 mmoles). Após agitação durante 3 horas, à temperatura am-  
biente a mistura foi concentrada num evaporador rotativo e o

resíduo foi partilhado entre 500 ml de acetato de etilo e 250 ml de água. A fase aquosa foi subsequentemente extraída com 250 ml de acetato de etilo e as fases orgânicas reunidas foram lavadas com 150 ml de água, 150 ml de solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas para fornecerem 4,1 g g de um sólido amarelo acastanhado. A recristalização com acetato de etilo forneceu 2,6 g (rendimento de 64 %) dum pó amarelo acastanhado claro: P.f. 160°-162°C. RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,20 (d, 2H, 7Hz); 7,30 (d, 2H, 7Hz); 6,95 (s, 1H); 5,40 (s, 2H); 5,20 (t, 1H, 5Hz; ausente em D<sub>2</sub>O agitado); 4,40 (d, 3H, 5Hz; s em D<sub>2</sub>O agitado); 3,40 (s, 2H; mono-hidrato; δ 3,5 em D<sub>2</sub>O); 2,45 (s, 3H); Espectro de Massa 279.

Parte C: Preparação de 1-(4-aminobenzil)-5-hidroxi-  
metil-2-(metiltio)-imidazol

Este composto foi preparado de acordo com o processo descrito no exemplo 54, Parte E, a partir de 5-hidroxi-  
metil-2-metiltio-1-(4-nitrobenzil)-imidazol (21 g, 75,2 mmoles) e ferro em pó (75 g, 1,3 moles) obtendo-se 13,5 g (rendimento de 72 %) de um sólido higroscópico amarelo. RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,90 (s, 1H); 6,85-6,45 (q, 4H, 5Hz, 51Hz); 5,10 (s, 2H); 4,40 (s, 2H); 2,40 (s, 3H). Espectro de massa 249.

Parte D: Preparação de 1-[4-(2-carboxibenzamido)-benzil]-  
5-hidroxi-2-(metiltio)-imidazol

Este composto foi preparado de acordo com o processo descrito no exemplo 55, Parte F, portanto neste caso

a reacção realizou-se em clorofórmio e o produto foi lavado com clorofórmio e éter. A partir de 1-(4-aminobenzil)-5-hidroximetil-2-(metiltio)-imidazol (323 mg, 1,3 mmoles) e anidrido ftálico (192 mg, 1,3 mmole) obtiveram-se 488 mg (rendimento de 95%) do composto em título sob a forma de um pó amarelo; ponto de fusão, 115°-118°C, com decomposição. RMN (200 MHz, CDCL<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,80 (s, 1H); 8,00-6,85 (m, 9H); 5,20 (s, 2H); 4,40 (s, 2H); 2,50 (s, 3H). Espectro de massa 379 (M-H<sub>2</sub>O).

### Exemplo 73

Preparação de 1-4-(2-carboxibenzamido)-benzil-5-hidroximetil-2-metoxi-imidazol

---

Repetindo o procedimento do Exemplo 72, Partes C e D, mas utilizando 5-hidroximetil-2-metoxi-1-(4-nitrobenzil)-imidazol como composto inicial na Parte C, prepara-se o composto 1-4-(2-carboxibenzamido)-benzil-5-hidroximetil-2-metoxi-imidazol.

### Exemplo 74

Parte A: Preparação de ácido trans-2-(trifluorometano-sulfonamido)-ciclo-hexanocarboxílico

---

Sintetizou-se o trans-2-(trifluorometano-sulfonamido)-ciclo-hexanocarboxilato de etilo, a partir de trans-2-aminociclo-hexanocarboxilato de etilo [E. J. Moriconi e P.H. Mazzocchi, J. Org. Chem., 31, 1966, 1372] pelo processo descrito no exemplo 21. Em seguida, hidrolizou-se o produto impuro (2,59 g, 8,55 mmoles, 1 eq.) por refluxo em hidróxido

de sódio 1,00N (26,5 ml, 26,5 mmoles, 3,1 eq.) durante a noite, sob atmosfera de azoto. Adicionou-se em seguida 100 ml de água e ajustou-se o pH para 3, utilizando-se HCl 1N. A fase aquosa foi extraída com 3 x 100 ml de acetato de etilo, as fases orgânicas secas com sulfato de magnésio e concentradas para fornecer um sólido branco cristalino que foi recristalizado com cloreto de n-butilo. Obtiveram-se 1,71 g de produto. P.f. 114,5°-118,5°. RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,47 (largo s, 1H); 9,52 (largo, 1H); 2,35 (d, de d de d, 1H, J= 10,10,4Hz); 2,10-1,13 (m, 9H). Análise Calculada para C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>S: C, 34,91; H, 4,39; N, 5,09. Determ. C, 34,73; H, 4,22; N, 5,04.

Parte B: Preparação de 2-butyl-4-cloro-1-/<sup>-</sup>4-(trans-2-(trifluorometano-sulfonamida)-ciclohexanocarboxamido)-benzil<sup>7</sup>-imidazol-5-acetato de metilo e de 2-butyl-4-cloro-1-/<sup>-</sup>4-(cis-2-(trifluorometano-sulfonamida)-ciclohexanocarboxamida)-benzil<sup>7</sup>-imidazol-5-acetato de metilo

---

Misturaram-se o ácido trans-2-(trifluorometano-sulfonamida)-ciclohexano-carboxílico (500 mg, 1,82 mmole), 1 eq) e cloreto de tionilo (2,30 ml, 31,5 mmoles, 17,3 eq) e submeteu-se a refluxo durante duas horas. O excesso de cloreto de tionilo foi eliminado sob vazio e o resíduo suspenso em tolueno. Eliminou-se o tolueno por evaporação rotativa e repetiu-se o processo para eliminar os vestígios de cloreto de tionilo. A evaporação rotativa final forneceu 460 mg de cloreto de ácido cristalino branco que foi utilizado sem outra purifi-

cação (IV.  $1789\text{ cm}^{-1}$ ). Misturaram-se 2-buril-4-cloro-1-(4-aminobenzil)-imidazol-5-acetato de metilo (530 mg, 1,57 mmole, 1 eq) cloreto de trans-2-(trifluorometano-sulfonamido)-ciclohexanoilo (460 mg, 1,57 mmole, 1 eq) e carbonato de hidrogênio e sódio (400 mg, 4,70 mmoles, 3 eq) que se agitaram em 20 ml de clorofórmio durante a noite. Em seguida, adicionaram-se 100 ml de água e corrigiu-se o pH para 4 com HCl 1N. A fase aquosa foi extraída com 3 x 100 ml de cloreto de metileno e as fases orgânicas secas e concentradas. A cromatografia rápida de gradiente do resíduo em hexano/acetato de etilo a 60:40 para acetato de etilo a 100% sob gel de sílica, forneceu dois isômeros; ambos foram isolados sob a forma vitrea. O produto que eluiu mais rapidamente foi o isômero cis, em quantidade menor (170 mg), enquanto que o isômero trans em maior quantidade (520 mg) eluiu mais lentamente.

Isômero trans; RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,18 (s, 1H); 7,42 (d, 2H, J= 10Hz); 6,84 (d, 2H, J= 10Hz); 6,47 (largo d, 1H, J= 8Hz); 5,07 (s, 2H); 3,72 (m, 1H); 3,57 (s, 3H); 3,47 (s, 2H); 2,53 (t, 2H, 7Hz); 2,24-1,12 (m, 13Hz); 0,82 (t, 3H, J= 7Hz); Análise Calculada para  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ : C, 50,63; H, 5,44; N, 9,45. Determ. C, 50,64; H, 5,44; N, 9,16. Massa calculada para  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ : 592,1734. Determ. 592,1731.

Isômero cis; RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,94 (s, 1H); 7,42 (d, 2H, J= 10Hz); 6,88 (d, 2H, J= 10Hz); 6,52 (largo d, 2H, J= 8Hz); 5,11 (s, 2H); 3,75 (m, 1H); 3,63 (s, 3H); 3,48 (s, 2H); 2,56 (t, 2H, 7Hz); 2,29-1,25 (m, 13H); 0,86 (t, 3H, J= 7Hz). Análise Calculada para  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ : C, 50,63;

H, 5,44 . Determ. C, 49,87; H, 5,65. Massa Calculada para  $C_{25}H_{32}ClF_3N_4O_5S$ : 592,1734. Determ. 592,1689.

### Exemplo 75

#### Parte A: Preparação de 2-butil-4,5-dicianoimidazol

Misturaram-se e submeterem-se a refluxo sob atmosfera de azoto o cloridrato de pentamimidato de etilo (42,66 g, 257,8 mmoles, 1 eq), diaminomaleonitrilo (27,90 g, 258,1 mmoles, 1eq) e 400 ml de piridina. O dissolvente foi eliminado por evaporação rotativa. O resíduo foi retomado com acetato de etilo e filtrado através de uma placa de 7,62 cm x 10,16 cm (3" x 4") de florisil. O dissolvente foi eliminado sob vazio e o resíduo submetido a cromatografia rápida com hexano/acetato de etilo a 60:40 em gel de sílica para fornecer 16,59 g de um sólido amarelo que foi utilizado na fase seguinte sem mais modificações. Uma amostra analítica foi preparada por recristalização de produto impuro (3,03 g) com uma mistura de éter/hexano para fornecer 1,55 g de cristais amarelos; p.f. 108,0°-109,0°. RMN (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2,86 (t, 2H, J= 7Hz); 1,77 (t de t, 2H, J= 7,7Hz); 1,41 (t de q, 2H, J= 7,7Hz); 0,98 (t, 3H, J= 7Hz). Análise Calculada para  $C_9H_{10}N_4$ ; C, 62,05; H, 5,79; N, 32,16. Determ. C, 62,28; H, 5,81; N, 32,22. Espectro de massa mostra pico M-H. Massa calculada para  $C_9H_{10}N_4-H$ : 173,0827. Determ. 173,0785.

#### Parte B: Preparação de 2-butil-4,5-diciano-1-(4-nitrobenzil)-imidazol

Pelo processo descrito no Exemplo 1 Parte A,

utilizando-se brometo de 4-nitrobenzilo como agente de alquilação, preparou-se 2-n-butil-4,5-diciano-1,4-nitrobenzilimidazol a partir de 2-n-butil-4,5-dicianoimidazol. O produto foi obtido sob a forma de um óleo. RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,29 (d, 2H,  $J = 10\text{Hz}$ ); 7,29 (d, 2H,  $J = 10\text{Hz}$ ); 5,36 (s, 2H); 2,67 (t, 2H,  $J = 7\text{Hz}$ ); 1,70 (t de t, 2H,  $J = 7,7\text{Hz}$ ); 1,36 (t de q, 2H,  $J = 7,7\text{Hz}$ ); 0,86 (t, 3H,  $J = 7\text{Hz}$ ). Massa Calculada para  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$ : 309,1225. Determ. 309,1211.

Parte C: Preparação de 1-(4-aminobenzil)-2-butyl4,5-diciano-  
imidazol

---

Uma mistura de 2-butyl-4,5-diciano-1-(4-nitrobenzil-imidazol, (2,00 g, 6,5 mmoles, 1 eq), dicloreto de estanho di-hidratado (7,30 g, 32,3 mmoles, 5 eq) e 13 ml de etanol foi agitada e aquecida à temperatura de  $70^\circ\text{C}$  durante 50 minutos. Interrompeu-se a reacção vertendo a mistura sobre gelo e ajustou-se o pH para 8 com solução de carbonato de hidrogénio e sódio aquosa saturada. A mistura aquosa foi extraída com 3 x 100 ml de acetato de etilo e as fases orgânicas foram secas com sulfato de magnésio e concentradas, para fornecerem um óleo espesso cor de âmbar. Este óleo foi submetido a cromatografia rápida em gel de sílica em 75:25 a 70:30 de hexano/acetato de etilo para fornecer 330 mg de cristais amarelos; P.f.  $99,0^\circ\text{C}$ - $103,5^\circ\text{C}$ . RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,97 (d, 2H,  $J = 10\text{Hz}$ ); 6,68 (d, 2H,  $J = 10\text{Hz}$ ); 5,10 (s, 2H); 2,69 (t, 2H,  $J = 7\text{Hz}$ ); 1,72 (t de t, 2H,  $J = 7,7\text{Hz}$ ); 1,38 (t de q, 2H,  $J = 7,7\text{Hz}$ ); 0,91 (t, 3H,  $J = 7\text{Hz}$ ). Massa Calculada para  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_5$ : 279,1483. Determ. 279,1489.

Parte D: Preparação de 2-butil-4,5-diciano-1- $\overline{4}$ -(N-trifluorometano-sulfonil)-antranilamido)-benzil $\overline{7}$ -imidazol

O composto em título foi preparado pelo processo descrito no Exemplo 30 partindo de 1-(4-aminobenzil)-2-butil-4,5-dicianoimidazol e do cloreto do ácido N-(trifluorometano-sulfonil)-antranílico. RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$  +  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,98 (d, 1H, J= 7Hz); 7,32 (d, 2H, J=7Hz); 7,47 (d de d, 1H, J= 7,7Hz); 7,24 (d de d, 1H, J= 7,7Hz); 7,15 (d, 2, J= 7,7Hz); 5,32 (s, 2H); 2,75 (t, 2H, J= 7Hz); 1,70 (t de t, 2H, J= 7,7Hz); 1,37 (t de q, 2H, J= 7,7Hz); 0,92 (t, 3H, J= 7Hz). Massa Calculada para  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ : 503,1348. Determ. 530,1343.

Exemplo 76

Parte A: Preparação de 1- $\overline{4}$ -(N-benzilamino)-benzil $\overline{7}$ -2-butil-4-cloroimidazol-5-acetato de metilo

Uma mistura de 1-(4-aminobenzil)-2-butil-4-cloroimidazol-5-acetato de metilo (1,00 g, 2,0 mmoles, 1 eq), benzaldeído (0,30 ml, 3,0 mmoles, 1 eq), de peneiros moleculares em pó de 4 $\text{\AA}$  (o suficiente para se formar uma pasta) e 40 ml de tetra-hidrofurano foi agitada durante a noite. No dia seguinte, adicionou-se mais 2,2 ml de benzaldeído e de óxido de alumínio ácido (actividade 1, 1g) e agitou-se a pasta durante mais 24 horas. Os produtos sólidos foram filtrados e o dissolvente proveniente do filtrado eliminado sob vazio. O resíduo foi dissolvido em 10 ml de metanol e adicionado com cianoboro-hidreto de sódio (0,19 g, 3,0 mmoles, 1 eq). A mistura foi agitada durante 24 horas, após o que o dissolvente foi elimi-

nado sob vazio para fornecer um óleo verde que foi submetido a cromatografia rápida em gel de sílica e hexano/acetato de etilo a 70:30 para fornecer 740 mg dum produto sob a forma dum óleo. RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,42-7,24 (m, 5H); 6,74 (d, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 6,56 (d, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 4,98 (s, 2H); 4,31 (s, 2H); 3,61 (s, 3H); 3,48 (s, 2H); 2,60 (t, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1,67 (t de t,  $J=7,7\text{Hz}$ ); 1,35 (t de q, 2H,  $J=7,7\text{Hz}$ ); 0,89 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ). Massa Calculada para  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_2$ : 425,1868. Determ. 425,1853.

Parte B: Preparação de 2-butil-1- $\gamma$ -4-(N-benzil-N-(2-trifluorometano-sulfonamido)-benzoil)-amino)-benzil- $\gamma$ -4-cloroimidazol-5-acetato de metilo

---

O composto em título foi preparado a partir do composto da Parte A pelo processo descrito no exemplo 30. RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,59 (d, 1H,  $J=10\text{Hz}$ ); 7,33-7,16 (m, 6H); 6,89 (d, 2H,  $J=10\text{Hz}$ ); 6,76 (d, 2H,  $J=10\text{Hz}$ ); 6,93-6,70 (m, 2H); 5,12 (s, 2H); 5,02 (s, 2H); 3,55 (s, 3H); 3,39 (s, 2H); 2,47 (t, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1,64 (t de t, 2H,  $J=7,7\text{Hz}$ ); 1,30 (t de q, 2H,  $J=7,7\text{Hz}$ ); 0,88 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ). Análise Calculada para  $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ : C, 56,76; H, 4,76; N, 8,27. Determ. C, 56,64; H, 4,90; N, 7,98.

#### Exemplo 77

Parte A: Preparação de 2- $\gamma$ -butil-4-cloro-5-metoximetil-1- $\gamma$ -N-metil-4-aminobenzil- $\gamma$ -imidazol

---

Misturou-se e submeteu-se a refluxo durante a

noite 10,94 g de 1-(4-aminobenzil)-2-n-butil-4-cloro-5-  
-(metoximetil)-imidazol e 150 ml de formato de etilo. O ex  
cesso de formato de etilo foi eliminado sob vazio e adicio  
naram-se outros 150 ml e submeteu-se a mistura a refluxo  
novamente durante a noite. Eliminou-se sob vazio o excesso  
de formato de etilo e submeteu-se o resíduo a cromatogra  
fia rápida em gel de sílica utilizando como eluente uma  
mistura hexano/acetato de etilo a 1:1 para se obterem  
9,52 g de um óleo dourado que cristalizou lentamente, após  
vários dias. Este óleo (9,40 g, 28 mmoles, 1 eq), foi dis  
solvido em THF e adicionado lentamente com LAH (1M em THF,  
84,0 ml, 84 mmoles, 3 eq) por meio de uma seringa sob  
atmosfera de azoto. Após agitação durante 1 hora, a mis  
tura foi processada como descrito por Fieser e Fieser,  
Vol. 1, pág. 584 (processo de Steinhardt) para fornecer  
8,47 g de um óleo cor de laranja. RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$   
6,84 (d, 2H, J=10Hz); 6,55 (d, 2H, J= 10Hz); 5,02 (s, 2H);  
4,26 (s, 2H); 3,27 (s, 3H); 2,81 (s, 3H); 2,58 (t, 2H,  
J= 7Hz); 1,67 (t de t, J= 7,7Hz); 1,35 (t de q, 2H, J=  
=7,7Hz); 0,87 (t, 3H, J=7Hz). Análise Calculada para  
 $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}$ : C, 63,44; H, 7,52; N, 13,06; Deter. C,  
63,60; H, 7,61; N, 12,86.

Parte B: Preparação de 2-n-butil-4-cloro-5-metoxi-metil-  
-1-/4-(N-metil-2-carboxi-3,6-dicloro-benzamida)-  
-benzil/7-imidazol

---

Fez-se reagir 2-n-butil-4-cloro-5-metoxime  
til-1-/4-(N-metil-4-aminobenzil/7-imidazol (2,00 g, 6,2 mmoles,  
1 eq) com anidrido 3,6-dicloroftálico (1,35 g, 6,2 mmoles,

1 eq) pelo processo descrito no exemplo 2, Parte D, para fornecer 2,37 g de um pó branco; P.f. 120,0°-123,5°C. O espectro RMN revela uma mistura de 7:2 dos compostos em DMSO-d<sub>6</sub>. RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (apenas o comp. principal) 14,25 (m, 1H); 7,76-6,85 (m, 6H); 5,09 (s, 2H); 4,18 (s, 2H); 3,06 (s, 3H); 2,37 (t, 2H, J= 7Hz); 1,38 (t de t, 2H, J= 7,7Hz); 1,21 (t de q, 2H, J= 7,7Hz); 0,77 (t, 3H, J= 7Hz). Análise Calculada para C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 55,72; H, 4,86; Cl, 19,74. Determ. C, 55,48; H, 4,88; Cl, 19,77.

### Exemplo 78

Parte A: Preparação de 2-n-butil-1-(4-carbometoxi-benzil)-  
-4-cloro-5-(metoximetil)-imidazol

---

Misturou-se e submeteu-se a refluxo durante a noite 17,6 g de 2-butil-4-cloro-5-hidroximetil-1-(4-carboxibenzil)-imidazol, 500 ml de metanol e 50 ml de ácido clorídrico concentrado. Em seguida adicionaram-se cuidadosamente 100 g de carbonato de potássio a esta solução que foi arrefecida sobre gelo. A mistura reaccional foi agitada durante duas horas e meia. O dissolvente foi eliminado sob vazio e o resíduo dissolvido em um litro de água. A mistura aquosa foi extraída com 3 x 400 ml de acetato de etilo. As fases orgânicas foram reunidas e secas com sulfato de magnésio e o dissolvente eliminado sob vazio para fornecer 15,2 g de um óleo. RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,46 (d, 2H, J= 9Hz); 7,68 (d, 2H, J= 9Hz); 5,82 (s, 2H); 4,80 (s, 2H); 4,37 (s, 3H); 3,66 (s, 3H); 3,02 (t, 2H, J = 7Hz);

2,01 (t de t, 2H, J= 7,7Hz); 1,77 (t de q, 2H, J= 7,7Hz); 1,33 (t, 3H, J= 7Hz). Análise Calculada para  $C_{18}H_{23}ClN_2O_3$ : C, 61,62; H 6,61; N, 7,99. Determ. C, 61,79; H 6,78; N, 7,82.

Parte B: Preparação de 2-n-butil-1-(4-carboxibenzil)-4-cloro-5-(metoximetil)-imidazol

Misturou-se e submeteu-se a mistura a refluxo durante quatro horas, 2-n-butil-1-(4-carbometoxibenzil)-4-cloro-5-(metoximetil)-imidazol (15,2 g, 43,3 mmoles, 1 eq), hidróxido de potássio 0,5 N em metanol (130 ml, 65,0 mmoles, 1,5 eq), 10 ml de água e 50 ml de metanol. O dissolvente foi eliminado sob vazio e o resíduo dissolvido em 300 ml de água. Corrigiu-se o pH para 4 com ácido clorídrico concentrado e extraiu-se esta mistura aquosa com 3 x 300 ml de acetato de etilo. Reuniram-se as fases orgânicas, secaram-se com sulfato de magnésio e eliminou-se o dissolvente sob vazio, recristalizando-se o resíduo impuro com hexano/cloreto de metilo para se obterem 9,6 g de um sólido branco; P.f. 126,5°-127,5°C. RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,95 (largo s, 1H); 7,93 (d, 2H, J= 9Hz); 7,16 (d, 2H, J= 9Hz); 5,30 (s, 2H); 4,31 (s, 2H); 3,19 (s, 3H); 2,50 (t, 2H, J= 7Hz); 1,49 (t de t, 2H, J= 7,7Hz); 1,24 (t de q, 2H, J= 7,7Hz); 0,80 (t, 3H, J= 7Hz). Análise Calculada para  $C_{17}H_{21}ClN_2O_3$ : C, 60,62; H, 6,29; N, 8,32. Determ. C, 60,89; H, 6,10; N, 8,03.

Parte C: Preparação de 2-n-butil-1-/4-(N-)2-carboxifenil)-  
-carboxamido)-benzil/7-4-cloro-5-metoximetil)-imi-  
dazol

---

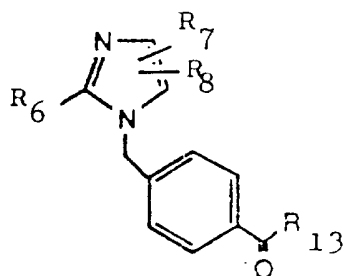
Misturou-se e submeteu-se a refluxo durante seis horas 2-n-butil-1-(4-carboxibenzil)-4-cloro-5-(metoximetil)-imidazol (6,00 g, 17,8 mmoles, 1 eq), cloreto de tionilo (13,0 ml, 178 mmoles, 10 eq) e 100 ml de clorofórmio. Eliminou-se o dissolvente sob vazio e dissolveu-se o resíduo em tolueno. O dissolvente foi eliminado num evaporador rotativo e a evaporação do tolueno repetiu-se para eliminar todo o cloreto de tionilo. Deste modo, obtiveram-se 6,0 g, de um cloreto de ácido sob a forma de uma goma cor de âmbar. IV 1776, 1745  $\text{cm}^{-1}$ . Dissolveu-se ácido antranílico 0,737 g, 5,36 mmoles, 1 eq) em hidróxido de sódio 1,000 N (10,75 ml, 10,7 mmoles, 2 eq) e 100 ml de água arrefecida em gelo. O referido cloreto de ácido (1,91 g, 5,36 mmoles, 1 eq) dissolveu-se em 50 ml de THF e adicionou-se lentamente por um funil de gotejamento à solução de ácido antranílico arrefecida e agitada. No dia seguinte adicionou-se mais ácido antranílico (74 mg, 0,536 mmole, 0,1 eq) para obter a reacção completa. Após 1,5 horas a solução foi acidificada para pH 5 com ácido clorídrico 1N e extraída com 100 ml de acetato de etilo. A fase de acetato de etilo foi em seguida lavada com 3 x 50 ml de água e uma vez 50 ml de solução saturada de cloreto de sódio, seca em sulfato de magnésio e eliminado o dissolvente sob vazio para fornecer 2,28 g de um vidro castanho. Este vidro foi dissolvido numa quantidade mínima de acetato de etilo e adicionado com diciclo-hexilamina ("DCHA", 1 eq). O sal não

cristalizou e portanto foi submetido a cromatografia rápida em gel de sílica, iniciando-se com acetato de etilo a 100% e terminando-se com acetato de etilo/isopropanol a 1:1 para se obterem 1,44 g de um óleo. Este óleo foi dissolvido em 100 ml de acetato de etilo, adicionado com um mínimo de metanol e lavou-se com 2 x 50 ml de ácido clorídrico 1N. A fase acetato de etilo foi seca com sulfato de magnésio e o dissolvente eliminado para se obterem 0,52 g de um óleo âmbar.

RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12,53 (s, 1H); 8,91 (d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ); 8,23 (d, 1H,  $J=7\text{Hz}$ ); 8,08 (d, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ); 7,62 (t, 1H,  $J=6\text{Hz}$ ); 7,11 (t, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 5,30 (s, 2H); 4,30 (s, 2H); 3,30 (s, 3H); 2,72 (t, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1,72 (t de t, 2H,  $J=7,7\text{Hz}$ ); 1,31 (t de q, 2H,  $J=7,7\text{Hz}$ ); 0,83 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ).  
Análise Calculada para  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{ClN}_3\text{O}_4 \cdot (\text{H}_2\text{O})_{1,5}$  : C, 59,81; H, 5,85; Cl, 7,36. Determ. C, 59,78; H, 6,38; Cl, 7,51.

Os exemplos 79 a 84, incluídos no Quadro 5 foram preparados ou podem ser preparados pelo processo descrito no exemplo 78 ou por métodos convencionais.

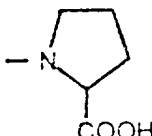
Quadro 5

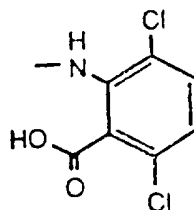


| <u>Ex.</u><br><u>No.</u> | <u>R<sub>6</sub></u> | <u>R<sub>7</sub></u> | <u>R<sub>8</sub></u>             | <u>R<sub>13</sub></u> | <u>P.F. (°C)</u>             |
|--------------------------|----------------------|----------------------|----------------------------------|-----------------------|------------------------------|
| 79                       | n-butilo             | Cl                   | CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> |                       | ( 300) <sup>a</sup>          |
| 80                       | n-butilo             | Cl                   | CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> |                       | (vidro) <sup>b</sup>         |
| 81                       | n-butilo             | Cl                   | CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> |                       | (sólido branco) <sup>c</sup> |
| 82                       | n-butilo             | Cl                   | CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> |                       | 149°-152°                    |

P - isómero

## Quadro 5 (continuação)

| Ex.<br>No. | R <sub>6</sub> | R <sub>7</sub> | R <sub>8</sub>                   | R                                                                                              | P.F. (°C)   |
|------------|----------------|----------------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| 83         | n-butilo       | Cl             | CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> | <br>L-isólero | 134,5°-136° |

84 n-butilo Cl CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>

- a RMN $\delta$ (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,01 (d, 2H, J= 7Hz); 7,17 (d, 2H, J= 7Hz); 5,31 (s, 2H); 4,27 (s, 2H); 3,18 (s, 3H); 2,50 (t, 2H, J= 7Hz); 1,50 (t de t, 2H, J= 7 7Hz); 1,21 (t de t, 2H, J= 7,7Hz); 0,80 (t, 3H, J= 7Hz).
- b RMN $\delta$ (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  11,52 (s, 1H) 8,55 (d, 1H, J= 7 Hz); 8,9 (d, 2H, J= 7Hz) 7,41 (t, 1H, J= 7Hz); 7,14 (d, 2H, J= 7Hz); 7,04 (d, 1H, J= 7Hz); 5,30 (s, 2H); 4,25 (s, 2H); 3,30 (s, 3H); 2,73 (t, 2H, J= 7Hz); 2,60 (s, 3H); 1,68 (t de t, (largo), 2H); 1,29 (t de q, 2H, J= 7,7Hz); 0,81 (t, 3H, J= 7Hz).
- c RMN $\delta$ (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  12,05 (s, 1H); 8,88 (d, 1H, J= 7Hz); 8,23 (d, 2H, J= 8Hz); 8,11 (d, 1H, J= 7Hz); 7,51 (t, 1H, J= 7Hz); 7,25-7,11 (m, 3H); 5,29 (s, 2H); 4,31 (s, 2H); 3,29 (s, 3H); 2,62 (t, 2H, J= 7Hz); 1,53 (t de t, 2H, J= 7,7Hz); 1,26 (t de q, 2H J=7,7Hz); 0,75 (t, 3H, J= 7Hz) IV: 1621,753 cm<sup>-1</sup>.

4.

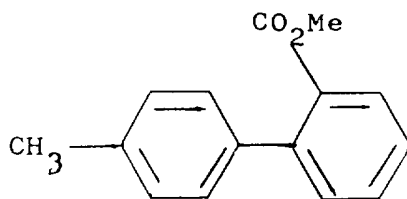
Exemplo 85

Parte A: Preparação de 4'-metilbifenil-3-carboxilato de metilo

A uma solução agitada de 25,2 g de 3-iodobenzoato de metilo e 21,0 g de 4-indotolueno a uma temperatura compreendida entre 180°-190°C sob atmosfera de azoto, adicionaram-se 30,3 g de pó de cobre em porções, durante uma hora. Quando se tinha adicionado aproximadamente um terço da quantidade de cobre iniciou-se a reacção e a temperatura aumentou espontaneamente para 240°C. A mistura foi deixada arrefecer até 210°C, em seguida foi mantida a 210°C durante a adição do restante cobre e por mais uma hora. A mistura foi deixada em repouso a arrefecer até à temperatura ambiente, foi filtrada utilizando benzeno como dissolvente; o filtrado resultante foi concentrado sob vazio para fornecer um produto impuro. A cromatografia em coluna em gel de sílica (elução = 50-100% benzeno/hexano) seguida por destilação forneceu 7,60 g de 4'-metilbifenil-3-carboxilato de metilo [P.f. 114°-115°C (0,025 torr)] como um óleo incolor; RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,27 (largo s, 1H); 7,99 (d, 1H); 7,77 (d, 1H); 7,50 (t, 1H); 7,39 (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, 4H); 3,94 (s, 3H); 2,41 (s, 3H).

Os compostos iniciais de metilbifenilo que se seguem foram preparados utilizando-se o processo anterior.

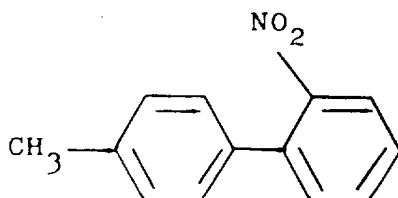
a)



RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  7,78 (d, 1H); 7,46 (d, 1H); 7,35 (t, 2H); 7,19 (s, 4H); 3,64 (s, 3H); 2,37 (s, 3H)

b)



$\delta$  7,80 (d de d, 1H); 7,57 (t de d, 1H); 7,41 (m, 2H); 7,19 (s, 4H); 2,37 (s, 3H)

Alternativamente podem preparar-se 4'-metilbifenil-2-carboxilato de metilo (composto a) e 4'-metilbifenil-2-carboxilato de tert-butilo, quimicamente, como descrito por A. Myers através do processo de 5 fases seguinte.

Fase 1: Preparação de cloreto de 2-metoxibenzoílo

A 30 g de ácido 2-anísico num balão de fundo redondo de 500 ml adicionam-se, gota a gota, 50 ml de cloreto de tionilo. Após a adição de todo o cloreto de tionilo a mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 18 horas. Destilou-se o excesso de cloreto de tionilo mediante aspiração da água e o líquido restante foi destilado sob vazio ( $82^\circ/0,7$  mm Hg). O cloreto de 2-metoxibenzoílo desejado obtem-se sob a forma de um líquido incolor, 32 g.

Fase 2. Preparação de 4,4-dimetil-2-(2-metoxi-fenil)-oxazolina

20 g de 2-amino-2-metil-1-propanol dissolve-

ram-se em 100 ml de cloreto de metileno e arrefeceu-se a mistura com gelo. Entretanto, colocaram-se num funil de gotejamento 17 g de cloreto de 2-metoxibenzoílo preparado na fase 1, diluiu-se com 50 ml de cloreto de metileno e adicionou-se gota a gota. Após a adição do cloreto de ácido, o banho de arrefecimento de gelo foi retirado e a mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante duas horas.

A mistura reaccional foi concentrada para eliminar o dissolvente e os produtos sólidos obtidos foram triturados com água, recolhidos por filtração e lavados com água. Os produtos sólidos obtidos deste modo, foram secos sob vazio para fornecer um sólido incolor, 20,5 g.

O produto foi colocado num balão de fundo redondo de 200 ml e adicionou-se 22 ml de cloreto de tionilo lentamente ao produto sólido, sem qualquer dissolvente. No início da adição, a reacção foi vigorosa, mas era controlável. Após a adição do cloreto de tionilo estar completada, a mistura reaccional amarela foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora. Esta mistura foi vertida em 200 ml de éster e o sólido resultante foi recolhido e lavado com éter. O prpduto sólido foi dissolvido em 100 ml de água e o pH da solução corrigido para 10 mediante adição de hidróxido de sódio 1N. A solução aquosa foi extraída com éter por três vezes. Os extractos etéreos reunidos foram secos com sulfato de sódio concentrados para fornecerem o produto desejado sob a forma de um sólido branco, 18 g; p.f. 70°-72°C.

Fase 3: Preparação de 2-(4'-Metilbifenil-2-il)-4,4-dimetiloxazolina

O reagente de Grignard 4-metilfenílico foi preparado a partir de 2,5 g de magnésio e 13 ml de 4-bromotolueno em 200 ml de THF. O reagente de Grignard foi adicionado a 10 g do produto obtido na fase 2 em 100 ml de THF anidro e a mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante duas horas. Esta mistura foi concentrada e o resíduo tratado com 200 ml de solução de cloreto de amónio saturada e a mistura agitada à temperatura ambiente durante trinta minutos. A solução aquosa foi em seguida extraída com acetato de etilo. O produto impuro após concentração dos extractos de acetato de etilo foi purificado por cromatografia rápida em coluna (gel de sílica; hexano/acetato de etilo a 2:1) para fornecer o 11,8 g do composto desejado, sob a forma de um líquido incolor.

Fase 4: Preparação do ácido 4-Metilbifenil-2-carboxílico

Uma mistura de 10 g do produto preparado na fase 3 e 200 ml de ácido clorídrico 4,5N, foi submetido a refluxo durante 12 horas. Durante este período o composto desejado foi isolado sob a forma de um óleo acastanhado que flutuava à superfície do meio reaccional. A mistura reaccional foi arrefecida até a temperatura ambiente. O produto que inicialmente se apresentava oleoso iniciou a solidificação com o arrefecimento. O produto foi extraído com éter dietílico. Após concentração do extracto etéreo, o produto desejado foi obtido sob a forma de sólido incolor, 7 g; p.f. 140°.

-142°C.

Fase 5: Esterificação do ácido 4'-metilbifenil-2-carboxí-  
lico

---

Preparação de 4'-metilbifenil-2-carboxilato de  
metilo

---

A 100 ml de metanol adicionaram-se, gota a gota, 5 ml de cloreto de acetilo com arrefecimento sobre gelo. Após agitação da mistura durante 15 minutos, adicionaram-se 5 g do ácido proveniente da fase 4 de uma só vez e a mistura foi submetida a refluxo durante 4 horas. Esta mistura reaccional concentrada para eliminar o dissolvente, e obteve-se 5 g do éster metílico desejado sob a forma de um líquido espesso.

Preparação de 4'-metilbifenil-2-carboxilato de terc-  
-butilo

---

A uma solução de 42,4 g de ácido 4'-metilbifenil-2-carboxílico em 200 ml de cloreto de metileno à temperatura de 0°C, adicionaram-se, gota a gota, 20 ml de cloreto de oxalilo. A mistura reaccional foi deixada aquecer para a temperatura de 25°C e em seguida agitada a essa temperatura durante três horas. O dissolvente foi eliminado sob vazio. O resíduo foi dissolvido em benzeno e o benzeno eliminado sob vazio, para fornecer 46,1 g do cloreto de ácido impuro

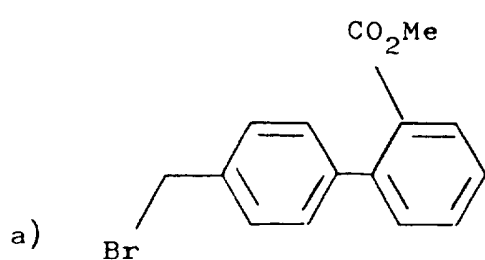
O cloreto de ácido preparado anteriormente foi dissolvido em 600 ml de THF. A esta solução adicionou-se à temperatura de 0°C, 26,0 g de t-butóxido de potássio, em porções de modo que a temperatura de reacção não excedesse

15 a 20°C. A mistura resultante foi deixada sob agitação à temperatura de 25°C, durante uma hora. A mistura reaccional foi vertida sobre água e a emulsão resultante foi extraída com éter dietílico. As fases orgânicas reunidas foram lavadas com solução concentrada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas. A destilação proporcionou 49,5 g de 4'-metil-bifenil-2-carboxilato de ter-butilo (P.E. 115°-120°C/0,05 torr). RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,73 (d, de d, 1H), 7,46-7,27 (m, 3H); 7,18 (s, 4H); 2,40 (s, 3H); 1,30 (s, 9H).

Parte B: Preparação de 4'-bromometilbifenil-3-carboxilato de metilo

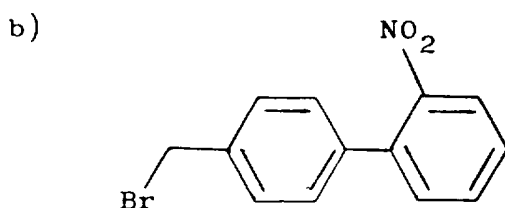
Uma solução de 7,31 g de 4'-metilbifenil-3-carboxilato de metilo, 5,75 g de N-bomossuccinimida, 0,125g de azo-(bisisobutironitrilo) e 500 ml de tetracloreto de carbono foi submetida a refluxo durante três horas. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a suspensão resultante foi filtrada e em seguida concentrada sob vazio para fornecer 9,90 g de 4'-bromometilbifenil-3-carboxilato de metilo impuro, que foi utilizado na reacção seguinte sem qualquer outra purificação; RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,28 (s, 1H); 8,05 (d, 1H); 7,79 (d, 1H); 7,67-7,48 (m, 5H); 4,55 (s, 2H); 3,98 (s, 3H).

Os compostos intermédios de bromometilbifenilo seguintes foram preparados utilizando-se o processo anterior.

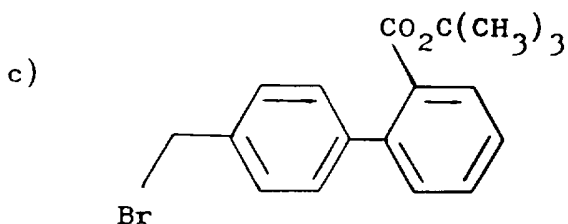


RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  7,82 (d, 1H); 7,59-  
-7,23 (m, 7H); 4,52  
(s, 2H); 3,62 (s, 3H)



$\delta$  7,86 (d de d, 1H);  
7,62 (t de d, 1H); 7,53-  
-7,21 (m, 6H); 4,52  
(s, 2H)



$\delta$  7,79 (d, 1H); 7,56-  
-7,24 (m, 7H); 4,51  
(s, 2H); 1,25 (s, 9H).

Parte C: Preparação de 1-[3'-(3'-carbometoxibifenil-4-il)-  
-metil-2-butil-4-cloro-5-hidroximetilimidazol]

A uma suspensão de 1,43 g de metóxido de sódio em 20 ml de dimetilformamida à temperatura de 25°C adicionou-se uma solução de 5 g de 2-butil-4-(5)-cloro-5(4)-hidroximetil-imidazol em 15 ml de DMF. A mistura resultante foi agitada à temperatura de 25°C durante 15 minutos e em seguida foi adicionada, gota a gota, a esta mistura uma solução de 9,90 g de 4'-bromometilbifenil-3-carboxilato de metilo em 15 ml de DMF. Finalmente, a mistura reaccional foi agitada à temperatura de 40°C durante quatro horas. Após arrefecimento

para 25°C eliminou-se o dissolvente sob vazio. O resíduo foi dissolvido em acetato de etilo e esta solução foi lavada com água e solução saturada de cloreto de sódio, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada. O produto impuro contém dois regioisômeros, o mais rápido dos quais em CCF é o isômero mais potente. A cromatografia de coluna em gel de sílica (elução: 10-25% de acetato de etilo/benzeno) forneceu 3,85 g de 1-7-(3'-carbometoxibifenil-4-il)-metil-2-butyl-4-cloro-5-hidroximetilimidazol (ponto de fusão: 162°-163°C) o regioisômero de R<sub>f</sub> mais elevado; RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8,24 (s, 1H); 8,03 (d, 1H); 7,76 (d, 1H); 7,52 (t, 1H); 7,33 (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, 4H); 5,27 (s, 2H); 4,52 (d, 2H); 3,93 (s, 3H); 2,60 (t, 2H); 1,89 (t, 1H); 1,67 (quint., 2H); 1,35 (sext., 2H); 0,88 (t, 3H).

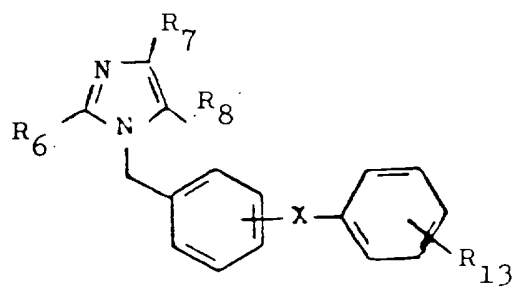
Parte D: Preparação de 1-7-(3'-carbometoxibifenil-4-il)-metil7-2-butyl-5-hidroximetilimidazol

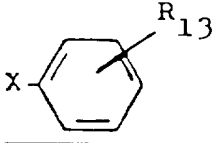
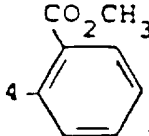
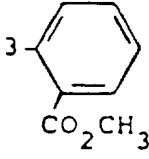
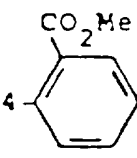
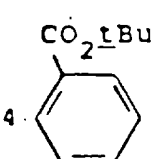
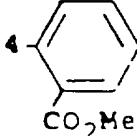
---

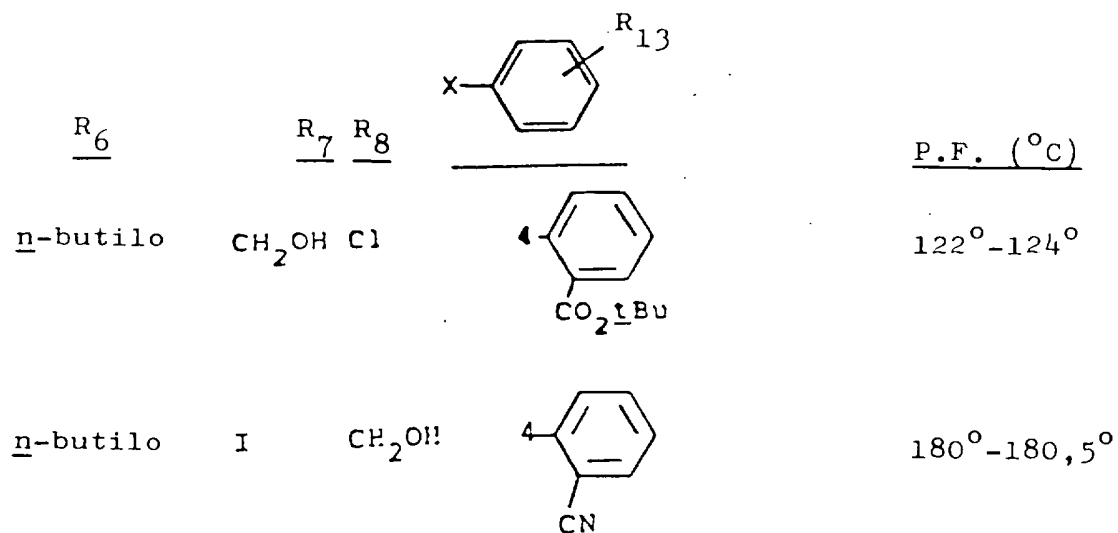
Uma mistura de 1,00 g de paládio/carvão a 10% e 1,00 g de 1-7-(3'-carbometoxibifenil-4-il)-metil-2-butyl-4-cloro-5-hidroximetilimidazol em 20 ml de metanol foi agitada à temperatura de 25°C durante 5 minutos. Fez-se borbulhar o hidrogênio gasoso na solução e a mistura foi agitada sob atmosfera de hidrogênio gasoso à pressão de 1 átomo, e à temperatura de 25°C, durante 3,5 horas. A mistura foi filtrada e a solução resultante concentrada sob vazio. A cromatografia em coluna (elução: 0-5% de metanol/clorofórmio) forneceu 0,33 g de 1-7-(3'-carbometoxibifenil-4-il)-metil7-2-butyl-5-hidroximetilimidazol.

RMN (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,20 (s, 1H); 7,98 (d, 2H); 7,65 (t, 1H); ( $A_2M_2$ , 4H); 6,80 (s, 1H); 5,30 (s, 2H); 5,12 (t, 1H); 4,37 (d, 2H); 3,90 (s, 3H); 2,52 (t, 2H); 1,51 (quint., 2H); 1,27 (sext., 2H); 0,80 (t, 3H).

Os compostos intermédios seguintes, também foram preparados pelo processo descrito na Parte C ou nas partes C e D, anteriores.



| <u>R<sub>6</sub></u> | <u>R<sub>7</sub></u>  | <u>R<sub>8</sub></u> |   | <u>P.F. (°C)</u>    |
|----------------------|-----------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| <u>n</u> -butilo     | Cl                    | CH <sub>2</sub> OH   |    | 162°-163°           |
| <u>n</u> -butilo     | Cl                    | CH <sub>2</sub> OH   |   | (óleo) <sup>a</sup> |
| <u>n</u> -butilo     | H                     | CH <sub>2</sub> OH   |  | 139°-141°           |
| <u>n</u> -butilo     | I                     | CH <sub>2</sub> OH   |  | 125°-126°           |
| <u>n</u> -butilo     | CH <sub>2</sub> OH Cl |                      |  | 116°-118°           |



a RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,82 (d de d, 1H); 7,58 (t de d, 1H); 7,44 (t of d, 1H); 7,35 (d de d, 1H); 7,11 ( $A_2B_2$ , 4H); 5,21 (s, 2H); 4,46 (s, 2H); 2,59 (t, 2H); 1,60 (quint, 2H); 1,29 (sex-teto, 2H); 0,82 (t, 3H).

Parte E: Preparação de 1-[3'-(3'-carboxibifenil-4-il)-metil]-2-butyl-4-cloro-5-hidroximetilimidazol

Uma solução de 0,30 g de 1-[3'-(3'-carbometoxi bifenil-4-il)-metil]-2-butyl-4-cloro-5-hidroximetilimidazol em 16 ml de etanol e 8 ml de hidróxido de sódio aquoso a 10% foi submetida a refluxo durante 5 horas. Após arrefecimento, a mistura reaccional foi filtrada e o dissolvente eliminado sob vazio. O resíduo foi dissolvido em água e a solução acidificada para pH 3,5 utilizando-se ácido clorídrico. O precipitado sólido foi recolhido por filtração e recristalizado com etanol para fornecer 0,24 g de 1-[3'-(3'-carboxibifenil-4-il)-metil]-2-butyl-4-cloro-5-hidroximetilimidazol (P.f. 180°-181°C); RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,26 (s, 1H); 8,04 (d, 1H); 7,77 (d, 1H); 7,52 (t, 1H); (A<sub>2</sub>M<sub>2</sub>, 4H); 5,30 (s, 2H); 4,48 (s, 2H); 2,57 (t, 2H); 1,64 (quint., 2H); 1,34 (sext., 2H); 0,87 (t, 3H).

Exemplo 86

Parte A: Preparação de 1-[3'-(3'-carbometoxibifenil-4-il)-metil]-2-butyl-4-cloro-5-hidroximetilimidazol

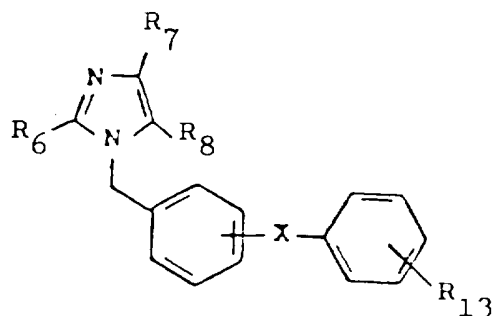
Uma solução de 1-[3'-(3'-carbometoxibifenil-4-il)-metil]-2-butyl-4-cloro-5-hidroximetilimidazol e 1,0 ml de ácido sulfúrico concentrado, em 200 ml de metanol, foi submetida a refluxo durante 20 horas. Após arrefecimento, eliminou-se o dissolvente sob vazio e o resíduo foi vertido em solução saturada de carbonato de hidrogénio e sódio. A mistura resultante foi extraída com cloreto de metileno e as fases orgânicas reunidas foram lavadas com água e solu-

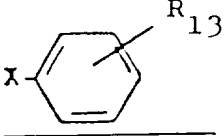
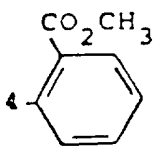
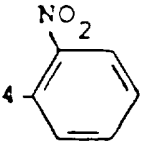
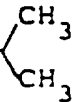
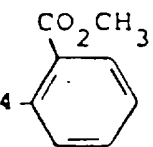
4.

ção saturada de cloreto de sódio, secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob vazio. A cromatografia de coluna em gel de sílica (elução:acetato de etilo/benzeno a 0-20%) forneceu 5,35 g de 1-[3'-carbomethoxybifenil)-4-il]-metil-2-butyl-4-cloro-5-metoximetilimidazol; RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,26 (t, 1H); 8,03 (d de t, 1H); 7,76 (d de t, 1H); 7,51 (t, 1H); 7,33 (A<sub>2</sub>M<sub>2</sub>, 4H); 5,20 (s, 2H); 4,31 (s, 2H); 3,94 (s, 3H); 3,27 (s, 3H); 2,59 (t, 2H); 1,68 (quint., 2H); 1,34 (sext., 2H); 0,87 (t, 3H).

Os compostos intermédios seguintes foram preparados ou podem ser preparados utilizando-se o processo descrito anteriormente.

4.



| <u>R<sub>6</sub></u> | <u>R<sub>7</sub></u> | <u>R<sub>8</sub></u>                                                                                   |    | <u>P.F. (°C)</u>  |
|----------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| <u>n</u> -butilo     | Cl                   | CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>                                                                       |    | óleo <sup>a</sup> |
| <u>n</u> -butilo     | Cl                   | CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>                                                                       |   | óleo <sup>b</sup> |
| <u>n</u> -butilo     | Cl                   | CH <sub>2</sub> O-  |  | óleo              |

a RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,82 (d, 1H, J= 7Hz); 7,50 (t, 1H, J= 7Hz); 7,38 (t, 1H, J= 7Hz); 7,30 (d, 1H, J= 7Hz); 7,26 (d, 2H, J= 10Hz); 7,00 (d, 2H, J= 10Hz); 5,14 (s, 2H); 4,32 (s, 2H); 3,63 (s, 3H); 3,28 (s, 3H); 2,60 (t, 2H, J= 7Hz); 1,70 (t de t, 2H, J= 7,7Hz); 1,36 (t de q, 2H, J= 7,7Hz); 0,89 (t, 3H, J= 7Hz).

- b RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,88 (d de d, 1H);  
7,63 (t de d, 1H); 7,51 (t de d, 1H); 7,41  
(d, de d, 1H); 7,17 ( $\text{A}_2\text{B}_2$ , 4H); 5,20 (s, 2H);  
4,30 (s, 2H); 3,27 (s, 3H); 2,59 (t, 2H);  
1,87 (largo s, 2H); 1,35 (sext., 2H); 0,87  
(t, 3H).
- c RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,84 (d, 1H); 7,53 (t,  
1H); 7,40 (t, 1H); 7,29 (m, 3H); 7,04 (d,  
2H); 5,22 (s, 2H); 4,36 (s, 2H); 3,65 (s,  
3H); 3,61 (sext., 1H); 2,59 (t, 2H); 1,68  
(largo s, 2H); 1,33 (sext., 2H); 1,14 (d, 6H);  
0,88 (t, 3H).

Parte B: Preparação de 1-—(3'-carboxifenil-4-il)-metil7-  
-2-butil-4-cloro-5-metoximetil-imidazol

Pelo processo descrito no exemplo 85, parte E, prepararam-se 3,35 g do composto em título a partir de 5,35 g de 1-—(3'-carbometoxi)-bifenil-4-il)-metil7-2-butil-4-cloro-5-metoximetilimidazol; RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,33 (s, 1H); 8,11 (d, 1H); 7,80 (d, 1H); 7,55 (t, 1H); 7,34 (A<sub>2</sub>M<sub>2</sub>, 4H); 5,21 (s, 2H); 4,32 (s, 2H); 3,27 (s, 3H); 2,63 (t, 2H); 1,68 (quint., 2H); 1,34 (sext., 2H); 0,86 (t, 3H).

Exemplo 87

Preparação de 1-—(3'-carboxifenil-4-il)-metil7-2-butil-  
-4-cloro-5-acetoximetilimidazol

Uma solução de 0,10 g de 1-—(3'-carboxifenil-4-il)-metil7-2-butil-4-cloro-5-hidroximetilimidazol, 5 g de N,N-dimetilaminopiridina, 0,10 ml de anidrido acético e 0,14 ml de trietilamina em 8 ml de tetra-hidrofurano foi agitada durante 4,5-horas à temperatura de 25°C. A mistura reaccional foi vertida em água e adicionada com hidróxido de sódio aquoso diluído até que o pH da solução permanecesse entre 8 e 9. A solução em seguida, foi adicionada para pH 3,5 utilizando-se ácido clorídrico aquoso a 10% e extraída com acetato de etilo. As fases orgânicas reunidas foram lavadas com solução saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas. A cromatografia de coluna em gel de sílica (elução:isopropanol/clorofórmio a 0,5%) forneceu 0,065 g de 1-—(3'-carboxibifenil-4-il)-metil7-2-butil-4-cloro-5-acetoximetilimidazol,

P.f. 172°-173°C; RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,17 (s, 1H); 7,93 (t, 2H); 7,61 (t, 1H); 7,43 (A<sub>2</sub>M<sub>2</sub>, 4H); 5,32 (s, 2H); 4,99 (s, 2H); 2,60 (t, 2H); 1,76 (s, 3H); 1,53 (quint., 2H); 1,28 (sext., 2H); 0,82 (t, 3H).

#### Exemplo 88

Preparação de 1--(3'-trimetilacetoximetoxicarbonil-bifenil-4-il)-metil-2-butil-4-cloro-5-hidroximetil-imidazol

A uma solução de 1,25 g de 1--(3'-carboxi-bifenil-4-il)-metil-2-butil-4-cloro-5-hidroximetilimidazol em 10 ml de dimetilformamida à temperatura de 25°C, adicionaram-se 0,17 g de metóxido de sódio seguidos, após 5 minutos, de 0,45 g de trimetilacetato de clorometilo. A mistura foi agitada à temperatura de 25°C durante quatro dias. O dissolvente foi eliminado sob vácuo e o resíduo dissolvido em acetato de etilo. Esta solução foi lavada com água e a solução saturada de cloreto de sódio seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada. A cromatografia em coluna, em gel de sílica forneceu 1,38 g do produto sob a forma de um sólido transparente. RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,87 (d, 1H); 7,54 (t, 1H); 7,43 (t, 1H); 7,29 (d, 1H); 7,11 (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, 4H); 5,72 (s, 2H); 5,24 (s, 2H); 4,51 (s, 2H); 2,61 (t, 2H); 2,06 (largo s, 1H); 1,68 (quint., 2H); 1,36 (sext., 2H); 1,17 (s, 9H); 0,88 (t, 3H).

#### Exemplo 89

Parte A: Preparação de ácido 4'-metilbifenil-2-carboxílico

Misturaram-se 10,0 g (44,2 mmoles, 1 eq), de 4'-

-metilbifenil-2-carboxilato de metilo, hidróxido de potássio 0,5 N em metanol (265,5 ml, 133 minutos, 3 eq) e 50 ml de água que se submeteram a refluxo sob atmosfera de azoto. Após cinco horas, eliminou-se o dissolvente sob vazio e adicionaram-se 200 ml de água e 200 ml de acetato de etilo. A fase aquosa foi acidificada com um ácido clorídrico concentrado até pH 3 e as fases separadas. A fase aquosa foi extraída com 2 x 200 ml de acetato de etilo, as fases orgânicas recolhidas, secas com sulfato de magnésio e o dissolvente eliminado sob vazio para se obterem 8,71 g de um sólido branco. P.f. 140,0<sup>o</sup>-145,0<sup>o</sup>C. RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7,72 (d, 1H, J= 7Hz); 7,56 (t, 1H, J= 7Hz); 7,45 (d, 1H, J= 7Hz); 7,40 (t, 1H, J= 7Hz); 7,25 (s, 1H); 2,36 (s, 3H). Análise Calculada para C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>; C, 79,23; H, 5,70. Determ. C, 79,22; H, 5,47.

Parte B: Preparação de 4'-Metil-2-cianobifenil

Misturaram-se e submeteram-se a refluxo durante duas horas 8,71 g (41 mmoles, 1 eq) de ácido 4'-metilbifenil-2-carboxílico e 30 ml (411 mmoles, 10 eq) de cloreto de tionilo sob vazio. Eliminou-se o excesso de cloreto de tionilo sob vazio e retomou-se o resíduo com tolueno. O tolueno foi eliminado num evaporador rotativo e este processo de evaporação de tolueno foi repetido para assegurar que todo o cloreto de tionilo tinha sido eliminado. O cloreto de ácido impuro foi, em seguida, adicionado lentamente a 50 ml de hidróxido de amónio concentrado, arrefecido a 0<sup>o</sup>C de modo a manter-se a temperatura abaixo de 15<sup>o</sup>C.

Após 15 minutos de agitação, adicionaram-se

100 ml de água e formou-se um precipitado sólido. Este foi recolhido, bem lavado com água e seco sob vazio elevado sobre  $P_2O_5$  num excitador durante a noite para fornecer 7,45 g de um sólido branco. P.f.  $126,0^{\circ}$ - $128,5^{\circ}$ C. RMN (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,65-7,14 (m, 10H); 2,32 (s, 3H). Análise Calculada para  $C_{14}H_{13}NO$ : C, 79,59; H, 6,20; N, 6,63. Determ. C, 79,29; H, 6,09; N, 6,52.

O produto anterior amida (7,45 g, 35 mmol, 1 eq) e cloreto de tionilo (25,7 ml, 353 mmol, 10 eq) foram misturados e submetidos a refluxo durante três horas. O cloreto de tionilo foi eliminado, utilizando-se o mesmo no processo como descrito anteriormente. O resíduo foi lavado com um pouco de hexano que solubilizou parcialmente o produto, mas eliminou as impurezas igualmente, para fornecer 6,64 g de um sólido branco. P.F.  $44,0^{\circ}$ - $47,0^{\circ}$ C. RMN (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,95 (d, 1H,  $J = 8$ Hz); 7,78 (t, 1H,  $J = 7$ Hz); 7,69-7,32 (m, 6H); 2,39 (s, 3H). Análise Calculada para  $C_{14}H_{11}N$ : C, 87,01; H, 5,74. Determ. C, 86,44; H, 5,88.

#### Parte C: Preparação de 4'-bromometil-2-cianobifenilo

5,59 de 4'-metil-2-cianobifenilo foram bromados no núcleo benzílico pelo processo descrito no exemplo 85, parte B, utilizando-se peróxido de benzoílo como um composto iniciador. O produto foi recristalizado com éter para fornecer 4,7 g de produto, p.f.  $144,5^{\circ}$ - $120,0^{\circ}$ C. RMN (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,82-7,37 (m, 8H); 4,50 (s, 2H); Análise Calculada para  $C_{14}H_{10}BeN$ : C, 61,79; H, 3,70; N,

5,15. Determ.: C, 62,15; H, 3,45; N, 4,98.

Parte D: Preparação de 2-n-butil-4-cloro-1-/2'-cianobifenil-4-il)-metil7-5-(hidroximetil)-imidazol

---

Submeteram-se a alquilação 4,6 g de 4'-bromometil-2-cianobifenilo em 2-n-butil-4-cloro-5-hidroximetil)-imidazol pelo processo descrito no exemplo 1, parte A. A transformação e cromatografia rápida em hexano/acetato de etilo a 1:1 sobre gel de sílica, para separar os regioisômeros, forneceu 2,53 g do isômero de eluição mais rápida. A redristalização com acetonitrilo forneceu 1,57 g do produto puro analiticamente; P.f. 153,5°-155,5°C. RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,82-7,43 (m, 6); 7,12 (d, 2, J= 8Hz); 5,32 (s, 2); 4,52 (s, 2); 2,62 (t, 2, J= 7Hz); 1,70 (t de t, 2, J= 7,7Hz); 1,39 (t de q, 2, J= 7,7Hz); 0,90 (t, 3, J= 7Hz). Análise Calculada para C H ClN O: C, 69,56; H, 5,84; N, 11,06. Determ: C, 69,45; H, 5,89; N, 10,79.

Parte E: Preparação de 2-n-butil-4-cloro-5-hidroxi-metil-1-/2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-metil7-imidazol

---

Converteram-se 11,93 g de 2-n-butil-4-cloro-1-/2'-cianobifenil-4-il)-metil7-5-(hidroximetil)-imidazol para o produto citado antes pelo processo descrito no exemplo 90, parte C. O produto foi purificado por cromatografia rápida utilizando como eluente acetato de etilo a 100% até etanol a 100% sobre gel de sílica, para fornecer 5,60 g de um sólido amarelo claro. A recrystalização com acetonitrilo forneceu 4,36 g de cristais amarelos claros que ainda fundiam lar

gamente. Os cristais foram retomados com 100 ml de acetoni-  
trilo quente. A parte sólida que não se dissolveu foi elimi-  
nada por filtração para fornecer 1,04 g do produto sob a for-  
ma de um sólido amarelo claro; P.F. 183,5°-184,5°. Após ar-  
refecimento do líquido-mãe obtiveram-se mais 1,03 g do pro-  
duto sob a forma de um sólido amarelo claro. P.f. 179,0°-  
180,0°C. RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,75-7,48 (m, 4H); 7,07  
(d, 2H, J= 9Hz); 7,04 (d, 2H, J= 9Hz); 5,24 (s, 2H); 5,24  
(largo, 1H); 4,34 (s, 2H); 2,48 (t, 2H, J= 7Hz); 1,48 (t  
de t, 2H, J= 7,7Hz); 1,27 (t de q, 2H, J= 7,7Hz); 0,81 (t,  
3H, J= 7Hz). Análise Calculada para C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>6</sub>O: C, 62,48;  
H, 5,48; Cl, 8,38. Determinado para os sólidos que não  
se dissolveram em 100 ml de acetonitrilo; C, 62,73; H,  
5,50; Cl, 8,26. Determinado para os sólidos obtidos do lí-  
quido-mãe; C, 62,40; H, 5,23; Cl, 8,35.

#### Exemplo 90

Parte A: Preparação do cloridrato de 2-n-butil-4-cloro-5-  
-cloro-metil-1-l-(2'-cianobifenil-4-il)-metil7-  
-imidazol

---

Converteram-se 15,0 g (39,3 mmoles 1 eq)  
de 2-n-butil-4-cloro-5-hidroximetil-1-l-(2'-cianobifenil-4-  
-il)-metil7-imidazol em cloreto pelo processo descrito no  
Exemplo 1, Parte B. O tempo de reacção foi de 5 horas. O  
produto sólido impuro foi lavado com éter dietílico para  
eliminar a cor amarela. O produto pulverulento sólido branco  
foi em seguida, seco sob vazio elevado, fornecendo 10,02 g  
P.f. 152,0-154,0°C. RMN (200 MH, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,85-7,46 (m,

6H); 7,20 (d, 2H, J=10Hz); 5,47 (s, 2H); 4,50 (s, 2H); 3,06 (t, 2H, J= 7Hz); 1,82 (t de t, 2H, J= 7,7Hz); 1,45 (t de q, J= 7,7Hz); 0,94 (t, 3H, J= 7Hz).

Massa Calculada para  $C_{22}H_{21}ClN_3$ : 397,1113. Determ.: 397,1105.

Parte B: Preparação de 2-n-butil-4-cloro-5-clorometil-1-/(2'-cianobifenil-4-il)-metil-imidazol

O cloridrato de 2-n-butil-4-cloro-5-clorometil-1-/(2'-cianobifenil-4-il)-metil-imidazol (5,00 g, 11,5 mmoles, 1 eq), metóxido de sódio (1,37 g, 25,3 mmoles, 2,2 eq) e 100 ml de metanol foram misturados e agitados durante três dias. O dissolvente foi eliminado sob vazio e adicionou-se 200 ml de acetato de etilo e 200 ml de água. As fases orgânicas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com 2 x 200 ml de acetato de etilo. As fases orgânicas foram secas com sulfato de magnésio e o dissolvente eliminado sob vazio e o resíduo submetido a cromatografia rápida em gel de sílica utilizando como eluente hexano/acetato de etilo a 1:1, para fornecer 4,06 g de um óleo amarelo claro transparente. RMN (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,82-7,43 (m, 6); 7,10 (d, 2H, J= 7Hz); 5,23 (s, 2H); 4,32 (s, 2H); 3,30 (s, 3H); 2,60 (t, 2H, J= 7Hz); 1,70 (t de t, 2H, J= 7,7Hz); 1,38 (t de q, 2H, J= 7,7Hz); 0,89 (t, 3H, J= 7Hz). Análise Calculada para  $C_{23}H_{24}ClN_3O$ : C 68,11; H, 6,54; Cl, 9,58. Determ.: C, 68,70; H, 6,11; Cl, 9,51. Massa Calculada para  $C_{23}H_{24}ClN_3O$ : 393,1607. Determ: 393,1616.

Parte C: Preparação de 2-n-butil-4-cloro-5-metoximetil-1-

-/[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-metil]-imidazol

Num balão de fundo redondo com um condensador de refluxo sob atmosfera de azoto misturaram-se e agitaram-se 3,94 g, 10 mmoles, 1 eq) de 2-n-butil-4-cloro-1--/[2'-cianobifenil-4-il)-metil]-5-(metoximetil)-imidazol, 1,95 g (30 mmoles, 3 eq) de azida de sódio e 1,60 g (30 mmoles, 3 eq) de cloreto de amônio em 150 ml de dimetilformamida. Utilizou-se um banho de óleo com termo-regulador para aquecer o meio reaccional à temperatura de 100°C durante 2 dias, após o que se aumentou a temperatura para 120°C durante 6 dias. A mistura reaccional foi arrefecida e adicionada com mais três equivalentes de cloreto de amônio e de azida de sódio. A mistura reaccional foi mais uma vez aquecida durante mais cinco dias à temperatura de 120°C. Arrefeceu-se, filtraram-se os sais orgânicos e eliminou-se o dissolvente do filtrado sob vazio. Adicionaram-se 200 ml de acetato de etilo e 200 ml de água ao resíduo e as fases separaram-se. A fase aquosa foi extraída com 2 x 200 ml de acetato de etilo e as fases orgânicas foram recolhidas, secas com sulfato de magnésio e eliminado o dissolvente para se obter um óleo amarelo escuro. A cromatografia rápida com 100% de acetato de etilo, forneceu 3,54 g de um produto branco vítreo.

RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,83 (d, 1H, J= 7Hz); 7,59 (t, 1H, J= 7Hz); 7,50, (t, 1H, J= 7Hz); 7,39 (d, 1H, J= 7Hz); 7,03 (d, 2H, J= 8Hz); 6,73 (d, 2H, J= 8Hz); 5,08 (s, 2H); 4,12 (s, 2H); 3,18 (s, 3H); 2,32 (t, 2H, J= 7Hz); 1,52 (t de t, 2H, J= 7,7Hz); 1,28 (t de q, 2H, J= 7,7Hz); 0,83 (t, 3H, J= 7Hz). Massa Calculada para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>6</sub>O: 436,1178.

Determ.: 436.1750.

ATENÇÃO! A reacção descrita anteriormente ainda que realizada por nós como rotina, pode ser potencialmente explosiva. Os cristais que sublimaram e se recolheram no condensador de refluxo durante a reacção não foram analisados, mas podem ser potencialmente, azida de amónio. O ácido hidrazóico, que é sensível ao choque, pode também ser potencialmente produzido durante a reacção e processamento. Devem tomar-se as maiores precauções!

#### Exemplo 91

Parte A: Preparação de 2-butil-4-(5)-hidroximetil-5-(4)-  
-nitroimidazol

A uma solução de 5,75 g de 2-butil-4(5)-hidroximetilimidazol (preparado como descrito na patente de invenção norte-americana No. 4.355.040) em 200 ml de metanol aquoso à temperatura de 25°C foi adicionada com ácido clorídrico até à obtenção de um pH3. O dissolvente foi em seguida removido sob vazio e o resíduo dissolvido em 100 ml de clorofórmio. Adicionou-se a esta solução, à temperatura de 25°C, gota a gota, 15,0 ml de cloreto de metionilo e submeteu-se a mistura a refluxo durante 1 hora. Após arrefecimento, o dissolvente e o excesso de cloreto de tionilo foram eliminados sob vazio para proporcionar um óleo amarelo viscoso.

A uma solução de 20 ml de ácido sulfúrico concentrado e de 10 ml de ácido nítrico concentrado à tempe-

ratura de  $-10^{\circ}\text{C}$  adicionou-se uma solução do óleo amarelo, preparado anteriormente, em 10 ml de ácido sulfúrico concentrado. A mistura resultante foi aquecida num banho de vapor durante 2 horas. Após arrefecimento, verteu-se a mistura reaccional em água arrefecida com gelo e a emulsão resultante foi extraída com clorofórmio. As fases orgânicas reunidas foram lavadas com água e solução saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob vazio. O resíduo foi em seguida dissolvido em 100 ml de propanol/água 1:12. A solução foi submetida depois a refluxo durante 16 horas. Finalmente, após arrefecimento, a solução foi concentrada sob vazio e submetida a cromatografia de coluna, utilizando como eluente metanol/clorofórmio para produzir 2,64 g de 2-butil-4(5)-hidroximetil-5(4)-nitroimidazol. RMN (200 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,92 (largo s, 1H); 5,80 (largo t, 1H); 4,82 (d, 2H); 2,60 (t, 2H); 1,61 (quint., 2H); 1,25 (sext., 2H); 0,84 (t, 3H).

Parte B: Preparação de 1- $\text{[}(2'\text{-tert-butoxicarbonil-bifenil-4-il)-metil-7-2-butil-5-hidroxi-metil-4-nitroimidazol}$

---

Este composto foi preparado de acordo com o processo descrito no exemplo 85, Parte C. A partir de 2,64g de 2-butil-4(5)-hidroximetil-5(4)-nitroimidazol e de 5,55 g de 4'-bromometilbifenil-2-carboxilato de tert-butilo, obtiveram-se 2,05 g de 1- $\text{[}(2'\text{-tert-butoxicarbonilbifenil-4-il)-metil-7-2-butil-5-hidroximetil-4-nitroimidazol}$ . RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,79 (d, 1H); 7,45 (m, 2H); 7,33 (d, 1H); 7,28 (d, 1H); 7,03 (d, 2H); 5,34 (s, 2H); 4,87 (s, 2H); 2,81

(largo s, 1H); 2,67 (t, 2H); 1,73 (quint., 2H); 1,37 (sext., 2H); 1,27 (s, 9H); 0,90 (t, 3H).

Parte C: Preparação de 1-[2'-(2'-carboxibifenil-4-il)-metil]-2-butil-5-hidroxi-4-nitroimidazol

Uma solução de 1,98 g de 1-[2'-(2'-tert-butoxi-carbonilbifenil-4-il)-metil]-2-butil-5-hidroxi-4-nitroimidazol, 20 ml de ácido trifluoroacético e 20 ml de cloreto de metileno foi agitada à temperatura de 25°C durante 1 hora. Neste momento, a solução foi vertida sobre água e a mistura semelhante ajustada por pH 3, utilizando-se solução de hidróxido de sódio a 10% e depois extraída com clorofórmio. As fases orgânicas reunidas foram lavadas com solução saturada de cloreto de sódio, secas com sulfato de magnésio anidro, filtradas e concentradas sob vazio.

A cromatografia em coluna utilizando como eluente metanol/clorofórmio forneceu 1,49 g de 1-[2'-(2'-carboxibifenil-4-il)-metil]-2-butil-5-hidroxi-4-nitroimidazol; P.f. 204°-205,5°C. RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,71 (d, 1H); 7,56 (t, 1H); 7,43 (t, 1H); 7,32 (m, 3H); 7,15 (d, 2H); 5,63 (largo s, 1H); 5,42 (s, 2H); 4,83 (s, 2H); 2,54 (t, 2H); 1,50 (quint., 2H); 1,24 (sext., 2H); 0,76 (t, 3H).

#### Exemplo 92

Parte A: Preparação de 1-[2'-(2'-tert-butoxicarbonil-bifenil-4-il)-metil]-2-butil-4-iodo-5-(2-metoxietoximetoximetil)-imidazol

A uma solução de 5,56 ml de n-butil-lítio/

/hexano 1,6 M/hexano, em 80 ml de tetra-hidrofurano à temperatura de 0°C adicionou-se, gota a gota, 1,15 ml de t-butanol. Adicionou-se à solução 3,28 g de 1-/(2'-tert-butoxicarbonilbifenil-4-il)-metil7-2-butil-5-hidroximetil-4-iodoimidazol seguido de 1,15 ml de cloreto de 2-metoxietoximetilo. A solução resultante foi agitada à temperatura de 25°C durante 16 horas. A mistura foi diluída com éter dietílico, lavada com água e solução concentrada de cloreto de sódio, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada. A cromatografia em coluna forneceu 2,61 g de 1-/(2'-tert-butoxicarbonilbifenil-4-il)-metil7-2-butil-4-iodo-5-(2-metoxietoximetoximetil)-imidazol. RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,78 (d, 1H); 7,43 (m, 2H); 7,28 (m, 3H); 6,98 (d, 2H); 5,26 (s, 2H); 4,69 (s, 2H); 4,45 (s, 2H); 3,68 (l, 2H); 3,57 (m, 2H); 3,37 (s, 3H); 2,58 (t, 2H); 1,67 (quint., 2H); 1,34 (sext., 2H); 1,26 (s, 9H); 0,87 (t, 3H).

Parte B: Preparação de 1-/(2'-tert-butoxicarbonilbifenil-4-il)metil7-2-butil-5-(2-metoxietoximetoximetil)-4-trifluorometil-imidazol

---

A uma suspensão de 22,4 g de cádmio em pó em 50 ml de dimetilformamida a uma temperatura de 25°C adicionaram-se 8,60 ml de bromoclorodifluorometano, gota a gota. A mistura resultante foi agitada à temperatura de 25°C durante duas horas e em seguida filtrada através de um funil de Schlenk sob atmosfera de azoto para proporcionar uma solução castanha escura do reagente de cádmio trifluorometílico.

A uma mistura de 15 ml da solução anterior e

20 ml de triamida hexametilfosfórica, à temperatura de 0°C adicionaram-se 2,10 g de brometo de cobre (I) seguido por 2,61 g de 1-/(2'-tert-butoxicarbonilbifenil-4-il)-metil7-2-butyl-4-iodo-5-(2-metoxietoximetil)-imidazol em 5 ml de dimetilformamida. A mistura reaccional foi agitada à temperatura entre 70° e 75°C durante 5 horas. Após arrefecimento, a mistura foi diluída com água e em seguida extraída com cloreto de metileno. As fases orgânicas reunidas foram lavadas com água e a solução concentrada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas. A cromatografia em coluna, com eluição por acetato de etilo/hexano forneceu 2,30 g de 1-/(2'-tert-butoxicarbonilbifenil-4-il)-metil7-2-butyl-5-(2-metoxietoximetoximetil)-4-trifluorometilimidazol. RMN (200MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,79 (d, 1H); 7,46 (m, 2H); 7,28 (m, 3H); 7,00 (d, 2H); 5,28 (s, 2H); 4,71 (s, 2H); 4,58 (s, 2H); 3,66 (m, 2H); 3,54 (m, 2H); 3,38 (s, 3H); 2,62 (t, 2H); 1,70 (quint., 2H); 1,36 (sext., 2H); 1,27 (s, 9H); 0,88 (t, 3H).

Parte C: Preparação de 1-/(2'-carboxibifenil-4-il)-metil7-2-butyl-5-hidroximetil-4-trifluorometilimidazol

Uma solução de 2,30 g de 1-/(2'-tert-butoxicarbonilbifenil-4-il)-metil7-2-butyl-5-(2-metoxi-etoximetoximetil)-5-trifluorometilimidazol em 200 ml de ácido tetrafluorobórico aquoso 1,5 M/acetonitrilo foi agitado à temperatura de 25°C durante 18 horas e em seguida a mistura vertida sobre água. A solução aquosa resultante foi corrigida para um pH 3, utilizando-se solução saturada de carbonato de hidrogé-

nio e sódio e em seguida foi extraída com clorofórmio. As fases orgânicas reunidas foram lavadas com solução saturada de cloreto de sódio, secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas. A cromatografia em coluna com eluição por metanol/clorofórmio, forneceu 1,38 g de 1-/(2'-carboxibifenil-4-il)-metil7-2-butil-5-hidroximetil-4-trifluorometilimidazol (p.f. 198°-199,5°C). RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,75 (d, 1H); 7,54 (t, 1H); 7,43 (t, 1H); 7,32 (m, 3H); 7,10 (m, 3H); 7,10 (d, 2H); 5,36 (s, 2H); 4,51 (s, 2H); 2,56 (t, 2H); 1,56 (quint., 2H); 1,30 (sext., 2H); 0,83 (t, 3H).

#### Exemplo 92A

Parte A: Preparação de 1-/(2'-tert-butoxicarbonilbifenil-4-il)-metil7-2-butil-5-(2-metoxietoximetoximetil)-4-pentafluoroetilimidazol

---

A 20 ml do reagente trifluorometil-cádmio, preparado no Exemplo 92, Parte B, adicionaram-se 2,80 g de brometo de cobre (I) e a solução resultante foi agitada à temperatura de 25°C durante 14 horas. Neste ponto, adicionaram-se 20 ml de triamida hexametilfosfórica, seguida por 1,90 g de 1-/(2'-tert-butoxicarbonilbifenil-4-il)-metil7-2-butil-4-iodo-5-(2-metoxietoximetoximetil)-imidazol em 5 ml de dimetilformamida. A mistura reaccional foi agitada em seguida à temperatura de 70°-75°C durante 6 horas. Após arrefecimento a mistura foi diluída com água e extraída depois com cloreto de metileno. As fases orgânicas reunidas foram lavadas com água e solução saturada de cloreto de sódio, secas sobre

sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas. A cromatografia em coluna, eluindo com acetato de etilo/benzeno, forneceu 1,7 g de 1- $\text{-(2'-tert-butoxicarbonilbifenil-4-il)-metil7-2-butil-5-(2-metoxietoximetoximetil)-4-pentafluoroetilimidazol}$ . RMN (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,77 (d, 1H); 7,55-7,35 (m, 2H); 7,27 (m, 3H), 6,97 (d, 2H), 5,28 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,63 (t, 2H), 1,68 (quint., 2H), 1,35 (sext., 2H), 1,26 (s, 9H), 0,87 (t, 3H).

Parte B: Preparação de 1- $\text{-(2'-carboxibifenil-4-il)-metil7-2-butil-5-hidroximetil-4-pentafluoroetilimidazol}$

Este composto foi preparado de acordo com o processo descrito no exemplo 92, Parte C. A partir de 1,71 g de 1- $\text{-(2'-tert-butoxicarbonilbifenil-4-il)-metil7-2-butil-5-(2-metoxietoximetoximetil)-4-pentafluoroetilimidazol}$  obtiveram-se 0,72 g de 1- $\text{-(2'-carboxibifenil-4-il)-metil7-2-butil-5-hidroximetil-4-pentafluoroetilimidazol}$  (P.f.  $190^\circ\text{-}191^\circ\text{C}$ ). RMN (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7,72 (d, 1H); 7,61-7,42 (m, 2H), 7,34 (m, 3H), 7,11 (d, 2H), 5,50 (largo s, 2H), 5,39 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 2,55 (t, 2H), 1,50 (quint., 2H), 1,25 (sext., 2H), 0,80 (t, 3H).

#### Exemplo 92B

Parte A: Preparação de 2-butil-1- $\text{-(2'-cianobifenil-4-il)-metil7-5-hidroximetil-4-trifluorometilimidazol}$

Este composto foi preparado de acordo com o processo descrito no exemplo 92, Partes A-C. A partir de 2-butil-1- $\text{-(2'-cianobifenil-4-il)-metil7-5-hidroxi-metil-4-iodoimidazol}$  obteve-se 2-butil-1- $\text{-(2'-cianobifenil-4-il)-}$

metil-7-5-hidroximetil-4-trifluorometilimidazol (P.f. 136,5°-137,5°). RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,76 (d, 1H); 7,64 (t, 1H); 7,58-7,42 (m, 4H), 7,08 (d, 2H), 5,33 (s, 2H), 4,65 (d, 2H), 3,65 (t, 2H), 1,97 (largo t, 1H), 1,69 (quint., 2H), 1,38 (sext., 2H), 0,89 (t, 3H).

Parte B: Preparação de 2-butil-5-hidroximetil-4-trifluorometil-1-/(2'-(trifenilmetiltetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-metil-7-imidazol

---

Numa solução de 6,45 g de 2-butil-1-/(2'-ciano-bifenil-4-il)-metil-7-5-hidroximetil-4-trifluorometil-imidazol e 4,00 g de trimetil-estanilazida em 65 ml de xileno foram agitadas a uma temperatura compreendida entre 115° e 120°C. Após 24 horas e 48 horas de reacção, adicionaram-se porções de 1,00 g de trimetil-estanilazida. Após um total de 64 horas a uma temperatura compreendida entre 115° e 120°C a mistura foi arrefecida para 80°C e filtrada para fornecer 10,22 g de um produto sólido esbranquiçado. A uma suspensão deste produto sólido em 60 ml de cloreto de metileno e 10 ml de tetra-hidrofurano à temperatura de 25°C adicionaram-se durante vários minutos, gota a gota, 1,65 ml de solução aquosa de hidróxido de sódio 10N e agitou-se a mistura à temperatura de 25°C durante 15 minutos. Em seguida, adicionou-se à mistura reaccional 4,60 g de cloreto de trifenilmetilo e a mistura resultante foi agitada à temperatura de 25°C durante 2 horas. Finalmente, a mistura foi vertida sobre água, e, em seguida, extraída com cloreto de metileno. As fases orgânicas reunidas foram lavadas com água e solução saturada de cloreto de sódio

anidro, filtradas e concentradas. A recristalização do produto impuro com tolueno/hexano forneceu 7,59 g de 2-butil-5-hidroximetil-4-trifluorometil-1- $\text{--}$ (2'-trifenil-metil-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-metil7-imidazol.

RNN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,93 (d de d, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,35-7,08 (m, 12H), 6,90 (d, 6H), 6,71 (d, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,39 (d, 2H), 2,53 (t, 2H), 1,63 (quint., 2H), 1,30 (sext., 2H), 0,85 (t, 3H).

Parte C: Preparação de 2-butil-5-hidroximetil-1- $\text{--}$ (2'-1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-metil7-4-trifluorometilimidazol

---

Uma solução de 4,06 g de 2-butil-5-hidroximetil-4-trifluorometil-1- $\text{--}$ (2'-(trifenilmetiltetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-metil7-imidazol em 40 ml de ácido clorídrico a 10% e 80 ml de tetra-hidrofurano foi agitada à temperatura de 25°C durante 2 horas e em seguida vertida sobre água, contendo um excesso de hidróxido de sódio. A solução aquosa foi lavada com éter dietílico; o pH ajustado para 3 com ácido clorídrico a 10% e em seguida extraída com clorofórmio. Os extractos clorofórmicos reunidos foram lavados com solução saturada de cloreto de sódio, secos com sulfato de sódio anidro, filtrados e concentrados. A cromatografia de coluna, eluição com metanol a 10%/clorofórmio, forneceu 2,04 g de 2-butil-5-hidroximetil-1- $\text{--}$ (2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-metil7-4-trifluorometilimidazol sob a forma de um sólido amorfo.

RNN (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7,68-7,47 (m, 1H), 7,02 ( $\text{A}_2\text{B}_2$ , 4H), 5,43 (largo s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,44

(s, 2H), 2,47 (t, 2H), 1,47 (quint., 2H), 1,22 (sext., 2H), 0,77 (t, 3H).

### Exemplo 93

#### Parte A: Preparação de 4-azidometil-2'-metoxi-carbonil-bifenilo

A uma solução agitada de 4-bromometil-2'-metoxycarbonilbifenilo (150 g, 0,49 mole) em 500 ml de dimetilformamida adicionaram-se 80 g (1,23 mmole, 2,5 eq) de azeto de sódio. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite (cerca de 18 horas) filtrada e o filtrado partilhado entre acetato de etilo e água, 500 ml de cada. A fase orgânica foi lavada mais duas vezes com água, uma vez com solução saturada de cloreto de sódio aquosa e seca com sulfato de magnésio anidro antes de se filtrar e concentrar para fornecer 111,3 g (rendimento de 85%) de um óleo amarelo que se utilizou na fase seguinte sem outra purificação. RNN (CDCl<sub>3</sub>, TMS,  $\delta'$ ) 7,9-7,1 (m, 8H); 4,35 (s, 2H); 3,55 (s, 3H) IV  $V_{\max}$  2487 cm<sup>-1</sup>

#### Parte B: Preparação de cloridrato de 4-aminometil-2'-metoxi-carbonilbifenilo

O composto azida, preparado anteriormente, ffoi dissolvido em 1 litro de metanol. A solução foi dividida em três volumes iguais e colocada em frascos de PARR de 500 ml. Adicionou-se a cada frasco, 6,7 g de paládio sobre carvão a 5% (Atenção: pirofórico! adicionar sob atmosfera de azoto). Os frascos foram agitados num hidrogenador de PARR sob 2,8-3,5 Kg/

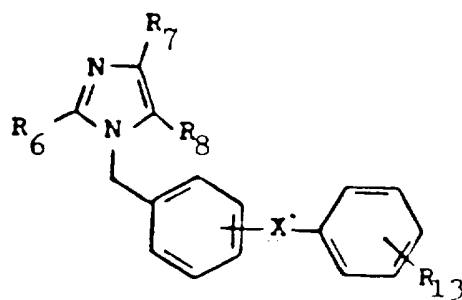
/cm<sup>2</sup> de H<sub>2</sub> durante 4 a 5 horas (é, também, aceitável durante a noite). A mistura foi filtrada por sucção através de uma placa de celite e o filtrado concentrado para fornecer um resíduo amarelo viscoso (88 g). Este foi dissolvido em 500 ml de acetato de etilo a que se adicionou, sob agitação, uma solução de acetato de etilo saturada com ácido clorídrico anidro (100-150 ml) até precipitação completa. O cloridrato de amina produzido deste modo foi filtrado sob sucção, lavado com acetato de etilo e hexano e seco sob vácuo para fornecer 48,5 g (total de 40% do brometo) num sólido branco. P.f. 204°-208°C. RMN (CDCl<sub>3</sub>, CD<sub>3</sub>OD; TMS) δ 7,9-7,25 (s, 8H); 4,2 (s, 2H); 4,1-3,8 (largo, 3H; desvio em D<sub>2</sub>O); 3,6 (s, 3H). HRMS calculado para C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> (base livre); M/Z 241,1103; Determ.: M/Z: 241,1045.

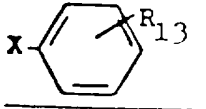
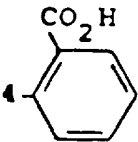
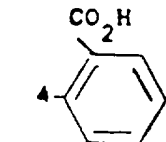
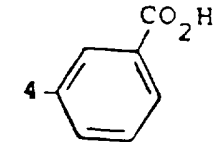
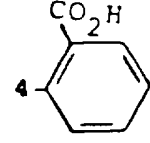
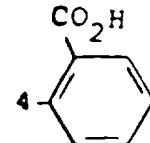
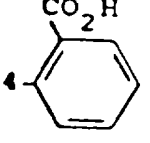
Parte C: Preparação de 1-[2'-carboxifenil-4-il)-metil-2-propiltio-5-hidroximetilimidazol

O composto em título foi preparado a partir de 4'-aminometilbifenil-2-carboxilato de metilo pelos processos descritos nos exemplos 72, Partes A e B e 85, Parte E. P.f. 194°-195°C.

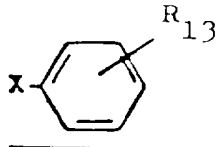
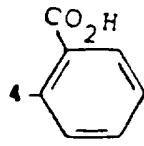
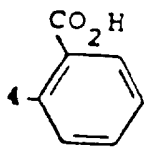
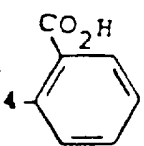
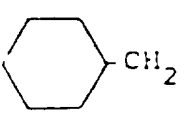
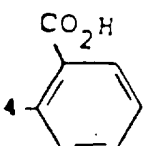
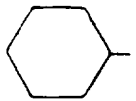
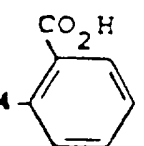
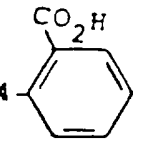
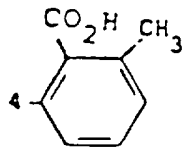
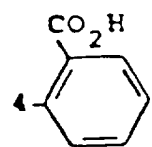
Os compostos 4-bifenilmetílicos no Quadro 6, foram preparados ou podem ser preparados pelos processos descritos nos exemplos 85-92B ou por processos descritos anteriormente.

Quadro 6



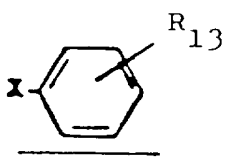
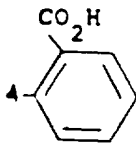
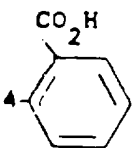
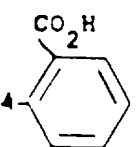
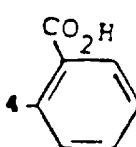
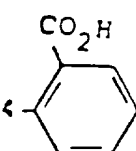
| Ex.<br>No. | $R_6$    | $R_7$                  | $R_8$                                  |    | P.F. ( $^{\circ}\text{C}$ )     |
|------------|----------|------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| 94         | n-butilo | Cl                     | $\text{CH}_2\text{OH}$                 |    | $168^{\circ}-169,5^{\circ}$     |
| 95         | n-butilo | $\text{CH}_2\text{OH}$ | Cl                                     |   | $197^{\circ}-198^{\circ}$       |
| 96         | n-butilo | H                      | $\text{CH}_2\text{OH}$                 |  | $154^{\circ}-155^{\circ}$       |
| 97         | n-butilo | H                      | $\text{CH}_2\text{OH}$                 |  | (sólido<br>amorfo) <sup>2</sup> |
| 98         | n-butilo | Cl                     | $\text{CH}_2\text{OCH}_3$              |  | $166,5^{\circ}-169,0^{\circ}$   |
| 99         | n-butilo | Cl                     | $\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ |  | $156^{\circ}-158^{\circ}$       |

Quadro 6 (continuação)

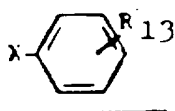
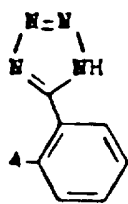
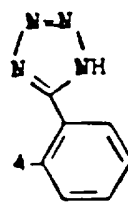
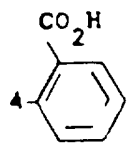
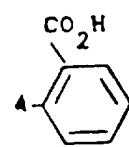
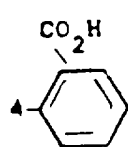
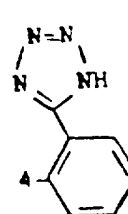
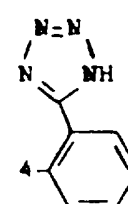
| Ex. | <u>No.</u>                                                                          | <u>R<sub>6</sub></u> | <u>R<sub>7</sub></u> | <u>R<sub>8</sub></u> |    | <u>P.F.</u> (°C) |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 100 | <u>n</u> -butilo                                                                    | Br                   |                      | CH <sub>2</sub> OH   |    | 175°-178°        |
| 101 | <u>n</u> -butilo                                                                    | F                    |                      | CH <sub>2</sub> OH   |    |                  |
| 102 | <u>n</u> -butilo                                                                    | I                    |                      | CH <sub>2</sub> OH   |    | 165° (dec)       |
| 103 |   | Cl                   |                      | CH <sub>2</sub> OH   |   |                  |
| 104 |  | Cl                   |                      | CH <sub>2</sub> OH   |  |                  |
| 105 | <u>n</u> -butilo                                                                    | CH <sub>2</sub> OH   | I                    |                      |  | 205° (dec)       |
| 106 | <u>n</u> -butilo                                                                    | Cl                   |                      | CH <sub>2</sub> OH   |  | 185°-186°        |
| 107 | etilo                                                                               | Cl                   |                      | CH <sub>2</sub> OH   |  | 153°-156°        |

Quadro 6 (continuação)

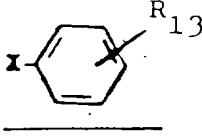
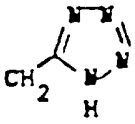
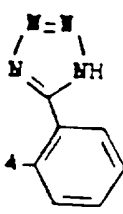
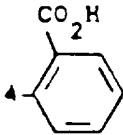
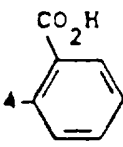
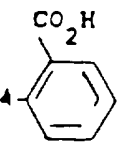
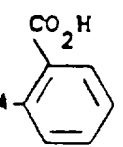
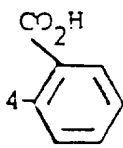
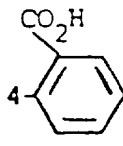
4.

| Ex.<br>No. | <u>R<sub>6</sub></u> | <u>R<sub>7</sub></u> | <u>R<sub>8</sub></u>                                                                                   |    | <u>P.F. (°C)</u>             |
|------------|----------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| 108        | <u>n</u> -propilo    | Cl                   | CH <sub>2</sub> OH                                                                                     |    | 198°-200°                    |
| 109        | <u>n</u> -pentilo    | Cl                   | CH <sub>2</sub> OH                                                                                     |    | (sólido amorfo) <sup>b</sup> |
| 110        | <u>n</u> -hexilo     | Cl                   | CH <sub>2</sub> OH                                                                                     |    | 84°-88°                      |
| 111        | <u>n</u> -butilo     | Cl                   | CH <sub>2</sub> SH                                                                                     |   |                              |
| 112        | <u>n</u> -butilo     | Cl                   | CH <sub>2</sub> O-  |  |                              |

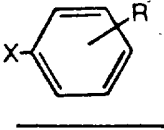
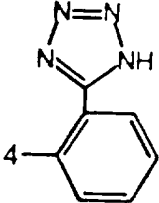
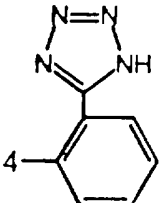
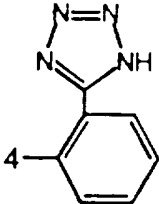
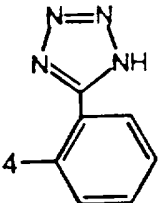
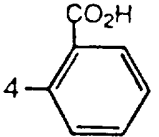
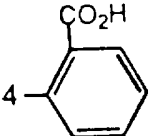
Quadro 6 (cont.)

| Ex.<br>No. | R <sub>6</sub>         | R <sub>7</sub>     | R <sub>8</sub>                        |    | P.F. (°C)                       |
|------------|------------------------|--------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| 113        | <u>n</u> -pro-<br>pilo | Cl                 | CH <sub>2</sub> OH                    |    | (sólido<br>amorfo) <sup>c</sup> |
| 114        | <u>n</u> -propi-<br>lo | Cl                 | CHO                                   |    | (sólido<br>amorfo) <sup>d</sup> |
| 115        | <u>n</u> -bu-<br>tilo  | Cl                 | CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H     |   | 221°-222°                       |
| 116        | <u>n</u> -buti-<br>lo  | Cl                 | CH(CH <sub>3</sub> )CO <sub>2</sub> H |  | 118°-120°                       |
| 117        | <u>n</u> -bu-<br>tilo  | CH <sub>2</sub> OH | NO <sub>2</sub>                       |  | 154°-157°                       |
| 118        | <u>n</u> -bu-<br>tilo  | CH <sub>2</sub> OH | Cl                                    |  | (pó branco) <sup>e</sup>        |
| 119        | <u>n</u> -butilo       | NO <sub>2</sub>    | CH <sub>2</sub> OH                    |  |                                 |

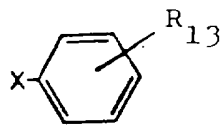
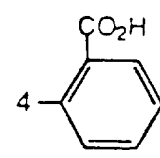
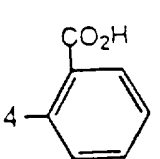
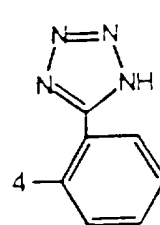
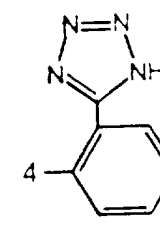
Quadro 6 (continuação)

| Ex.<br>No. | <u>R<sub>6</sub></u>                                                                                   | <u>R<sub>7</sub></u>            | <u>R<sub>8</sub></u>                                                                                                                     |    | <u>P.F. (°C)</u> |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 120        | <u>n</u> -butilo                                                                                       | Cl                              |                                                         |    |                  |
| 121        | <u>n</u> -butilo                                                                                       | Cl                              | CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>                                                                                                       |    | 157°-159°        |
| 122        | <u>n</u> -butilo                                                                                       | Cl                              | CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -  |   |                  |
| 123        | <u>n</u> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> S                                                              | H                               | CH <sub>2</sub> OH                                                                                                                       |  | 190°-191°        |
| 124        |  -CH <sub>2</sub> S | H                               | CH <sub>2</sub> OH                                                                                                                       |  | 194,5°-195,5°    |
| 124A       | <u>n</u> -pro-<br>pilo                                                                                 | CF <sub>3</sub>                 | CH <sub>2</sub> OH                                                                                                                       |  | 229°-230,5°      |
| 124B       | <u>n</u> pro-<br>pilo                                                                                  | CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> OH                                                                                                                       |  | 197°-198°        |

Quadro 6 (continuação)

| Ex.<br>No. | R <sub>6</sub>         | R <sub>7</sub>                                  | R <sub>8</sub>     |    | P.F. (°C)                    |
|------------|------------------------|-------------------------------------------------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| 124C       | <u>n</u> -butilo Br    |                                                 | CH <sub>2</sub> OH |     | (sólido amorfo) <sup>f</sup> |
| 124D       | <u>n</u> -pro-<br>pilo | CF <sub>3</sub>                                 | CH <sub>2</sub> OH |    | (sólido amorfo) <sup>g</sup> |
| 124E       | <u>n</u> -bu-<br>tilo  | CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                 | CH <sub>2</sub> OH |  | (sólido amorfo) <sup>h</sup> |
| 124F       | <u>n</u> -pro-<br>pilo | CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                 | CH <sub>2</sub> OH |  | (sólido amorfo) <sup>i</sup> |
| 124G       | <u>n</u> -pro-<br>pilo | (CF <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> OH |  | 169°-170,5°                  |
| 124H       | <u>n</u> -pro-<br>pilo | (CF <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CF <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> OH |  | 154°-157°                    |

Quadro 6 (continuação)

| <u>Ex.<br/>No.</u> | <u>R<sub>6</sub></u>    | <u>R<sub>7</sub></u>                            | <u>R<sub>8</sub></u> |   | <u>P.F. (°C)</u>                |
|--------------------|-------------------------|-------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| 124I               | <u>n</u> -pro-<br>pilo  | (CF <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CF <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> OH   |    | (sólido<br>amorfo) <sup>j</sup> |
| 124J               | <u>n</u> -pro-<br>pilo  | C <sub>6</sub> F <sub>5</sub>                   | CH <sub>2</sub> OH   |    | (sólido<br>amorfo) <sup>k</sup> |
| 124K               | <u>n</u> -pro-<br>pilo  | (CF <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> OH   |   | (sólido<br>amorfo) <sup>l</sup> |
| 124L               | <u>n</u> -buti- I<br>lo |                                                 | CH <sub>2</sub> OH   |  | (sólido<br>amorfo) <sup>m</sup> |

- a RMN (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,89 (dd, 1H); 7,54 (d de t, 1H); 7,43 (d de t, 1H); 7,33 (d, 1H); 7,16 ( $A_2B_2$ , 4H); 6,76 (s, 1H); 5,24 (s, 2H); 4,34 (s, 2H); 2,50 (t, 2H); 1,49 (quint., 2H); 1,25 (sext, 2H); 0,80 (t, 3H).
- b RMN (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,70 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,28 (m, 3H), 7,10 (d, 2H), 5,28 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 2,49 (t, 2H), 1,49 (m, 2H), 1,18 (m, 4H), 0,79 (t, 3H).
- c RMN (200 MHz,  $CDCl_3/CD_3OD$ ):  $\delta$  7,82-6,93 (m, 8H); 5,21 (s, 2H); 4,47 (s, 2H); 2,55 (t,  $J=7,5$ hz, 2H); 1,70-1,59 (m, 2H); 0,92 (t,  $J=7,5$ hz, 3H).
- d RMN (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,85 (s, 1H); 7,95-6,96 (m, 8H); 5,51 (s, 2H); 2,59 (t,  $J=7,5$ hz, 2H); 1,70-1,63 (m, 2H); 0,92 (t,  $J=7,5$ hz, 3H).
- e RMN (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,76 (d, 1H,  $J=7$ Hz); 7,57 (t, 1H,  $J=7$ Hz); 7,49 (t, 1H,  $J=7$ Hz); 7,40 (d, 1H,  $J=7$ Hz); 7,02 (d, 2H,  $J=8$ Hz); 6,81 (d, 2H,  $J=8$ Hz); 5,03 (s, 2H); 4,28 (s, 2H); 2,46 (t, 2H,  $J=7$ Hz); 1,47 (t de t, 2H,  $J=7,7$ Hz); 1,17 (t de q, 2H,  $J=7,7$ Hz); 0,73 (t, 3H,  $J=7$ Hz).
- f RMN (200 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,71-7,50 (m, 4H), 7,04 ( $A_2B_2$ , 4H), 5,26 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 2,46 (t, 2H), 1,45 (quint. 2H), 1,24 (sext., 2H), 0,81 (t, 3H).
- g RMN (200 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  16,25 (largo s, 1H) 7,72-7,50 (m, 4H), 7,05 ( $A_2B_2$ , 4H), 5,44 (largo s, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 2,47 (t, 2H), 1,52 (sext., 2H), 0,83 (t, 3H).

4.

- h -RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  7,72-7,50 (m, 4H),  
7,05 (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, 4H), 5,45 (largo s, 1H), 5,32 (s,  
2H), 4,45 (s, 2H), 2,49 (t, 2H), 1,44 (quint., 2H),  
1,22 (sext., 2H), 0,78 (t, 3H).
- i -RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  7,73-7,53 (m, 4H),  
7,04 (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, 4H), 5,48 (largo s, 1H), 5,32 (s, 2H),  
4,46 (s, 2H), 2,47 (t, 2H), 1,51 (sext., 2H),  
0,82 (t, 3H).
- j -RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  12,74 (largo s, 1H),  
7,71 (d, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,34  
(m, 3H), 7,08 (d, 2H), 5,47 (largo s, 1H), 5,40  
(s, 2H), 4,46 (s, 2H), 2,53 (t, 2H), 1,55  
(sext., 2H), 0,84 (t, 3H).
- k -RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  7,73 (d, 1H),  
7,62-7,32 (m, 5H), 7,14 (d, 2H), 5,39 (s, 2H), 5,23  
(largo s, 1H), 4,34 (s, 2H), 2,56 (t, 2H),  
1,57 (sext., 2H), 0,87 (t, 3H).
- l -RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  16,25 (largo s, 1H),  
7,71-7,52 (m, 4H), 7,04 (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, 4H), 5,45  
s, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 2,48 (t,  
2H), 1,50 (sext., 2H), 0,82 (t, 3H).
- m -RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  16,30 (largo s, 1H),  
7,67-7,52 (m, 4H), 7,07 (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, 4H), 5,33  
s, 3H), 4,33 (s, 2H), 2,52 (t, 2H), 1,45  
(quint., 2H), 1,23 (sext., 2H), 0,80 (t, 3H).

4.

### Exemplo 125

Preparação de 1-[2'-(2'-carboxibifenil-4-il)-metil-2-butil-4-cloroimidazol-5-carboxaldeído

Uma solução de 1,46 g de 1-[2'-(2'-carboxibifenil-4-il)-metil-2-butil-4-cloro-5-hidroximetilimidazol e 7,30 g de bióxido de manganésio activado em 40 ml de tetra-hidrofurano foi agitada à temperatura de 25°C durante 5 dias. A mistura foi filtrada através de celite <sup>(R)</sup> e o filtrado concentrado sob vazio. A cromatografia de coluna em gel de sílica, eluindo com metanol 2-10%/clorofórmio seguida por recristalização com acetato de etilo forneceu 0,71 g de 1-[2'-(2'-carboxibifenil-4-il)-metil-2-butil-4-cloroimidazol-5-carboxaldeído (P.f. 154°-158°C (dec.)). RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,85 (largo s, 1H), 9,77 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,26 (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, 4H), 5,67 (s, 2H), 2,70 (t, 2H), 1,56 (quint., 2H), 1,28 (sext., 2H), 0,83 (t, 3H).

### Exemplo 126

Preparação de 1-[2'-(2'-carboxibifenil-4-il)-metil-2-butil-4-cloroimidazol-5-carboxilato de metilo

A uma mistura de 1,45 g de 1-[2'-(2'-carboxibifenil-4-il)-metil-2-butil-4-cloroimidazol-5-carboxaldeído e 0,91 g de cianeto de sódio em 20 ml de metanol à temperatura de 25°C foi adicionado 0,32 ml de ácido acético seguido por 7,25 g de dióxido de manganésio. A mistura resultante foi agitada à temperatura de 25°C durante 40 horas. Em se-

guida, a mistura reaccional foi filtrada por celite<sup>(R)</sup> e o filtrado diluída com água. A solução aquosa foi corrigida para pH 3 por meio de ácido clorídrico e extraída com cloreto de metileno. As fases orgânicas reunidas foram lavadas com solução saturada de cloreto de sódio, secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas. O produto impuro foi recristalizado com éter dietílico para fornecer 0,90 g de 1-[<sup>-</sup>(2'-carboxibifenil-4-il)-metil]-2-butil-4-cloroimidazol-5-carboxilato de metilo (P.F. 154°-155°C).  
RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,75 (largo s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,07 (d, 2H), 5,63 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,67 (t, 2H), 1,56 (quint., 2H), 1,29 (sext., 2H), 0,83 (t, 3H).

#### Exemplo 127

Preparação de 1-[<sup>-</sup>(2'-carboxifenil-4-il)-metil]-2-butil-4-cloroimidazol-5-carboxamida

Fez-se borbulhar amoníaco anidro em 40 ml de iso propanol até à saturação do dissolvente. A esta solução adicionaram-se à temperatura de 25°C, 0,49 g de cianeto de sódio pulverizado e, em seguida, 0,80 g de 1-[<sup>-</sup>(2'-carboxibifenil-4-il)-metil]-4-cloroimidazol-5-carboxaldeído e, finalmente, 3,48 g de dióxido de manganésio. Esta mistura foi agitada à temperatura de 25°C durante 65 horas. A mistura reaccional foi filtrada por celite<sup>(R)</sup> e o filtrado concentrado sob vázio. O resíduo foi dissolvido em água e a solução aquosa foi agitada para um pH 3, utilizando-se ácido clorídrico e em seguida foi extraída com cloreto de metileno. As fases orgâ

nicas reunidas foram lavadas com solução saturada de cloreto de sódio, secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas. A cromatografia de coluna em gel de sílica, com eluição por isopropanol 0-10% (clorofórmio) produziu 0,22 g de 1--(2'-carboxibifenil-4-il)-metil7-2-butil-4-cloroimidazol-5-carboxamida sob a forma de um sólido branco (P.F. 200°-202°C). RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,74 (largo s, 1H); 7,71 (d, 2H); 7,56 (t, 1H); 7,48-7,30 (m, 6H); 7,09 (s, 2H); 5,57 (s, 2H); 2,59 (t, 2H); 1,51 (quint., 2H); 1,26 (sext., 2H); 0,80 (s, 3H).

#### Exemplo 128

Parte A: Preparação de 1--(2'-carbometoxibifenil-4-il)-metil7-2-butil-4-cloroimidazol-5-carboxaldeído

Uma mistura de 2,06 g de 1--(2'-carbometoxibifenil-4-il)-metil7-2-butil-4-cloro-5-hidroximetil-imidazol e 3,08 g de dióxido de manganésio activado em 20 ml de cloreto de metileno à temperatura de 25°C foi agitada durante 40 horas. A mistura reaccional foi filtrada por celite<sup>®</sup> e o filtrado concentrado sob vazio. A cromatografia de coluna, com eluição por acetato de etilo/hexano forneceu 1,15 g de 1--(2'-carbometoxibifenil-4-il)-metil7-2-butil-4-cloroimidazol-5-carboxaldeído. RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,76 (s, 1H); 7,83 (d de d, 1H); 7,52 (t de d, 1H); 7,40 (t de d, 1H); 7,31 (d de d, 1H); 7,17 (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, 4H); 5,58 (s, 2H); 3,63 (s, 3H); 2,67 (t, 2H); 1,70 (quint., 2H); 1,38 (sext., 2H); 0,90 (t, 3H).

Parte B: Preparação de 1- $\overline{\text{C}}$ -(2'-carbometoxibifenil-4-il)-  
-metil $\overline{7}$ -2-(1-bromobutil)-4-cloroimidazol-5-car-  
boxaldeído

---

Uma mistura de 1,12 g de 1- $\overline{\text{C}}$ -(2'-carbometoxi-  
bifenil-4-il)-metil $\overline{7}$ -2-butil-4-cloroimidazol-5-carboxaldeído  
e 0,49 g de N-bromossuccinimida em 40 ml de tetracloreto de  
carbono foi submetida a irradiação de uma lâmpada de ultra-  
-violetas com filtro de pirex durante 30 minutos. A mistura  
reaccional foi filtrada e o filtrado concentrado sob vazio.  
A cromatografia de coluna utilizando como eluente acetato de  
etilo/benzeno forneceu 0,54 g de 1- $\overline{\text{C}}$ -(2'-carbometoxibife-  
nil-4-il)-metil $\overline{7}$ -2-(1-bromobutil)-4-cloroimidazol-5-carbox-  
aldeído. RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,87 (s, 1H); 7,86 (d, 1H);  
7,54 (t, 1H); 7,46 (t, 1H); 7,30 (m, 3H); 7,11 (d, 2H);  
6,16 (d, 1H); 5,32 (d, 1H); 4,79 (t, 1H); 3,65 (s, 3H);  
2,32 (m, 2H); 1,34 (sext., 2H); 0,83 (t, 3H).

Parte C: Preparação de 1- $\overline{\text{C}}$ -(2'-carbometoxibifenil-4-il)-  
-metil $\overline{7}$ -2-(1-trans-butenil)-4-cloro-imidazol-5-  
-carboxaldeído

---

Uma solução de 0,54 g de 1- $\overline{\text{C}}$ -(2'-carbometoxi-  
bifenil-4-il)-metil $\overline{7}$ -2-(1-bromometil)-4-cloroimidazol-5-  
-carboxaldeído e 0,33 ml de 1,8-diazabicyclo $\overline{4.5.0}$ -undec-  
-7-eno em 10 ml de tetra-hidrofurano foi agitada à tempe-  
ratura de 25°C durante 18 horas. A mistura reaccional foi  
diluída com éter dietílico, lavada com ácido clorídrico di-  
luído, água e solução saturada de cloreto de sódio, seca so-  
bre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob va-

zio. A cromatografia de coluna, eluída com acetato de etilo/benzeno, forneceu 0,26 g de 1- $\text{[}^-(2'\text{-carbometoxibifenil-4-il)-metil7-2-(1-trans-butenil)-4-cloroimidazol-5-carboxaldeído. RMN (200 MHz, CDCl}_3\text{)} \int$  9,75 (s, 1H); 7,82 (d, 1H); 7,51 (t, 1H); 7,40 (t, 1H); 7,33-7,07 (m, 6H); 6,27 (d, 1H); 5,62 (s, 2H); 3,62 (s, 3H); 2,30 (quint., 2H); 1,09 (t, 3H).

Parte D: Preparação de 1- $\text{[}^-(2'\text{-carbometoxibifenil-4-il)-metil7-2-(1-trans-butenil)-4-cloro-5-hidroximetilimidazol}$

---

A uma solução de 0,26 g de 1- $\text{[}^-(2'\text{-carbometoxibifenil-4-il)-metil7-2-(1-trans-butenil)-4-cloroimidazol-5-carboxaldeído}$  em 10 ml de metanol à temperatura de 0°C foram adicionados 0,24 g de bromo-hidreto de sódio, ou porções durante 30 minutos. A mistura foi agitada durante mais meia hora à temperatura de 0°C e em seguida vertida sobre uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 10%. A mistura resultante foi extraída com acetato de etilo e as fases orgânicas reunidas lavadas com solução saturada de cloreto de sódio, secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob vácuo. A cromatografia de coluna, utilizando como eluente acetato de etilo/benzeno, forneceu 0,23 g de 1- $\text{[}^-(2'\text{-carbometoxibifenil-4-il)-metil7-2-(1-trans-butenil)-4-cloro-5-hidroximetilimidazol. RMN (200 MHz, CDCl}_3\text{)} \int$  7,84 (d, 1H); 7,53 (t, 1H); 7,40 (t, 1H); 7,29 (m, 3H); 7,08 (d, 2H); 6,86 (d de t, 1H); 6,17 (d, 1H); 5,30 (s, 2H); 4,54 (largo s, 2H); 3,63 (s, 3H); 2,23 (quint., 2H); 1,04 (t, 3H).

Parte E: Preparação de 1--(2'-carboxifenil-4-il)-metil7-  
-2-(1-trans-butenil)-4-cloro-5-hidroximetilimi-  
dazol

---

Este composto foi preparado de acordo com o processo descrito no exemplo 85, Parte E. A partir de 0,23 g de 1--(2'-carbometoxibifenil-4-il)-metil7-2-(1-trans-butenil)-4-cloro-5-hidroximetilimidazol, obtiveram-se 0,16 g de 1--(2'-carboxibifenil)-4-il)-metil7-2-(1-trans-butenil)-4-cloro-5-hidroximetilimidazol (P.f. 198,5°-199,5°C). RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,71 (d, 1H); 7,56 (t, 1H); 7,44 (t, 1H); 7,32 (m, 3H); 7,11 (d, 2H); 6,62 (d de t, 1H); 6,39 (d, 1H); 5,38 (s, 2H); 5,33 (largo s, 1H); 4,35 (largo s, 2H); 2,18 (quint., 2H); 0,99 (t, 3H).

#### Exemplo 129

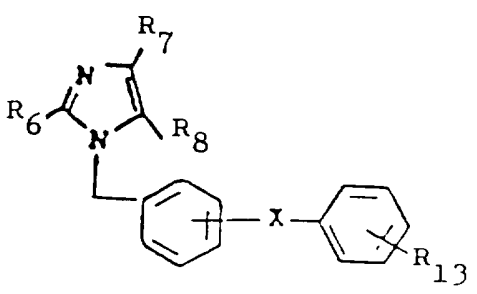
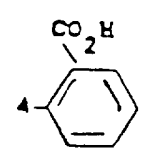
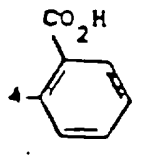
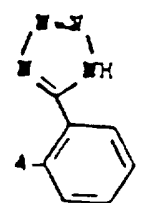
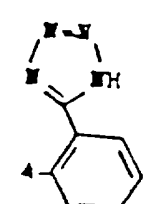
Preparação de 1--(2'-carboxibifenil-4-il)-metil7-2-(1-trans-butenil)-4-cloroimidazol-5-carboxaldeído

---

Este composto foi preparado de acordo com o processo do exemplo 125. A partir de 0,50 g de 1--(2'-carboxifenil-4-il)-metil7-2-(1-trans-butenil)-4-cloro-5-hidroxi-metilimidazol e 2,50 g de dióxido de manganésio obtiveram-se 0,24 g de 1--(2'-carboxibifenil-4-il)-metil7-2-(1-trans-butenil)-4-cloroimidazol-5-carboxaldeído (P.f. 164°-166°C). RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,79 (largo s, 1H); 9,70 (s, 1H); 7,72 (d, 1H); 7,57 (t, 1H); 7,46 (t, 1H); 7,33 (m, 3H); 7,15 (d, 2H); 7,01 (d de t, 1H); 6,65 (d, 1H); 5,71 (s, 2H); 2,28 (quint., 2H); 1,04 (t, 3H).

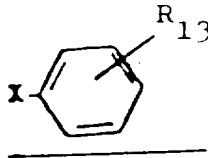
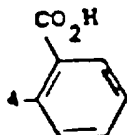
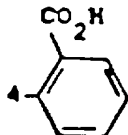
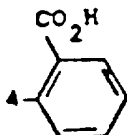
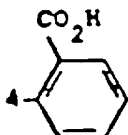
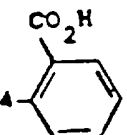
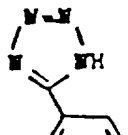
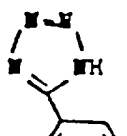
Quadro 7

Os compostos representados no Quadro 7 foram preparados ou podem ser preparados mediante a aplicação dos processos descritos nos exemplos de 125 a 129 ou por processos descritos anteriormente.

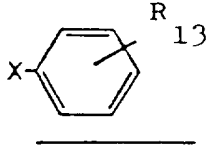
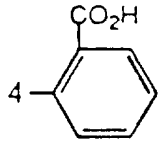
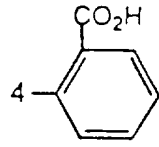
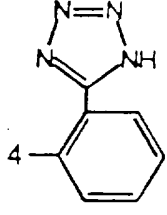
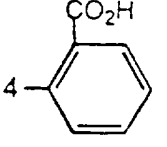
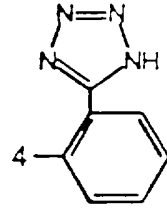
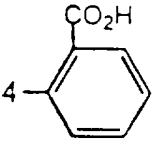
| Ex.<br>No. | <u>R<sub>6</sub></u> | <u>R<sub>7</sub></u> |  |                                                                                                                      |
|------------|----------------------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            |                      |                      | <u>X</u>                                                                           | <u>P.F. (°C)</u>                                                                                                     |
| 130        | <u>n</u> -butilo     | H                    | CHO                                                                                | <br>(sólido amorfo) <sup>a</sup> |
| 131        | <u>n</u> -butilo     | CF <sub>3</sub>      | CHO                                                                                | <br>132°-134°                    |
| 132        | <u>n</u> -butilo     | Cl                   | CHO                                                                                | <br>127,5°-131,5°                |
| 133        | <u>n</u> -butilo     | CF <sub>3</sub>      | CHO                                                                                | <br>(sólido amorfo) <sup>b</sup> |

4.

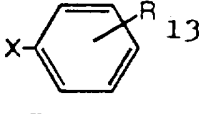
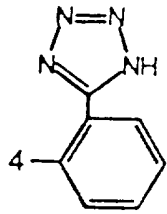
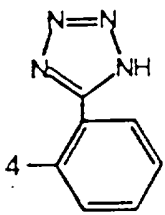
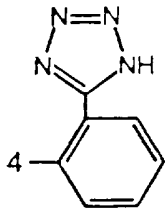
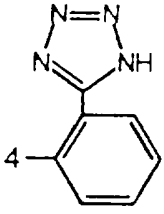
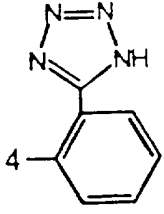
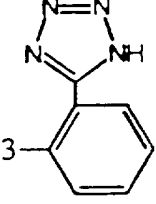
Quadro 7 (continuação)

| Ex.<br>No.                                 | R <sub>6</sub>  | R <sub>7</sub>                     | R <sub>8</sub>                                                                       |  | P.F. (°C) |
|--------------------------------------------|-----------------|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 134 <u>n</u> -butilo                       | Cl              | CONHCH <sub>3</sub>                |    | (sólido amorfo) <sup>c</sup>                                                       |           |
| 135 <u>n</u> butilo                        | Cl              | CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |    | (sólido amorfo) <sup>d</sup>                                                       |           |
| 136 CH <sub>3</sub> CH=CH-                 | Cl              | CH <sub>2</sub> OH                 |   |                                                                                    |           |
| 137 CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH=CH- | CF <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> OH                 |  | 217°-219°                                                                          |           |
| 138 CH <sub>3</sub> CH=CH-                 | Cl              | CHO                                |  |                                                                                    |           |
| 139 CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH=CH- | Cl              | CH <sub>2</sub> OH                 |  | (sólido amorfo) <sup>e</sup>                                                       |           |
| 140 CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH=CH- | Cl              | CHO                                |  |                                                                                    |           |

Quadro 7 (continuação)

| <u>Ex.<br/>No.</u> | <u>R<sub>6</sub></u>                   | <u>R<sub>7</sub></u>            | <u>R<sub>8</sub></u> |    | <u>P.F. (°C)</u>             |
|--------------------|----------------------------------------|---------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| 140A               | <u>n</u> -propilo                      | CF <sub>3</sub>                 | CHO                  |    | (sólido amorfo) <sup>f</sup> |
| 140B               | <u>n</u> -propilo                      | CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> | CHO                  |    | (sólido amorfo) <sup>g</sup> |
| 140C               | <u>n</u> -propilo                      | CF <sub>3</sub>                 | CHO                  |  | (sólido amorfo) <sup>h</sup> |
| 140D               | <u>n</u> -butilo                       | Br                              | CHO                  |  | 169,5°-171°                  |
| 140E               | <u>n</u> -butilo                       | Br                              | CHO                  |  | (sólido amorfo) <sup>l</sup> |
| 140F               | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH=CH- | CF <sub>3</sub>                 | CHO                  |  | 134°-135,5°                  |

Quadro 7 (continuação)

| <u>Ex.<br/>No.</u> | <u>R<sub>6</sub></u> | <u>R<sub>7</sub></u>            | <u>R<sub>8</sub></u>                            |    | <u>P.F. (°C)</u>             |
|--------------------|----------------------|---------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| 140G               | <u>n</u> -propilo    | CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> | CHO                                             |    | (sólido amorfo) <sup>j</sup> |
| 140H               | <u>n</u> -butilo     | CF <sub>3</sub>                 | CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                 |    | (sólido amorfo) <sup>k</sup> |
| 140I               | <u>n</u> -butilo     | CF <sub>3</sub>                 | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |  | (sólido amorfo) <sup>l</sup> |
| 140J               | <u>n</u> -butilo     | CF <sub>3</sub>                 | CONH <sub>2</sub>                               |  | 224,5°-225,5°                |
| 140K               | <u>n</u> -butilo     | I                               | CHO                                             |  | (sólido amorfo) <sup>m</sup> |
| 140L               | <u>n</u> -butilo     | Cl                              | CHO                                             |  | 184,5°-187,5°                |

- a RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.76 (largo s, 1H)  
9.67 (s, 1H); 7.93 (s, 1H); 7.71 (d, 1H); 7.55  
(t, 1H); 7.43 (t, 1H); 7.30 (m, 3H); 7.06 (d,  
2H); 5.63 (s, 2H); 2.67 (t, 2H); 2.57 (sint.,  
2H); 2.27 (sext., 2H); 0.81 (t, 3H).
- b RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.87 (s, 1H),  
7.67-7.47 (m, 4H), 7.01 (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, 4H), 5.63 (s,  
2H), 2.66 (t, 2H), 1.53 (quint., 2H), 1.25  
(sext., 2H), 0.78 (t, 3H).
- c RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.75 (largo s, 1H); 8,10  
(largo quart., 1H); 7.72 (d, 1H); 7.57 (t,  
1H); 7.45 (t, 1H); 7.32 (m, 3H); 7.10 (d, 2H);  
5.51 (s, 2H); 2.75 (d, 3H); 2.58 (t, 2H); 1.52  
(quint., 2H); 1.27 (sext., 2H); 0.81 (t, 3H).
- d RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.77 (largo s, 1H);  
7.73 (d, 1H); 7.57 (t, 1H); 7.45 (t, 1H); 7.33  
(m, 3H); 7.09 (d, 2H); 5.20 (br s, 2H); 2.83  
(s, 3H); 2.73 (t, 2H); 2.66 (s, 3H); 1.63  
(quint., 2H); 1.36 (sext., 2H); 0.89 (t, 3H).
- e RMN (200 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): δ 7.51-7.71 (m, 4H);  
6.94-7.23 (m, 4H); 6.53-6.76 (m, 1H); 6.32 (d,  
1H, J= 7Hz); 5.34 (s, 2H); 4.34 (s, 2H);  
2.10-2.30 (m, 2H); 0.98 (t, 3H, J= 7Hz).
- f RMN (200 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): δ 12.79 (br s, 1H),  
9.95 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.45  
(t, 1H), 7.35 (m, 3H), 7.12 (d, 2H), 5.72 (s,  
2H), 2.72 (t, 2H), 1.64 (sext., 2H), 0.88 (t,  
3H).
- g RMN (200 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): δ 12.79 (largo s, 1H)  
9.93 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.57 (t, 2H), 7.45  
(t, 2H), 7.33 (m, 3H), 7.08 (d, 2H), 5.70 (s,  
2H), 2.73 (t, 2H), 1.63 (sext., 2H), 0.86 (t,  
3H).

- h RMN (200 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>):  $\delta$  9.90 (s, 1H),  
7.72-7.50 (m, 4H), 7.04 (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, 4H), 5.84 (s,  
2H), 2.66 (t, 2H), 1.59 (sext., 2H), 0.84 (t,  
3).
- i RMN (200 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>):  $\delta$  9.57 (s, 1H),  
7.69-7.47 (m, 4H), 7.01 (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, 4H), 5.56 (s,  
2H), 2.59 (t, 2H), 1.50 (quint., 2H), 1.24  
(sext., 2H), 0.78 (t, 3H).
- j RMN (200 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>):  $\delta$  9.92 (s, 1H),  
7.73-7.52 (m, 4H), 7.05 (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, 4H), 5.67 (s,  
2H), 2.68 (t, 2H), 1.57 (sext., 2H), 0.84 (t,  
3H).
- k RMN (200 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>):  $\delta$  16.35 (largo s, 1H),  
7.73-7.51 (m, 4H), 7.03 (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, 4H), 5.57 (s,  
2H), 3.78 (s, 3H), 2.67 (t, 2H), 1.56 (quint.,  
2H), 1.28 (sext., 2H), 0.83 (t, 3H).
- l RMN (200 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>):  $\delta$  7.73-7.50 (m, 4H),  
7.03 (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, 4H), 5.57 (s, 2H), 4.24 (quart.,  
2H), 2.66 (t, 2H), 1.56 (quint., 2H), 1.28  
(sext., 2H), 1.19 (t, 3H), 0.82 (t, 3H).
- m RMN (200 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>):  $\delta$  16.25 (largo s, 1H),  
9.47 (s, 1H), 7.71-7.49 (m, 4H), 7.03 (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>,  
4H), 5.58 (s, 2H), 2.61 (t, 2H), 1.51 (quint.,  
2H), 1.25 (sext., 2H), 0.81 (t, 3H).

Exemplo 141

Parte A: Preparação de 1-/(2'-aminobifenil-4-il)-metil7-  
-2-butil-4-cloro-5-metoximetil-imidazol

---

Uma solução de 4,40 g de 1-/(2'-nitrobifenil-4-il)-metil7-2-butil-4-cloro-5-metoximetilimidazol, 2,10 g de ferro em pó, 4,25 ml de ácido acético glacial e 200 ml de metanol foi submetido a refluxo durante 5 horas. Após arrefecimento, o dissolvente foi eliminado sob vazio, e o resíduo dissolvido em acetato de etilo. O precipitado formado por sais de ferro foi retirado por filtração em celite <sup>R</sup> e a solução resultante foi lavada com água e a solução saturada com cloreto de sódio, seca com sulfato de sódio anidro, concentrada. A cromatografia de coluna sobre gel de sílica (eluição com acetato de etilo/benzeno a 10-30%) forneceu 2,95 g de 1-/(2'-aminobifenil-4-il)-metil7-2-butil-4-cloro-5-metoximetilimidazol; RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,43 (d, 2H); 7,19-7,04 (m, 4H); 6,80 (m, 2H); 5,19 (s, 2H); 4,33 (s, 2H); 3,70 (largo s, 1H); 3,28 (s, 3H); 2,59 (t, 2H); 1,67 (quint., 2H); 1,34 (sext., 2H); 0,87 (t, 3H).

Parte B: Preparação de 1-/(2'-trifluorometano-sulfonamido-bifenil-4-il)-metil7-2-butil-4-cloro-5-metoximetil-imidazol

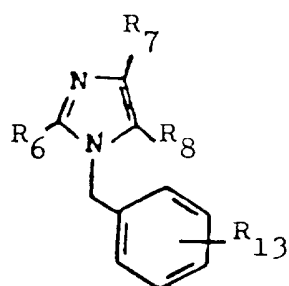
---

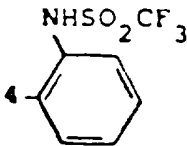
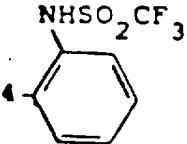
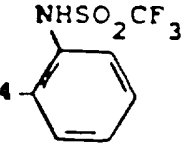
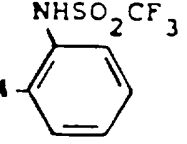
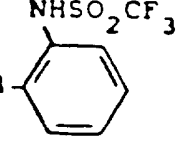
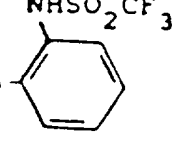
A uma solução de 2,95 g de 1-/(2'-aminobifenil-4-il)-metil7-2-butil-4-cloro-5-metoximetilimidazol e 1,07 ml de trietilamina em 30 ml de cloreto de metileno à temperatura de -78°C adicionou-se 2,59 ml de anidrido trifluorometa-

no-sulfônico, gota a gota, com uma velocidade tal que a temperatura de reacção permanecesse abaixo de  $-50^{\circ}\text{C}$ . A seguir à adição, a mistura reaccional foi deixada a retomar lentamente a temperatura de  $25^{\circ}\text{C}$ . Neste ponto a mistura foi vertida sobre ácido acético aquoso diluído. A suspensão resultante foi agitada vigorosamente durante vários minutos e, em seguida, extraída com cloreto de metileno. As fases orgânicas reunidas, foram lavadas com água e solução concentrada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas. A cromatografia de coluna sobre gel de sílica, com acetato de etilo a 20-50%/benzeno forneceu 0,80 g de 1-[2'-(2'-trifluorometanosulfonamidobifenil-4-il)-metil]-2-butyl-4-cloro-5-metoximetilimidazol, P.f.  $148^{\circ}-150^{\circ}$ ; RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7,60 (d, 1H); 7,44-7,27 (m, 5H); 7,07 (d, 2H); 5,20 (s, 2H); 4,29 (s, 2H); 3,27 (s, 3H); 2,57 (t, 2H); 1,65 (quint., 2H); 1,35 (sext., 2H); 0,88 (t, 3H).

Os exemplos de 142 a 147 poderão ser preparados pelos processos descritos no exemplo 141, utilizando-se compostos iniciais apropriados

Quadro 8



| <u>Ex.</u><br><u>No.</u> | <u>R<sub>6</sub></u>                                                               | <u>R<sub>7</sub></u> | <u>R<sub>8</sub></u>                                                                                                 | <u>P.F. (°C)</u> |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 142                      | <u>n</u> -butilo                                                                   | H                    | CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>   |                  |
| 143                      | <u>n</u> -hexilo                                                                   | Cl                   | CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>  |                  |
| 144                      | <u>n</u> -butilo                                                                   | Cl                   | CH <sub>2</sub> OH               | 171°-172°        |
| 145                      | FCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                 | Cl                   | CH <sub>2</sub> OH               |                  |
| 146                      | HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - | Cl                   | CH <sub>2</sub> OH               |                  |
| 147                      | CH <sub>3</sub> O <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                  | Cl                   | CH <sub>2</sub> OH               |                  |

Exemplo 148

Parte A: Preparação do cloridrato 2-butil-1- $\text{--}$ (2'-carbometoxibifenil-4-il)-metil7-4-cloro-5-(clorometil)-  
imidazol

---

Preparou-se o cloridrato 2-butil-1- $\text{--}$ (2'-carbometoxibifenil-4-il)-metil7-4-cloro-5-(clorometil-imidazol a partir de 2-butil-1- $\text{--}$ (2'-carbometoxibifenil-4-il)-metil7-4-cloro-5-(hidroximetil)-imidazol utilizando-se o processo do exemplo 1, Parte B. P.f. 156,0<sup>o</sup>-161,0<sup>o</sup>C RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,90 (d, 1H, 7Hz); 7,56 (t, 1H, J=7Hz); 7,45 (t, 1H, J=7Hz); 7,43-7,26 (m, 3H); 7,12 (d, 2H, J=8Hz); 5,47 (s, 2H); 4,48 (s, 2H); 3,70 (s, 3H); 3,14 (t, 2H, J=7Hz); 1,80 (t de t, 2H, J=7,7Hz); 1,44 (t de q, 2H, J=7,7Hz); 0,92 (t, 3H, J=7Hz). Análise Calculada para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.HCl; C, 59,05; H, 5,39; N, 5,99. Determ. C, 58,80; H, 5,48; N, 5,69.

Massa Calculada para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 430,1215 Determ. 430,1215.

Parte B: Preparação de 5-azidometil-2-n-butil-1- $\text{--}$ (2'-carbometoxibifenil-4-il)-metil7-4-cloroimidazol

---

Misturou-se e agitou-se durante a noite o cloridrato de 2-butil-1- $\text{--}$ (2'-carbometoxibifenil-4-il)-metil7-4-cloro-5-clorometil)-imidazol (3,31 g, 7,67 mmoles, 1 eq), azeto de sódio (1,50 g, 23,0 mmoles, 3 eq) e 100 ml de DMSO. Em seguida adicionaram-se 500 ml de água e extraiu-se a fase aquosa com 3 x 300 ml de acetato de etilo. As fases orgâni-

cas foram secas com sulfato de magnésio, concentradas para fornecer 3,48 g de um produto sob a forma de um óleo.

RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,85 (d, 1H, J=7Hz); 7,54 (t, 1H, J=7Hz); 7,40 (t, 1H, J= 7Hz); 7,28 (d, 2H, J=8Hz); 7,00 (d, 2H, J=8Hz); 5,20 (s, 2H); 4,23 (s, 2H); 3,67 (s, 3H); 2,63 (t, 2H, J= 7Hz); 1,73 (t de t, 2H, J= 7,7Hz); 1,39 (t de q, 2H, J= 7,7 Hz); 0,91 (t, 3H, J= 7Hz). Massa Calculada para  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_2$  : 438,1697. Deter.: 438,1669.

Parte C: Preparação de 5-Aminometil-2-butil-1- $\text{-(2'-carbomethoxibifenil-4-il)-metil-7-4-cloroimidazol}$

Realizou-se a hidrogenação de 5-azilometil-2-butil-1- $\text{-(2'-carbomethoxibifenil-4-il)-metil-7-4-cloroimidazol}$  (3,48 g) à pressão de 1 átomo em 100 ml de metanol, sobre 0,5 g de paládio sobre carvão a 10%. Após 1 hora, a mistura foi filtrada através de celite <sup>R</sup> e o dissolvente eliminado sob vazio para fornecer 2,80 g dum produto sob a forma de um óleo. RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,84 (d, 1H, J= 7Hz); 7,52 (t, 1H, J= 7Hz); 7,40 ( t, 1H, J= 7Hz); 7,30 (d, 1H, J= 7Hz); 7,26 (d, 2H, J= 8Hz); 7,02 (d, 2H, J= 8Hz); 5,27 (s, 2H); 3,74 (s, 2H); 3,65 (s, 3H); 2,60 (t, 2H, J= 7Hz); 1,67 (t de t, 2H, J= 7,7Hz); 1,36 (t, de q, 2H, J= 7,7Hz); 0,86 (t, 3H, J= 7Hz). Análise Calculada para  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_2 \cdot (\text{DMSO})_{0,5}$ : C, 63,91; H, 6,48; N, 9,32.

Deter.: C, 63,78; H, 6,30; N, 9,14.

Parte D: Preparação de 5-aminometil-2-butil-1- $\text{-(2'-carboxibifenil-4-il)-metil-7-4-cloroimidazol}$

Mistutou-se e submeteu-se a refluxo durante

a noite sob atmosfera de azoto, 5-aminometil-2-butil-1-  
 -/-(2'-carbometoxibifenil-4-il)-metil7-4-cloroimidazol  
 (1,64 g, 3,98 mmoles, 1 eq), hidróxido de potássio em me-  
 tanol 0,5N (11,96 ml, 5,98 mmoles, 1,5 eq), 1,0 ml de  
 água e 20 ml de metanol. A solução em seguida foi levada  
 à neutralidade com ácido clorídrico 1N e os dissolventes  
 eliminados sob vazio. O resíduo foi retomado com dimetil-  
 formamida e os sais filtrados. A dimetilformamida foi elimi-  
 nada sob vazio e forneceu 1,76 g de um produto vítreo.

RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,50 (d, 1H, J=7Hz); 7,40-7,18  
 (m, 5H); 6,92 (d, 2H, J= 8Hz); 6,50 (largo m, 3H); 5,26  
 (s, 2H); 3,60 (s, 2H); 2,55 (t, 2H, J= 7Hz); 1,51 (t, de  
 t, 2H, J= 7,7Hz); 1,27 (t de q, 2H, J= 7,7Hz); 0,81 (t,  
 3H, J= 7Hz).

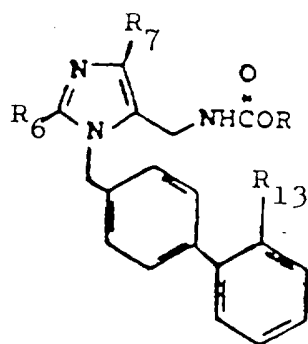
Parte E : Preparação de 2-Butil-2-/(2'-carboxibifenil-4-  
 -il)-metil7-4-cloro-5-eoxi-carbonilaminometil)-  
-imidazol

Preparou-se 2-butil-1-/(2'-carboxibifenil-  
 -4-il)-metil7-4-cloro-5-(etoxicarbonilaminometil)-imidazol a  
 partir de 5-aminometil-2-n-butil-1-/(2'-carboxibifenil-4-il)-  
 -metil7-4-imidazol utilizando-se cloroformato de etilo e o pro-  
 cesso de Schotten Baumann, descrito no exemplo 209, Parte B:  
 P.f. 144,0°-147,0°C. RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,74 (s, 1H);  
 7,73 (d, 1H, J= 7Hz); 7,63-7,27 (m, 5H); 7,03 (d, 2H, J=  
 = 10Hz); 5,27 (s, 2H); 4,60 (largo d, 2H, J= 7Hz); 3,90  
 (q, 2H, J= 7Hz); 3,34 (s, 2H); 2,47 (t, 2H, J= 7Hz); 1,48  
 (t de t, 2H, J= 7,7Hz); 1,24 (t de q, 2H, J= 7,7Hz); 1,06

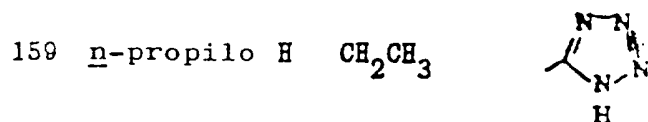
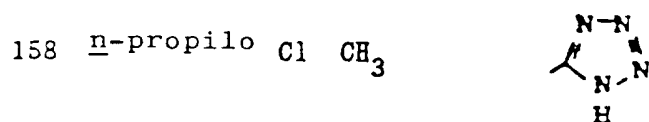
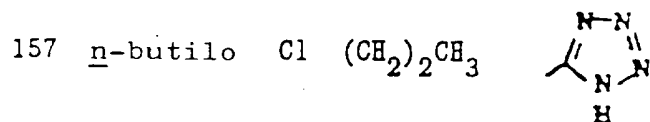
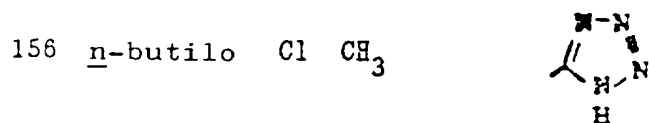
(t, 3H, J= 7Hz); 0,78 (t, 3H, J= 7Hz). Análise Calculada para  $C_{25}H_{28}ClN_3O_4 \cdot (H_2O)_{0,33}$ : C, 63,17; H, 6,06; N, 8,83. Encontrado: C, 63,30; H, 6,35; N, 8,44.

Os exemplos de 149 a 159, que constam do Quadro 9, foram preparados ou podem ser preparados utilizando-se o cloroformato apropriado pelo processo descrito no exemplo 148, Partes D e E (esta ordem pode ser alterada por um técnico), isto é, partindo do éster de amina da parte C que se faz reagir com um cloroformato sob condições do tipo Schotten-Baumann seguida de hidrólise do éster, se necessário.

Quadro 9



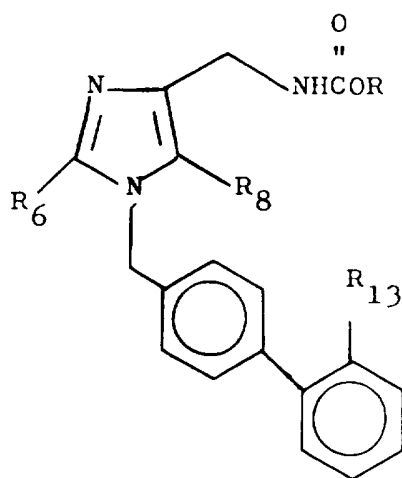
| Ex.<br>No. | <u>R<sub>6</sub></u> | <u>R<sub>7</sub></u> | <u>R</u>                                                        | <u>R<sub>13</sub></u> | P.F. (°C)     |
|------------|----------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------|
| 149        | <u>n</u> -butilo     | Cl                   | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                   | CO <sub>2</sub> H     | 198,0°-200,0° |
| 150        | <u>n</u> -butilo     | Cl                   | CH <sub>3</sub>                                                 | CO <sub>2</sub> H     | 151,0°-155,0° |
| 151        | <u>n</u> -butilo     | Cl                   | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                 | CO <sub>2</sub> H     | 115,5°-117,0° |
| 152        | <u>n</u> -butilo     | Cl                   | CH <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | CO <sub>2</sub> H     | 135,5°-138,0° |
| 153        | <u>n</u> -butilo     | Cl                   | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CO <sub>2</sub> H     | 123,0°-125,0° |
| 154        | <u>n</u> -butilo     | Cl                   | I-adamantilo                                                    | CO <sub>2</sub> H     | 170,0°-172,0° |
| 155        | <u>n</u> -propilo    | Cl                   | CH <sub>3</sub>                                                 | CO <sub>2</sub> H     |               |



4

Exemplos 160-164 no Quadro 10 foram preparados ou podem ser preparados a partir de 2-n-butil-1-/(2'-carbometoxifenil-4-il)metil-7-5-cloro-4-(hidroximetil)-imidazol utilizando o processo do Exemplo 148.

Quadro 10



| Ex.<br>No. | <u>R<sub>6</sub></u> | <u>R<sub>8</sub></u> | <u>R</u>                                                        | <u>R<sub>13</sub></u> | <u>P.F. (°C)</u> |
|------------|----------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------|
| 160        | <u>n</u> -butilo     | Cl                   | CH <sub>3</sub>                                                 | COOH                  | 200°-205°        |
| 161        | <u>n</u> -butilo     | Cl                   | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                 | COOH                  |                  |
| 162        | <u>n</u> -butilo     | Cl                   | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                 | COOH                  | 166,5°-169,5°    |
| 163        | <u>n</u> -butilo     | Cl                   | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | COOH                  |                  |
| 164        | <u>n</u> -butilo     | Cl                   | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                               | COOH                  |                  |

Exemplo 165

Parte A: Preparação de 2-n-butil-1- $\text{--}$ (2'-carbometoxibifenil-4-il)-metil7-4-cloro-5-(1-naftilaminocarbonilaminometil)-imidazol

Misturaram-se 5-aminometil-2-butil-1- $\text{--}$ (2'-carbometoxibifenil-4-il)-metil7-4-cloroimidazol (1,00 g, 2,4 mmoles, 1 eq) e isocianato de 1-naftilo (0,35 ml, 2,4 mmoles, 1 eq) e agitaram-se em clorofórmio à temperatura ambiente durante três dias. O dissolvente foi eliminado sob vácuo e o resíduo purificado por cromatografia rápida em gel de sílica com hexano/acetato de etilo a 1:1 para fornecer 770 mg de um produto branco vítreo. RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,83 (d, 3H, J= 6Hz); 7,67 (d, 1H, J= 6Hz); 7,56-7,18 (m, 9H); 6,97 (d, 2H, J= 7Hz); 6,74 (s, 1H); 5,27 (s, 2H); 4,74 (s, 1H); 4,39 (d, 2H, J= 7Hz); 3,58 (s, 3H); 2,60 (t, 2H, J= 7Hz); 1,43-1,21 (m, 4H); 0,85 (t, 3H, J= 7Hz).

Parte B: Preparação de 2-n-butil-1- $\text{--}$ (2'-carboxibifenil-4-il)-metil7-4-cloro-5-(1-naftilaminocarbonilaminometil)-imidazol

O composto em título foi preparado a partir de 2-n-butil-1- $\text{--}$ (2'-carbometoxibifenil-4-il)-metil7-4-cloro-5-(1-naftilaminocarbonilaminometil)-imidazol pelo processo de hidrólise descrito no Exemplo 148, Parte D. A reação forneceu 380 mg de um sólido branco cristalino: P.f. 169°-175°C.

RMN (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,45 (s, 1H); 8,05-7,03 (m, 15H); 6,97 (s, 1H); 5,34 (s, 2H); 4,30 (d, 2H, J= 5Hz); 2,52 (t, 2H, J= 7Hz); 1,48 (t de t, 2H, J= 7,7Hz); 1,21 (t de q,

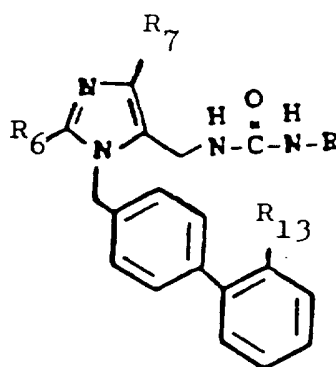
4.

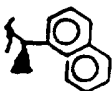
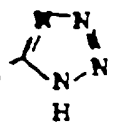
2H, J= 7Hz); 1,48 (t de t, 2H, J= 7,7Hz); 1,21 (t de q, 2H, J= 7,7Hz); 0,85 (t, 3H, J= 7Hz). Análise Calculada para  $C_{33}H_{31}ClN_4O_3 \cdot (H_2O)_{0,5}$ : C, 68,77; H, 5,60; N, 9,70. Deter.: C, 68,88; H, 5,67; N, 9,70.

Os exemplos de 166 a 172 no Quadro 11 foram preparados ou deverão ser preparados, utilizando-se o isocianato apropriado pelo processo descrito no exemplo 165.

Quadro 11

4.



| <u>Ex.</u><br><u>No.</u> | <u>R<sub>6</sub></u> | <u>R<sub>7</sub></u> | <u>R<sub>8</sub></u>                                                                              | <u>R<sub>13</sub></u> | <u>P.F. (°C)</u> |
|--------------------------|----------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------|
| 166                      | <u>n</u> -butilo     | Cl                   | CH <sub>3</sub>                                                                                   | CO <sub>2</sub> H     | 187°-193°        |
| 167                      | <u>n</u> -butilo     | Cl                   | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                                                   | CO <sub>2</sub> H     |                  |
| 168                      | <u>n</u> -butilo     | Cl                   | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                                   | CO H                  |                  |
| 169                      | <u>n</u> -butilo     | Cl                   | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                   | CO <sub>2</sub> H     |                  |
| 170                      | <u>n</u> -butilo     | Cl                   | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                                                 | CO H                  |                  |
| 171                      | <u>n</u> -butilo     | Cl                   |                | CO <sub>2</sub> H     | 163°-166°        |
| 172                      | <u>n</u> -butilo     | Cl                   | 1-adamantilo  |                       |                  |

Exemplo 173

Preparação de 2-n-butil-4-cloro-5-metoximetil-1-/(2'-((tetra-  
zol-5-il)-aminocarbonil)-bifenil-4-il)-metil7-imidazol

Primeiramente, converteu-se 1,0 g de 2-n-butil-  
-1-/(2'-carboxifenil-4-il)-metil7-4-cloro-5-(metoximetil)-  
-imidazol no cloreto de ácido correspondente e em seguida aco-  
plou-se com 5-aminotetrazol mediante a aplicação do processo  
descrito no Exemplo 78, Parte C, para se obterem 0,87 g de  
um produto amarelo vítreo. A cromatografia rápida em gel de  
sílica eluindo com acetato de etilo a 100% forneceu 77,1 mg  
de um sólido branco: P.f. 169°-173°C. RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  
DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,0 (largo s, 1H); 7,73-7,30 (m, 6H); 7,00  
(d, 2H, J= 7Hz); 5,18 (s, 2H); 4,23 (s, 2H); 2,55 (t, 2H,  
J= 7Hz); 1,63 (t de t, 2H, J= 7,7Hz); 1,31 (t de q, 2H,  
J= 7,7Hz); 0,84 (t, 3H, J= 7Hz).

Análise Calculada para C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>·(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>: C, 55,87;  
F, 5,86. Deter.: C, 56,01; H, 6,01.

Exemplo 174

Parte A: Preparação de 2-n-butil-4-cloro-1-/(2'-(hidroxi-  
metil)-bifenil-4-il)-metil7-5-(metoximetil)-imi-  
dazol

Dissolveram-se em 50 ml de tetra-hidrofurano  
5,62 g (13 mmoles, 1 eq) de 2-n-butil-1-/(2'-carbometoxibi-  
fenil-4-il)-metil7-4-cloro-5-(metoximetil)-imidazol (5,62 g,  
13 mmoles, 1 eq) e adicionou-se lentamente uma solução de hi-  
dreto de alumínio e lítio 1M em tetra-hidrofurano (39,5 ml  
39 mmoles, 3 eq). A mistura resultante foi submetida a refluxo

durante 2 horas sob atmosfera de azoto e processada de acordo com o processo de Fieser e Fieser, V. 1, p. 584 (Processo de Steinhardt) para fornecer 5,68 g de um óleo amarelo claro que cristalizou lentamente. RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,57 (largo d, 1H,  $J = 7\text{Hz}$ ); 7,47-7,20 (m, 5H); 7,03 (d, 2H,  $J = 9\text{Hz}$ ); 5,18 (s, 2H); 4,58 (s, 2H); 4,32 (s, 2H); 3,28 (s, 3H); 2,60 (t, 2H,  $J = 7\text{Hz}$ ); 1,67 (t de t, 2H,  $J = 7,7\text{Hz}$ ); 1,35 (t de q, 2H,  $J = 7,7\text{Hz}$ ); 0,86 (t, 3H,  $J = 7\text{Hz}$ ). Análise Calculada para  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_2$ : C, 69,25; H, 6,82; Cl, 8,89. Determ.: C, 69,42; H, 6,87; Cl, 8,65.

Parte B: Preparação de 2-n-butil-4-cloro-1- $\text{--}$ (2'-(cianometil)-bifenil-4-il)-metil-5-(metoximetil)-imidazol

---

Converteram-se 4,68 g de 2-n-butil-4-cloro-1- $\text{--}$ (2-(hidroximetil)-bifenil-4-il)-metil-5-(metoximetil)-imidazol no composto cianometílico em título, pelo processo descrito no exemplo 1, Parte B. A transformação forneceu 5,20 g de um óleo castanho que se faz reagir sem outra purificação. RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,54 (m, 1H); 7,40 (m, 2H); 7,28 (m, 3H); 7,08 (d, 2H,  $J = 10\text{Hz}$ ); 5,23 (s, 2H); 4,33 (s, 2H); 3,63 (s, 2H); 3,30 (s, 3H); 2,60 (t, 2H,  $J = 7\text{Hz}$ ); 1,70 (t de t, 2H,  $J = 7,7\text{Hz}$ ); 1,37 (t de q, 2H,  $J = 7,7\text{Hz}$ ); 0,90 (t, 3H,  $J = 7\text{Hz}$ ). Massa Calculada para  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}$ : 407,1764. Deter: 407,1778.

Parte C: Preparação de 2-n-butil-4-cloro-5-metoxi-metil-1- $\text{--}$ (2'-((tetrazol-5-il)-metil)-bifenil-4-il)-metil-7-imidazol

---

Convertem-se 5,20 g de 2-n-butil-4-cloro-1-

1-(2'-(cianometil)-bifenil-4-il)-metil7-5-(metoximetil)-imidazol no composto tetrazol em título durante dois dias utilizando-se o processo do Exemplo 90, Parte C. A reação e a cromatografia rápida em gel de sílica, com eluição por meio de um sistema de dissolventes gradiente de hexano/acetato de etilo a 1:1 para acetato de etilo/isopropanol a 1:1 forneceu 3,13 g de um sólido amarelo claro; P.f.

149,0°-152,5°C. RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,37-7,15 (m, 6H); 6,96 (d, 2H, J= 9Hz); 5,18 (s, 2H); 4,30 (s, 2H); 4,24 (s, 2H); 3,27 (s, 3H); 2,57 (t, 2H, J= 7Hz); 1,56 (t de t, 2H, J= 7,7Hz); 1,28 (t de q, 2H, J=7,7Hz); 0,77 (t, 3H, J= 7Hz). Análise Calculada para C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>6</sub>O: C, 63,97; H, 6,03; Cl, 7,86. Determ: C, 63,79; H, 6,04; Cl, 7,70.

#### Exemplo 175

Preparação do sal de diciclo-hexilamina de 2-n-butil-1-1-(2'-(carboximetil)-bifenil-4-il)-metil-4-cloro-5-(hidroximetil)-

Misturaram-se e submeteram-se a refluxo durante 6 horas 2,60 g de 2-n-butil-4-cloro-1-1-(2'-cianometil)-bifenil-4-il)-metil7-5-(metoximetil)-imidazol e uma mistura a 1:1 de ácido clorídrico aquoso concentrado e 50 ml de ácido acético glacial. Os dissolventes foram eliminados sob vazio e adicionou-se ao resíduo 200 ml de água. O pH foi ajustado para 3 com hidróxido de amônio concentrado e extraiu-se esta mistura aquosa com 3 x 200 ml de acetato de etilo. As fases orgânicas foram reunidas, secas com sulfato de magnésio e o dissolvente eliminado sob vazio para fornecer um óleo. A subsequente cromatografia rápida eluindo com acetato de etilo/he-

4.

hano 2 60:40 para isopropanol a 100 % forneceu 1,7 g de um produto sólido vítreo. O produto foi dissolvido em acetona e adicionado com 1 eq. de diciclo-hexilamina. Redissolveu-se com mais acetona (total de 75 ml) um precipitado gomoso formado e aqueceu-se. Após arrefecimento obteve-se um precipitado sólido. (291 mg): P.f. 135,0°-137,0°C. RMN mostrou faltar -OCH<sub>3</sub>. RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,43-7,13 (m, 6H); 6,95 (d, 2H, J= 8Hz); 5,20 (s, 2H) 4,46 (s, 2H); 3,45 (s, 2H); 2,76 (m, 2H); 2,60 (t, 2H, J= 7Hz); 2,00-1,03 (m, 24H); 0,87 (t, 3H, J= 7Hz). Massa Calculada para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 412,1554. Determ: 412,1544.

#### Exemplo 176

Parte A: Preparação de 2-n-butil-4-cloro-1-/(2'-hidrazido)-bifenil-4-il)-metil7-5-metoximetil)-imidazol

---

Misturaram-se e submeteram-se a refluxo durante três dias 2-n-butil-1-/(2'-carbometoxibifenil-4-il)-metil7-4-cloro-5-(metoximetil)-imidazol (2,00 g, 4,7 mmoles, 1 eq), hidrazina (1,5 ml, 46,8 mmoles), 10eq) e 30 ml de metanol após o que se adicionou mais 1,5 ml de hidrazina e se continuou o refluxo por mais 1 dia. Mais uma vez, adicionou-se 1,5 ml de hidrazina e submeteu-se a reacção de refluxo por mais um dia. A mistura reaccional foi processada primeiro por eliminação da hidrazina e do metanol sob vazio seguindo-se a ressuspensão do resíduo em 200 ml de acetato de etilo e lavagem com 3 x 100 ml de água. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e o dissolvente eliminado sob vazio

4.

para fornecer 1,37 g de um produto branco vítreo. RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  7,67-7,31 (m, 4H); 7,40 (d, 2H,  $J=9\text{Hz}$ ); 7,03 (d, 2H,  $J=9\text{Hz}$ ); 7,56 (largo s, 1H); 5,17 (s, 2H); 4,27 (s, 2H); 3,25 (s, 3H); 2,57 (t, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1,70 (t de t, 2H,  $J=7,7\text{Hz}$ ); 1,34 (t de q, 2H,  $J=7,7\text{Hz}$ ); 0,86 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ). Análise Calculada para  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_2$ : C, 64,70; H, 6,37; N, 13,12. Determ: C, 64,47; H, 6,35; N, 12,85.

Parte B: Preparação de 2-n-butil-4-cloro-5-metoximetil-1-  
-/(2-(trifluorometilsulfonil-hidrazido)-bifenil7-  
-imidazol

Uma solução de anidrido trifílico (0,42 ml, 2,5 mmoles, 1,5 eq) em 2 ml de cloreto de metileno foi lançada lentamente numa solução agitada à temperatura de  $78^\circ\text{C}$  de 2-n-butil-4-cloro-1-/(2'-(hidrazido)-bifenil-4-il)-  
-metil7-5-(metoximetil)-imidazol (0,71 g, 1,7 mmole, 1,0 eq) e trimetilamina (0,35 ml, 2,5 mmoles, 1,5 eq) em 5 ml de cloreto de metileno. A solução foi agitada à temperatura de  $-78^\circ\text{C}$  durante 1 hora e em seguida deixada retomar a temperatura ambiente. Após 2 horas, à temperatura ambiente, adicionaram-se 100 ml de água, ajustou-se o pH para 5 e extraiu-se a fase aquosa com 2 x 100 ml de acetato de etilo. As fases orgânicas foram secas com sulfato de magnésio, o dissolvente eliminado sob vácuo e o resíduo submetido a cromatografia rápida em gel de sílica, iniciando-se a eluição com hexano/acetato de etilo a 1:1 e acabando-se com o acetato de etilo a 100% para se obter 380 mg de um composto amarelo cla-

vítreo. RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,82-7,15 (m, 8H); 6,94 (d, 2H,  $J = 8\text{Hz}$ ); 5,13 (s, 2H); 4,25 (s, 2H); 3,17 (s, 3H); 2,53 (t, 2H,  $J = 7\text{Hz}$ ), 1,69 (t de t, 2H,  $J = 7,7\text{Hz}$ ); 1,27 (t de q, 2H,  $J = 7,7\text{Hz}$ ); 0,81 (t, 3H,  $J = 7\text{Hz}$ ). Espectro de Massa de Bombardeamento Atômico Rápido; Massa Calculada para  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ : 559,15. Determ.: 559,12.

### Exemplo 177

#### Parte A: Preparação de 4'-metilbifenil-2-carboxaldeído

Dissolveram-se 20,00 g (88 mmoles, 1 eq) de 4'-metilbifenil-2-carboxilato de metilo em 250 ml de tolueno anidro e arrefeceu-se para  $-78^\circ\text{C}$ . Adicionaram-se, gota a gota, hidreto de diisobutil-alumínio (1,0 M em tolueno, 220,0 ml, 220 mmoles, 2,2 eq) durante 25 minutos, mantendo-se a temperatura abaixo de  $-70^\circ\text{C}$ . Quando se terminou a adição, a mistura foi agitada à temperatura de  $-78^\circ\text{C}$  durante 15 minutos e adicionada cuidadosamente com 10 ml de metanol. Quando a libertação de gás se completou a mistura foi vertida numa solução de sal de Rochelle (100 ml de solução saturada, mais 600 ml de água). A mistura foi agitada até à obtenção de uma solução extraível. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com 2 x 200 ml de éter. As fases orgânicas reuniram-se, secaram-se com sulfato de magnésio e eliminou-se o dissolvente sob vazio para se obterem 16,7 g de um óleo amarelo claro. RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,56-7,16 (m, 8H); 4,59 (s, 2H); 2,40 (s, 3H); 1,74 (s, 1H). Este óleo (16,7 g, 84 mmoles, 1 eq), foi subsequentemente oxidado por dissolução em 100 ml de cloreto de metileno e agitação em

4.

dióxido de manganésio (7,34 g, 84 mmoles, 1 eq). Após agitação durante um dia, à temperatura ambiente, adicionaram-se mais 14,68 g de dióxido de manganésio (168 mmoles, 2 eq). No dia seguinte, adicionaram-se mais 14,68 g de dióxido de manganésio e após mais um dia de agitação a reacção foi filtrada através de celite <sup>(R)</sup> e o filtrado evaporado até à obtenção de um óleo. Este óleo foi cromatografado em gel de sílica com hexano/acetato de etilo 9:1 para fornecer 13,4g de um óleo opaco amarelo claro. Também se pode realizar a oxidação descrita utilizando-se clorocromato de piridínio. RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  9,98 (s, 1H); 8,01 (d, 1H,  $J = 7\text{Hz}$ ); 7,64 (t, 1H,  $J = 7\text{Hz}$ ); 7,53-7,38 (m, 2H); 7,28-7,17 (m, 4H); 2,43 (s, 3H). Massa Calculada para  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}$ : 196,0888. Determ: 196,0881.

Parte B: Preparação de 4'-metil-2-nitroeteno-1-il)-bifenilo

---

4'-metilbifenilo-2-carboxaldeído (13,21 g; 67,3 mmoles, 1,0 eq), nitrometano (4,74 ml, 87,5 mmoles, 1,3 eq), acetato de amónio (2,07 g, 26,0 mmoles, 0,4 eq) e 30 ml de ácido acético glacial foram misturados e submetidos a refluxo durante dois dias, tempo durante o qual se adicionaram 4,74 ml de nitrometano e 2,07 g de acetato de amónio e se submeteu depois a reacção a refluxo durante mais 5 horas. A mistura reaccional foi vertida sobre 300 ml de água arrefecida com gelo e extraída com 300 ml de acetato de etilo. A fase de acetato de etilo foi lavada 3 x 200 ml de água e a fase orgânica seca com sulfato de magnésio, o

dissolvente eliminado sob vazio e o resíduo cromatografado em hexano/tolueno a 1:1 para fornecer 11,22 g de um óleo amarelo claro que cristalizou. O produto foi recristalizado com metilciclo-hexano para fornecer 8,47 g de cristais amarelos. P.f. 64,0°-65,0°C. RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,04 (d, 1H, J= 13Hz); 7,69 (d, 1H, J= 9Hz) 7,59-7,37 (m, 4H); 7,50 (d, 1H, J= 13 Hz); 7,27 (d, 2H, J= 7Hz); 7,19 (d, 2H, J= 7Hz); 2,41 (s, 3H). Análise Calculada para  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ : C, 75,30; H, 5,48; N, 5,85. Determ: C, 75,32; H, 5,56; N, 5,58.

Parte C: Preparação de 4'-metil-2-l-(1,2,3-triazol-4-il)-bifenilo

Misturaram-se e agitaram-se à temperatura ambiente durante quatro horas e meia, (6,58 g, 27,5 mmoles, 1 eq), de 4-metil-2-(2-nitroeteno-1-il)-bifenilo (6,58 g, 27,5 mmoles, 1 eq), azeto de sódio (5,40 g, 82,3 mmoles, 3 eq) e um mínimo de dimetilsulfóxido suficiente para dissolver a mistura. Adicionaram-se 500 ml de acetato de etilo e lavou-se a fase orgânica com 3 x 400 ml de água. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio, o dissolvente eliminado sob vazio, para fornecer 6,54 g de um produto sólido cor de laranja transparente. A cromatografia com hexano/acetato de etilo a 75:25 forneceu 2,87 g de um produto sólido amarelo transparente. RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,83 (m, 1H); 7,51-7,32 (m, 3H); 7,18 (d, 2H, J= 8Hz); 7,13 (d, 2H, J= 8Hz); 7,03 (s, 1H); 2,38 (s, 3H). Massa Calculada para  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3$ : 235,1110. Determ: 235,1111.

Parte D: Preparação de 4'-metil-2-(N-trifenil-metil)-1,2,3-  
-triazol-4-il)-bifenilo

---

Misturaram-se e agitaram-se à temperatura de 0°C 4'-metil-2-(1,2,3-triazol-4-il)-bifenilo (2,61 g, 11 mmol, 1,0 eq), trietilamina (1,69 ml, 12 mmol, 1 eq) brometo de trietilo (3,88 g, 12 mmol, 1 eq) e 30 ml de cloro de metileno, deixando-se em seguida retomar a temperatura ambiente. Após uma hora, adicionaram-se 200 ml de acetato de etilo, lavou-se a fase orgânica com 3 x 200 ml de água. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio, o solvente eliminado sob vácuo, para fornecer 5,15 g de um sólido alarelo. Este produto foi recristalizado com metilciclo-hexano para fornecer 3,26 g de cristais quase brancos. P.f. 181,0°-182,5°C. RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,18 (d, 1H, J = 7Hz); 7,50-7,16 (m, 12H); 7,05-6,89 (m, 10H); 6,47 (s, 1H); 2,54 (s, 3H): Análise Calculada para C<sub>34</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>: C, 85,50; H, 5,70; N, 8,80. Determ: C, 86,60; H, 5,80; N, 8,94.

Parte E: Preparação de 2-n-butil-4-cloro-5-hidroximetil-1-  
/(2'-(N-trifenilmetil)-1,2,3-triazol-4-il)-bife-  
nil-4-il)-metil-7-imidazol

---

Bromaram-se 3,14 g (6,75 mmol) de 4'-metil-2-(N-(trifenilmetil)-1,2,3-triazol-4-il)-bifenilo na posição benzílica pelo processo descrito no Exemplo 85, Parte B, utilizando-se peróxido de benzoílo em vez de AIBN como iniciador de radicais. A filtração da succinimida e a evaporação proporcionaram 4,45 g de um óleo impuro que foi utilizado tal e qual. RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ CH<sub>2</sub>Br, 4,41.

Este brometo (4,33 g, aproximadamente 7,8 mmoles, 1 eq) foi alquilado para 2-n-butil-4-cloro-5-(hidroximetil)imidazol pelo processo descrito no exemplo 1, Parte A. A cromatografia rápida em gel de sílica com hexano/acetato de etilo a 75:25, forneceu 0,67 g de um sólido amarelo que se recristalizou com tetracloreto de carbono, fornecendo 447 mg de cristais brancos. P.f. 173,0°-176,5°C. RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz),  $\delta$  8,03 (d, 1H, J= 9Hz); 7,51-7,14 (m, 14H); 6,98 (m, 6H); 6,86 (d, 2H, J= 9Hz); 6,63 (s, 1H); 5,15 (s, 2H); 4,33 (s, 2H); 2,53 (t, 2H, J= 7Hz); 1,15 (t de t, 2H, 7,7Hz); 1,32 (t de q, 2H, J= 7,7Hz); 0,87 (t, 3H, J= 7Hz). Massa Calculada para C<sub>42</sub>H<sub>38</sub>ClN<sub>5</sub>O: 663,2765. Determ: 663,2762.

Parte F: Preparação de 2-n-butil-4-cloro-5-hidroximetil-1-/2'-1,2,3-triazol-4-il)-bifenil-4-il)-metil7-imidazol

---

Misturaram-se e afitaram-se à temperatura ambiente 2-n-butil-4-cloro-5-hidroximetil-1-/2'-(N-trifenil metil)-triazol-4-il)-bifenil-4-il)-metil7-imidazol (408 mg, 0,6 mmole 1 eq), 5 ml de 1,4-dioxano, 1 ml de água, e ácido clorídrico 4,0 N em dioxano (0,46 ml, 1,8 mmole, 3 eq). Após duas horas adicionaram-se 200 ml de água e extraiu-se a fase aquosa com 3 x 200 ml de acetato de etilo. As fases orgânicas foram secas com sulfato de magnésio e o dissolvente evaporado sob vazio para fornecer 260 mg de um sólido quase branco transparente. A cromatografia rápida do produto em gel de sílica com acetato de etilo a 100% forneceu 140 mg de um sólido branco vítreo.

4.

RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,82 (m, 1H); 7,50-7,25 (m, 3H); 7,17 (d, 2H,  $J = 9\text{Hz}$ ); 6,98 (d, 2H,  $J = 9\text{Hz}$ ); 6,95 (s, 1H); 5,23 (s, 2H); 4,52 (s, 2H); 2,58 (t, 2H,  $J = 7\text{Hz}$ ); 1,63 (t de t, 2H,  $J = 7,7\text{Hz}$ ); 1,30 (t de q, 2H,  $J = 7,7\text{Hz}$ ); 0,82 (t, 3H,  $J = 7\text{Hz}$ ). Massa Calculada para  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}$ : 421,1669. Determ.: 421,1670.

### Exemplos 178 e 179

#### Parte A: Preparação de 3-(4-metilfenil)-3-oxo-2-(alil)-propanoato de etilo

Preparou-se 3-(4-metilfenil)-3-oxopropanoato de etilo, como descrito por W. Wierenga e H.I. Skulnick, J. Org. Chem., **44**, 1979, 310, (63,66 g, 309 mmoles, 1 eq), e adicionou-se uma solução de etóxido de sódio, preparação recente. (Na, 7,43 g, 323 mmoles, 1,05 eq: EtOH, 250 ml). O etanol foi eliminado sob vácuo e o resíduo dissolvido em 250 ml de dimetilformamida. Em seguida adicionaram-se 29,3 ml (338 mmoles, 1,1 eq) de brometo de alilo, seguido de 4,56 g de iodeto de sódio (304 mmoles, 1 eq) agitando-se esta mistura durante a noite à temperatura ambiente. Eliminou-se a dimetilformamida sob vácuo, adicionou-se 250 ml de água, e extraiu-se a fase aquosa com 3 x 200 ml de acetato de etilo. As fases orgânicas foram secas com sulfato de magnésio e o dissolvente eliminado sob vácuo, para fornecer 74,21 g, de um óleo âmbar. RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,81 (d, 2H,  $J = 10\text{Hz}$ ); 7,30 (d, 2H,  $J = 10\text{Hz}$ ); 5,96-5,72 (m, 1H); 5,21-5,00 (m, 2H); 4,41 (t, 1H,  $J = 7\text{Hz}$ ); 4,16 (q, 2H,  $J = 7\text{Hz}$ ); 2,78 (t, 2H,  $J = 7\text{Hz}$ );

4.

2,42 (s, 3H); 1,18 (t, 3H, J= 7Hz). Análise Calculada para  $C_{15}H_{18}O_3$ : C, 73,15; H, 7,37. Determ.: C, 73,10; H, 7,38.

Parte B: Preparação de 3-Carboetoxi-4-(4-metilfenil)-4-(oxo)-butanol

Misturaram-se e agitaram-se à temperatura ambiente (74,21 g, 301 mmoles, 1,0 eq) de 3-(4-metilfenil)-3-oxo-2-(alil)-propanoato de etilo, 100 mg de tetróxido de ósmio (cat.) 141,8 g (663 mmoles, 2,2 eq) de metaperiodato de sódio, 500 ml de éter e 1 litro de água. Após 24 horas, adicionaram-se mais 110 mg de tetróxido de ósmio e depois de mais 24 horas, mais 200 mg de tetróxido de ósmio conjuntamente com 190 g (898 mmoles, e,0 eq) de metaperiodato de sódio. Após 4 dias, pararam-se as fases e a fase etérea foi lavada com 1 x 500 ml de bissulfito de sódio aquoso, seguido de 1 x 300 ml de solução saturada de cloreto de sódio. A fase etérea foi seca com sulfato de magnésio e o dissolvente eliminado sob vácuo para fornecer 64,99 g de um óleo castanho escuro. Este óleo foi submetido a cromatografia rápida em gel de sílica eluindo com hexano/acetato de etilo a 4:1 para fornecer 37,5 g de um óleo âmbar. RMN (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,79 (s, 1H); 7,93 (d, 2H, J= 9Hz); 7,27 (d, 2H, J= 9Hz); 4,87 (t, 1H, J= 7Hz); 4,13 (q, 2H, J= 7Hz); 3,37-3,08 (AB multiplete, 2H); 2,40 (s, 3H); 1,14 (t, 3H, J= 7Hz). Análise Calculada para  $C_{14}H_{16}O_4$ : C, 67,73; H, 6,50. Determ.: C, 67,53; H, 6,54.

4.

Parte C: Preparação de 3-carboetoxi-2-(4-metilfenil)-furano

Misturaram-se 3-carboetoxi-4-(4-metilfenil)-4-(oxo)-butanol 50 ml de anidrido trifluoroacético e duas gotas de ácido fluoroacético que se agitaram à temperatura de 0°C sobre gelo e se deixaram retomar a temperatura ambiente. Após 3 horas, juntaram-se mais 50 ml de anidrido trifluoroacético conjuntamente com duas gotas de ácido trifluoroacético à temperatura ambiente. No dia seguinte, eliminou-se o dissolvente sob vazio e partilhou-se o resíduo entre 200 ml de hidróxido de sódio 1N e 200 ml de acetato de etilo. As fases separaram-se e lavou-se a fase orgânica com 2 x 200 ml de hidróxido de sódio. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e o dissolvente eliminado sob vazio para fornecer 9,95 de um óleo castanho, que foi submetido a cromatografia rápida eluindo com hexano/acetato de etilo a 99:1 para fornecer 2,57 g de um sólido quase branco. P.f. 79,0°-80,5°C. (RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,88 (d, 2H, J= 9Hz); 7,42 (d, 1H, J=2Hz); 7,26 (d, 2H, J= 9Hz); 6,83 (d, 1H, J=2Hz); 4,34 (q, 2H, J=7Hz); 2,40 (s, 3H); 1,34 (t, 3H, J= 7Hz). Análise Calculada para C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>: C, 73,03; H, 6,13. Determ: C, 73,52; H, 6,30.

Parte D: Preparação de 2-n-butil-1-/<sup>-</sup>4-(3-carboxifurano-2-il)-benzil-7-4-cloro-5-(hidroximetil)-imidazol (isómero A) e 2-n-butil-1-/<sup>-</sup>4-(3-carboxifurano-2-il)-benzil-7-5-cloro-4-(hidroximetil)-imidazol (isómero B)

---

Bromou-se, alquilou-se e saponificou-se,

4.

pelos processos descritos no Exemplo 85, Partes B, C e E, 3-carboetoxi-2-(4-metilfenil)-furano. O isômero A elui mais rapidamente e foi recristalizado com acetonitrilo. P.F. 158,5-160,0°. RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,80 (bm, 1H); 7,92 (d, 2H, J=9Hz); 7,82 (d, 1H, J=2Hz); 7,17 (d, 2H, J=9Hz); 6,84 (d, 1H, J=2Hz); 5,30 (s, 2H), 5,30 (m, 1H); 4,34 (s, 2H); 2,47 (t, 2H, J=7Hz); 1,47 (t de t, 2H, J = 7,7Hz); 1,24 (t de q, 2H, J=7,7Hz); 0,74 (t, 3H, J = 7Hz). Análise calculado para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 61,78; H, 5,44; N, 9,12. Determinado: C, 61,66; H, 5,39; N, 9,09.

O isômero B foi recristalizado com nitrometano/acetonitrilo; P.F. 118,5° - 120,5°C. RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,89 (largo m, 1H); 7,92 (d, 2H, J=9Hz); 7,82 (d, 1H, J=2Hz); 7,13 (d, 2H, J=9Hz); 6,83 (d, 1H, J=2Hz); 5,23 (s, 2H); 4,93 (m, 1H); 4,29 (d, 2H, J=7Hz); 2,57 (t, 2H, J=7Hz); 1,53 (t de t, 2H, J = 7,7Hz); 1,27 (t de q, 2H, J=7,7Hz); 0,77 (t, 3H, J=7Hz). Massa calculada para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 388,1190. Determ: 388,1171.

#### Exemplo 180

Parte A: Preparação de 1-[(2'-carbometoxitrifênil-4-il)-metil]-2-butil-4-cloro-5-(2-metoxi-etoximetoximetil)-imidazol.

---

A uma solução de 7,50 ml de n-trítol-1í-tio 1,6 M/hexano em 50 ml de tetra-hidrofurano à temperatura de 0°C adicionou-se, gota a gota, 1,5 ml de t-butanol. A esta solução adicionaram-se 4,52 g de 1-[(2'-carbometoxitrifênil-4-il)-metil]-2-butil-4-cloro-5-hidroximetilimida-

zol seguido de 1,50 ml de cloreto de 2-metoxietoximetilo. A solução resultante foi agitada à temperatura de 25°C durante 16 horas. A mistura foi diluída com éter dietílico, lavada com água e solução saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada. A cromatografia de coluna forneceu 3,50 g de 1-/(2'-carbometoxifenil-4-il)-metil-2-butil-4-cloro-5-(2-metoxietoximetoximetil)-imidazol. RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,83 (d, 1H); 7,52 (t, 1H); 7,40 (t, 1H), 4,48 (s, 2H); 3,67 (m, 2H); 3,64 (s, 3H); 3,54 (m, 2H); 3,37 (s, 3H); 2,58 (t, 2H); 1,67 (quint., 2H); 1,34 (sext., 2H); 0,88 (t, 3H).

Parte B: Preparação de 1-/(2'-carboxibifenil-4-il)-metil/-2-butil-4-cloro-5-(2-metoxietoximetoxifenil)-imidazol

---

Uma solução de 3,15 g de 1-/(2'-carbometoxibifenil)-4-il)-metil/-2-butil-4-cloro-5-(2-metoxietoximetil)-imidazol e 2,77 g de metanotiolato de potássio em 125 ml de dimetilformamida foi agitada à temperatura de 125°C durante 4 horas. Após arrefecimento, eliminou-se o dissolvente sob vácuo e dissolveu-se o resíduo em água. A solução aquosa resultante foi lavada com éter dietílico ajustada por pH 3 com ácido clorídrico a 10% e extraída com cloreto de metileno. As fases orgânicas reunidas foram lavadas com solução saturada de cloreto de sódio, secas com sulfato de sódio anidro filtradas e concentradas. O produto impuro foi cristalizado com clorobutano para fornecer 2,45 g de 1-/(2'-carboxibifenil-4-il)-metil/-2-butil-4-cloro-5-(2-metoxietoximetoximetil)-

-imidazol. RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,95 (d, 1H); 7,57 (t, 1H); 7,46 (t, 1H); 7,38 (m, 3H); 7,05 (d, 2H); 5,22 (s, 2H); 4,64 (s, 2H); 4,48 (s, 2H); 3,58 (m, 4H); 3,40 (s, 3H); 2,54 (t, 2H); 1,60 (quint., 2H); 1,32 (sext., 2H); 0,84 (t, 3H).

Parte C: Preparação de 1-[(2'-metoxiaminocarbonil-trifenil-4-il)-metil]-2-butil-4-cloro-5-(2-metoxietoximetoximetil)-imidazol

---

Uma solução de 0,24 ml de cloreto de oxalilo em 5 ml de clorofórmio foi adicionada, gota a gota, a uma solução de 1 ml de dimetilformamida em 4 ml de clorofórmio à temperatura de  $-20^\circ\text{C}$ . Após essa solução ter sido agitada à temperatura de  $-20^\circ\text{C}$  durante 20 minutos, adicionaram-se 0,28 ml de N-metilmorfolina seguido por 1,21 g de 1-[(2'-carboxibifenil-4-il)-metil]-2-butil-4-cloro-5-(2-metoxietoximetoximetil)-imidazol. Após mais 20 minutos à temperatura de  $-20^\circ\text{C}$ , adicionaram-se à mistura 0,55 ml de N-metilmorfolina e 1,35 de metoxilamina. A mistura reaccional foi aquecida lentamente para  $25^\circ\text{C}$ , agitada a esta temperatura durante 4 horas e finalmente submetida a refluxo durante 40 horas. Após arrefecimento, a mistura foi diluída com acetato de etilo. A solução resultante foi lavada com ácido clorídrico a 10%, água solução de carbonato de hidrogénio a 10% e solução saturada de cloreto de sódio. Finalmente, a solução foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob vácuo. A cromatografia de coluna (eluição com metanol/clorofórmio) forneceu 0,21 g de 1-[(2'-metoxiaminocarbonilbifenil)-metil]-2-

-butil-4-cloro-5-(2-metoxietoximetoximetil)-imidazol. RMN 200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,85 (s, 1H); 7,63 (d, 1H); 7,53 - 7,33 (m, 5H); 7,05 (d, 2H); 5,20 (s, 2H); 4,67 (s, 2H); 4,47 (s, 2H); 3,63 (m, 5H); 3,55 (m, 2H); 3,36 (s, 3H); 2,56 (t, 2H); 1,67 (m, 2H); 1,32 (m, 2H); 0,87 (t, 3H).

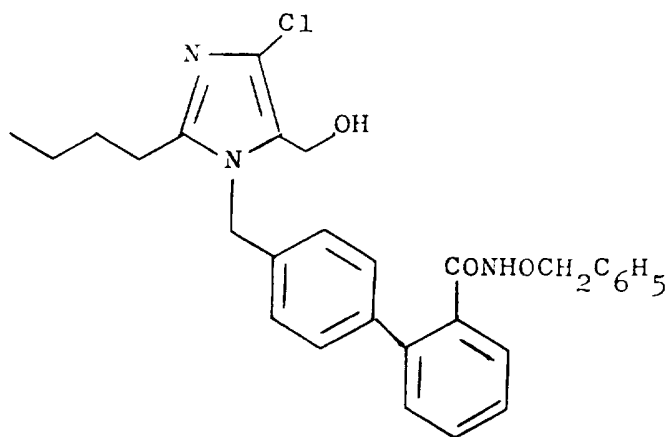
Parte D: Preparação de 1-[(2'-metoxiaminocarbonilbifenil-4-il)-metil]-2-butil-4-cloro-5-hidroximetilimidazol

---

Uma solução de 0,20 g de 1-[(2'-metoxiaminocarbonilfenil-4-il)-metil]-2-butil-4-cloro-5-(2-metoxietoximetoximetil)-imidazol em 60 ml de ácido trifluoroacético aquoso 1,5 N/acetonitrilo foi agitada durante 20 horas à temperatura de 25°C. A mistura reaccional foi vertida numa solução diluída de carbonato de hidrogénio e sódio, e a mistura resultante extraída com éter dietílico. As fases orgânicas reunidas foram lavadas com solução saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas. A cromatografia de coluna, eluída com metanol/clo-rofórmio, proporcionou 0,11 g de 1-[(2'-metoxiaminocarbonilbifenil-4-il)-metil]-2-butil-4-cloro-5-hidroximetilimidazol. RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,31 (largo s, 1H); 7,48 (m, 1H); 7,41 - 7,33 (m, 5H); 7,09 (d, 2H); 5,27 (largo s, 3H); 4,32 (d, 2H); 3,44 (s, 3H); 2,49 (t, 2H); 1,48 (quint., 2H); 1,25 (sext., 2H); 0,80 (t, 3H).

Os compostos que se seguem foram preparados de acordo com os processos descritos no exemplo anterior.

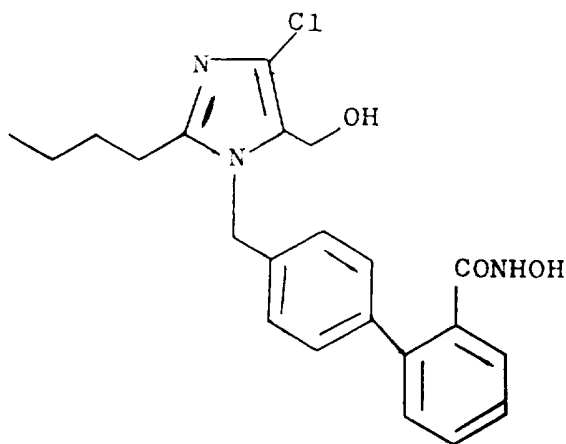
Exemplo 181



RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 11,29 (largo s, 1H),  
7,48 (m, 1H); 7,33 (m,  
10H), 7,09 (d, 2H),  
5,27 (d, 2H), 4,67 (s,  
2H), 4,31 (s, 2H),  
2,47 (t, 2H), 1,46  
(quint., 2H), 1,21  
(sext., 2H), 0,76 (t,  
3H).

Exemplo 182



δ 10,81 (largo s, 1H),  
9,02 (largo s, 1H),  
7,55-7,35 (m, 6H),  
7,11 (d, 2H), 5,28  
(largo s, 3H), 4,34  
(d, 2H), 2,50 (t, 2H),  
1,49 (quint., 2H), 1,25  
(sext., 2H), 0,78 (t,  
3H).

Exemplo 183

Parte A: Preparação de 1-[2-(2'-aminofenil-4-il)-metil-7-2-  
-butil-4-cloro-5-hidroxi-metil-imidazol

Este composto foi preparado de acordo com o  
processo descrito no exemplo 141, Parte A. A partir de 3,30 g  
de 1-[2-(2'-nitrobifenil-4-il)-metil-7-2-butil-4-cloro-5-hidro-

ximetilimidazol, 1,60 g de ferro em pó, 3,20 ml de ácido acético e 160 ml de metanol obtendo-se 2,05 g de 1- $\underline{\text{--}}$ (2'-aminobifenil-4-il)-metil $\underline{\text{7}}$ -2-butil-4-cloro-5-hidroximetilimidazol. RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,45 (d, 2H); 7,23-7,08 (m, 4H); 6,89-6,77 (m, 2H); 5,27 (s, 2H); 4,55 (largo s, 2H); 2,62 (t, 2H); 1,69 (quint., 2H); 1,37 (sext., 2H); 0,88 (t, 3H).

Parte B: Preparação de 1- $\underline{\text{--}}$ (2'-aminobifenil-4-il)-metil $\underline{\text{7}}$ -2-butil-4-cloro-5-(2-metoxi-etoximetoximetil)-imidazol

---

Este composto foi preparado de acordo com o processo descrito no exemplo 180, Parte A. A partir de 2,03 g de 1- $\underline{\text{--}}$ (2'-aminobifenil-4-il)-metil $\underline{\text{7}}$ -2-butil-4-cloro-5-hidroxi-metilimidazol, 3,75 ml de butil-lítio/hexano 0,6 M, 0,75 ml de t-butanol, 0,75 ml de cloreto de 2-metoxietoximetil e 25 ml de tetra-hidrofurano, obtendo-se 0,84 g de 1- $\underline{\text{--}}$ (2'-aminobifenil-4-il)-metil $\underline{\text{7}}$ -2-butil-4-cloro-5-(2-metoxietoximetoximetil)-imidazol. RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,42 (d, 2H); 7,19-7,03 (m, 4H); 6,86 (m, 2H); 5,20 (s, 2H); 4,69 (m, 2H); 4,49 (m, 2H); 3,67 (m, 2H); 3,54 (m, 2H); 3,37 (s, 3H); 2,59 (t, 2H); 1,67 (suint., 2H); 1,34 (sext., 2H); 0,87 (t, 3H).

Parte C: Preparação de 1- $\underline{\text{--}}$ (2'-trifluoroacetamido-bifenil-4-il)-metil $\underline{\text{7}}$ -2-butil-4-cloro-5-(2-metoxietoximetoximetil)-imidazol

---

A uma solução de 0,84 g de 1- $\underline{\text{--}}$ (2'-aminobifenil-4-il)-metil $\underline{\text{7}}$ -2-butil-4-cloro-5-(2-metoxietoxi-metoxi-

metil)-imidazol, 0,23 g de 4-dimetilamino-piridina, 1,28 ml de trietilamina e 10 ml de tetra-hidrofurano à temperatura de 25°C foi adicionada, gota a gota, 1,30 ml de anidrido trifluoroacético. A mistura reaccional foi agitada à temperatura de 25°C, durante 4 horas e em seguida vertida sobre água. A solução resultante foi ajustada para pH 4 utilizando-se ácido clorídrico a 10% extraíu-se com éter dietílico. As fases orgânicas reunidas foram lavadas com água e solução concentrada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob vazio. Uma coluna de cromatografia forneceu 0,96 g de 1-7-(2'-trifluoro-acetamidobifenil-4-il)-metil-2-butil-4-cloro-5-(2-metoxietoximetoximetil)-imidazol RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,22 (d, 1H); 7,89 (largo s, 1H); 7,44 (m, 1H); 7,36-7,29 (m, 4H); 7,12 (d, 2H); 5,23 (s, 2H); 4,68 (s, 2H); 4,49 (s, 2H); 3,65 (m, 2H); 3,54 (m, 2H); 3,37 (s, 3H); 2,56 (t, 2H); 1,67 (quint., 2H); 1,34 (sext., 2H); 0,87 (t, 3H).

Parte D: Preparação de 1-7-(2'-trifluoroacetamido-bifenil-4-il)-metil-2-butil-4-cloro-5-hidroximetilimidazol

---

Obtiveram-se 0,35 g de 1-7-(2'-trifluoroacetamido-bifenil-4-il)-metil-2-butil-4-cloro-5-hidroximetilimidazol. RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8,24 (d, 1H); 7,89 (largo s, 1H); 7,32 (m, 4H); 7,15 (d, 2H); 5,30 (s, 2H); 4,55 (d, 2H); 2,60 (t, 2H); 1,67 (largo t, 1H); 1,70 (quint., 2H); 1,36 (sext., 2H); 0,88 (t, 3H).

Exemplo 184

Parte A: Preparação de ácido 2-(4-metilfenóxi)-benzóico

A uma solução de 5,95 g de p-cresol e 7,83 g de ácido 2-clorobenzóico em 50 ml de dimetilformamida à temperatura de 25°C adicionaram-se em porção 14,50 g de carbonato de potássio anidro. A mistura resultante foi aquecida à temperatura de 80°C e adicionada com 0,10 g de iodeto de cobre (I). A mistura reaccional foi submetida a refluxo durante 16 horas. Enquanto ainda estava quente a mistura foi vertida sobre água arrefecida em gelo. A suspensão resultante foi filtrada e o filtrado foi ajustado para um pH 3,0 com solução aquosa de ácido clorídrico. O precipitado foi recolhido por filtração. O produto sólido e impuro foi dissolvido em solução aquosa de hidróxido de sódio. Esta solução foi acidificada para pH 6,0 utilizando-se ácido clorídrico filtrado e em seguida acidificada para pH 3,0. A filtração forneceu 5,67 g de ácido 2-(4-metilfenóxi)-benzóico que foi utilizado na reacção seguinte sem outra purificação. RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,15 (d de d, 1H); 7,42 (d de d, de d, 1H); 7,23-7,12 (m, 3H); 6,97 (d, 2H); 6,80 (d, 1H); 2,37 (s, 3H).

Parte B: Preparação de 2-(4-metilfenoxi)-benzoato de metilo

Uma solução de 37,70 g de ácido 2-(4-metilfenoxi)-benzóico, 12,0 ml de ácido sulfúrico concentrado em 500 ml de metanol foi submetida a refluxo durante 14 horas. Após arrefecimento a mistura reaccional foi concentrada sob

vazio e o resíduo adicional a uma mistura de cloreto de metileno e água. A fase orgânica foi separada, lavada com solução saturada de carbonato de hidrogênio e sódio e solução saturada de cloreto de sódio, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada. O produto impuro foi destilado com kugelrohr (120°-135°C/0,025 torr) para fornecer 35,08 g de 2-(4-metilfenoxil)-benzoato de metilo. P.f. 31°-34°C. RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,87 (d de d, 1H); 7,39 (t de d, 1H); 7,11 (m, 3H); 6,88 (m, 3H); 3,81 (s, 3H); 2,30 (s, 3H).

Parte C: Preparação de 2-(4-bromometilfenoxi)-benzoato de metilo

Uma solução de 35,08 g de 2-(4-metilfenoxi)-benzoato de metilo, 25,7 g de N-bromossuccinimida, 0,57 g de azobisisobutironitrilo e 1200 ml de tetracloreto de carbono foi submetida a refluxo durante três horas. Após arrefecimento para a temperatura ambiente, a suspensão resultante foi filtrada e a seguir concentrada sob vazio para fornecer 4,51 g de 2-(4-bromometilfenoxi)-benzoato de metilo impuro que foi utilizado numa reação subsequente sem outra purificação. RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,92 (d de d, 1H); 7,45 (t de d, 1H); 7,16 (m, 3H); 6,90 (m, 3H); 4,49 (s, 2H); 3,83 (s, 3H).

Parte D: Preparação de 2-butil-4-cloro-1-[4-(2-carbometoxifenoxi)-butil-5-hidroxi-metilimidazol

A uma suspensão de 7,51 g de metóxido de sódio em 100 ml de dimetilformamida à temperatura de 25°C,

adicionou-se uma solução de 26,50 g de 2-butil-4(5)-cloro-5-(4)-hidroximetil-imidazol em 100 ml de DMF. A mistura resultante foi agitada à temperatura de 25°C durante 0,25 horas; a esta mistura adicionou-se, gota a gota, uma solução de 45,1 g de 2-(4-bromometilfenoxi)-benzoato de metilo em 100 ml de dimetilformamida. Finalmente, a mistura reaccional foi agitada à temperatura de 40°C durante 4 horas. Após arrefecimento para 25°C, eliminou-se o dissolvente sob vazio. O resíduo foi dissolvido em acetato de etilo e esta solução lavada com água e solução concentrada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada. Uma cromatografia em coluna de gel de sílica (elução: 10-25% acetato de etilo-benzeno) forneceu 7,80 g de 2-butil-4-cloro-1- $\text{--}$ 4-(2-carbometoxifenoxi)-benzil-5-hidroximetilimidazol. RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,92 (d, 1H); 7,48 (t, 1H); 7,21 (t, 1H); 6,93 (m, 5H); 5,21 (s, 2H); 4,48 (s, 2H); 3,79 (s, 3H); 2,56 (t, 2H); 1,65 (quint., 2H); 1,34 (sext., 2H); 0,88 (t, 3H).

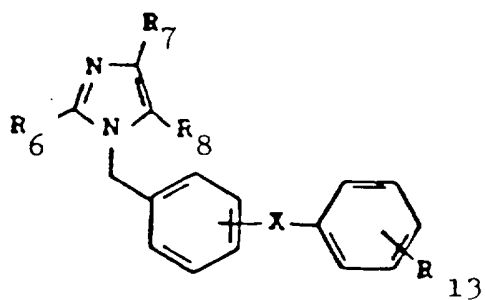
Parte E: Preparação de 2-butil-4-cloro-1- $\text{--}$ 4-(2-carboxifenol)-benzil-5-hidroximetil-imidazol

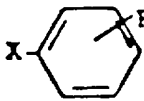
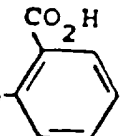
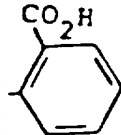
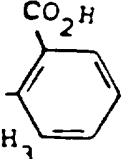
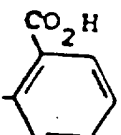
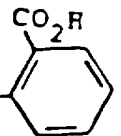
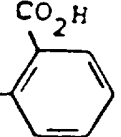
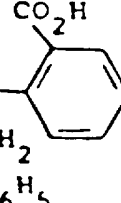
Uma solução de 7,70 g de 1- $\text{--}$ 4-(2-carbometoxifenoxi)-benzil-2-butil-4-cloro-5-hidroximetil-imidazol em 250 ml de etanol e 125 ml de hidróxido de sódio aquoso a 10% foi submetida a refluxo durante 5 horas. Após arrefecimento, a mistura reaccional foi filtrada e o dissolvente eliminado sob vazio. O resíduo foi dissolvido em água e a solução acidificada para pH 3,5 com ácido clorídrico. O precipitado sólido foi recolhido por filtração e recristalizado com acetona para

fornecer 6,52 g de 2-butil-4-cloro-1-[4-(2-carboxifenoxi)-benzil]-5-hidroximetilimidazol, P.f. 178°-180°C. RMN (200 MHz, DMSO)  $\delta$  7,79 (d, 1H); 7,53 (t, 1H); 7,23 (t, 1H); 7,07 (d, 2H); 6,94 (d, 1H); 6,87 (d, 2H); 5,18 (s, 2H); 4,32 (s, 2H); 2,47 (t, 2H); 1,46 (quint., 2H); 1,23 (sext., 2H); 0,78 (t, 3H).

Os compostos que se seguem foram ou podem ser preparados pelos processos indicados anteriormente.

Quadro 12



| Ex.<br>No. | $R_6$                                           | $R_7$ | $R_8$                  |         | P.F. ( $^{\circ}\text{C}$ )    |
|------------|-------------------------------------------------|-------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| 185        | <u>n</u> -butilo                                | Cl    | $\text{CH}_2\text{OH}$ | 4-S-    | 166 $^{\circ}$ -167 $^{\circ}$ |
| 186        | <u>n</u> -butilo                                | Cl    | $\text{CH}_2\text{OH}$ | 4-N-    |                                |
| 187        | <u>n</u> -butilo                                | Cl    | $\text{CH}_2\text{OH}$ | 4-N-   |                                |
| 188        | <u>n</u> -propilo                               | H     | $\text{CH}_2\text{OH}$ | 4-S-  |                                |
| 189        | <u>n</u> -propilo                               | Cl    | $\text{CH}_2\text{OH}$ | 4-S-  |                                |
| 190        | $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ | Cl    | $\text{CH}_2\text{OH}$ | 4-S-  |                                |
| 191        | <u>n</u> -butilo                                | Cl    | $\text{CH}_2\text{OH}$ | 4-N-  |                                |

Exemplo 192

Parte A: Preparação de 1-(4-benziloxibenzil)-2-butil-4-  
-cloro-5-hidroximetilimidazol

A uma suspensão de 1,43 g de metóxido de sódio em 20 ml de dimetilformamida a 25°C adicionou-se uma solução de 5,00 g de 2-butil-4(5)-cloro-5(4)-hidroximetilimidazol em 15 ml de dimetilformamida (DMF). A mistura resultante foi agitada à temperatura de 25°C durante 15 minutos e em seguida adicionada a esta mistura, gota a gota, uma solução de cloreto de 4-benziloxibenzilo em 15 ml de dimetilformamida. Finalmente, a mistura reaccional foi agitada à temperatura de 40°C, o dissolvente eliminado sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em acetato de etilo e esta solução lavada com água e solução concentrada de cloreto de sódio, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada. A cromatografia em coluna de gel de sílica (elução: acetato de etilo/benzeno, 10-25%) forneceu 3,27 g de 1-(4-benziloxibenzil)-2-butil-4-cloro-5-hidroximetilimidazol; P.f. 115°-116°; RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,39 (m, 5H); 6,94 (s, 4H); 5,15 (s, 2H); 5,04 (s, 2H); 4,47 (largo s, 2H); 2,56 (t, 2H); 2,07 (largo, 1H); 1,63 (quint., 2H); 1,32 (sext., 2H); 0,87 (t, 3H).

Parte B: Preparação de 1-(4-hidroxibenzil)-2-butil-4-cloro-  
-5-hidroximetilimidazol

Uma mistura de 0,50 g de 1-(4-benziloxibenzil)-2-butil-4-cloro-5-hidroximetilimidazol, 0,50 g de paládio sobre carvão a 10% e 40 ml de tetrahidrofurano foi agitado à temperatura ambiente sob atmosfera de hidrogénio (1 atm) du-

rante 6 horas. A mistura foi filtrada através de Celite<sup>®</sup> sob atmosfera de azoto e a solução resultante concentrada sob vazio. O produto impuro foi extraído com clorofórmio quente. Após arrefecimento a mistura de clorofórmio foi concentrada sob vazio e o produto sólido resultante lavado com hexano para fornecer 0,16 g de 1-(4-hidroxibenzil)-4-butil-4-cloro-5-hidroxi-metilimidazol; RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  9,43 (s, 1H); 6,81 (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, 4H); 5,21 (t, 1H); 5,10 (s, 2H); 4,33 (d, 2H); 2,47 (t, 2H); 1,44 (quint., 2H); 1,23 (sext., 2H); 0,79 (t, 3H).

Parte C: Preparação de 1-[4-(2-cianobenziloxi)-benzil]-2-butil-4-cloro-5-hidroximetilimidazol

A uma solução de 1,00 g de 1-(4-hidroxibenzil)-2-butil-4-cloro-5-hidroximetilimidazol em 15 ml de dimetilformamida à temperatura de 25°C adicionaram-se 0,185 g de metilato de sódio e a mistura resultante foi agitada a essa temperatura durante 15 minutos. A esta mistura adicionou-se em seguida uma solução de 0,80 g de  $\alpha$ -bromo-o-tolunitrilo em 5 ml de dimetilformamida. A mistura reaccional foi agitada à temperatura de 25°C durante 16 horas. O dissolvente foi eliminado sob vazio e o resíduo dissolvido em acetato de etilo. Esta solução foi lavada com água e com solução concentrada em cloreto de sódio, seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob vazio. A cromatografia de coluna em gel de sílica (elução com acetato de etilo/benzeno 10-25%) forneceu 0,76 g de 1-[4-(2-ciano-benziloxi)-benzil]-2-butil-4-cloro-5-hidroximetilimidazol; RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,73-7,59 (m, 3H); 7,44 (m, 1H); 6,96 (s, 4H); 5,23 (s,

2H); 5,14 (s, 2H); 4,50 (d, 2H); 2,57 (t, 2H); 1,66 (quint., 2H); 1,33 (sext., 2H); 0,87 (t, 3H).

Parte D: 1-[4-(2-cianobenziloxi)-benzil]-2-butil-4-cloro-5-cianometilimidazol

A uma solução de 0,76 g de 1-[4-(2-cianobenziloxi)-benzil]-2-butil-4-cloro-5-hidroximetilimidazol em 20 ml de clorofórmio à temperatura de 25°C adicionou-se, gota a gota, 0,95 ml de cloreto de tionilo e agitou-se a mistura à temperatura de 25°C durante 2 horas. Eliminou-se o dissolvente sob vazio. O resíduo foi dissolvido em 20 ml de tolueno e em seguida o tolueno eliminado sob vazio. Finalmente, o resíduo foi dissolvido em 10 ml de dimetilsulfóxido e a solução resultante adicionada a uma solução de 0,71 g de cianeto de sódio em 10 ml de dimetilsulfóxido. A mistura foi agitada à temperatura de 25°C durante 1 hora e em seguida vertida sobre água. Esta emulsão foi extraída com acetato de etilo e as fases orgânicas reunidas foram lavadas com água e solução concentrada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada. A cromatografia em coluna em gel de sílica (elução: acetato de etilo/benzeno, 0-25%) forneceu 0,67 g de 1-[4-(2-ciano-benziloxi)-benzil]-2-butil-4-cloro-5-cianometil-imidazol; RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,79-7,60 (m, 3H); 7,47 (m, 1H); 7,00 (s, 4H); 5,24 (s, 2H); 5,14 (s, 2H); 3,46 (s, 2H); 2,66 (t, 2H); 1,71 (quint., 2H); 1,40 (sext., 2H); 0,92 (t, 8H).

Parte E: Ácido 1-[4-(2-carboxibenziloxi)-benzil]-2-butil-4-cloroimidazol-5-acético

Uma solução de 0,65 g de 1-[4-(2-cianobenziloxi)-benzil]-2-butil-4-cloro-5-cianometilimidazol em 20 ml de etilenoglicol e 10 ml de hidróxido de sódio aquoso a 10% foi submetida a refluxo durante 14 horas. Após arrefecimento, a mistura reaccional foi filtrada e o dissolvente foi eliminado sob vazio. O resíduo foi dissolvido em água e a solução acidificada até pH 3,5 utilizando-se ácido clorídrico. O precipitado sólido foi recolhido por filtração e recristalizado com etanol aquoso para fornecer 0,21 g de 1-[4-(2-carboxibenziloxi)-benzil]-2-butil-4-cloroimidazol-5-acético. P.f. 170-172°C; RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,9 (largo s, 2H); 7,94 (d, 1H); 7,61 (d, 1H); 7,60 (t, 1H); 7,46 (t, 1H); 6,99 (s, 4H); 5,45 (s, 2H); 5,11 (s, 2H); 3,49 (s, 2H); 2,52 (t, 2H); 1,48 (quint., 2H); 1,24 (sext., 2H); 0,82 (t, 3H).

#### Exemplo 193

Parte A: Preparação de 1-(4-hidroxibenzil)-2-butil-5-hidroximetilimidazol

Uma mistura de 1,00 g de paládio/carbono a 10% e 1,00 g de 1-(4-benziloxibenzil)-2-butil-4-cloro-5-hidroximetilimidazol em 20 ml de metanol foi agitada à temperatura de 20°C durante 5 minutos. Fez-se borbulhar hidrogénio gasoso na solução e agitou-se a mistura sob atmosfera de hidrogénio (1 atm) à temperatura de 25°C durante 2 horas. A mistura foi filtrada e a solução resultante concentrada

sob vazio para fornecer 0,75 g de 1-(4-hidroxibenzil)-2-butil-5-hidroximetilimidazol; RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,75 (largo s, 1H); 7,55 (s, 1H); 6,91 (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, 4H); 5,80 (largo s, 1H); 5,35 (s, 2H); 4,55 (s, 2H); 2,89 (t, 2H); 1,44 (suint., 2H); 1,21 (sext., 2H); 0,80 (t, 3H).

Parte B: Preparação de 1-[4-(2-carboxibenziloxi)-benzil]-2-butil-5-hidroximetilimidazol

O composto em título foi preparado a partir de 1-(4-hidroxibenzil)-2-butil-5-hidroximetilimidazol, utilizando processos de alquilação e hidrólise descritos no Exemplo 192, Partes C e E, P.f. 115°-116°C; RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,92 (d, 1H); 7,59 (m, 2H); 7,43 (m, 1H); 6,95 (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, 4H); 6,74 (s, 1H); 5,40 (s, 2H); 5,11 (s, 2H); 4,31 (s, 2H); 2,48 (t, 2H); 1,47 (quint., 2H); 1,23 (sext., 2H); 0,77 (t, 3H).

Exemplo 194

Parte A: Preparação de 1-[4-(2-cianobenziloxi)-benzil]-2-butil-4-cloro-5-metoximetilimidazol

A uma solução de 0,29 g de 1-[4-(2-cianobenziloxi)-benzil]-2-butil-4-cloro-5-hidroximetilimidazol em 8,0 ml de dimetilsulfóxido à temperatura de 25°C, adicionou-se 0,93 g de t-butóxido de potássio seguidos por 0,060 ml de iodeto de metilo. A mistura reaccional foi agitada à temperatura de 25°C durante 2,5 horas e em seguida vertida sobre água. A emulsão aquosa foi extraída com acetato de etilo, as

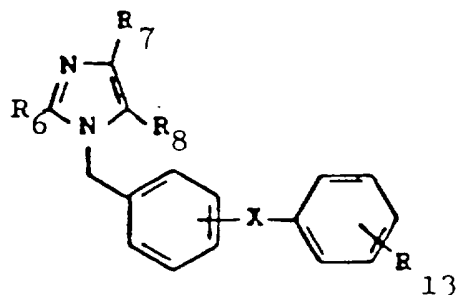
fases orgânicas foram reunidas e lavadas com água e solução saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob vácuo. A cromatografia de coluna em gel de sílica (elução: acetato de etilo-benzeno 5-25%) forneceu 0,17 g de 1-[4-(2-cianobenziloxi)-benzil]-2-butil-4-cloro-5-metoximetilimidazol; RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,72-7,57 (m, 3H); 7,43 (m, 1H); 6,94 (s, 4H); 5,22 (s, 2H); 5,04 (s, 2H); 4,27 (s, 2H); 3,26 (s, 3H); 2,56 (t, 2H); 1,65 (quint., 2H); 1,33 (sext., 2H); 0,88 (t, 3H).

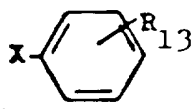
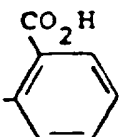
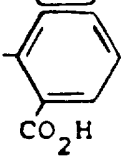
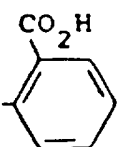
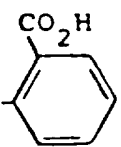
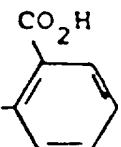
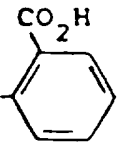
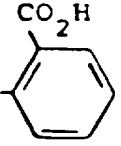
Parte B: Preparação de 1-[4-(2-Carboxibenziloxi)-benzil]-2-butil-4-cloro-5-metoximetilimidazol

O composto em título foi preparado a partir de 1-[4-(2-cianobenziloxi)-benzil]-2-butil-4-cloro-5-metoximetilimidazol via o processo de hidrólise descrito no Exemplo 192, Parte E; RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,91 (d, 1H); 7,57 (m, 2H); 7,42 (m, 1H); 6,97 (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, 4H); 5,41 (s, 2H); 5,09 (s, 2H); 4,27 (s, 2H); 3,17 (s, 3H); 2,49 (t, 2H); 1,44 (quint., 2H); 1,21 (sext., 2H); 0,79 (t, 3H).

Os compostos que se representam no Quadro 13 em que X representa um grupo -OCH<sub>2</sub>- foram preparados ou podem ser preparados utilizando-se os processos anteriores dos exemplos 192-194 e processos previamente descritos.

Quadro 13



| Ex.<br>No. | $R_6$                                                     | $R_7$           | $R_8$                                                            | $X$ -                    | P.F. (°C)           |
|------------|-----------------------------------------------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 195        | <u>n</u> -butilo                                          | Cl              | CH <sub>2</sub> OH                                               | 4-OCH <sub>2</sub> -    | (óleo) <sup>a</sup> |
| 196        | <u>n</u> -butilo                                          | Cl              | CH <sub>2</sub> OH                                               | 3-OCH <sub>2</sub> -    |                     |
| 197        | <u>n</u> -butilo                                          | Cl              | CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                 | 4-OCH <sub>2</sub> -  |                     |
| 198        | <u>n</u> -butilo                                          | Cl              | CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>   | 4-OCH <sub>2</sub> -  |                     |
| 199        | <u>n</u> -butilo                                          | Cl              | CH <sub>2</sub> O $\overset{O}{\underset{ }{C}}$ CH <sub>3</sub> | 4-OCH <sub>2</sub> -  | (óleo) <sup>b</sup> |
| 200        | CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -<br>F F | Cl              | CH <sub>2</sub> OH                                               | 4-OCH <sub>2</sub> -  |                     |
| 201        | <u>n</u> -propilo                                         | CF <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> OH                                               | 4-OCH <sub>2</sub> -  |                     |

- a RMN (200 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,91 (d, 1H); 7,58 (m, 2H); 7,42 (m, 1H); 6,98 ( $A_2B_2$ , 4H); 5,42 (s, 2H); 5,15 (s, 2H); 4,32 (s, 2H); 2,48 (t, 2H); 1,44 (sint., 2H); 1,23 (sext., 2H); 0,79 (t, 3H).
- b RMN (200 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  81,13 (d, 1H); 7,75 (d, 1H); 7,58 (t, 1H); 7,39 (t, 1H); 6,88 ( $A_2B_2$ , 4H); 5,51 (s, 2H); 5,04 (s, 2H); 4,95 (s, 2H); 2,60 (t, 2H); 1,83 (s, 3H); 1,65 (sint., 2H); 1,32 (sext., 2H); 0,85 (t, 3H).

#### Exemplo 202

Parte A: 2-/4-(Bromometil)-benzoil7-benzoato de metilo

O 2-toluilbenzoato de metilo (CA reg. No. 6424-25-5 obtível por simples esterificação do ácido 2-toluilbenzóico comercializado), 10,00 g, 39,3 mmoles, 1 eq), N-bromossuccinimida (7,00 g, 39,3 mmoles, 1 eq) peróxido de benzoilo (1,0 g) e 100 ml de tetracloreto de carbono foram misturados e submetidos a refluxo durante a noite (o peróxido adicionado em último lugar). A mistura foi filtrada e adicionada com 250 ml de uma solução aquosa a 100 g/litro de bissulfito de sódio. As fases foram separadas e a fase orgânica seca sobre sulfato de magnésio e concentrada. O resíduo sólido castanho foi recristalizado com éter/hexano para fornecer 6,47 g de produto; P.f. 88,2°-91,5°C. RMN (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,07 (d, 1H, J= 7Hz); 7,82-7,07 (m, 7H); 4,50 (s, 2H); 3,67 (s, 3H). Análise Calculada para  $C_{16}H_{13}O_3Br$ : C, 57,68; H, 3,93;

Br, 23,98. Determ: C, 57,84; H, 4,04; Br 23,99.

Massa Calculada para  $C_{16}H_{13}O_3Br$ : 332,0048. Determ.: 332,0033.

Parte B: Preparação de 2-butil-1-4-(2-carbometoxibenzoil)-  
-benzil7-4-cloro-5-hidroximetilimidazol

---

A uma solução de 2-butil-4-cloro-5-(hidroximetil)-imidazol (11,12 g, 54 mmoles, 1 eq) em 200 ml de metanol adicionou-se, gota a gota, uma solução recente de metóxido de sódio (1,36 g de sódio, 59 mmoles, 1,1 eq) em 50 ml de álcool metílico). Após agitação durante 30 minutos, o metanol foi eliminado sob vácuo e o precipitado vítreo resultante foi dissolvido em 200 ml de dimetilformamida. A esta mistura adicionou-se uma solução de 2-4-(bromometil)-benzoil7-benzoato (18,00 g, 59 mmoles, 1,1 eq) em dimetilformamida e a mistura foi agitada durante a noite sob atmosfera de azoto à temperatura ambiente. O dissolvente foi eliminado em seguida sob vácuo e o resíduo dissolvido em 500 ml de acetato de etilo e 500 ml de água. As fases separaram-se e a fase aquosa foi extraída duas vezes com porções de 50<sup>0</sup> ml de acetato de etilo. As fases orgânicas foram secas e concentradas e o produto impuro submetida a cromatografia rápida, para separar dois regioisômeros em hexano/acetato de etilo a 60:40 em gel de sílica. O isômero de maior mobilidade foi isolado para fornecer 14,72g dum sólido vítreo. RMN (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,03 (d, 1H, J= 7Hz); 7,67 (m, 4H); 7,36 (d, 1H, J= 7Hz); 7,05 (d, 2H, J= 7Hz); 5,28 (s, 2H); 4,43 (s, 2H); 3,63 (s, 3H); 2,53 (t, 2H, J= 7Hz); 1,60 (t de t, 2H, J= 7,7Hz); 1,30 (t de q, 2H, J= 7,7Hz); 0,87 (t, 3H, J= 7Hz). Massa Calculada para  $C_{25}H_{26}ClF_3N_4O_5S$ : 586,1264. Deter.: 586,1285.

Parte C: 2-butyl-1- $\overline{4}$ -(2-Carboxibenzoil)-benzil $\overline{7}$ -4-cloro-  
-5-(hidroximetil)imidazol

Misturaram-se e agitaram-se 2-butyl-1- $\overline{4}$ -(2-carbometoxibenzoil)-benzil $\overline{7}$ -4-cloro-5-hidroximetilimidazol (500 mg, 1,13 mmole 1 eq), hidróxido de potássio 0,5N em metanol (2,27 ml, 1,14 mmole, 1 eq) e 0,5 ml de água. Após 6 horas adicionaram-se, 50 ml de água e reduziu-se o pH para 3-5 com ácido clorídrico concentrado. A mistura aquosa foi extraída com acetato de etilo, 3 x 50 ml e as fases orgânicas foram secas com sulfato de magnésio e concentradas para fornecer 200 mg de produto. P.f. 90,0°-95,0°C. RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,05 (d, 1H, J= 7Hz); 7,48-7,75 (m, 4H); 7,37 (d, 1H, J= 7Hz); 7,00 (d, 2H, J= 7Hz); 5,20 (s, 2H); 4,40 (s, 2H); 2,45 (t, 2H, J= 7Hz); 1,50 (t, de t, 2H, J= 7Hz); 1,25 (t de q, 2H, J= 7Hz); 0,79 (t, 3H, J= 7Hz). Análise Calculada para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>.(CH<sub>3</sub>OH); C, 62,81; H, 5,93; Determ.: C, 62,95; H, 5,99. O espectro de massa indica M-H<sub>2</sub>O. Massa Calculada para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>-H<sub>2</sub>O: 408,1235. Determ.: 408,1228.

#### Exemplo 203

Preparação de 2-n-butyl-1- $\overline{4}$ -(2-carboxibenzoil)-benzil-4-  
-hidroximetil-5-clorimidazol

Utilizando-se o processo do Exemplo 202, preparou-se 2-n-butyl-1- $\overline{4}$ -(2-carboxibenzoil)-benzil $\overline{7}$ -4-hidroximetil-5-cloro-imidazol a partir de 2-n-butyl-1- $\overline{4}$ -(2-carbometoxibenzoil)-benzil $\overline{7}$ -4-hidroximetil-5-cloro-imidazol. P.f. 214,0°-216,0°C. RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub> + DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,07 (d, 1H,

J= 7,7Hz); 7,32 (d, 1H, J= 7Hz); 7,10 (d, 2H, J= 7Hz); 5,19 (s, 2H); 4,50 (s, 2H); 2,61 (t, 2H, J= 7Hz); 1,63 (t de t, 2H, J= 7,7Hz); 1,33 (t de q, 2H, J= 7,7Hz); 0,87 (t, 3H, J= 7Hz).

A titulação do produto com hidróxido de sódio 1,000 N mostrou a presença de exactamente, uma função ácido. Análise Calculada para  $C_{23}H_{23}ClN_2O_4$ : C, 64,71; H, 5,43; N 6,56. Determ: C, 64,75; H, 5,30; N, 6,65.

#### Exemplo 204

Parte A: Preparação do cloridrato de 2-butil-1- $\gamma$ -4-(2-carbometoxi-benzoil)-benzil $\gamma$ -4-cloro-5-(clorometil)-imidazol

Dissolveu-se 2-butil-1- $\gamma$ -4-(2-carbometoxibenzoil)-benzil $\gamma$ -4-cloro-5-hidroximetilimidazol (5,00 g, 11,3 mmoles, 1 eq) em 50 ml de clorofórmio e adicionou-se a esta solução, gota a gota, cloreto de tionilo (4,13 ml, 56,6 mmoles, 5 eq) agitando-se à temperatura ambiente. Após 4 horas o dissolvente e o excesso de cloreto de tionilo foram eliminados por evaporação rotativa. Adicionaram-se 100 ml de tolueno ao resíduo e o dissolvente foi outra vez eliminado por evaporação rotativa. Adicionou-se outra vez tolueno e enquanto se procedia à evaporação nesta segunda vez, o produto cristalizou da solução fornecendo 2,91 g de um sólido branco.

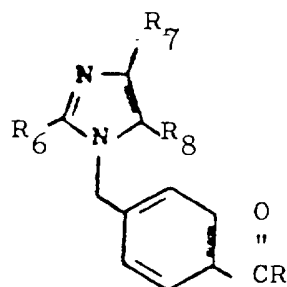
P.f. 139,0<sup>o</sup>-143,5<sup>o</sup>C. RMN (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,07 (d, 1H, J= 7Hz); 7,80 (d, 2H, J= 10Hz); 7,68 (t, 1H, J= 7Hz); 7,58 (t, 1H, J= 7Hz); 7,35 (d, 1H, J= 7Hz); 7,13 (d, 2H, J=10Hz); 5,43 (s, 2H); 4,42 (s, 2H); 3,67 (s, 3H); 2,96 (m, 2H);

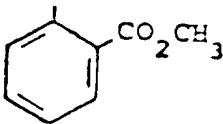
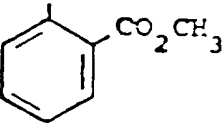
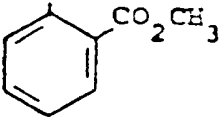
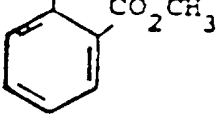
1,75 (m, 2H); 1,39 (m, 2H); 0,88 (t, 2H, J=7Hz). Massa Calculada para  $C_{24}H_{24}ClN_2O_3$ : 458,1162. Determ.: 458,1160.

Parte B: 2-Butil-1- $\overline{4}$ -(2-carbometoxibenzoil)-benzil $\overline{7}$ -4-cloro-5-((1,2,4-triazol-1-il)-metil)-imidazol

Misturou-se o cloridrato de 2-butil-1- $\overline{4}$ -(2-carbometoxibenzoil)-benzil $\overline{7}$ -4-cloro-5-clorometilimidazol (1,00 g, 2,06 mmoles, 1 eq) triazolito de potássio (0,26 g, 2,39 mmoles, 1,1 eq) e 50 ml de dimetilformamida que se aqueceram à temperatura de 90°C durante a noite sob atmosfera de azoto. A mistura reaccional foi transformada por eliminação de um dissolvente sob o vazio, retomado o resíduo em 10 ml de água e 200 ml de acetato de etilo, separadas as fases e extraídas as fases aquosas em acetato de etilo (2 x 200 ml). As fases orgânicas foram secas com sulfato de magnésio e concentradas; o resíduo foi submetido a cromatografia rápida em gel de sílica eluindo com 100 % de acetato de etilo para fornecer 780 mg de um produto sólido vítreo branco. RMN (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,05 (s, 1H); 8,05 (d, 1H, J= 7Hz); 7,83 (s, 1H); 7,74 (d, 2H, J= 10Hz); 7,66 (t, 1H, J= 7Hz); 7,58 (t, 1H, J= 7Hz); 7,33 (d, 1H, J= 7Hz); 6,98 (d, 2H, J= 7Hz); 5,37 (s, 2H); 5,15 (s, 2H); 3,69 (s, 3H); 2,56 (t, 2H, J= 7Hz); 1,73 (m, 2H); 1,36 (t de q, 2H, J= 7,7Hz); 0,87 (t, 3H, J= 7Hz). Massa Calculada para  $C_{26}H_{26}ClN_5O_3$ : 491,1722. Determ.: 491,1816.

Os compostos intermédios que se seguem foram preparados pelo processo anterior, utilizando-se o imidazol nucleófico apropriado, com o composto inicial, e o dissolvente apropriado.



| <u>R<sub>6</sub></u> | <u>R<sub>7</sub></u> | <u>R<sub>8</sub></u>                                                                                 | <u>R</u>                                                                             | <u>P.F. (°C)</u>      |
|----------------------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| <u>n</u> -butilo     | Cl                   | CH <sub>2</sub> -N  |    | (óleo) <sup>a</sup>   |
| <u>n</u> -butilo     | Cl                   | CH <sub>2</sub> N <sub>3</sub>                                                                       |    | 127,0°-129,5°         |
| <u>n</u> -butilo     | Cl                   | CH <sub>2</sub> CN                                                                                   |   | (óleo) <sup>b</sup>   |
| <u>n</u> -butilo     |                      | CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>                                                                     |  | (sólido) <sup>c</sup> |

- a RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,05 (d, 1H, J= 7Hz); 7,72 (d, 2H, J= 8Hz); 7,65 (t, 1H, J= 7Hz); 7,56 (t, 1H, J= 7Hz); 7,36 (d, 1H, J= 7Hz); 7,33 (largo s, 1H); 7,00 (largo s, 1H); 6,89 (d, 2H, J= 8Hz); 6,78 (largo s, 1H); 4,91 (s, 2H); 4,88 (s, 2H); 3,67 (s, 3H); 2,54 (t, 2H, J= 7Hz); 1,65 (t de t, 2H, J= 7,7Hz); 1,33 (t de q, 2H, J= 7,7Hz); 0,85 (t, 3H, J= 7Hz).
- b RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,05 (d, 1H, J= 7Hz); 7,76 (d, 2H, J= 10Hz); 7,64 (t, 1H, J= 7Hz); 7,56 (t, 1H, J= 7Hz); 7,36 (d, 1H, J= 7Hz); 7,06 (d, 2H, J= 10Hz); 5,24 (s, 2H); 3,68 (s, 3H); 3,47 (s, 2H); 2,63 (t, 2H, J= 7Hz); 1,70 (t de t, 2H, J= 7,7Hz); 1,37 (t de q, 2H, J= 7,7Hz); 0,89 (t, 3H, J= 7Hz).

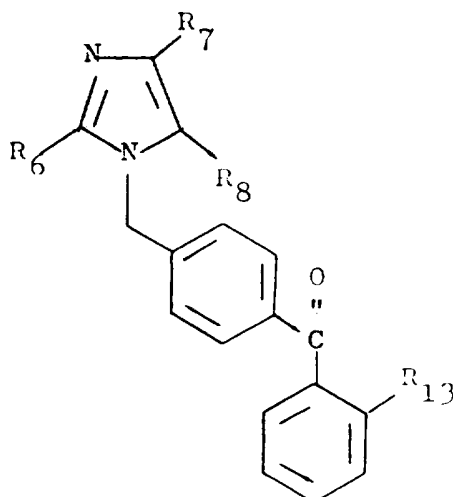
c RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,05 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ ); 7,72 (d, 2H,  $J = 8\text{Hz}$ ); 7,61 (m, 2H); 7,38 (d, 1H,  $J = 7\text{Hz}$ ); 7,04 (d, 2H,  $J = 7\text{Hz}$ ); 5,20 (s, 2H); 4,26 (s, 2H); 3,63 (s, 3H); 3,21 (s, 3H); 2,50 (t, 2H,  $J = 7\text{Hz}$ ); 1,65 (m, 2H); 1,29 (m, 2H); 0,84 (t, 3H,  $J = 7\text{Hz}$ ).

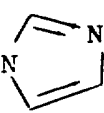
Parte C: 2-butil-1- $\underline{\text{4}}$ -(2-carboxibenzoil)benzil7-4-cloro-  
-5-((1,2,4-triazol-1-il)-metil)-imidazol

Misturou-se e agitou-se à temperatura de  $20^\circ\text{C}$  sob atmosfera de azoto 2-butil-1- $\underline{\text{4}}$ -(2-carbometoxibenzoil)-benzil7-4-cloro-5-((1,2,4-triazol-1-il)-metil)-imidazol, (750 mg, 1,59 mmoles, 1eq), hidróxido de potássio 0,5 N em metanol (6,34 ml, 3,17 mmoles, 2 eq) e 20 ml de metanol. Após 2 horas e meia adicionou-se mais um equivalente de hidróxido de potássio 0,5 N em álcool metílico. Após 7 horas a solução foi acidificada para pH 4 com ácido clorídrico 1N e adicionada com 200 ml de acetato de etilo e 200 ml de água. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com 2x200 ml de acetato de etilo. As fases orgânicas foram secas com sulfato de magnésio concentradas, para fornecerem 640 mg dum sólido vítreo branco. P.f.  $180,0^\circ\text{C}$ - $188,0^\circ\text{C}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,94 (d, 1H,  $J = 7\text{Hz}$ ); 7,74 (s, 1H); 7,65 (s, 1H); 7,55 (d, 2H,  $J = 7\text{Hz}$ ); 7,70-7,50 (m, 3H); 6,67 (d, 2H,  $J = 7\text{Hz}$ ); 5,34 (s, 2H); 5,14 (s, 2H) 3,64 (t, 2H,  $J = 7\text{Hz}$ ); 1,74 (t de t, 2H,  $J = 7,7\text{Hz}$ ); 1,36 (t de q, 2H,  $J = 7,7\text{Hz}$ ); 0,89 (t, 3H,  $J = 7\text{Hz}$ ). Análise Calculada para  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}_3 \cdot \text{EtOAc}$ : C, 61,53; H, 5,70; N, 12,37. Determ.: C, 61,72; H, 5,19; N, 12,27.

Os exemplos de 205 a 207 no Quadro 14, foram preparados de acordo com o processo descrito no exemplo 203, Parte C, utilizando-se compostos iniciais imidazólicos apropriados.

Quadro 14



| Ex.<br>No. | <u>R<sub>6</sub></u> | <u>R<sub>7</sub></u> | <u>R<sub>8</sub></u>                                                                                   | <u>R<sub>13</sub></u> | <u>P.F. (°C)</u>    |
|------------|----------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------|
| 205        | <u>n</u> -butilo     | Cl                   | CH <sub>2</sub> -N  | CO <sub>2</sub> H     | (óleo) <sup>a</sup> |
| 206        | <u>n</u> -butilo     | Cl                   | CH <sub>2</sub> N <sub>3</sub>                                                                         | CO <sub>2</sub> H     | 188,0°-190,0°       |
| 207        | <u>n</u> butilo      | Cl                   | CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>                                                                       | CO <sub>2</sub> H     | 210,0°-211,5°       |

a RMN (200 MHz, permuta CDCl<sub>3</sub>/D<sub>2</sub>O)  $\mathcal{S}$

9,67 (s, 1H); 7,98 (d, 1H, J= 7Hz); 7,63 (t, 1H, J= 7Hz); 7,55 (t, 2H, J= 7Hz); 7,41 (d, 2H, J= 7Hz); 7,09 (s, 1H); 7,08 (s, 1H); 6,70 (d, 2H, J= 10Hz); 5,65 (s, 2H); 5,58 (s, 2H); 2,59 (t, 2H, J= 7Hz); 1,71 (t de t, 2H, J= 7,7Hz); 1,36 (t de q, 2H, J= 7,7Hz); 0,87 (t, 3H, J= 7Hz).

Exemplo 208

Parte A: Preparação de 2-butil-1- $\underline{\text{4}}$ -(2-carbometoxibenzoil)-benzil $\underline{7}$ -4-cloro-5- $\underline{\text{7}}$ (1H-tetrazol-5-il)-  
-metil $\underline{7}$ -imidazol

O composto em título foi preparado a partir de 2-butil-1- $\underline{\text{4}}$ -(2-carbometoxibenzoil)-benzil $\underline{7}$ -4-cloro-5-(cianometil)-imidazol pelo processo descrito no exemplo 26; RMN (200 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  8,00 (d, 1H, J= 7Hz); 7,78 (t, 1H, J= 7Hz); 7,70 (t, 1H, J= 7Hz); 7,50 (d, 2H, J= 8Hz); 7,46 (d, 1H, J= 7Hz); 7,05 (d, 2H, J= 8Hz); 5,35 (s, 2H); 4,20 (s, 2H); 3,57 (s, 3H); 2,52 (t, 2H, J=7Hz); 1,52 (t de t, 2H, J= 7,7Hz); 1,27 (t de q, 2H, J= 7,7Hz); 0,70 (t, 3H, JZ 7Hz). Análise Calculada para  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{ClN}_6\text{O}_3$ : C, 60,91; H, 5,11; N, 17,05. Deter.: C, 60,84; H, 5,12; N, 16,71. Massa Calculada para  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{ClN}_6\text{O}_3$ : Determ.: 492,1614.

Parte B: Preparação de 2-butil-1- $\underline{\text{4}}$ -(2-carboxibenzoil)-benzil $\underline{7}$ -4-cloro-5- $\underline{\text{7}}$ (1H-tetrazol-5-il)-metil $\underline{7}$ -  
-imidazol

O composto em título foi preparado a partir de 2-butil-1- $\underline{\text{4}}$ -(2-carbometoxibenzoil)-benzil $\underline{7}$ -4-cloro-5- $\underline{\text{7}}$ (1H-tetrazol-5-il)-metil $\underline{7}$ -imidazol pelo processo descrito no Exemplo 202, Parte C; P.f. 228,0 $^{\circ}$ -229,5 $^{\circ}$ C. RMN (200 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  7,98 (d, 1H, J= 7Hz); 7,73 (t, 1H, J= 7Hz); 7,55 (d, 2H, J= 8Hz); 7,38 (d, 1H, J= 7Hz); 7,05 (d, 2H, J=8Hz); 5,32 (s, 2H); 4,16 (s, 2H); 2,50 (t, 2H, J= 7Hz); 1,50 (t de t, 2H, J= 7,7Hz); 1,24 (t de q, 2H, J= 7,7Hz); 0,80

4.

(t, 3H, J= 7Hz); Análise Calculada para  $C_{24}H_{23}ClN_6O_3$ :  
C, 60,19; H, 4,84; N, 17,55. Determ: C, 59,73; H,  
4,61; N, 17,82.

### Exemplo 209

Parte A: Preparação de sal de Crômio de 5-Aminometil-2-  
-n-butil-1-/-4-(2-carbometoxibenzoil)-benzil7-4-  
-cloroimidazol

---

Agitou-se e misturou-se 5-azidometil-2-n-  
-butil-1-/-4-(2-carbometoxibenzoil)-benzil7-4-cloroimidazol  
(4,24 g, 9,1 mmoles, 1 eq) cloreto de crômio (II) (6,75 g,  
54,7 mmoles, 6 eq), 40 ml de acetona e 13 ml de água (o  
cloreto de crômio (II) foi adicionado em último lugar). Após  
cessar a libertação de azoto, a mistura reaccional foi di-  
luída com solução aquosa saturada de carbonato de hidrogé-  
nio e sódio (250 ml) e extraída com 3 x 250 ml de acetato  
de etilo. As fases orgânicas foram secas com sulfato de mag-  
nésio e concentradas para darem produtos sólidos que, após  
lavagem com éter, forneceram 2,92 g de um produto sólido  
branco (sob a forma do sal crômio do produto. P.f. 178,5°-  
-181,0°. RMN (200 MHz,  $CDCl_3/DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,85 (largo s 1H);  
8,05 (d, 1H, J= 7Hz); 7,57-7,25 (m, 4H); 7,36 (d, 1H, J=  
= 7Hz); 7,06 (largo d, 2H, J= 7Hz); 5,67 (largo s, 2H);  
3,85 (largo s, 2H); 3,67 (s, 3H); 2,60 (t, 2H, J= 7Hz);  
1,68 (m, 2H); 1,37 (t de q, 2H, J= 7,7Hz); 0,89 (t, 3H,  
J= 7Hz). Massa Calculada para  $C_{24}H_{26}ClN_3O_3$ : 439,1663.  
Determ.: 439,1663. Análise calculada para  $Cr(C_{24}H_{26}ClN_3O_3)_2$ :  
C, 61,87; H, 5,62; N, 9,02. Determ.: C, 61,46; H, 5,59;  
N, 8,54.

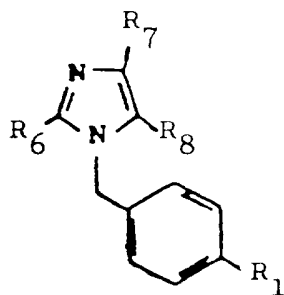
Parte B: Preparação de 2-butil-4-cloro-1-[4-(2-carbometoxibenzoil)-benzil]-5-metoxi-carbonilaminometil)-imidazol

---

Dissolveu-se 5-aminometil-2-butil-1-[4-(2-carbometoxibenzoil)-benzil]-4-cloroimidazol (sal de crômio) (500 mg, 1,14 mmole, 1 eq) numa mistura de hidróxido de sódio 1,00 N (1,14 ml, 1,14 mmole, 1 eq) e 10 ml de água. Pode adicionar-se tetrahydrofurano para auxiliar a solvatação. A solução foi arrefecida a 0°C quando se adicionou, lentamente, gota a gota, cinco porções iguais, cloroformato de metilo (0,176 ml, 2,28 mmole, 2 eq) em 5 ml de tetrahydrofurano, alterando em cinco porções de hidróxido de sódio 1,0 N (total de 1,14 ml, 1,14 mmole, 1 eq). Quando se completou a adição a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante quatro horas. Adicionaram-se 100 ml de água e ajustou-se o pH para 5 com ácido clorídrico 1N. A fase aquosa foi extraída com acetato de etilo (3 x 100 ml) as fases orgânicas secas em sulfato de magnésio e agitadas para fornecer um produto vítreo branco (560 mg). A cromatografia rápida em acetato de etilo a 100% para isopropanol a 100% forneceu 280 mg do produto, sob a forma de um óleo. RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,10 (d, 1H, J=7Hz); 7,75 (d, 2H, J=7Hz); 7,75 - 7,56 (m, 2H); 7,39 (d, 1H, J=7Hz); 7,02 (d, 2H, J=7Hz); 5,32 (s, 2H); 4,83 (m, 1H); 4,28 (d, 2H, J=7Hz); 3,70 (s, 3H); 3,57 (s, 3H); 2,58 (t, 2H, J=7Hz); 1,72 (t de t, 2H, J=7,7Hz); 1,37 (t de q, 2H, J=7,7Hz); 0,92 (t, 3H, J=7Hz). Massa calculada para C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 497,1717. Determ: 497,1699.

Os compostos intermédios seguintes foram preparados ou podem ser preparados pelo processo descrito no Exemplo 209, Parte B, a partir dos compostos intermédios 5-(aminoalquil)-imidazólicos correspondentes e do cloroformato ou do cloreto de sulfonilo apropriados.

4.



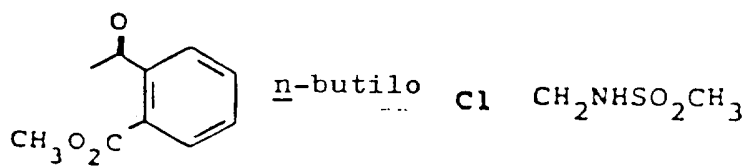
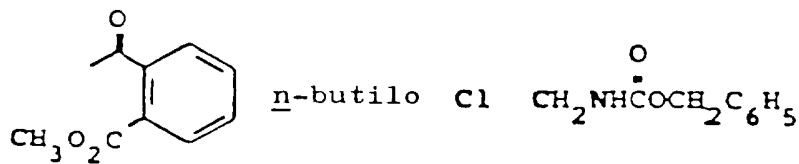
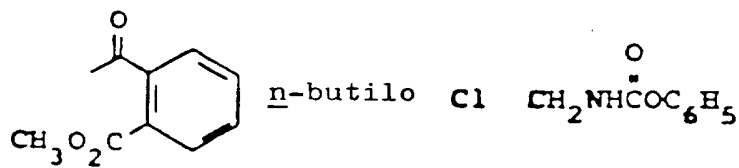
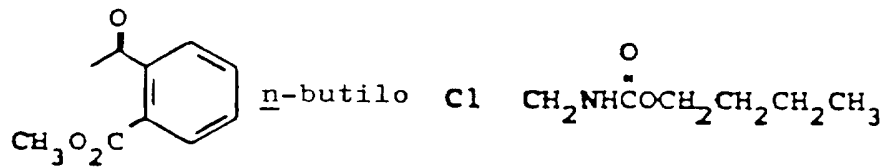
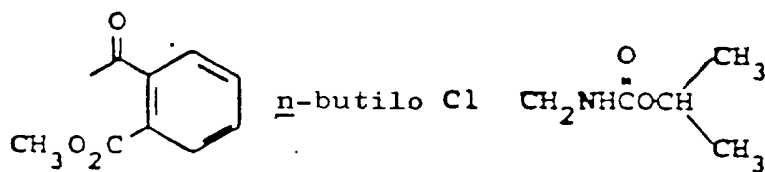
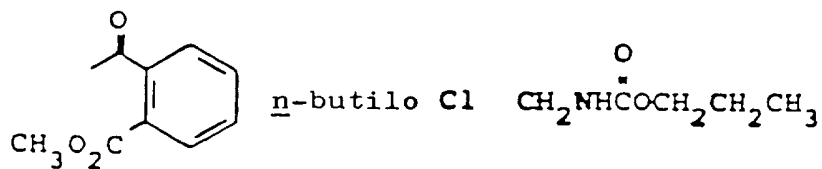
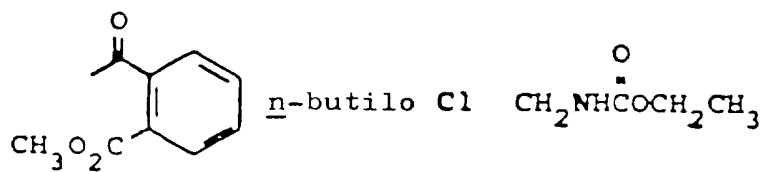
$R_1$

$R_6$

$R_7$

$R_8$

P.F. ( $^{\circ}\text{C}$ )



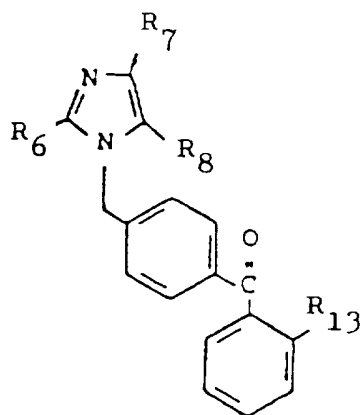


Parte C: Preparação de 2-butil-4-cloro-1-[4-(2-carboxibenzoil)-benzil]-5-metoxi-carbonilaminometil)-imidazol

---

Utilizando-se o processo descrito no Exemplo 202, Parte C, (com ou sem refluxo), preparou-se 2-butil-1-[4-(2-carboxibenzoil)-benzil]-4-cloro-5-(metoxycarbonilaminometil)-imidazol a partir de 2-butil-1-[4-(2-carbometoxi-benzoil)-benzil]-4-cloro-5-(metoxycarbonilaminometil)-imidazol. Ponto de fusão (P.F.): com sublimação. RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,17 (largo m, 1H); 7,97 (d, 1H, J=7Hz); 7,71 (t, 1H, J=7Hz); 7,63 (t, 1H, 7Hz); 7,56 (d, 2H, J=10Hz); 7,50 (m, 1H); 7,36 (d, 1H, J=7Hz); 7,03 (d, 2H, J=10Hz); 5,31 (s, 2H); 4,06 (d, 2H, J=7Hz); 2,46 (t, 2H, J=7Hz); 1,48 (t de t, 2H, J=7,7Hz); 1,22 (t de q, 2H, J=7,7Hz); 0,78 (t, 3H, J=7Hz). Análise calculada para C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: C, 62,05; H, 5,42; N, 8,68. Determ: C, 61,97; H, 5,58; N, 8,40. Massa calculada para C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 483,1561. Determ: 483,1560.

Os exemplos de 210 a 216, no Quadro 15, foram realizados, ou podem ser realizados pelo processo descrito no Exemplo 209, Parte C, utilizando-se o composto inicial apropriado.



| Ex.<br>No. | <u>R<sub>13</sub></u> | <u>R<sub>6</sub></u> | <u>R<sub>7</sub></u> | <u>R<sub>8</sub></u>                                                                | <u>P.F. (°C)</u> |
|------------|-----------------------|----------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 210        | CO <sub>2</sub> H     | <u>n</u> -butilo     | Cl                   | CH <sub>2</sub> NHCOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                 |                  |
| 211        | CO <sub>2</sub> H     | <u>n</u> -butilo     | Cl                   | CH <sub>2</sub> NHCOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                 |                  |
| 212        | CO <sub>2</sub> H     | <u>n</u> -butilo     | Cl                   | CH <sub>2</sub> NHC-OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                              |                  |
| 213        | CO <sub>2</sub> H     | <u>n</u> -butilo     | Cl                   | CH <sub>2</sub> NHCOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |                  |
| 214        | CO <sub>2</sub> H     | <u>n</u> -butilo     | Cl                   | CH <sub>2</sub> NHCOC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                   |                  |
| 215        | CO <sub>2</sub> H     | <u>n</u> -butilo     | Cl                   | CH <sub>2</sub> NHSC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                    |                  |
| 216        | CO <sub>2</sub> H     | <u>n</u> -butilo     | Cl                   | CH <sub>2</sub> NHCOCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                   |                  |

a RMN (200 MHz. CDCl<sub>3</sub>) δ 7,97 (d, 1H, J= 7Hz): 7,71-7,50 (m, 4H): 7,45 (d, 1H, J= 7Hz): 6,95 (d, 2H, J= 8Hz): 5,23 (s, 2H): 4,15 (s, 2H): 2,57 (t, 2H, J= 7Hz): 1,67 (t de t, 2H, J= 7 Hz): 1,36 (t de q, 2H, J= 7,7Hz): 0,87 (t, 3H, J= 7Hz).

Exemplo 217

Parte A: Preparação de 2-butil-1-[4-(2-carbometoxibenzoil)-benzil]-4-cloro-5-[(trifluorometilsulfonamido)-metil]-imidazol

---

Adicionaram-se lentamente 0,21 ml (1,25 mmol, 1 eq) de anidrido triflico a 20 ml de uma solução em piridina de um sal de crômio de 5-aminometil-2-butil-1-[4-(2-carbometoxibenzoil)-benzil]-4-cloroimidazol (0,50 g, 1,1 mmole, 1,0 eq) à temperatura de 0°C. A solução foi deixada a retomar a temperatura ambiente e após hora e meia adicionaram-se 1,5 equivalentes de anidrido triflico à temperatura de 0°C. Deixaram-se mais 4 horas à temperatura ambiente adicionaram-se 200 ml de água e ajustou-se o pH para 5. A fase aquosa foi extraída com 3 x 100 ml de acetato de etilo e as fases orgânicas foram secas com sulfato de magnésio, concentradas, para fornecer 150 mg de um óleo amarelo que foi utilizado tal e qual na fase de hidrólise seguinte. RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,33 (largo m, 1H); 7,96 (d, 1H, J=7Hz); 7,64 (d, 2H, J=10Hz); 7,56 (t, 1H, J=7Hz); 7,48 (t, 1H, J=7Hz); 7,28 (d, 1H, J=7Hz); 6,92 (d, 2H, J=10Hz); 5,21 (s, 2H); 4,14 (s, 2H); 3,17 (s, 3H); 2,48 (t, 2H, J=7Hz); 1,55 (t de t, 2H, J=7,7Hz); 1,24 (m, 2H); 0,79 (t, 3H, J=7Hz).

Parte B: Preparação de 2-butil-1-[4-(2-carboxibenzoil)-benzil]-4-cloro-5-[(trifluorometilsulfonamido)-metil]-imidazol

---

Misturaram-se e agitaram-se durante 5 horas,

à temperatura ambiente, sob atmosfera de azoto, 150 mg, 0,26 mmole, 1 eq) de 2-butil-1- $\text{--}$ (2-carbometoxibenzoil)benzil7-4-cloro-5- $\text{--}$ (trifluorometilsulfonamido)-metil7-imidazol, 0,55 ml (0,55 mmole, 2,1 eq) de hidróxido de sódio 1,0 N, 20 ml de metanol e 0,5 ml de água. O dissolvente foi eliminado sob vazio e adicionou-se 50 ml de água, ajustou-se o pH para 4 com ácido clorídrico 1 N pelo que precipitaram sólidos de cor beje. Estes foram recolhidos e secos para fornecer 89 mg. RMN (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,98 (d, 1H, J= 7Hz); 7,70 (t, 1H, J= 7Hz); 7,68 (t, 1H, J= 7Hz); 7,63 (d, 2H, J= 10Hz); 7,37 (d, 1H, J= 7Hz); 7,10 (d, 2H, J= 10Hz); 5,34 (s, 2H); 4,20 (s, 2H); 2,50 (t, 2H, J= 7Hz); 1,49 (t de t, 2H, J= 7,7Hz); 1,27 (t de q, 2H, J= 7,7 Hz); 0,80 (t, 3H, J= 7Hz). Massa calculada para  $C_{24}H_{23}ClF_3N_3O_5S$ : 557,0999. Deter.: 557,0988.

#### Exemplo 218

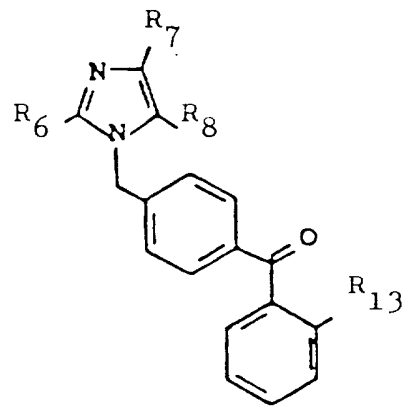
Parte A: Preparação de 2-Butil-1- $\text{--}$ 4-(2-carbometoxibenzoil)-benzil7-5- $\text{--}$ (4-carbometoxi-1,2,3-triazol-1-il)-metil7-4-cloroimidazol e de 2-butil-1- $\text{--}$ 4-(2-carbometoxibenzoil)-benzil7-5- $\text{--}$ (5-carbometoxi-1,2,3-triazol-1-il)-metil7-4-cloroimidazol

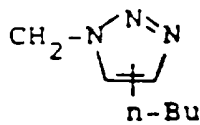
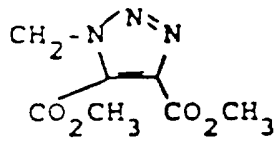
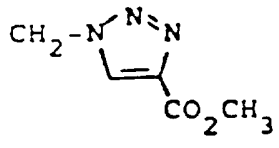
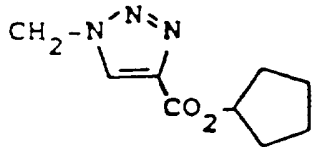
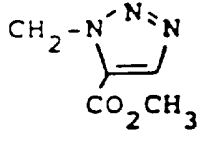
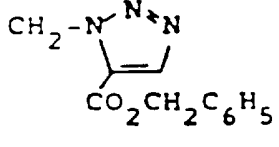
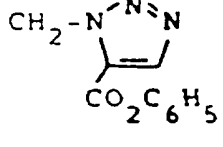
---

Misturaram-se e submeteram-se a refluxo sob atmosfera de azoto durante 3 horas, 0,50 g (1,07 mmole, 1 eq) de 5-azidometil-2-butil-4-cloro-1- $\text{--}$ 4-(2-carbometoxibenzoil)-benzil7-imidazol 0,95 ml (10,7 mmoles, 10 eq) de propionato de metilo e 20 ml de tolueno. A mistura reaccional foi concentrada e o resíduo submetido a cromatografia rápida em gel

de sílica eluindo com hexano/acetato de etilo a 75:25. Separa-ram-se os dois regioisômeros para fornecerem 10 mg do isômero que eluíu mais rapidamente sob a forma de um vidro e 330 mg de um sólido que eluíu mais lentamente. O isômero mais lento pôde ser ainda purificado para lavagem com acetato de etilo para fornecer 190 mg de um sólido cristalino branco. O isômero que eluíu mais rápido: RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,06 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ ); 7,96 (s, 1H); 7,73-7,54 (m, 4H); 7,37 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ ); 6,86 (d, 2H,  $J = 8\text{Hz}$ ); 5,76 (s, 2H); 5,41 (s, 2H); 3,90 (s, 3H); 3,68 (s, 3H); 2,56 (t, 2H,  $J = 7\text{Hz}$ ); 1,67 (t de t, 2H,  $J = 7,7\text{Hz}$ ); 1,35 (t de q, 2H,  $J = 7,7\text{Hz}$ ); 0,86 (t, 2H,  $J = 7\text{Hz}$ ). Massa Calculada para  $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_5\text{Cl}$ : 549,1778. Determ.: 549,1860. Isômero que elui mais lento: P.f.  $163,5^\circ - 167,0^\circ\text{C}$ . RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,06 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ ); 8,00 (s, 1H); 7,72 (d, 2H,  $J = 8\text{Hz}$ ); 7,72-7,55 (s, 2H); 7,41 (d, 1H,  $J = 7\text{Hz}$ ); 6,96 (d, 2H,  $J = 8\text{Hz}$ ); 5,40 (s, 2H); 5,23 (s, 2H); 3,95 (s, 3H); 3,69 (s, 3H); 2,58 (t, 2H,  $J = 7\text{Hz}$ ); 1,70 (t de t, 2H,  $J = 7,7\text{Hz}$ ); 1,38 (t de q, 2H,  $J = 7,7\text{Hz}$ ); 0,89 (t, 3H,  $J = 7\text{Hz}$ ). Massa calculada para  $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_5\text{Cl}$ : 549,1778. Deter.: 549,1763.

Os compostos intermédios que se indicam a seguir foram preparados ou podem ser preparados pelo processo descrito no Exemplo 218 Parte A; utilizando-se compostos iniciais apropriados.



| <u>R<sub>6</sub></u> | <u>R<sub>7</sub></u> | <u>R<sub>8</sub></u>                                                                | <u>R<sub>13</sub></u>             | <u>P.F. (°C)</u>                                             |
|----------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| <u>n</u> -butilo     | Cl                   |    | CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   | (óleo) <sup>2</sup><br>(mistura de<br>2 regioisó-<br>meros). |
| <u>n</u> -butilo     | Cl                   |    | CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   |                                                              |
| <u>n</u> -butilo     | Cl                   |   | NHSO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> |                                                              |
| <u>n</u> -butilo     | Cl                   |  | NHSO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> |                                                              |
| <u>n</u> -butilo     | Cl                   |  | NHSO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> |                                                              |
| <u>n</u> -propilo    | H                    |  | NHSO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> |                                                              |
| <u>n</u> -propilo    | H                    |  | NHSO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> |                                                              |

a RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) mostra uma mistura de 2 regioisômeros;  $\delta$  8,08 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ ); 7,80-7,55 (m, 4H); 7,44-7,34 (m, 1H); 7,28 (s, 1H); 7,00-6,88 (m, 2H); 5,40 (s, 0,5 x 2H); 5,32 (s, 0,5 x 4H); 5,29 (s, 0,5 x 2H); 3,71 (s, 0,5 x 3H); 3,69 (s, 0,5 x 3H); 2,75-2,48 (m, 4H); 1,80-1,21 (m, 8H); 1,00-0,81 (m, 6H).

Parte B: Preparação de 2-Butil-1- $\text{-(2-carboxibenzoil)-benzil-5-[(4-carboxi-1,2,3-triazol-1-il)-metil-4-cloroimidazol]}$  de 2-butil-1- $\text{-(2-carboxibenzoil)-benzil-5-[(5-carboxi-1,2,3-triazol-1-il)-metil-4-cloroimidazol]}$

---

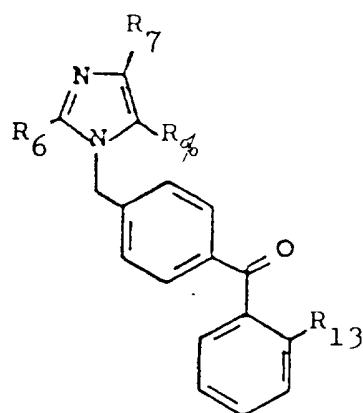
O isômero que eluiu mais lentamente no Exemplo 218, Parte A, (190 mg, 0,35 mmole, 1 eq), hidróxido de potássio em metanol, 0,5 N (2,76 ml, 1,39 mmole, 4 eq) e 5 ml de água foram misturados e submetidos a refluxo sob atmosfera de azoto toda a noite. A mistura aquosa foi extraída com 3 x 50 ml de acetato de etilo e as fases orgânicas secas sobre sulfato de magnésio concentrado, para fornecer um resíduo que foi triturado com éter dietílico fornecendo 160mg de um produto sólido. RMN (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6 + \text{pi-d}_5$ )  $\delta$  8,20 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ ); 7,86-7,63 (m, 4H); 7,57 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ ); 7,43 (s, 1H); 7,04 (d, 2H,  $J = 10\text{Hz}$ ); 6,84 (s, 2H); 6,63 (s, 2H); 2,62 (t, 2H,  $J = 7\text{Hz}$ ); 1,65 (t de t, 2H,  $J = 7,7\text{Hz}$ ); 1,30 (t de q, 2H,  $J = 7,7\text{Hz}$ ); 0,81 (t, 3H,  $J = 7\text{Hz}$ ). Massa calculada para  $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_5\text{Cl}-\text{CO}_2$ : 477,1567. Determ.: 477,1593.

O isômero que eluiu mais rapidamente no Exem

plo 218, Parte A, foi hidrolisado por um modo idêntico excepto em que após a acidificação durante a transformação o produto sólido precipitou. P.F.  $149,0^{\circ}$ - $152,5^{\circ}$ C. RMN (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,02 (d, 2H, J= 7Hz); 7,74 (t, 1H, J=7Hz); 7,66 (t, 1H, J= 7Hz); 7,50 (d, 2H, J= 7Hz); 7,37 (d, 1H, J= 7Hz); 6,92 (d, 2H, J= 7Hz); 5,83 (s, 2H); 5,42 (s, 2H); 2,52 (t, 2H, J= 7Hz); 1,55 (t de t, 2H, J= 7Hz); 1,28 (t de q, 2H, J= 7,7Hz); 0,78 (t, 3H, J= 7Hz). Massa calculada para  $C_{26}H_{24}N_5O_5Cl-CO_2$ : 477,1567. Determ.: 477,1479. Os Exemplos que constam do Quadro 16 foram realizados ou podem ser realizados pelo processo descrito no Exemplo 218, Parte B.

Quadro 16

4.



| <u>Ex. No.</u> | <u>R<sub>6</sub></u> | <u>R<sub>7</sub></u> | <u>R<sub>8</sub></u> | <u>R<sub>13</sub></u>             | <u>P.F. (°C)</u>                              |
|----------------|----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------|
| 219            | <u>n</u> -butilo     | Cl                   |                      | CO <sub>2</sub> H                 | (óleo) <sup>a</sup><br>(2 regio-<br>isómeros) |
| 220            | <u>n</u> -butilo     | Cl                   |                      | CO <sub>2</sub> H                 |                                               |
| 221            | <u>n</u> -butilo     | Cl                   |                      | NHSO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> |                                               |
| 222            | <u>n</u> -butilo     | Cl                   |                      | NHSO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> |                                               |

a RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,03 (m, 1H); 7,77-7,42 (m, 5H); 7,33 (s, 1H); 5,36 (s, 2H); 5,26 (s, 2H); 2,68-2,45 (m, 4H); 1,82-1,48 (m, 4H); 1,42-1,20 (m, 4H); 1,00-0,80 (m, 6H).

Exemplo 223

Parte A: Preparação de 1-(4-Formilbenzil)-2-butil-4-cloro-  
-5-hidroximetilimidazol

A uma solução de 5,05 g de 1-(4-cianobenzil)-2-butil-4-cloro-5-hidroximetilimidazol em 350 ml de benzeno à temperatura de 25°C adicionaram-se, gota a gota 22,8 ml de hidreto de diisobutilalumínio (0,15 M em tolueno). A mistura foi aquecida a 45°C e agitada durante 16 horas. Após arrefecimento a mistura reaccional foi vertida em ácido sulfúrico aquoso a 20% arrefecida sobre gelo. Esta solução foi deixada retomar a temperatura de 25°C e em seguida foi agitada durante duas horas. A solução foi arrefecida para 0°C, neutralizada com hidróxido de sódio aquoso e extraída com acetato de etilo. As fases orgânicas reunidas foram lavadas com água, e solução saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de sódio, anidro, filtradas e concentradas. A cromatografia de coluna em gel de sílica, com uma eluição por acetato de etilo a 20%/benzeno forneceu 3,60 g de 1-(4-formil-benzil)-2-butil-4-cloro-5-hidroximetilimidazol; RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 9,96 (s, 1H); 7,47 (A<sub>2</sub>M<sub>2</sub>, 4H); 5,26 (s, 2H); 4,42 (s, 2H); 2,54 (t, 2H); 1,64 (sint., 2H); 1,32 (sext., 2H); 0,86 (t, 3H).

Parte B: Preparação de 1-(2'-ciano-trans-stilben-4-il)-  
metil-2-butil-4-cloro-5-hidroximetilimidazol

A uma solução de 0,98 g de -bromo-o-tolunitrilo em 25 ml de dimetilformamida à temperatura de 25°C adicionaram-se 1,40 g de trifenilfosfina. A mistura foi agi

tada à temperatura de 80° durante 3 horas e tratada com 1,53 g de 1-(4-formilbenzil)-2-butil-4-cloro-5-hidroximetilimidazol, seguido imediatamente por 0,54 g de metóxido de sódio, diluindo-se depois com água e extraíndo-se com benzeno. As fases orgânicas foram reunidas e lavadas com água e solução saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de sódio anidro/filtradas e concentradas. A cromatografia de coluna em gel de sílica com eluição com acetato de etilo a 0-20%/benzeno forneceu 0,45 g de 1--(2'-ciano-trans-estilbeno-4-il)-metil-7-2-butil-4-cloro-5-hidroximetilimidazol; RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,01 (d, 1H); 7,85 (d, 1H); 7,73 (t, 1H); 7,47 (t, 1H); 7,44 (AB, 2H, J=16,3); 7,38 (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, 4H); 5,28 (s, 2H); 5,24 (t, 1H); 4,34 (d, 2H); 2,49 (t, 2H); 1,47 (quint., 2H); 1,24 (sext., 2H); 0,79 (t, 3H).

Parte C: 1--(2'-Carboxi-trans-estilbeno-4-il)-metil-7-2-butil-4-cloro-5-hidroximetilimidazol

Uma solução de 0,40 g de 1--(2'-ciano-trans-estilbeno-4-il)-metil-7-2-butil-4-cloro-5-hidroximetilimidazol em 20 ml de etilenoglicol e 12 ml de solução aquosa de hidróxido de sódio a 10% foi submetida a refluxo durante 5,5 horas, após arrefecimento, a mistura reaccional foi filtrada e o dissolvente eliminado sob **vazio**. O resíduo foi dissolvido em água e a solução acidificada para pH 3,5 utilizando-se ácido clorídrico e extraíndo-se a emulsão resultante com clorofórmio. As fases orgânicas reunidas foram lavadas com solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas. A cromatografia de coluna em gel de sílica, com eluição com metanol a 5%/cloro-

fórmio, forneceu 0,12 g de 1- $\bar{\text{L}}$ -(2'-carboxi-trans-estilbeno-4-il)-metil $\bar{\text{L}}$ 2-butil-4-cloro-5-hidroximetilimidazol; RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,08-8,00 (m, 2H); 7,71 (d, 1H); 7,57-7,47 (m, 3H); 7,34 (t, 1H); 7,01-6,92 (m, 3H); 5,21 (s, 2H); 4,50 (s, 2H); 2,60 (t, 2H); 1,62 (quint., 2H); 1,31 (sext., 2H); 0,03 (t, 3H).

#### Exemplo 224

Parte A: Preparação de éster etílico de N-(4-benziloxibenzil)-glicina

---

A uma suspensão de 11 g de cloridrato do éter etílico da glicina em 100 ml de dimetilformamida à temperatura de 25°C foi adicionado 22,0 ml de trietilamina. À suspensão leitosa resultante adicionou-se 9,08 g de cloreto de 4-benziloxibenzilo em 50 ml de dimetilformamida, gota a gota, durante meia hora. A mistura foi agitada durante 16 horas, à temperatura de 25°C. A mistura reaccional foi diluída com éter dietílico e em seguida filtrada para eliminar o precipitado de cloridrato de trietilamina. A solução resultante foi concentrada sob vazio e o resíduo dissolvido em acetato de etilo. A solução foi lavada com água e com solução saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de sódio/anidro/ filtrada e concentrada. A destilação com Kugelrohr proporcionou 5,90 g do éster etílico de N-(4-benziloxibenzil)-glicina  $\bar{\text{L}}$ P.f. 160°-180°C (0,015 torr.) $\bar{\text{L}}$ ; RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,43-7,27 (s, 5H); 7,06 ( $\text{A}_2\text{B}_2$ , 4H); 5,01 (s, 2H); 4,14 (quart., 2H); 3,71 (s, 2H); 3,36 (s, 3H); 2,01 (largo s, 1h); 1,24 (t, 3H).

Parte B: Preparação do éster etílico de N-(4-Benziloxiben-  
zil)-N-formilglicina

Uma solução de 5,83 g de éster etílico de N-(4-benziloxibenzil)-glicina, 0,86 ml de ácido fórmico e 20 ml de xileno foi submetida a refluxo durante 2 horas utilizando-se uma "trop" de Dean-Stark para eliminar a água produzida durante a reacção. Após arrefecimento, a mistura reaccional foi lavada com ácido fórmico aquoso a 20%, água, solução saturada de carbonato de hidrogénio e sódio, água e solução saturada de cloreto de sódio. Finalmente a mistura foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e o filtrado concentrado para fornecer 6,23 g do éster etílico de N-(4-benziloxibenzil)-N-formilglicina impuro que se utilizou na reacção seguinte sem outra purificação.

Parte C: Preparação de 1-(4-benziloxibenzil)-5-carbometoxi-  
-2-(3H)-imidazolotona

A uma suspensão de 1,10 g de metóxido de sódio em 35 ml de tetra-hidrofurano à temperatura de 10°C adicionaram-se em uma porção uma solução de 6,23 g de éster etílico de N-(4-benziloxibenzil)-N-formilglicina e 3,46 ml de formato de metilo em 15 ml de tetra-hidrofurano. A mistura foi agitada à temperatura de 10°C durante 1 hora e em seguida à temperatura de 25°C durante 16 horas. O dissolvente foi eliminado sob vazio e o resíduo dissolvido em 36 ml de metanol. A esta solução adicionaram-se 3,57 ml de ácido clorídrico concentrado e agitou-se a mistura à temperatura de 40°C durante 30 minutos. Em seguida, adicionou-se uma solução de 2,80 g de tiocianato de potássio, 100 ml de água e a

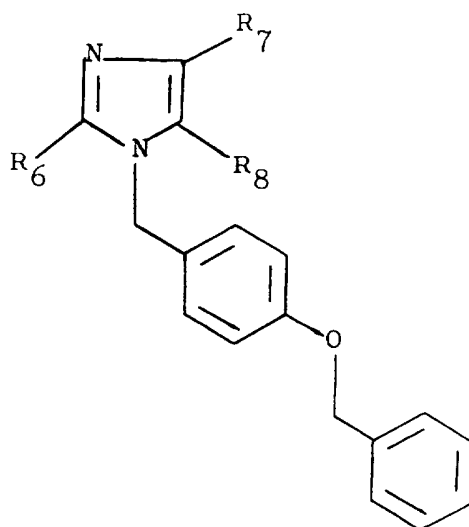
mistura resultante foi agitada durante 16 horas à temperatura de 40°C. Finalmente, adicionaram-se 40 ml de água e a mistura foi deixada arrefecer até 25°C. O precipitado sólido foi recolhido por filtração para fornecer 3,60 g de 1-(4-benziloxibenzil)-5-carbometoxi-2(3H)-imidazolotona; RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11,25 (largo s, 1h); 8,05 (s, 1h); 7,39 (m, 5H); 7,03 (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, 4H); 5,06 (s, 2H); 4,56 (s, 2H); 3,81 (s, 3H).

Parte D: Preparação de 1-(4-benziloxibenzil)-2-propil-tio-5-carboetoxiimidazol

A 60 ml de etanol à temperatura de 25°C adicionaram-se por porções 0,30 g de sódio metálico. Após a reacção do sódio metálico, adicionaram-se 3,54 g de 1-(4-benziloxibenzil)-5-carbometoxi-2-(3H)-imidazolotona, seguida imediatamente por 2,24 ml de 1-iodopropano e agitou-se a mistura à temperatura de 24°C durante 3 horas. Neste momento eliminou-se o dissolvente sob vazio e o resíduo foi dissolvido com cloreto de metileno. Esta solução foi lavada com água e solução saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada, para fornecer 3,46 g de 1-(4-benziloxibenzil)-2-propiltio-5-carboetoxiimidazol impuro que se utilizou numa reacção subsequente sem outra purificação; RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,77 (s, 1h); 7,45-7,32 (m, 5H); 7,03 (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, 4H); 5,49 (s, 2H); 5,03 (s, 2H); 4,28 (quart., 2H); 3,20 (t, 2H); 1,32 (t, 3H); 1,02 (t, 3H).

Os compostos intermédios que se seguem foram

preparados ou podem ser preparados utilizando-se o processo anterior.



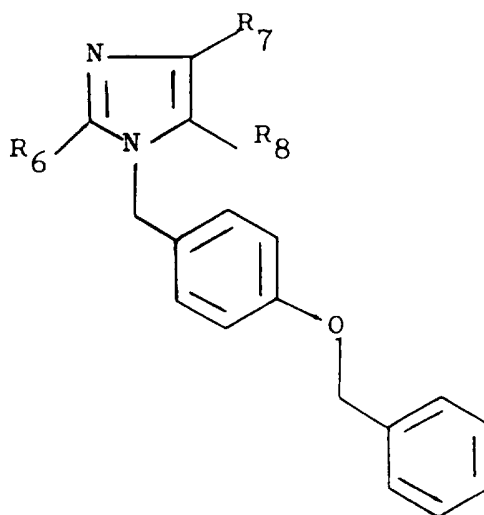
| <u>R<sub>6</sub></u>                | <u>R<sub>7</sub></u> | <u>R<sub>8</sub></u>                            |
|-------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------|
| n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> S- | H                    | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> S-  | H                    | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |

Parte E: Preparação de 1-(4-benziloxibenzil)-2-propil-  
-tio-5-hidroximetilimidazol

Uma solução de 1-(4-benziloxibenzil)-2-propiltio-5-carboetoxiimidazol em 10 ml de tetra-hidrofurano foi adicionada, gota a gota, a 10 ml de hidreto de alumínio e lítio 1M em tetra-hidrofurano, à temperatura de 0°C, de modo a que a temperatura da reacção permanecesse abaixo de 5°C. A solução resultante foi em seguida agitada à temperatura de 0° durante 1 hora. Nesta altura, a mistura reaccional foi diluída por adição sequencial, gota a gota, de 0,40 ml de água, 0,40 ml de hidreto de sódio aquoso a 20%

e 1,20 ml de água. A suspensão resultante foi filtrada utilizando-se éter dietílico e o filtrado concentrado para fornecer 1,55 g de 1-(4-benziloxibenzil)-2-propiltio-5-hidroxi-metilimidazol; RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,41-7,29 (m, 5H); 7,03-6,86 (m, 5H); 5,22 (s, 2H); 5,01 (s, 2H); 4,45 (s, 2H); 3,01 (t, 2H); 2,32 (largo s, 1h); 1,66 (sext., 2H); 0,97 (t, 3H).

Os compostos intermédios que se seguem foram preparados ou podem ser preparados utilizando-se o processo descrito anteriormente.



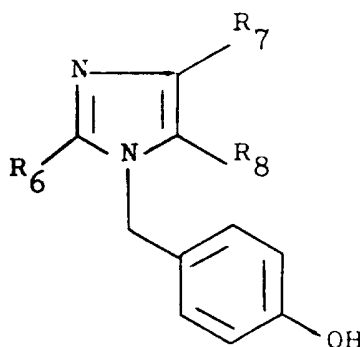
| <u>R<sub>6</sub></u>                | <u>R<sub>7</sub></u> | <u>R<sub>8</sub></u> |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|
| n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> S- | H                    | CH <sub>2</sub> OH   |
| n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> S-  | H                    | CH <sub>2</sub> OH   |

Parte F: Preparação de 1-(4-hidroxibenzil)-2-propil-  
tio-5-hidroxi-metilimidazol

Uma solução de 1,40 g de 1-(4-benziloxi-

benzil)-2-propiltio-5-hidroximetilimidazol em 15 ml de ácido tricloraacético foi submetido a refluxo durante 15 minutos. Após arrefecimento, a reacção foi vertida em água, contendo excesso de carbonato de hidrogénio e sódio e a emulsão resultante foi extraída com acetato de etilo. As fases orgânicas reunidas foram lavadas com solução saturada de cloreto de sódio, secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas. A cromatografia de coluna em gel de sílica com eluição com metanol/clorofórmio a 0=5%, forneceu 0,28 g de 1-(4-hidroxibenzil)-2-propiltio-5-hidroximetilimidazol; RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  9,41 (s, 1h); 6,88 (s, 1H); 6,79 (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, 4H); 5,14 (t, 1h); 5,07 (s, 2H); 4,33 (d, 2H); 2,89 (t, 2H); 1,54 (sext., 2H); 0,88 (t, 3H).

Os compostos intermédios seguintes foram preparados ou podem ser preparados utilizando-se processos descritos anteriormente.

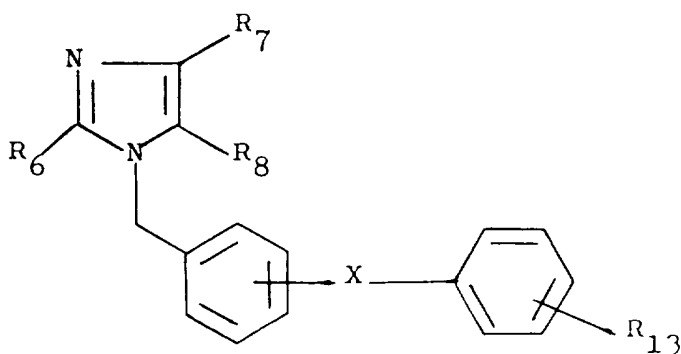


| <u>R<sub>6</sub></u>                | <u>R<sub>7</sub></u> | <u>R<sub>8</sub></u> |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|
| n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> S- | H                    | CH <sub>2</sub> OH   |
| n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> S-  | H                    | CH <sub>2</sub> OH   |

Fase G: Preparação de 1-(4-(2-cianobenziloxi)benzil)-2-propiltio-5-hidroxiimidazol

O composto em título foi preparado a partir de 1-(4-hidroxibenzil)-2-propiltio-5-hidroxiimidazol, utilizando-se o processo descrito no Exemplo 192, Parte C; RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,66 (m, 3H); 7,43 (m, 1h); 7,03 (s, 1h); 6,99 ( $A_2B_2$ , 4H); 5,23 (s, 2H); 5,22 (s, 2H); 4,47 (s, 2H); 3,04 (t, 2H); 1,69 (sext., 2H); 0,98 (t, 3H).

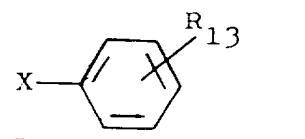
Os 2-mercaptoimidazois seguintes foram preparados pelo processo descrito anteriormente.



R<sub>6</sub>

R<sub>7</sub>

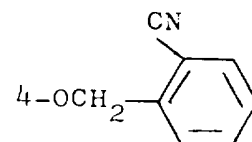
R<sub>8</sub>



$n\text{-C}_6\text{H}_{13}\text{S-}$

H

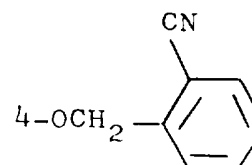
$\text{CH}_2\text{OH}$



$n\text{-C}_4\text{H}_9\text{S-}$

H

$\text{CH}_2\text{OH}$

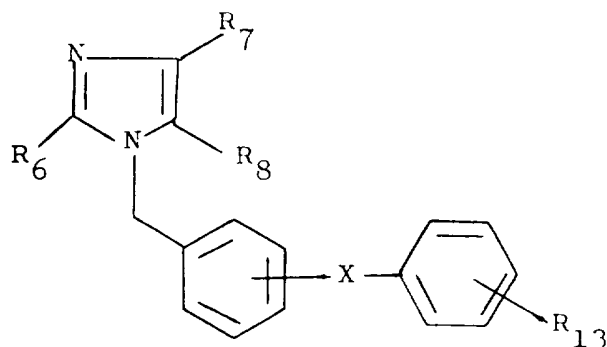


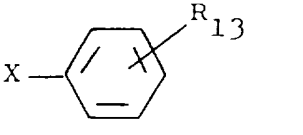
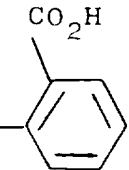
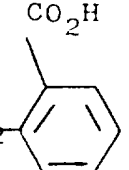
Fase H: Preparação de 1-[4-(2-carboxibenziloxi)-benzil]-2-propiltio-5-hidroximetilimidazol

Uma solução de 0,23 g de 1-[4-(2-cianobenziloxi)-benzil]-2-propiltio-5-hidroximetilimidazol em 17 ml de etilenoglicol e 7 ml de hidróxido de sódio aquoso a 10% foi submetida a refluxo durante 14 horas. Após arrefecimento a mistura reaccional foi filtrada e o dissolvente eliminado sob vazio. O resíduo foi dissolvido em água e a solução foi acidificada para pH 3,5 utilizando-se ácido clorídrico. O precipitado sólido foi recolhido por filtração e cristalizado com etanol aquoso para fornecer 0,094 g de 1-[4-(2-carboxibenziloxi)benzil]-2-propiltio-5-hidroximetilimidazol; RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); 13,12 (largo s, 1h); 7,93 (d, 1h); 7,58 (m, 2H); 7,45 (m, 1h); 6,99 (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, 4H); 6,98 (s, 1h); 5,42 (s, 2H); 5,25 (largo s, 1h); 5,17 (s, 2H); 4,35 (s, 2H); 2,92 (t, 2H); 1,54 (sext., 2); 0,89 (7, 3H).

Os 2-mercaptoimidazóis seguintes do Quadro 17 foram preparados ou podem ser preparados pelo processo descrito anteriormente.

Quadro 17



| Ex.<br>No. | <u>R<sub>6</sub></u>                        | <u>R<sub>7</sub></u> | <u>R<sub>8</sub></u> |          |
|------------|---------------------------------------------|----------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| 225        | <u>n</u> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> S- | H                    | CH <sub>2</sub> OH   | 4-OCH  |
| 226        | <u>n</u> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> S-  | H                    | CH <sub>2</sub> OH   | 4-OCH  |

Exemplo 227

Parte A: Preparação de 1-(4-Nitrobenzil)-2-butil-4-cloro-  
imidazol-5-aldeído

Uma mistura de 1 g de um 1-(4-nitrobenzil)-  
-2-butil-4-cloro-5-hidroximetilimidazol e 5 g de dióxido de  
manganésio activado em cloreto de metileno foi agitado à

temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura reaccional foi filtrada por celite e o filtrado foi concentrado para fornecer um óleo espesso que foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica, eluindo com hexano:acetato de etilo a 1,5:1. O composto desejado foi obtido sob a forma de um sólido incolor, 0,76 g; P.f. 88°-89°C; RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,74 (2 1h); 5,64 (s, 2H); 2,63 (t, 3H, J=7,4 Hz); 1,68 (m, 2H); 1,34 (m, 2H); 0,89 (t, 3H, J=7,3 Hz).

Parte B: Preparação dos isômeros E e Z dos ésteres etílicos do ácido 3-[1-(4-nitrobenzil)-2-butil-4-cloroimidazo-5-il]-propenóico

Uma mistura de 1,2 g de 1-(4-nitrobenzil)-2-butil-4-cloroimidazol-5-aldeído e 1,5 g de carboximetileno)-trimetilfosforano em 50 ml de benzeno foi submetida a refluxo durante 2 horas. A mistura reaccional foi concentrada e o resíduo purificado por cromatografia de coluna rápida em gel de sílica (elução com hexano:acetato de etilo a 3:1). O produto principal, isômero E, eluíu primeiro e foi obtido sob a forma de um óleo espesso inicialmente, que solidificou para dar 1,2 g de um sólido amorfo. O produto menor, o isômero Z, foi eluído em seguida e isolou-se 85 mg sob a forma de um líquido espesso. Isômero E: RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,3 e 6,53 (d, 2H, J=16 Hz); 5,3 (s, 2H); 2,62 (t, 2H, J=7,3 Hz); 1,69 (m, 2H); 1,28 (m, 5H); 0,89 (t, 3H, J=7,3 Hz). isômero Z: RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (apenas picos-chave) δ 6,45 e 6,02 (d, 2H, J=11,8 Hz); 5,17 (s, 2H).

Parte C: Preparação de 3- $\int$ 1-(4-nitrobenzil)-2-butil-4-  
-cloroimidazol-5-il7-propen-1-ol, isómero E.

Uma solução de 0,5 g de éster etílico do ácido 3- $\int$ 1-(4-nitrobenzil)-2-butil-4-cloroimidazol-5-il7-propenóico, isómero E, em 20 ml de tetra-hidrofurano foi arrefecida sobre banho de gelo e adicionada lentamente com 1,7 ml de hidreto de diisopropil-alumínio 1,5 M em tolueno. O banho de arrefecimento foi retirado e a mistura reaccional agitada â temperatura ambiente durante 1 hora. Em seguida, a mistura foi diluída com 3 ml de solução concentrada de cloreto de amônio e agitada durante mais 30 minutos. Durante este período, formou-se um produto semelhante a gel. A mistura reaccional foi em seguida diluída com éter dietílico e filtrada por celite. O filtrado foi concentrado e o produto impuro purificado por cromatografia de coluna rápida em gel de sílica com eluição por hexano:acetato de etilo a 1:1. O composto desejado foi obtido sob a forma de um líquido espesso; RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\int$  6,5-6,15 (m, 2H); 5,21 (s, 2H); 4,25 (d, 2H,  $J=4,5$  Hz); 2,35 (t, 3H,  $J=7,4$  Hz); 1,68 (m, 2H); 1,34 (m, 2H); 0,86 (t, 3H,  $J=7,4$  Hz).

Parte D: Preparação de 3- $\int$ 1-(4-aminobenzil)-2-butil-4-  
-cloroimidazol-5-il7-propen-1-ol, isómero E.

Uma mistura de 0,2 g de 3- $\int$ 1-(4-nitrobenzil)-2-butil-4-cloroimidazol-5-il7-propen-1-ol, 0,15 g de ferro e 0,3 ml de ácido acético glacial em etanol absoluto, 10 ml, foi submetida a refluxo durante 1 hora. A mistura

reaccional foi concentrada até à secura e o resíduo dissolvido em 20 ml de água e a solução tornada básica com adição de carbonato de potássio até pH 8. A mistura foi depois extraída com acetato de etilo e a fase acetato de etilo foi lavada com água. A fase orgânica foi concentrada para fornecer um produto impuro que foi purificado por cromatografia rápida em coluna em gel de sílica, com eluição com acetato de etilo. Obteve-se um produto impuro sob a forma de um sólido amorfo; RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,76 e 6,62 (dd, 4H,  $H=8,5$  Hz); 6,42-6,22 (m, 2H); 2,57 (t, 2H,  $J=7,3$  Hz); 1,65 (m, 2H); 1,33 (m, 2H); 0,87 (t, 2H,  $J=7,3$  Hz).

Parte E: Preparação de 3- $\underline{1}$ -(4-(2-carboxibenzamido)-benzil)-2-butil-4-cloroimidazol-5-il $\underline{7}$ -propen-1-ol, isómero E.

---

A uma solução de 95 mg de 3- $\underline{1}$ -(4-aminobenzil)-2-butil-cloroimidazol-5-il $\underline{7}$ -propen-1-ol em 2 ml de clorofórmio, adicionaram-se 45 mg de anidrido ftálico e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 1 hora. Durante este período, a solução, inicialmente transparente, ficou turva e produziu um sólido. A mistura reaccional foi eluída com 2 ml de éter dietílico e o sólido recolhido por filtração foi lavado com éter. O produto desejado foi obtido sob a forma de um sólido beje, 115 mg, P.f.  $150^{\circ}$ - $151^{\circ}$ C; RMN (10%  $\text{DMSO}-d_6/\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,94 (s, 1H); 7,71 e 6,93 (d, 4H,  $J=8,3$  Hz); 6,36 (m, 2H); 5,1 (s, 2H); 4,18 (d, 2H,  $J=3,9$  Hz); 2,6 (t, 3H,  $J=7,4$  Hz); 1,68 (m, 2H); 1,34 (m, 2H); 0,89 (t, 3H,  $J=7,4$  Hz).

Exemplo 228

Parte A: Preparação do éster etílico do ácido 3-2-  
-butil-4-cloro-1-(4-aminobenzil)-imidazol-5-  
-il7-propenóico, isómero E.

---

Uma mistura de 0,5 g do éster etílico do ácido 3-2-butil-4-cloro-1-(4-nitrobenzil)-imidazol-5-il7-propenóico, isómero E, preparado na parte E do exemplo 227, 1 g de ferro e 2 ml de ácido acético glacial em 30 ml de etanol absoluto, foi submetida a refluxo durante 1 hora. A mistura reaccional foi concentrada até à secura e o resíduo dissolvido em 50 ml de água. A solução aquosa foi ajustada para pH 8 com carbonato de potássio extraída com acetato de etilo. O produto impuro, obtido após concentração do extracto de acetato de etilo, foi purificado por cromatografia de coluna rápida, em gel de sílica, com eluição pura hexano:acetato de etilo a 1:1. O composto desejado foi obtido sob a forma de um óleo incolor espesso, 0,35 g.

Parte B: Preparação do éster etílico do ácido 3-2-butil-  
-4-cloro-1-(4-(2-carboxibenzamido)-benzil)-imidazol-  
-5-il7-propenóico, isómero E.

---

Uma mistura de 361 g do derivado da anilina obtido na Parte A e 150 mg de anidrido ftálico em 3 ml de clorofórmio, foi agitado à temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura reaccional foi concentrada e o resíduo triturado com éter etílico. O sólido resultante foi recolhido e seco para fornecer 450 mg de um sólido incolor; p.f. 180°-181°C. RMN (CDCl<sub>3</sub>, 5% DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  0,91 (t, 3H, J= 7,1Hz);

1,1-1,4 (m, 5H); 1,60 (q, 2H, J= 7,3Hz); 2,71 (t, 2H, J= 8,4Hz); 4,17 (q, 2H, J=7,3Hz); 5,23 (s, 2H); 6,46 + 7,38 (d cada, 2H, J= 16,1Hz); 6,0-8,0 (m, 8H), 10,2 (s, 1H).

### Exemplo 229

Parte A: Preparação de 1-(2'-carbometoxibifenil)-4-il)-metil-2-butil-4-cloro-imidazol-5-carboxaldeído

Uma mistura de 0,68 g do precursor hidroximetílico preparado no Exemplo 85, Parte C e 3,4 g de dióxido de manganésio activado em 30 ml de clorofórmio, foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas. A mistura reaccional foi em seguida filtrada através de celite e o filtrado concentrado, para fornecer um resíduo oleoso espesso que foi purificado por cromatografia rápida em gel de sílica, com eluição por hexano:acetato de etilo a 2:1. O aldeído desejado foi obtido sob a forma de um óleo incolor espesso, 0,5 g; RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 9,78 (s, 1H); 5,6 (s, 2H); 3,63 (s, 3H); 2,63 (t, 3H, J=7,4 Hz); 1,68 (m, 2H); 1,34 (m, 2H); 0,89 (t, 3H, J=7,4 Hz).

Parte B: 4-[1-(2'-carbometoxibifenil-4-il)-metil-2-butil-4-cloroimidazol-5-il-3-buten-2-ona

Uma mistura de 0,5 g de 1-(2'-carbometoxibifenil-4-il)-metil-2-butil-4-cloroimidazol-5-carboxaldeído e 0,4 g de 1-trifenilfosforano-ilideno-2-propanona em 20 ml de benzeno foi submetida a refluxo durante 16 horas. A mistura reaccional foi concentrada para fornecer um resíduo oleoso que foi purificado por cromatografia rápida em gel de sílica

e eluição com hexano:acetato de etilo a 1:1. Obteve-se 0,46 g do composto desejado sob a forma de um líquido amarelo espesso, RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,9-6,8 (m, 10H); 5,24 (s, 2H); 3,62 (s, 3H); 3,62 (s, 3H); 2,69 (t, 2H,  $J=7,4$  Hz); 2,26 (s, 3H); 1,72 (m, 2H); 1,38 (m, 2H); 0,91 (t, 3H,  $J=7,4$  Hz).

Parte C: Preparação do isómero E de 4-[1-(2'-carbometoxi-bifenil-4-il)-metil-2-butil-4-cloroimidazol-5-il]-3-buten-2-ol

Uma solução de 0,45 g do composto preparado na Parte B em 5 ml de metanol, foi arrefecida com gelo e adicionada com 0,2 g de boro-hidreto de sódio por porções. Após toda a adição do boro-hidreto de sódio, a mistura reaccional foi agitada durante 10 minutos, concentrada até à secura e o resíduo tratado com 3 ml de solução de cloreto de amónio saturada; a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 10 minutos e em seguida extraída com acetato de etilo e o extracto de acetato de etilo concentrado para fornecer 0,45 g de um líquido espesso. RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 6,45-6,15 (m, 2H); 5,16 (s, 2H); 4,34 (m, 1H); 3,67 (s, 3H).

#### Exemplo 230

Parte A: Preparação do isómero E de 1-(4-nitrobenzil)-2-butyl-4-cloro-5-(2-fenileteno-1-il)-imidazol

Uma solução de 0,4 g de cloreto de benziltri fenilfosfónio em 20 ml de THF anidro, foi arrefecida para a temperatura de  $-30^\circ\text{C}$ . À solução anterior adicionou-se, gota a gota, 0,65 ml de n-butil-lítio 1,6 M. Quando o butil-

-lítio foi adicionado à solução ela tornou-se cor de laranja acentuada. Após agitação durante 10 minutos, à temperatura de  $-30^{\circ}\text{C}$ , adicionaram-se 0,32 g de 1-(4-nitrobenzil)-2-butyl-4-cloroimidazol-5-aldeído e a mistura reaccional foi deixada retomar à temperatura ambiente e agitada a essa temperatura durante 2 horas. A mistura reaccional foi diluída com 2 ml de solução saturada de cloreto de amônio, diluída ainda com acetato de etilo e a solução de acetato de etilo lavada com água e a solução saturada de cloreto de sódio. A evaporação forneceu um resíduo oleoso espesso que após purificação por cromatografia rápida em coluna de gel de sílica e eluição com hexano/acetato de etilo a 3:1 forneceu 0,39 g de um óleo espesso, amarelo.

Parte B: Preparação de isómeros E de 1-4-(2-carboxibenzamido)-benzil7-2-butyl-4-cloro-5-(2-feniltien-1-il)-imidazol

---

O composto foi preparado a partir do composto da Parte A, pelo processo descrito no Exemplo 227, Partes D e E: p.f.  $111^{\circ}$ - $113^{\circ}\text{C}$  (dec.).

#### Exemplo 231

Parte A: Preparação do isómero E do acetato de 3-1-2-butyl-4-cloro-1-(4-nitrobenzil)-imidazol-5-il7-3-propen-1-ol

---

Uma mistura de 1 g de 3-1-(4-nitrobenzil)-2-butyl-4-cloroimidazol-5-il7-propen-1-ol obtida da parte C do Exemplo 227, 1 ml de anidrido acético e 2 ml de piridina em 20 ml de cloreto de metileno foi agitada à temperatura am-

biente durante 16 horas. A mistura reaccional foi diluída com 100 ml de acetato de etilo e a fase orgânica lavada com água. O produto impuro obtido, após concentração da fase orgânica, foi purificado por cromatografia rápida em gel de sílica com a eluição feita por hexano:acetato de etilo 1:1 para fornecer 0,95 g do acetato desejado sob a forma de um óleo incolor espesso.

Parte B: Preparação do isómero E do acetato de 3-2-  
-butil-4-cloro-1-(4-aminobenzil)-imidazol-5-il7-  
-3-propen-1-ol

---

O composto nitro obtido na Parte A foi reduzido para o composto amina sob condições descritas na parte D do Exemplo 227. O composto desejado foi obtido sob a forma de um óleo espesso e incolor.

Parte C: Preparação do isómero E do acetato de 3-2-butil-  
-4-cloro-1-(4-(2-carboxibenzamido)-benzil)-imida-  
zol-5-il7-3-propen-1-ol

---

O derivado do ácido ftalâmico foi obtido a partir do derivado da anilina obtido na parte B e de anidrido ftálico pelo método descrito na parte E do Exemplo 227. O composto desejado foi obtido sob a forma de um sólido incolor p.f. 84°-87°C.

RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,91 (t, 3H, J= 7,1Hz); 1,2 (m, 2H); 1,7 (m, 2H); 2,0 (s, 3H); 2,7 (t, 2H, J= 7,4 Hz); 4,57 (d, 2H, J= 5,4Hz); 5,06 (s, 2H); 6,24 (m, 2H); 6,9-8,0 (m, 8H); 8,8 (s, 1H).

4.

Exemplo 232

Preparação do isômero E do acetato de 3-1-(4-(N-trifluorometano-sulfonil)-antranilamido)-benzil)-2-butil-4-cloroimidazol-5-il7-3-propen-1-ol

---

Uma mistura de 0,72 g do acetato de 3-1-2-butil-4-cloro-1-(4-aminobenzil)-imidazol-5-il7-3-propen-1-ol do Exemplo 231, Parte B e 0,6 ml de trietilamina em 20ml de cloreto de metileno foi arrefecida com um banho de gelo. A esta solução adicionaram-se 0,6 g de cloreto de 0-(tri-fluorometano-sulfonamido)-benzoílo, gota a gota, e a mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. Esta mistura foi em seguida diluída com 6 ml de acetato de etilo e a solução de acetato de etilo lavada com água, seca sobre sulfato de sódio, concentrada para fornecer um produto impuro que foi purificado por cromatografia rápida de coluna em gel de sílica (acetonitrilo em acetato de etilo a 30%) para fornecer 1,05 g sob a forma de um sólido. P.f. 156°-158°C. RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  12,9 (largo, 1H); 8,12-6,91 (m); 6,3 (s); 5,09 (s); 4,61 (d, 2H, J=4,5 Hz); 2,04 (s, 3H).

Exemplo 233

Preparação do isômero E de 3-1-(4-((N-tri-fluorometano-sulfonil)-antranilamido)-benzil)-2-butil-4-cloroimidazol-5-il7-propen-1-ol

---

Uma mistura de 0,19 g do composto do Exemplo 232, e 3 ml de hidróxido de sódio 1N em 6 ml de metanol foi agitado à temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura reaccional foi diluída com 50 ml de água e a solução aquosa

acidificada até pH 3 com ácido clorídrico 1N para produzir um sólido que foi recolhido e lavado com água. O produto sólido foi em seguida seco sob vácuo, para fornecer 0,85 g do produto desejado. P.f. 129°-131°C; RMN (200 MHz, 5% DMSO-d<sub>6</sub>/CDCl<sub>3</sub>): δ 11,15 (largo s, 1H); 8,02-6,95 (m, 8H); 6,5-6,3 (m, 2H); 5,13 (s, 2H); 4,19 (d, 2H, J=3,5 Hz).

#### Exemplo 234

Parte A: Preparação do éster etílico do ácido 3-[2-butil-4-cloro-1-(4-nitrobenzil)-imidazol-5-il]-2-(carboetoxi)-propanóico

---

O sal de sódio do malonato de dietilo foi preparado a partir de 2,5 g de hidreto de sódio em óleo com dispersão a 50% e 8 ml de malonato de etilo em 100 ml de dimetilformamida anidra com arrefecimento sobre gelo. A solução anterior foi adicionada em 5 g do composto clorometílico e a mistura agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura reacional foi concentrada e o resíduo diluído com 100 ml de água. A fase aquosa foi acidificada até pH 6 por meio de adição de ácido clorídrico 1 N e o produto extraído com acetato de etilo. O produto impuro foi purificado por cromatografia em coluna, com eluição com hexano:acetato de etilo a 2:1, que forneceu 2,0 g do produto sob a forma de um óleo espesso amarelo.

Parte B: Preparação do éster metílico do ácido 3-[2-butil-4-cloro-1-(4-nitrobenzil)-imidazol-5-il]-2-propa-nóico

---

Uma mistura de 0,5 g do composto obtido na Parte A em 20 ml de ácido clorídrico 3N foi submetida a refluxo du-

rante 2 horas. A amostra reaccional foi arrefecida e neutralizada até pH 6 com solução de hidróxido de sódio  $4N$ . Os sólidos gomosos resultantes foram extraídos com acetato de etilo e concentrados para fornecerem um óleo amarelo espesso, 0,5 g. O derivado do ácido propiónico foi dissolvido em éter dietílico e tratado com diazometano em éter dietílico para fornecer o éster metílico impuro que foi purificado por cromatografia em coluna, eluindo com hexano; acetato de etilo a 1:1, para fornecer 0,34 g do produto sob a forma de uma cera sólida.

Parte C: Preparação do éster metílico do ácido 3- $\beta$ -2-butil-4-cloro-1-(4-(2-carboxibenzamido)-benzil)-imidazolo-5-il-7-propanóico

---

O composto nitro da parte B foi reduzido ao correspondente composto amino pelos métodos descritos anteriormente. Uma mistura de 17 mg do composto amino e 7,5 g de anidrido ftálico em 1 ml de clorofórmio foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura reaccional foi concentrada até à secura e o resíduo triturado com éter dietílico. Os sólidos resultantes foram recolhidos e lavados com éter dietílico. Obteve-se 20 mg do produto puro sob a forma de um sólido incolor; p.f.  $150,5^{\circ}$ - $151,5^{\circ}C$  (dec.).

#### Exemplo 235

Preparação do éster metílico do ácido 3- $\beta$ -2-butil-4-cloro-1-(4-((N-trifluorometano-sulfonilo)-antranilamida)-benzil)-imidazol-5-il-7-propanóico

---

A reacção entre o composto amino do Exemplo 234, Parte C e o cloreto de  $o$ -(trifluorometano-sulfonamido)-

-benzoílo, utilizando as condições descritas no Exemplo 232, produziu o composto em título sob a forma de um sólido; p.f. 168°-172°C.

#### Exemplo 236

Parte A: Preparação de N,N-dimetilamida do ácido 3-1-(4-nitrobenzil)-2-butil-4-cloroimidazol-5-il7-propanóico

---

A uma solução de 0,7 g do ácido propanóico da Parte B do Exemplo 234 em 20 ml do cloreto de metileno adicionaram-se 0,5 ml de piridina, 0,16 g de dimetilamina sob a forma de cloridrato e 0,42 g de diciclo-hexilcarbodiimida. A mistura foi em seguida agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. Quando terminou a reacção a mistura foi filtrada através de celite e o filtrado concentrado para fornecer um produto oleoso, espesso. O produto impuro obtido deste modo foi purificado por cromatografia rápida em coluna (eluição a 100%) para fornecer 0,68 g de um produto puro sob a forma de um óleo incolor espesso. RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,89 (s, 3H); 2,93 (s, 3H); 5,43 (s, 2H).

Parte B: Preparação de N,N-dimetilamida do ácido 3-1-(4-aminobenzil)-2-butil-4-cloroimidazol-5-il7-propanoico

---

O composto nitro da Parte A foi reduzido pelo método descrito na Parte D do Exemplo 227 para fornecer o composto amina sob a forma de um sólido. P.f. 146°-148°C.

Parte C: Preparação de N,N-dimetilamina-amida do ácido 3-1-2-butil-4-cloro-1-(4-trifluorometano-sulfona-

4.

mido)-antranilamido)-benzil)-imidazol-5-il-7-propa-  
nóico

---

O composto amina da Parte B foi tratada com cloreto de o-(trifluorometano-sulfonamida)-benzoílo como se descreve no Exemplo 232 para fornecer o produto de trifluorometil-sulfonamida. P.f. 106°-108°C.

Parte D: Preparação de N,N-dimetilamina-amida do ácido 3-  
-/-2-butil-4-cloro-1-(4-(2-carboxibenzamido)-benzil)-imidazol-5-il-7-propanóico

---

O composto amina da Parte B reagiu com anidrido ftálico, como se descreveu na Parte E do Exemplo 227 para fornecer o derivado do ácido ftalâmico. P.f. 139°-142°C.

#### Exemplo 237

Parte A: Preparação do éster etílico do ácido 3-/-1-(4-Nitrobenzil-2-butil-4-cloroimidazol-5-il-7-2-carboe-  
toxi-2-metilpropanóico

---

Uma solução de 2 g do derivado de malonato obtido na Parte A do Exemplo 234, em 10 ml de dimetilformamida anidra foi arrefecida com gelo. Adicionou-se à solução 0,22 g de hidreto de sódio (dispersão em óleo a 50%) e a solução foi agitada durante 5 minutos antes de se adicionarem 0,3 ml de iodeto de metilo. A mistura reaccional foi em seguida agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura foi diluída com 400 ml de acetato de etilo e a fase orgânica lavada com água e solução saturada de cloreto de sódio. O produto impuro obtido após concentração da fase orgânica, foi purificado por

cromatografia de coluna rápida em gel de sílica, utilizando como eluente hexano:acetato de etilo a 1:1 para fornecer 1,8 g de um composto sob a forma de um óleo incolor espesso puro.

Parte B: Preparação do ácido 3-1-(4-nitrobenzil)-2-butil-  
-4-cloroimidazol-5-il7-2-metilpropanóico

---

O derivado de malonato da Parte A foi submetido a condições de carboxilação por hidrólise como se descreve na Parte B do Exemplo 234. O composto desejado foi obtido sob a forma de um líquido amarelado espesso.

Parte C: Preparação do éster isopropílico do ácido 3-1-(4-nitrobenzil)-2-butil-4-cloroimidazol-5-il7-2-  
-metilpropanóico

---

Uma mistura de 0,38 g do ácido obtido na Parte B, 1 ml de álcool isopropílico e 0,22 de diciclo-hexilcarbodiimida em 10 ml de cloreto de metileno foi agitado à temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura reaccional foi concentrada e o resíduo retomado com acetato de etilo. O produto insolúvel foi filtrado e o filtrado concentrado para fornecer um produto impuro que purificado por cromatografia de coluna, eluição com hexano:acetato de etilo a 2:1, forneceu 0,36 g do composto desejado sob a forma de um óleo incolor espesso.

Parte D: Preparação do éster isopropílico do ácido 3-1-(4-  
-((N-trifluorometano-sulfonilo)-antranilamido)-ben  
zil-2-metil-propanóico

---

O composto em título foi preparado a partir do éster da parte C, pelos métodos descritos nas partes B e C do

exemplo 236; P.f. 132°-135°C.

Exemplos 238 e 239

Parte A: Preparação de d e **2**, d-(+)- $\alpha$ -metilbenzilamida  
do ácido 3-1-(4-nitrobenzil)-2-butil-4-cloro-  
imidazol-5-il7-2-metil-propanóico

Uma mistura de 0,71 g do derivado do ácido pro-  
piónico da parte B do Exemplo 237, 0,25 ml de d-(+)- $\alpha$ -metil-  
benzilamina e 0,4 g de diciclo-hexilcarbodiimida, em 50 ml de  
cloreto de metileno foi agitada à temperatura ambiente duran-  
te 16 horas. A mistura reaccional foi concentrada e o resíduo  
dissolvido em 100 ml de acetato de etilo. O produto insolúvel  
foi filtrado através de celite e o filtrado concentrado para  
fornecer um produto impuro que foi purificado por cromatogra-  
fia de coluna em gel de sílica, utilizando como eluente uma  
mistura de hexano-acetato de etilo a 2:1. Os dois diastereó-  
meros foram separados sob a forma de um óleo incolor espesso  
(0,37 g de cada).

Parte B: Preparação de d e **2**, d-(+)- $\alpha$ -metilbenzilamida  
do ácido 3-1-(4-aminobenzil)-2-butil-4-cloro-  
imidazol-5-il7-2-metil-propanóico

O composto nitro da Parte A foi reduzido pelo  
método descrito na Parte D do exemplo 227, para fornecer o  
composto de amina sob a forma de um óleo incolor espesso.

Parte C: Preparação de d e **2**, de-(+)- $\alpha$ -metilbenzilamida  
do ácido 3-1-(4-(2-Carbobenzamido)-benzil-2-  
-butil-4-cloroimidazol-5-il7-2-metilpropanóico

Fez-se reagir diastereómero do composto amino

da parte B com anidrido ftálico separadamente como se descreveu na parte E do exemplo 227, para fornecer os derivados do ácido ftalâmico, P.F. 188°-189,5°C e 201°-202°C, respectivamente.

#### Exemplo 240

Preparação do ácido 1-[<sup>-</sup>(2'-carboxibifenil-4-il)-metil-7-2-butil-4-cloroimidazol-5-carboxílico

A uma solução de 1,03 g de 1-[<sup>-</sup>2'-carbometoxibifenil-4-il)-metil-7-2-butil-4-cloro-5-hidroximetil-imidazol em 10 ml de ácido acético anidro à temperatura de 25°C foi adicionada uma solução de 0,62 g de trióxido de crômio em 10 ml de água. A mistura foi agitada à temperatura de 25°C durante 15 minutos e em seguida vertida sobre água. Os sólidos precipitados foram recolhidos por filtração e dissolvidos em seguida em 50 ml de solução aquosa de hidróxido de sódio 1,0 N. A solução alcalina foi deixada em repouso à temperatura de 25°C durante a noite e em seguida acidificada até pH 3 com ácido clorídrico aquoso a 10%. O precipitado sólido foi recolhido por filtração e recristalizado com acetato de etilo para fornecer 0,10 de ácido de 1-[<sup>-</sup>(2'-carboxibifenil-4-il)-metil-7-2-butil-4-cloroimidazol-5-carboxílico (P.f. 186°-187°C (decomp.)). RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,97 (largo s, 2H); 7,68 (d, 1H); 7,53 (t, 1H); 7,41 (t, 1H); 7,34 (d, 1H); 7,28 (d, 2H); 7,02 (d, 2H); 5,61 (s, 2H); 2,60 (t, 2H); 1,53 (quint., 2H); 1,27 (sext., 2H); 0,81 (t, 3H).

4.

Exemplo 240A

Preparação do ácido 2-butil-1- $\text{--}$ (2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil)-  
-4-il)-metil $\text{--}$ 7-4-trifluorometilimidazol-5-carboxílico

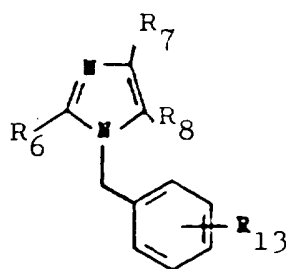
---

Uma mistura de 4,00 g de 2-butil-5-hidroximetil-4-trifluorometil-1- $\text{--}$ (2'-trifenilmetiltetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-metil $\text{--}$ 7imidazol e 8,00 g de dióxido de manganésio ativado em 50 ml de cloreto de metileno foi agitada à temperatura de 25°C. Após 24 horas adicionaram-se à mistura reaccional 2,00 g de dióxido de manganésio. Após um total de 100 horas, a mistura reaccional foi filtrada com cloreto de metileno. Os produtos sólidos foram em seguida lavados com metanol e filtrado de metanol concentrado. O resíduo foi dissolvido em água. A solução aquosa resultante foi corrigida para pH3 utilizando-se ácido clorídrico a 10% e em seguida extraída com clorofórmio/isopropanol a 4:1. As fases orgânicas reunidas foram lavadas com solução saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas. A cromatografia de coluna com eluição de clorofórmio/metanol/ácido acético a 95:5:0,5 deu 0,25 g de ácido 2-butil-1- $\text{--}$ (2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-metil $\text{--}$ 7-4-trifluorometilimidazol-5-carboxílico sob a forma de um sólido amorfo.

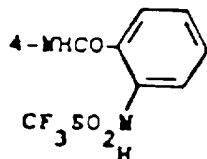
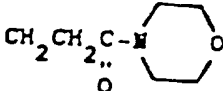
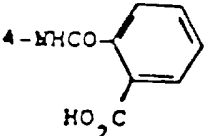
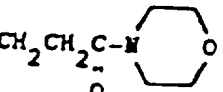
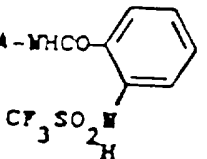
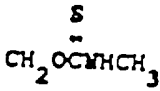
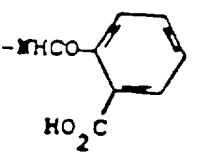
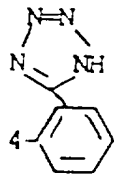
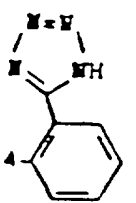
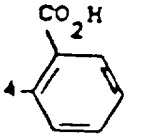
RMN (200 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,70-7,48 (m, 4H), 7,00 ( $A_2B_2$ , 4H); 5,58 (s, 2H), 2,59 (t, 2H), 1,51 (quint., 2H), 1,25 (sext., 2H), 0,79 (t, 3H).

Os exemplos 241-265E foram realizados utilizando-se os processos ilustrados nos Exemplos 227-240A.

Quadro 18

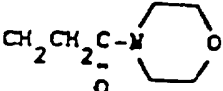
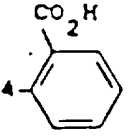
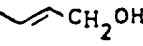
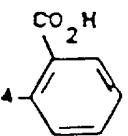
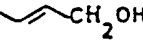
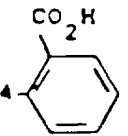
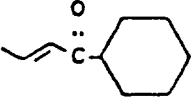
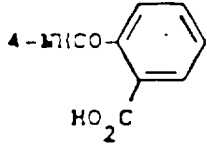
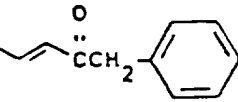
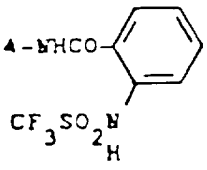
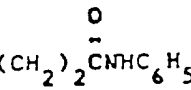
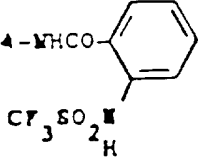
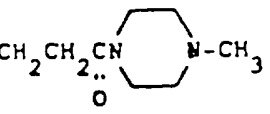
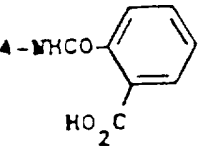


| Ex.<br>No. | <u>R<sub>6</sub></u>   | <u>R<sub>7</sub></u> | <u>R<sub>8</sub></u>                                                                  | <u>R<sub>13</sub></u> | P.F. (°C)     |
|------------|------------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------|
| 241        | <u>n</u> -butilo       | Cl                   |                                                                                       |                       | 115°-120°     |
| 242        | <u>n</u> -butilo       | Cl                   |                                                                                       |                       | 171,5°-172,5° |
| 243        | <u>n</u> -butilo       | Cl                   |                                                                                       |                       | 160°-162°     |
| 244        | <u>n</u> -butilo       | Cl                   | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COCH <sub>3</sub>                                     |                       | 164°-162°     |
| 245        | <u>n</u> -pro-<br>pilo | Cl                   | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                       |                       |               |
| 246        | <u>n</u> -butilo       | Cl                   | CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )CO <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |                       | 123°-125°     |
| 247        | <u>n</u> -butilo       | Cl                   | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OAc                                                   |                       | 124°-127°     |

| Ex.<br>No. | <u>R<sub>6</sub></u> | <u>R<sub>7</sub></u> | <u>R<sub>8</sub></u>                                                              | <u>R<sub>13</sub></u>                                                                | <u>P.F.</u> (°C)             |
|------------|----------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| 248        | <u>n</u> -butilo     | Cl                   | $(\text{CH}_2)_3\text{OAc}$                                                       |   | 64°-67°                      |
| 249        | <u>n</u> -butilo     | Cl                   |  |   | 142°-144°                    |
| 250        | <u>n</u> -butilo     | Cl                   |  |   | 63°-64,5°                    |
| 251        | <u>n</u> -butilo     | Cl                   |  |  |                              |
| 251A       | <u>n</u> -propilo    | Cl                   | CO <sub>2</sub> H                                                                 |  | (sólido amorfo) <sup>a</sup> |
| 252        | <u>n</u> -butilo     | Cl                   | CO <sub>2</sub> H                                                                 |  | (sólido amorfo) <sup>b</sup> |
| 253        | <u>n</u> -pentilo    | H                    | CO <sub>2</sub> H                                                                 |  |                              |

Quadro 18 (continuação)

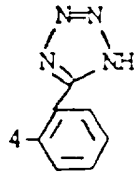
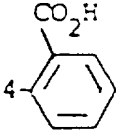
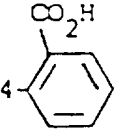
4.

| <u>Ex.</u><br><u>No.</u> | <u>R<sub>6</sub></u> | <u>R<sub>7</sub></u> | <u>R<sub>8</sub></u>                                                                | <u>R<sub>13</sub></u>                                                                 | <u>P.F. (°C)</u> |
|--------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 254                      | <u>n</u> -propilo    | H                    |    |     |                  |
| 255                      | <u>n</u> -propilo    | Cl                   |    |     |                  |
| 256                      | <u>n</u> -propilo    | Cl                   |  |    |                  |
| 257                      | <u>n</u> -butilo     | Cl                   |  |   |                  |
| 258                      | <u>n</u> -butilo     | Cl                   |  |  |                  |
| 259                      | <u>n</u> -butilo     | Cl                   |  |  |                  |
| 260                      | <u>n</u> -butilo     | Cl                   |  |  |                  |

Quadro 18 (continuação)

| <u>Ex.</u><br><u>No.</u> | <u>R<sub>6</sub></u> | <u>R<sub>7</sub></u>     | <u>R<sub>8</sub></u>                                   | <u>R<sub>13</sub></u> | <u>P.F. (°C)</u>             |
|--------------------------|----------------------|--------------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------|
| 261                      | <u>n</u> -butilo     | Cl                       | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$<br>                  |                       |                              |
| 262                      | <u>n</u> -butilo     | Cl                       | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$<br>                  |                       |                              |
| 263                      | <u>n</u> -butilo     | Cl                       | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$<br>                  |                       |                              |
| 264                      | <u>n</u> -butilo     | Cl                       | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$            |                       | 75°-76,5°                    |
| 265                      | <u>n</u> -butilo     | Cl                       | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ |                       | 83°-85°                      |
| 265A                     | <u>n</u> -propilo    | $\text{CF}_3$            | $\text{CO}_2\text{H}$                                  |                       | (sólido amorfo) <sup>c</sup> |
| 265B                     | <u>n</u> -butilo     | $\text{CF}_2\text{CF}_3$ | $\text{CO}_2\text{H}$                                  |                       | (sólido amorfo) <sup>d</sup> |

Quadro 18 (continuação)

| <u>Ex.</u><br><u>No.</u> | <u>R</u> <sub>6</sub> | <u>R</u> <sub>7</sub>           | <u>R</u> <sub>8</sub> | <u>R</u> <sub>13</sub>                                                               | <u>P.F.</u> (°C)             |
|--------------------------|-----------------------|---------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| 265C                     | <u>n</u> -propilo     | CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> | CO <sub>2</sub> H     |    | (sólido amorfo) <sup>e</sup> |
| 265D                     | <u>n</u> -propilo     | CF <sub>3</sub>                 | CO <sub>2</sub> H     |    | (sólido amorfo) <sup>f</sup> |
| 265E                     | <u>n</u> -propilo     | CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> | CO <sub>2</sub> H     |  | (sólido amorfo) <sup>g</sup> |

C

- a -RMN (200 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ),  $\text{CD}_3\text{OD}$ , TMS):  $\delta$  7,88-6 90 (m, 8H), 5,52 (s, 2H), 2,63 (t,  $J=7,5\text{Hz}$ , 2H); 1,77-1 66 (m, 2H), 0,95 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H).
- b -RMN (200 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7,46-7,63 (m, 4H), 7,05 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ), 6,93 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ), 5,56 (s, 2H); 4,10 (s, 12H); 2,55 (t, 2H,  $J=7,5\text{Hz}$ ), 1,44-1,52 (m, 2H), 1,17-1,28 (m, 2H), 0,78 (t, 3H,  $J=7,5\text{Hz}$ ).
- c -RMN 200 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7,71-7,50 (m, 4H), 7,02 ( $A_2B_2$ , 4H), 5,60 (s, 2H), 2,59 (t, 2H), 1,57 (sext., 2H), 0 84 (t, 3H).
- d -RMN 200 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7,74-7,52 (m, 4H), 7,05 ( $A_2B_2$ , 4H), 5,58 (s, 2H), 2,62 (t, 2H), 1,51 (quint., 2H), 1,25 (sext., 2H), 0,80 (t, 3H).
- e -RMN (200 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7,73-7,53 (m, 4H), 7,04 ( $A_2B_2$ , 4H), 5,58 (s, 2H), 2,60 (t, 2H), 1,56 (sext., 2H), 0 84 (t, 3H).
- f -RMN (200 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  13,78 (largo s, 1H), 12,82 (largo s, 1H), 7 75 (d, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,47 (t, 1H), 7 35 (m, 3H), 7,08 (d, 2H), 5,63 (s, 2H), 2,66 (t, 2H), 1,61 (sext., 2H), 0,86 (t, 3H).
- g -RMN (200 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  13,73 (largo s, 1H), 12,80 (largo s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7 59 (t, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,07 (d, 2H), 5,65 (s, 2H), 2,65 (t, 2H), 1,62 (sext., 2H), 0,85 (t, 3H).

Exemplo 266

Parte A: Preparação de 2-(but-1-en-1-il)-5-t-butildimetil-sililoximetil-1-/-(2'-carbometoxibifenil-4-il)-metil7-4-cloroimidazol

---

1,4 g de 2-(but-en-1-il)-1-/-(2'-carbometoxi-bifenil-4-il)-metil7-4-cloro-5-(hidroximetil)-imidazol, 0,55g de cloreto t-butildimetilsililo e 0,5 g de imidazol foram misturados e agitados em dimetilformamida, 5 ml, durante 18 horas à temperatura ambiente. A diluição com acetato de etilo e lavagem da fase orgânica com água seguida de secagem com sulfato de magnésio, evaporação do dissolvente sob vazio e cromatografia rápida em hexano/acetato de etilo 3:1 forneceu 1,5 g de um óleo transparente. RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,83 (d, 1H); 7,52 (t, 1H); 7,40 (t, 1H); 7,33-7,24 (m, 3H); 7,08 (d, 2H); 6,83 (d de t, 1H); 6,13 (d, 1H); 5,30 (s, 2H); 4,57 (s, 2H); 3,64 (s, 3H); 2,21 (quint., 2H); 1,04 (t, 3H); 0,86 (s, 9H); 0,05 (s, 6H).

Parte B: Preparação de 5-t-butildimetilsililoximetil-1-/-(2'-carbometoxibifenil-4-il)-metil7-4-cloro-imidazol-2-carboxaldeído

---

Fez-se reagir 262 g de 2-(but-1-en-1-il)-5-(t-butildimetilsililoximetil)-1-/-(2-carbometoxibifenil-4-il)-metil7-4-cloroimidazol com tetróxido de ósmio e periódato de sódio pelo processo descrito no Exemplo 178, Parte, B, durante uma hora e meia à temperatura ambiente. A transformação e a cromatografia de coluna utilizando como eluente hexano/acetato de etilo a 3:1 forneceu 200 mg de um sólido

amorfo. RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,74 (s, 1H); 7,84 (d, 1H); 7,54 (t, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,34-7,25 (m, 3H), 7,16 (d, 2H), 5,83 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,09 (s, 6H).

Parte C: Preparação de 5-t-butildimetilsililoximetil-1-  
-/2'-carbometoxibifenil-4-il)-metil7-4-cloro-  
-2-(cis-pent-1-en-1-il)-imidazol

---

Adicionaram-se de uma só vez 200 mg de 5-t-butildimetilsililoximetil-1-/2'-carbometoxibifenil-4-il)-metil7-4-cloroimidazol-2-carboxaldeído a uma solução de 0,26 g de brometo de n-butiltrifenilfosfónio e 70 mg de t-butóxido de potássio em THF à temperatura de 0°C. A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 15 minutos e então, diluída com solução aquosa saturada de cloreto de amónio. A mistura foi extraída com acetato de etilo e as fases orgânicas lavadas com água, secas com sulfato de magnésio e o dissolvente eliminado sob vazio. O resíduo foi submetido a uma cromatografia rápida eluindo com hexano/acetato de etilo, a 5:1 para fornecer 100 mg de um óleo. RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,85 (d, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,35-7,24 (m, 3H), 7,07 (d, 2H), 6,07 (d, 1H), 5,87 (d, de t, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,69 (quart., 2H), 1,46 (sext., 2H), 0,91 (t, 3H), 0,86 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

Parte D: Preparação de 1- $\left[2'$ -carbomethoxybifenil-4-il)-metil7-4-cloro-5-hidroximetil-2-(cis-pent-1-en-1-il)-imidazol

---

Submeteram-se 100 mg de 5-t-butildimetilsililoximetil-1- $\left[2'$ -carbomethoxybifenil-4-il)-metil7-4-cloro-2-(cis-pent-1-en-1-il)-imidazol a destilação com fluoreto pelos processos convencionais. A cromatografia rápida eluindo com hexano/acetato de etilo a 1:1 forneceu 65 mg dum óleo incolor viscoso. RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,85 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,28 (m, 3H), 7,05 (d, 2H), 6,11 (d, 1H), 5,92 (d de t, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,57 (d, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,69 (quart., 2H), 1,62 (t, 1H), 1,47 (sext., 2H), 0,92 (t, 1H).

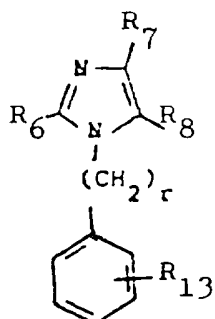
Parte E: Preparação de 1- $\left[2'$ -carboxibifenil-4-il)-metil7-4-cloro-5-hidroximetil-2-(cis-pent-1-en-1-il)-imidazol

---

Submeteu-se a hidrólise 65 mg de 1- $\left[2'$ -carbomethoxybifenil-4-il)-metil7-4-cloro-5-hidroximetil-2-(cis-pent-1-en-1-il)-imidazol pelo processo idêntico ao descrito no Exemplo 85, Parte E. A transformação forneceu 45 mg de um produto sólido incolor. P.F. 148<sup>o</sup>-150<sup>o</sup>C. RMN (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,77 (d, 1H); 7,50 (t, 1H); 7,38 (t, 1H); 7,33 (m, 3H); 7,08 (d, 2H); 6,10 (d, 1H); 5,84 (d, de t, 1H); 5,32 (s, 2H); 4,47 (s, 2H); 2,65 (quart., 2H); 1,45 (sext., 2H); 0,92 (t, 3H).

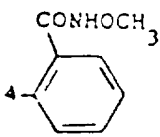
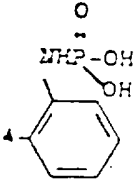
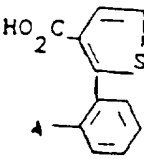
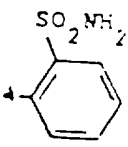
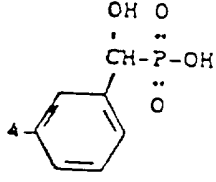
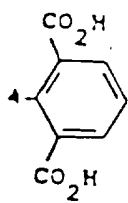
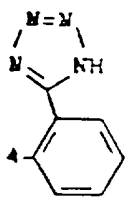
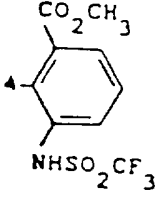
O Quadro 19 ilustra melhor os compostos que foram preparados ou podem ser preparados pelos métodos descritos na presente memória descritiva.

Quadro 19



| Ex.<br>No. | r | $R_6$             | $R_7$ | $R_8$          | $R_{13}$ | P.F. ( $^{\circ}C$ ) |
|------------|---|-------------------|-------|----------------|----------|----------------------|
| 267        | 1 | <u>n</u> -butilo  | Cl    | $CH_2OH$       |          |                      |
| 268        | 1 | <u>n</u> -propilo | H     | $CH_2OH$       |          |                      |
| 269        | 1 | <u>n</u> -butilo  | Cl    | $CH_2CO_2CH_3$ |          |                      |
| 270        | 1 | <u>n</u> -butilo  | Cl    | $CH_2OH$       |          |                      |
| 271        | 1 | <u>n</u> -butilo  | Cl    | $CH_2NHCOCH_3$ |          |                      |
| 272        | 2 | <u>n</u> -propilo | Cl    | $CH_2OH$       |          |                      |
| 273        | 1 |                   | H     | $CH_2OH$       |          |                      |

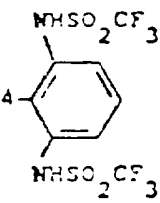
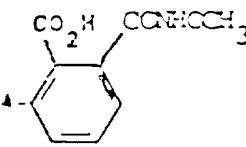
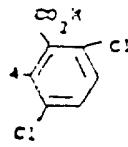
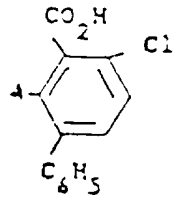
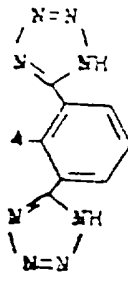
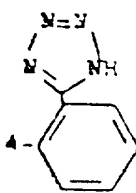
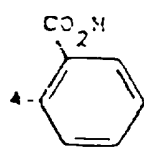
Quadro 19 (continuação)

| Ex.<br>No. | r | R <sub>6</sub>    | R <sub>7</sub>  | R <sub>8</sub>                                    | R <sub>13</sub>                                                                      |
|------------|---|-------------------|-----------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 274        | 1 | <u>n</u> -butilo  | CF <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> OH                                |    |
| 275        | 1 | <u>n</u> -butilo  | Cl              | CH <sub>2</sub> OH                                |    |
| 276        | 1 | <u>n</u> -butilo  | H               | CH <sub>2</sub> OH                                |    |
| 277        | 1 | <u>n</u> -hexilo  | Cl              | CH <sub>2</sub> NHCO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |    |
| 278        | 1 | <u>n</u> -butilo  | Cl              | CH <sub>2</sub> OH                                |   |
| 279        | 1 | <u>n</u> -butilo  | Cl              | CH <sub>2</sub> OH                                |  |
| 280        | 0 | <u>n</u> -butilo  | Cl              | CH <sub>2</sub> OH                                |  |
| 281        | 1 | <u>n</u> -propilo | Cl              | CH <sub>2</sub> OH                                |  |

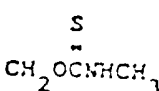
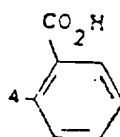
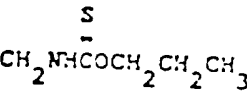
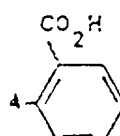
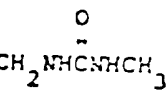
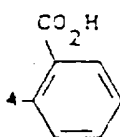
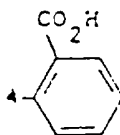
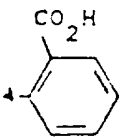
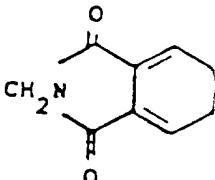
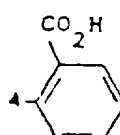
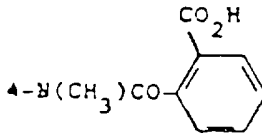
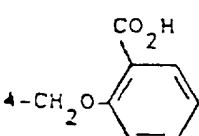
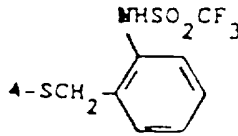
P.F. (°C)

*[Handwritten mark]*

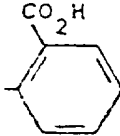
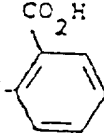
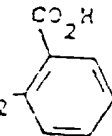
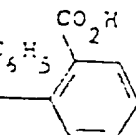
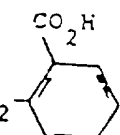
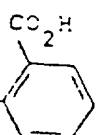
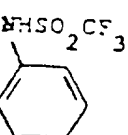
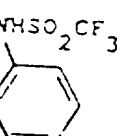
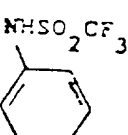
Quadro 19 (continuação)

| Ex.<br>No. | r | <u>R<sub>6</sub></u> | <u>R<sub>7</sub></u> | <u>R<sub>8</sub></u>                 | <u>R<sub>13</sub></u>                                                                | P.F. (°C) |
|------------|---|----------------------|----------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 282        | 1 | <u>n</u> -butilo     | Cl                   | CH <sub>2</sub> OH                   |    |           |
| 283        | 1 | <u>n</u> -butilo     | Cl                   | CH <sub>2</sub> OH                   |    |           |
| 284        | 1 | <u>n</u> -butilo     | H                    | CH <sub>2</sub> OH                   |   |           |
| 285        | 1 | <u>n</u> -butilo     | Cl                   | CH <sub>2</sub> OH                   |   |           |
| 286        | 1 | <u>n</u> -propilo    | H                    | CH <sub>2</sub> OH                   |  |           |
| 287        | 1 | <u>n</u> -butilo     | Cl                   | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> F    |  |           |
| 288        | 1 | <u>n</u> -butilo     | Cl                   | CH <sub>2</sub> OOCNHCH <sub>3</sub> |  |           |

Quadro 19 (continuação)

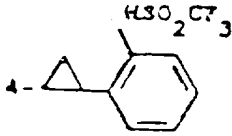
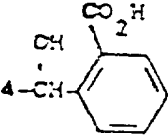
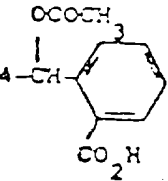
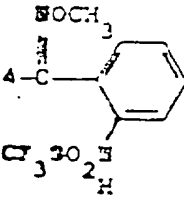
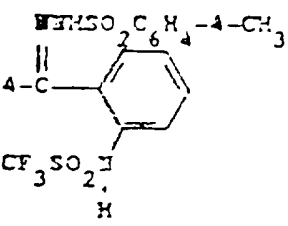
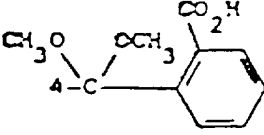
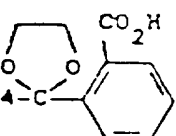
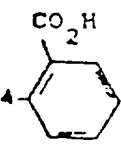
| Ex.<br>No. | <u>r</u> | <u>R<sub>6</sub></u> | <u>R<sub>7</sub></u> | <u>R<sub>8</sub></u>                                                                                                                     | <u>R<sub>13</sub></u>                                                                 | <u>P.F. (°C)</u> |
|------------|----------|----------------------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 289        | 1        | <u>n</u> -butilo     | Cl                   | $\text{CH}_2\text{OCNHCH}_3$<br>                        |    |                  |
| 290        | 1        | <u>n</u> -propilo    | H                    | $\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$<br> |    |                  |
| 291        | 1        | <u>n</u> -pentilo    | H                    | $\text{CH}_2\text{NHCHNHCH}_3$<br>                      |    |                  |
| 292        | 1        | <u>n</u> -butilo     | Cl                   | $(\text{CH}_2)_3\text{F}$                                                                                                                |    |                  |
| 293        | 1        | <u>n</u> -butilo     | Cl                   | $\text{CH}_2\text{OHO}_2$                                                                                                                |   |                  |
| 293        | 1        | <u>n</u> -butilo     | Cl                   |                                                       |  |                  |
| 295        | 1        | <u>n</u> -butilo     | Cl                   | $\text{CH}_2\text{OH}$                                                                                                                   |  |                  |
| 296        | 1        | <u>n</u> -butilo     | Cl                   | $\text{CH}_2\text{OH}$                                                                                                                   |  |                  |
| 297        | 1        | <u>n</u> -butilo     | Cl                   | $\text{CH}_2\text{OH}$                                                                                                                   |  |                  |

## Quadro 19 (continuação)

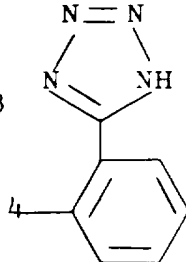
| Ex.<br>No. | <u>r</u> | <u>R</u> <sub>6</sub> | <u>R</u> <sub>7</sub> | <u>R</u> <sub>8</sub> | <u>R</u> <sub>13</sub>                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------|----------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 298        | 1        | <u>n</u> -butilo      | Cl                    | CH <sub>2</sub> OH    | 4-SCH <sub>2</sub> -                                                                                                                                                                 |
| 299        | 1        | <u>n</u> -butilo      | Cl                    | CH <sub>2</sub> OH    | 4-CONH-                                                                                                                                                                              |
| 300        | 1        | <u>n</u> -butilo      | Cl                    | CH <sub>2</sub> OH    | 4-NHCH <sub>2</sub> -                                                                                                                                                                |
| 301        | 1        | <u>n</u> -butilo      | Cl                    | CH <sub>2</sub> OH    | 4-NH-C(  )C(  )-  |
| 302        | 1        | <u>n</u> -propilo     | Cl                    | CH <sub>2</sub> OH    | 4-SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> -                                                                                                                                                 |
| 303        | 1        | <u>n</u> -pentilo     | Cl                    | CH <sub>2</sub> OH    | 4-CH <sub>2</sub> NH-                                                                                                                                                              |
| 304        | 1        | <u>n</u> -hexilo      | Cl                    | CH <sub>2</sub> OH    | 4-CF=CF-                                                                                                                                                                           |
| 305        | 1        | <u>n</u> -butilo      | Cl                    | CH <sub>2</sub> OH    | 4-CH=CF-                                                                                                                                                                           |
| 306        | 1        | <u>n</u> -butilo      | H                     | CH <sub>2</sub> OH    | 4-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                                                                                                                                |

P.F. (°C)

Quadro 19 (continuação)

| Ex.<br>No. | r | R <sub>6</sub> | R <sub>7</sub> | R <sub>8</sub>          | R <sub>13</sub>                                                                      | P.F. (°C)   |
|------------|---|----------------|----------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| 307        | 1 | n-butilo       | Cl             | CH <sub>2</sub> OH      |    |             |
| 308        | 1 | n-butilo       | Cl             | CH <sub>2</sub> OH      |    |             |
| 309        | 1 | n-butilo       | Cl             | CH <sub>2</sub> OH      |    |             |
| 310        | 1 | n-butilo       | Cl             | CH <sub>2</sub> OH      |   |             |
| 311        | 1 | n-butilo       | Cl             | CH <sub>2</sub> OH      |  |             |
| 312        | 1 | n-propilo      | H              | CH <sub>2</sub> OH      |  |             |
| 313        | 1 | n-pentilo      | Cl             | CH <sub>2</sub> OH      |  |             |
| 314        | 1 | n-butilo       | Cl             | CH=CHCH <sub>2</sub> OH |  | 103°-104,5° |

Quadro 19 (continuação)

| <u>Ex.</u><br><u>No.</u> | <u>r</u> | <u>R<sub>6</sub></u> | <u>R<sub>7</sub></u> | <u>R<sub>8</sub></u>                                                | <u>R<sub>13</sub></u>                                                               | <u>P.F. (°C)</u> |
|--------------------------|----------|----------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 314A                     | 1        | <u>n</u> -butilo     | CF <sub>3</sub>      | CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OOCC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> |  | 204°-205°        |

4.

### Exemplo 315

#### Parte A: Preparação de 2-propil-4-cloro-imidazol-5-carboxaldeído

Este processo ilustra o processo preferido para preparação do composto do Exemplo 114.

A uma solução de 2-propil-4-cloro-5-hidroxi-metilimidazol, (preparado de acordo com a patente de invenção norte-americana No. 4.355.040, p.f. 110,5°-114°C, 32,0 g 0,18 mmole) em 1 litro de diclorometano foi adicionado dióxido de manganésio activado (207 g, 2,38 moles, 13 eq). A mistura foi agitada durante 4-18 horas, à temperatura ambiente, e em seguida filtrada por Celite®. A Celite® foi lavada com 500 ml de solução de diclorometano/metanol a 1/1 v/v, e o filtrado foi concentrado sob vazio para fornecer 24,7 g de um sólido amarelo pálido. A recristalização com acetato de etilo forneceu 16,6 g (rendimento de 53%) de produto puro; P.f. 139°-141,5°C.

RMN (200 MHz; CDCl<sub>3</sub>, CD<sub>3</sub>OD, TMS);  $\delta$  9,61 (s, 1H); 2,66 (t, J= 7,5 Hz, 2H), 1,83-1,67 (m, 2H), 0,98 (t, J= 7 Hz, 3H).

#### Parte B: Preparação de 2-propil-4-cloro-1-[2'-(1-trifenilmetiltetrazol-5-il)-bifenil-4-il-metil]-imidazol-5-carboxaldeído

A uma mistura de 15,0 g (86,9 mmoles) de 2-propil-4-cloroimidazol-5-carboxaldeído e 13,2 g (95,6 mmoles) de carbonato de potássio em 800 ml de N,N-dimetilformamida foi adicionada 4'-bromometil-2-(1-trifenilmetiltetrazol-5-il)-bifenilo (preparado de acordo com o exemplo 317,

Parte B, 53,3 g, 95,6 mmoles. A mistura foi aquecida a uma temperatura entre 75° e 80°C, durante 4 a 18 horas, arrefecida até à temperatura ambiente e vertida para um funil separador, contendo 1 litro de água e 1 litro de acetato de etilo. A fase aquosa foi extraída mais duas vezes com 250 ml de acetato de etilo e as fases orgânicas reunidas foram lavadas com 4 x 500 ml de água e 500 ml de solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de magnésio anidro, filtradas e concentradas sob vazio para se obter um produto impuro. A cromatografia rápida em gel de sílica (1 kg, acetato de etilo/hexano a 10-20%) deu 27,5 g (rendimento de 49%) do composto em título, sob a forma de um sólido amarelo pálido; P.f. 55°-62°C.

RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS): δ 9,73 (s, 1H), 7,95-6,81 (m, 23H), 5,45 (s, 2H); 2,49 (t, J= 7,5 Hz, 2H), 1,75-1,64 (m, 2H), 0,89 (t, J= Hz, 3H).

Parte C: Preparação de 2-propil-4-cloro-1-/(2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-metil7-imidazol-5-carboxaldeído

---

A uma pasta de 26,5 g (40,8 mmoles) de 2-propil-4-cloro-1-/(2'-(1-trifenilmetiltetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-metil7-imidazol-5-carboxaldeído, em 100 ml de água, adicionou-se, gota a gota, durante 15 minutos, uma solução de 200 ml (V/V) de ácido trifluoroacético a 50%. Após mais 15 minutos a mistura foi alcalinizada com 350 ml de hidróxido de sódio 4N. A mistura resultante foi extraída com 2 x 100 ml de éter dietílico e a fase aquosa foi acidificada até pH 4-5 com ácido clorídrico 4N e o precipitado resultan

te foi extraído com 2 x 100 ml de acetato de etilo. As fases de acetato de etilo reunidas, foram secas sobre sulfato de magnésio anidro antes de se filtrar e concentrar sob vazio para se obter 16 g do produto impuro. A cromatografia rápida em gel de sílica (100 g, (eluição com acetato de etilo/hexano a 50%) proporcionou 13,7 g (rendimento de 83%) do composto em título purificado; P.f. 165°-167°C.

RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta$  9,65 (s, 1H), 7,95-6,96 (m, 8H), 5,51 (s, 2H), 2,59 (t, J= 7,5 Hz, 2H), 1,70-1,63 (m, 2H), 0,92 (t, J= 7Hz, 3H).

#### Exemplo 316

Este exemplo ilustra o processo preferido para a preparação do composto do Exemplo 89, Parte E, e do seu sal de potássio, que é um composto preferido da presente invenção.

Parte A: Preparação de 1- $\text{[2'-(2'-trimetilestanil-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il]-metil-7-2-butil-4-cloro-5-hidroximetilimidazol}$

---

Num frasco de 12 litros de capacidade de fundo redondo equipado com agitador mecânico, um condensador com entrada de azoto e termómetro, contido numa manta de aquecimento, colocaram-se 766 g de 1- $\text{[2'-(2'-cianobifenil-4-il)-metil-7-2-butil-4-cloro-5-hidroximetilimidazol}$ , 766 g de azida de trimetil-estanho e 7,90 litros de xileno. A pasta foi aquecida à temperatura de 115°C, fornecendo uma solução transparente que foi mantida durante 41 horas. A suspensão resultante foi aquecida à temperatura ambiente e o produto impuro isolado por meio de filtração sob vazio, lavado com 800 ml de tolueno e seco sob vazio, a uma temperatura de cerca de

4.

50°C durante a noite. O produto impuro (1202 g), foi colocado num balão de fundo redondo de 12 litros e formada uma suspensão a 105°C com 70 l de tolueno. A suspensão foi arrefecida até 50°C e o produto isolado por meio de filtração sob vazio, lavado com 1 litro de tolueno e seco sob vazio à temperatura de 50°C durante a noite, obtendo-se (rendimento de 94%), p.f. 211°-214°C.

Parte B: Preparação de 1-/(2'-trifenilmetil-tetrazol-5-il)-  
-bifenil-4-il)-metil7-2-butil-4-cloro-5-hidroxi-me-  
tilimidazol

---

Num balão de 12 litros de fundo redondo, equipado com agitador mecânico, um condensador com entrada de azoto e um termómetro, colocaram-se 1,046 kg de 1-/(2-trimetilestanil-tetrazol-5-il-bifenil-4-il)-metil7-2-butil-4-cloro-5-hidroxi metilimidazol, 5,00 litros de cloreto de cloreto de metileno, 0,85 litros de tetra-hidrofurano e 192 ml de hidróxido de sódio 10 N. Após agitação durante 5 minutos, à temperatura ambiente, adicionaram-se 0,530 kg de cloreto de trifenilmetilo e agitou-se a mistura durante 3 horas.

Adicionou-se mais de 20 ml de hidróxido de sódio 10 N e mais 50 g de cloreto de trifenilmetilo e agitou-se a mistura durante a noite. Adicionaram-se 3,70 litros de água desionizada e 30 ml de hidróxido de sódio 10 N e deixou-se que se separassem as fases. A fase orgânica foi lavada duas vezes com porções de 2 litros de água, seca com 100 g de sulfato de sódio e filtrada para um balão de fundo redondo de 12 litros equipado para destilação. Destilaram-se cerca de 2,0 litros de cloreto de metileno. Interrompeu-se o aquecimento e

adicionaram-se 5,0 litros de heptano. A pasta resultante foi agitada à temperatura ambiente o fim de semana, cerca de 68 horas. A mistura foi arrefecida para cerca de 5°C e o produto isolado por meio de filtração sob vazio lavado com 1 litro de heptano, e seca durante 48 horas sob vazio à temperatura de 40°- 50°C. Forneceu 959,5 g, (80 % de rendimento); P.f. 167°-169°C. Pureza por HPLC; 99,8 %.

Parte C : Preparação de 2-butil-4-cloro-5-hidroximetil-1-/[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-metil7-imidazol

---

Introduziu-se num balão de 2 litros de fundo redondo equipado com agitador mecânico condensado com entrada de azoto e termómetro, 920 g de 1-/[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-metil7-imidazol-2-butil-4-cloro-5-hidroximetil-imidazol e 2,10 l de metanol. A pasta foi arrefecida até cerca de 10°C e adicionada com 700 ml de ácido clorídrico 3,4 N durante 10 minutos. Após agitação durante 2 horas, à temperatura de 10°-20°C, a pasta espessa foi diluída com 500 ml de metanol e aquecida até 30°C. Após uma hora a esta temperatura, a reacção foi neutralizada até pH 13 com 420ml de hidróxido de sódio 10 N. O dissolvente foi destilado (na maior parte metanol 2,3 litros enquanto se adicionaram 2,3 litros de água desionizada. Interrompeu-se o aquecimento e adicionaram-se 700 ml de água desionizada e 1,40 litro de tolueno. Após arrefecimento até cerca de 30°C a fase orgânica foi removida. A fase aquosa foi extraída de novo com 700 ml de tolueno. Adicionou-se 1,20 litro de acetato de etilo ao recipiente que continha a fase aquosa. Após agitação durante 10 minutos, adicionou-se 130 ml de ácido

acético. A mistura foi agitada durante 1 hora e deixada em repouso durante a noite. A agitação foi restabelecida e a pasta arrefecida até cerca de 5°C. O produto foi isolado mediante filtração sob vazio, reempastado com 1,50 litro de água desionizada e semi-seco por sucção. A pasta húmida foi deitada num balão de fundo redondo de 12 litros e voltou-se a formar a pasta durante 30 minutos à temperatura ambiente com 4,0 litros de acetato de etilo. O produto foi isolado por filtração sob vazio, lavado com 200 ml de acetato de etilo e seco sob vazio à temperatura de 50°C. Obteve-se 518 g (rendimento de 88,5 %); p.f. 184°-185°C. Pureza por HPLC; 98,8 %.

RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7,61 (m, 4H); 7,05 (m, 4H); 5,24 (s, 2H); 4,32 (s, 2H); 3,35 (largo s, 1H); 2,46 (t, 2H, J= 7,8 Hz); 1,44 (m, 2H); 1,23 (m, 2H); 0,79 (t, 3H, J=7,2 Hz).

Parte D: Preparação do sal de potássio de 2-butil-4-cloro-5-hidroxi-1-2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il-bifenil-4-il)-metil7-imidazol

Introduziu-se 11,0 g do produto da Parte C e 30 ml de isopropanol num balão de fundo redondo de 100 ml equipado com agitador magnético, **sem** termómetro a uma torneira ("trap") de Dean-Stark sob atmosfera de azoto. A pasta foi aquecida à temperatura de 40°C. Adicionou-se uma solução de hidróxido de potássio a 87 % (2,00 g)/isopropanol (20 ml/água, 1,0 ml) até pH 11 (18,5 ml). A maior parte da água foi retirada por destilação azeotrópica do isopropanol (destilados 20 ml). Adicionaram-se 25 ml de heptano e arrefeceu-se a pasta até à temperatura ambiente. Adicionaram-se, em seguida, mais 15 ml de heptano e agitou-se a mistura durante 30 minutos. O produto foi

isolado, mediante filtração sob vácuo, lavado com 1 x 20 ml de heptano e seco durante a noite à temperatura de 60°C sob vácuo. Obtiveram-se 10,33 g/86% de rendimento). P.f.: >250°C.

#### Exemplo 317

Este exemplo ilustra um outro método preferido para preparar o composto do Exemplo 89, Parte E.

#### Parte A: Preparação de 2-(trifenilmetiltetrazol-5-il)-4'- -metilbifenilo

---

Introduziu-se num balão de fundo redondo de 250 ml, equipado com agitador mecânico, condensador com entrada de azoto e termómetro, numa manta de aquecimento, 9,00 g de 2-(p-tolil)-benzonitrilo, 3,00 g de azoto de sódio, 35 ml de tolueno e 16,4 g de cloreto tributil-estanho. A mistura foi aquecida à temperatura de 110°C e mantida durante 70 horas. A mistura foi diluída com 35 ml de tolueno e arrefecida até à temperatura ambiente. Acidionaram-se 5,5 ml de hidróxido de sódio 10N e 13,5 g de cloreto de trifenilmetilo e agitou-se a mistura durante 3 horas à temperatura ambiente. Adicionaram-se 35 ml de água disionizada e 70 ml de heptano e arrefeceu-se sobre gelo a pasta resultante durante 90 minutos. A mistura foi filtrada sob vácuo, lavada com 2x50 ml de água e 1x50 ml de heptano/tolueno a 3/2 (v/v) e secou-se sob vácuo durante a noite à temperatura de 40°C. Obtiveram-se 18,32 g do produto impuro, (rendimento de 82,2%). O produto impuro foi dissolvido em 200 ml de cloreto de metileno, lavado uma vez com 52 ml de hidróxido de sódio 0,4 N. A fase orgânica foi filtrada, evaporada num evaporador rotativo e o produto retomado numa pasta com 100 ml de heptano, que se filtrou e secou sob vácuo, à temperatura de 40°C, durante a noite.

Rendimento Total: 15,1 g (68 %). P.f. 161°-162°C.

Parte B: Preparação de 4'-bromometil-2-(trifenilmetiltetrazol-5-il)-bifenilo

---

Num balão de fundo redondo de 100 ml equipado com termómetro, um condensador e entrada de azoto, introduziram-se 9,0 g (0,0188 mole) de 2-[(trifenilmetiltetrazol-5-il)-4'-metil-1,1'-bifenilo], 4,0 g (0,00061 mole) de N-bromossuccinimida (0,0225 mole), 0,1 g de azo-(bis-isobutironitrilo) e 40 ml de tetracloreto de carbono. A massa reaccional foi submetida a refluxo e mantida durante cerca de 3 horas ou até reacção completa detectada por RMN. Após finalização da reacção a massa reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente diluída com 300 ml de cloreto de metileno e lavada com 30 ml de água. Regeitou-se a fase aquosa.

Parte C: Preparação de 2-n-butil-4-cloroimidazol-5-carboxaldeído

---

Dissolveram-se em 150 ml de ácido acético glacial 50,0 g (265mmoles, 1 eq) de 2-n-butil-4-cloro-5-hidroxi-metilimidazol. Em seguida, adicionou-se, gota a gota, 575,0 ml (595 mmoles), 2,25 eq.) duma solução de nitrato de cério amoniacal à solução de imidazol agitada, mantida à temperatura de 20°- 30°C. Após adição completa adicionaram-se mais 10 ml duma solução de CAN 1 N pelo que a mistura permaneceu cor de laranja. Após 3 horas, a mistura reaccional foi arrefecida sobre gelo e adicionou-se-lhe 210 ml de hidróxido de sódio a 50% para neutralizar o ácido acético. O produto precipitou. O pH foi ajustado para 6 e os sólidos foram filtrados, lavados com 3 x 500 ml de água e secos sob vazio elevado para se obter

rem 38,13 g dum pó branco; P.f. 92,5°-93,5°C. RMN 200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  11,82 (m, 1H); 9,64 (s, 1H); 2,85 (t, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1,78 (t de t, 2H,  $J=7,7\text{Hz}$ ); 1,38 (t de q, 2H,  $J=7,7\text{Hz}$ ); 0,93 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ). Análise Calculada para  $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}$ : C, 51,48; H, 5,94; Cl, 19,00; N, 15,01. Determ.: C, 51,75; H 5,82; Cl, 18,73; N, 14,87.

Parte D: Preparação de 1-[2'-(2'-trifenilmetiltetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-2-butyl-4-cloro-5-hidroxi-imidazol

---

A parte orgânica foi introduzida num balão de fundo redondo de 100 ml equipado com condensador, termómetro e entrada para azoto. Também se introduziram no balão 2,56 g (0,0137 mole), de 2-butyl-4-cloro-imidazol-5-carboxaldeído 9,5 ml de água, 2,8 ml de hidróxido de sódio 10 N e 1,2 ml da aliquota 336. O sistema de duas fases foi agitado durante a noite à temperatura ambiente. À massa reaccional completa adicionaram-se 0,48 g de boro-hidreto de sódio (0,0127 mole) e mais uma vez se agitou durante a noite à temperatura ambiente. Após completada a reacção, a massa reaccional foi lavada com 30 ml de água e a fase aquosa regeitada.

A fase orgânica foi introduzida no balão de fundo redondo de 100 ml equipado com um termómetro, um condensador de cabeça de destilação e um balão para recepção e adição. Destilaram cloreto de metileno e tetracloreto de carbono e o volume reaccional foi repostado com 25 ml de tolueno. Continuou-se a destilação até o recipiente alcançar uma temperatura de cerca de 110°C. A massa reaccional foi arrefecida até cerca de 40°C e em seguida diluída com 15 ml de acetato de etilo e 20 ml de n-heptano. Adicionou-se um cristal para sementeira e a massa

reaccional foi ainda arrefecida até uma temperatura compreendida entre 0° e 10°C e agitada durante 1,0-2,0 horas. A pasta foi filtrada através dum funil de Bruhner e os sólidos lavados com uma pequena quantidade de mistura de tolueno/acetato de etilo fria. Os produtos sólidos foram secos sob vazio durante a noite para fornecerem 5,91 g, rendimento 51,7 % baseado em 2-butil-4-cloro-imidazol-5-carboxaldeído ou rendimento de 47,2%, baseado em 2-trifenilmetiltetrazol-5-il)-4'-metilbifenilo.

O produto impuro foi recristalizado com 30 ml de tolueno para fornecer 4,57 g do produto (recolha 77,33%). P.F. = 161°-162,5°C.

Parte E: Preparação de 2-butil-4-cloro-5-hidroxi-1-(2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-metil-7-imidazol e do seu sal de potássio

---

O produto da parte C foi convertido no composto em título e no seu sal de potássio pelos processos do Exemplo 316 Partes C e D.

#### Exemplo 317 A

Parte A: Preparação de 2-butil-4-cloro-1-(2'-N-trifenilmetil-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-metil-7-imidazol-5-carboxaldeído

---

Submeteu-se a alquilação 26,78 g (143 mmoles, 1 eq.) de 2-n-butil-4-cloroimidazolo-5-carboxaldeído com 80,0 g (143,0 mmoles, 1 eq.) de 4'-bromometil-2-(N-trifenilmetil-(1H-tetrazol-5-il)-bifenilo isolado no Exemplo 317, Parte B, pelo processo descrito no Exemplo 1, Parte A. A cromatografia e recristali-

zação com uma mistura de hexano/tetra-hidrofurano de 1/3 do produto impuro deu 19,63 g de um pó branco. P.F. 86,0°-88,0°C. RMN (CDCl<sub>3</sub>) de 9,76 (s, 1H); 7,96 (d, 1H, J=8Hz); 7,56-6,80 (m, 22H); 5,47 (s, 2H); 2,53 (t, 2H); 1,65 (t de t, 2H, J=7,7Hz); 1,30 (t, de q, 2H, J=7,7Hz); 0,83 (t, 3H, J=7Hz). Análise calculada para C<sub>41</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>6</sub>O.THF; C, 73,5; H, 5,89; N, 11,43. Determ.: C, 73,32; H, 5,88; N, 11,84.

Parte B: Preparação de  $\alpha$ -[2-n-butil-4-cloro-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-metil]-imidazol-5-il]- $\alpha$ -fenilmetanol

---

A uma solução agitada de 3,00 g aldeído obtido na Parte A (4,5 mmoles, 1,0 eq.) em 25 ml de dioxano à temperatura de 0°C adicionaram-se 2N (6,8 mmoles, 1,5 eq.), de cloreto de fenil-magnésio. Após 1 hora, diluiu-se a mistura reaccional com 5 ml de metanol seguidos de 25 ml de água. Em seguida adicionaram-se 25 ml de ácido trifluoroacético e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 1 hora. Adicionou-se hidróxido de sódio 10N para ajustar o pH para 10 e eliminaram-se os dissolventes orgânicos sob vácuo ficando um produto sólido de trifenilmetanol e uma fase aquosa. O trifenilmetanol foi filtrado e a fase aquosa foi adicificada até pH 3 com ácido clorídrico concentrado produzindo-se um precipitado. Os produtos sólidos foram filtrados, secos e recristalizados com hexano/acetato de etilo dando 532 mg dum sólido branco. P.F. 137,0°-145,0°C. RMN (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  7,77-7,46 (m, 4H); 7,46-7,30 (m, 5H); 6,94 (d, 2H, J=9Hz); 6,76 (d, 2H, J=9Hz); 6,37 (d, 1H, J=5Hz); 5,97 (d, 1H, J=5Hz); 5,09 (s, 2H); 2,25 (t, 2H, J=7Hz); 1,34 (t de t, 2H, J=7,7Hz);

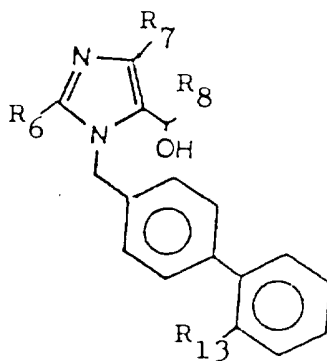
4.

1,17 (t de q, 2H, J=7,7H); 0,74 (t, 3H, J=7Hz). Análise Calculada para:  $C_{28}H_{27}ClN_6O \cdot (H_2O)_{0,5}$ : C, 66,20; H, 5,56; Cl, 6,98. Determ.: 66,12; H, 5,51; Cl, 7,25

Os exemplos que se seguem podem ser preparados pelo processo descrito no Exemplo 317A ou por outro processo conhecido pelos especialistas na matéria.

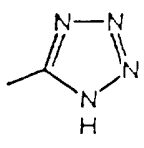
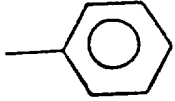
4.

Quadro 20



| Ex.<br>No. | <u>R<sub>6</sub></u>   | <u>R<sub>7</sub></u> | R                             | <u>R<sub>13</sub></u> | <u>P.F. (°C)</u> |
|------------|------------------------|----------------------|-------------------------------|-----------------------|------------------|
| 317B       | <u>n</u> -buti-<br>lo  | Cl                   | CH <sub>3</sub>               |                       |                  |
| 317C       | <u>n</u> -pro-<br>pilo | Cl                   | CH <sub>3</sub>               |                       |                  |
| 317D       | <u>n</u> -pro-<br>pilo | Cl                   | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |                       |                  |
| 317E       |                        | Cl -                 |                               |                       |                  |

Quadro 20 (continuação)

| <u>Ex.<br/>No.</u> | <u>R<sub>6</sub></u> | <u>R<sub>7</sub></u> | <u>R</u>                                                                           | <u>R<sub>13</sub></u>                                                              | <u>P.F. (°C)</u> |
|--------------------|----------------------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 317F               | <u>n</u> -butilo     | Cl                   | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                                      |  |                  |
| 317G               | <u>n</u> -propilo    | Cl                   | CH <sub>3</sub>                                                                    | COOH                                                                               |                  |
| 317H               | <u>n</u> -propilo    | Cl                   | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                                      | COOH                                                                               |                  |
| 317I               |                      | Cl                   |  | COOH                                                                               |                  |

Exemplo 318

Parte A: Preparação de 2-butil-4-cloro-1- $\text{--}$ (2'-(N,N-difenilcarbamoyloxycarbonil)-bifenil-4-il)-metil-7-5-hidro-  
ximetil-imidazol

---

Uma solução de 3,99 g de 2-butil-1- $\text{--}$ (2'-carboxi-bifenil-4-il)-metil-7-4-cloro-5-hidroxi-metilimidazol do Exemplo 94 e 10 ml de hidróxido de sódio aquoso 1,000 N em 60 ml de metanol foi adicionada, gota a gota, durante 0,25 hora a uma solução de 3,73 g de cloreto de N-(N,N-difenilcarbamoyl)-piridínio em 30 ml de metanol à temperatura de 25°C. Amistura resultante foi agitada à temperatura de 25°C durante 0,75 hora e em seguida diluída com acetato de etilo. Esta solução orgânica foi lavada com água e solução saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada para fornecer 6,55 g de 2-butil-4-cloro-1- $\text{--}$ (2'-(N,N-difenilcarbamoyloxycarbonil)-bifenil-4-il)-metil-7-5-hidroxi-metil-imidazol impuro que foi utilizado na fase seguinte sem mais purificação.

Parte B: Preparação de 1- $\text{--}$ (2'-(benzenosulfonamidocarbonil)-bifenil-4-il)-metil-7-2-butil-4-cloro-5-hidroxi-metilimidazol

---

Uma solução de 9,53 g de benzenossulfonamida em 25 ml de dimetilformamida foi adicionada, gota a gota, durante 0,25 hora a uma suspensão de 1,32 g de hidreto de sódio isento de óleo em 30 ml de dimetilformamida à temperatura de 25°C. A mistura foi agitada à temperatura de 25°C durante 1 hora. Em seguida, adicionou-se à mistura uma solução de 6,55 g de 2-butil-4-cloro-1- $\text{--}$ (2'-(N,N-difenilcarbamoyloxycarbonil)-bifenil-4-il)-metil-7-5-hidroxi-metil-imidazol em 15 ml de dimetil-

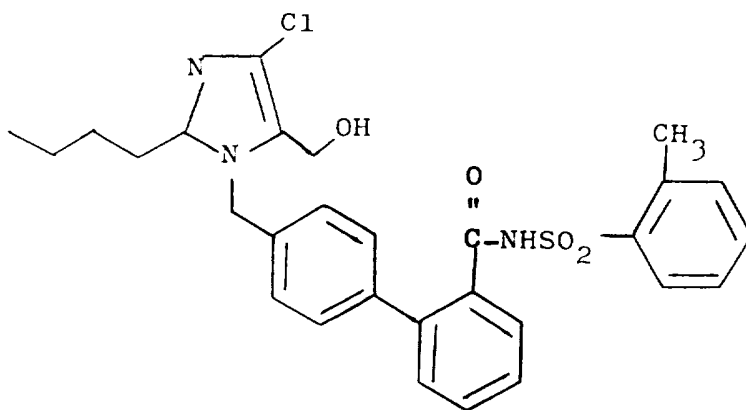
formamida. Finalmente, a mistura reaccional foi agitada à temperatura de 25°C durante 16 horas. Nesta altura, a mistura foi diluída com água, acidificada até pH 5 com ácido clorídrico a 10% e extraída com acetato de etilo. As fases orgânicas reunidas foram lavadas com água e solução saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas. A cromatografia em coluna com eluição com metanol a 10% clorofórmio forneceu 1,54 g de 1-[(2'-benzenossulfonamido-carbonil)-bifenil-4-il)-metil]-2-butil-4-cloro-5-hidroximetilimidazol. P.F.: 172°-174°C.

RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,55 (largo s, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,62-7,33 (m, 7H), 7,03 (d, 2H), 6,77 (d, 2H), 5,30 (largo t, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,38 g (d, 2H), 2,50 (t, 2H), 1,51 (quint., 2H), 1,27 (sext., 2H), 0,82 (t, 3H).

O composto seguinte foi também preparado pelo processo do Exemplo 318 Partes A e B.

#### Exemplo 319

P.F.(°C)



Exemplo 320

Parte A: Preparação de 4(5)-metil-2-propilimidazol

A uma mistura bem agitada de 72,0 ml de butiral deído e 240 g de acetato de cobre (II) mono-hidratado em 1000 ml de solução aquosa de amoníaco a 25%, à temperatura de 0°C, adicionaram-se 32,8 ml de acetol, gota a gota, durante 0,25 hora. A mistura em seguida foi aquecida a uma temperatura compreendida entre 80° e 100°C durante 0,5 hora.

Depois de deixar arrefecer a mistura reaccional, o sólido cinzento esverdeado resultante foi recolhido por filtração. Numa suspensão deste sólido em água, à temperatura de 80°C, fez-se borbulhar ácido sulfídrico gasoso durante 0,5 hora. A mistura em seguida foi filtrada ainda quente para retirar o sulfureto de cobre (I) sólido. Após arrefecimento até à temperatura de 25°C, a mistura foi extraída com cloreto de metileno. As fases orgânicas reunidas foram lavadas com solução saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas para fornecer 26,4 g de 4(5)-metil-2-propilimidazol sob a forma de um óleo cor de laranja viscoso.

RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,55 (largo s, 1H), 6,61 (s, 1H), 2,64 (t, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,72 (sext., 2H), 0,92 (t, 3H).

Parte B: Preparação de 4(5)-hidroximetil-5(4)-metil-2-propilimidazol

Uma solução de 21,0 g de 4(5)-metil-2-propilimidazol, 14,0 g de formaldeído aquoso a 37%, 76,0 g de ácido

clorídrico concentrado e 100 ml de água foi submetida a refluxo durante 62 horas. Após arrefecimento, a mistura foi diluída com água. A solução aquosa resultante foi ajustada para pH 10 mediante a adição de hidróxido de sódio aquoso a 10% e em seguida extraída com clorofórmio/isopropanol a 4:1. As fases orgânicas reunidas foram lavadas com solução saturada de cloreto de sódio, secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas. A cromatografia de coluna com eluição com metanol a 10% clorofórmio com 0,2% de amoníaco concentrado, seguida de recristalização com acetato de etilo, forneceu 13,9 g de 4(5)-hidroximetil-5-(4)-metil-2-propilimidazol. P.F.: 138,5°-139,5°C.

RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,30 (largo s, 1H), 4,68 (largo s, 1H), 4,26 (s, 2H), 2,46 (t, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,60 (sext., 2H), 0,88 (t, 3H).

Parte C: Preparação de 4(5)-metil-2-propilimidazol-5(4)-carboxaldeído

A uma solução de 12,1 g de 4(5)-hidroximetil-5-(4)-propilimidazol em 200 ml de ácido acético, à temperatura de 25°C, adicionaram-se 170 ml de nitrato sérico amoniacal 1,0 N em água, gota a gota, durante 1 hora. A solução resultante foi agitada durante 1 hora à temperatura de 25°C e em seguida vertida sobre água. Esta solução foi ajustada para pH 4 utilizando-se hidróxido de sódio aquoso a 10% e em seguida foi extraída com clorofórmio. As fases orgânicas reunidas foram lavadas com água e solução saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas. O produto impuro foi recristalizado para fornecer

9,66 g de 4(5)-metil-2-propilimidazol-5(4)-carboxaldeído.

P.F.: 128°-128,5°C.

RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,49 (largo s, 1H), 9,69 (s, 1H), 2,53 (t, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,65 (sext., 2H), 0,87 (t, 3H).

Parte D: Preparação de 1-7-(2'-tert-butoxicarbonilbifenil-4-il)-metil-4-metil-2-propilimidazol-2-carboxaldeído

---

Uma solução de 3,60 g de 4(5)-metil-2-propilimidazol-5(4)-carboxaldeído, 8,64 g de 4'-bromometilbifenil-2-carboxilato de tert-butilo, 6,54 g de carbonato de potássio anidro a 60 ml de dimetilformamida foi agitada a temperatura de 25°C durante 18 horas. A mistura reaccional foi filtrada e o filtrado diluído com água e em seguida extraído com acetato de etilo. O extracto orgânico reunido foi filtrado e concentrado. A cromatografia de coluna, eluindo com uma mistura de acetato de etilo/benzeno proporcionou 6,31 g de 1-7-(2'-tert-butoxicarbonilbifenil-4-il)-metil-4-metil-2-propilimidazol-5-carboxaldeído.

RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,77 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,51-7,35 (m, 2H), 7,27 (m, 3H), 7,05 (d, 2H), 5,59 (s, 2H), 2,64 (t, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,78 (sext., 2H), 1,20 (s, 9H), 0,97 (t, 3H).

Parte E: Preparação de 1-7-(2'-carboxibifenil-4-il)-metil-4-metil-2-propilimidazol-5-carboxaldeído

---

Este composto foi preparado de acordo com o processo descrito no Exemplo 92, Parte C, a partir de 4,20 g

de 1-/(2'-tert-butoxicarbonilbifenil-4-il)-metil7-4-metil-2-propilimidazol-5-carboxaldeído obtendo-se 0,92 g de 1-/(2'-carboxibifenil-4-il)-metil7-4-metil-2-propilimidazol-5-carboxaldeído. P.F.: 243°-245°C.

RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,77 (largo s, 1H), 9,75 (s, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,55 (t, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,36-7,27 (m, 3H), 7,06 (d, 2H), 5,59 (s, 2H), 2,60 (t, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,62 (sext., 2H), 0,86 (t, 3H).

### Exemplo 321

Parte A: Preparação de 1-/(2'-tert-butoxicarbonilbifenil-4-il)-metil7-5-hidroxi-metil-4-metil-2-propilimidazol

---

A uma solução de 3,43 g de 1-/(2'-tert-butoxicarbonilbifenil-4-il)-metil7-4-metil-2-propilimidazol-5-carboxaldeído, do Exemplo 320, Parte D, em 22 ml de metanol e 22ml de tetra-hidrofurano à temperatura de 25°C adicionaram-se em várias porções 3,09 g de boro-hidreto de sódio. A mistura reaccional foi agitada à temperatura de 25°C durante 1,5 horas e em seguida vertida numa solução aquosa de hidróxido de sódio diluída. Após agitação durante 0,2 hora à temperatura de 25°C, esta solução foi extraída com clorofórmio. As fases orgânicas reunidas foram lavadas com água e solução saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas. A cromatografia em coluna, com eluição com acetato de etilo/benzeno forneceu 3,32 g de 1-/(2'-tert-butoxicarbonilbifenil-4-il)-metil7-5-hidroxi-metil-4-metil-2-propilimidazol.

RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,76 (d, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,28-7,24 (m, 3H), 6,96 (d, 2H), 5,24 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 2,56 (t, 2H), 2,21 (s, 3H), ,71 (sext., 2H), 1,25 (s, 9H), 0,95 (t, 3H).

Parte B: Preparação do cloridrato de 1-/(2'-carboxibifenil-4-il)-metil7-5-hidroximetil-4-metil-2-propilimidazol

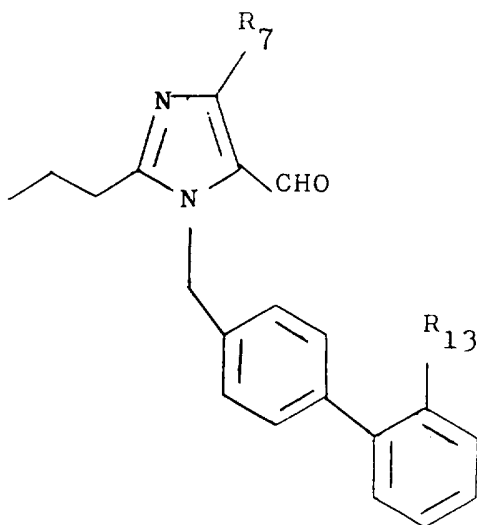
---

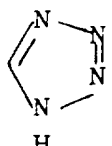
Uma solução de 3,32 g de 1-/(2'-tert-butoxicarbonilbifenil-4-il)-metil7-5-hidroximetil-4-metil-2-propilimidazol em 100 ml de ácido clorídrico aquoso a 10% foi agitada à temperatura de 25°C durante 16 horas. Em seguida, eliminou-se o dissolvente e o ácido clorídrico em excesso sob vazio para se obterem 2,22 g de cloridrato de 1-/(2'-carb-xibifenil-4-il)-metil7-5-hidroximetil-4-metil-2-propilimida-zol. P.F.: 208°-210°C (dec.).

RMN (200 MHz;  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  12,92 (largo s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,26 (d, 2H), 5,67 (largo s, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 2,86 (t, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,54 (sext., 2H), 0,83 (t, 3H).

Os compostos do Quadro 21 foram ou podem ser preparados pelos processos dos Exemplos 320-321.

Quadro 21



| <u>Ex. No.</u> | <u>R<sub>7</sub></u>                          | <u>R<sub>13</sub></u>                                                                | <u>P.F. (°C)</u>             |
|----------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| 322            | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                 | CO <sub>2</sub> H                                                                    |                              |
| 323            | C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>              | CO <sub>2</sub> H                                                                    |                              |
| 324            | CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | CO <sub>2</sub> H                                                                    |                              |
| 324A           | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                 |  | (sólido amorfo) <sup>2</sup> |

a -RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,77 (s, 1H), 7,79-7,47 (m, 9H), 7,08 (s, 4H), 5,67 (s, 2H), 2,65 (t, 2H), 1,63 (sext., 2H), 0,88 (t, 3H).

Exemplos 325 e 326

Parte A: Preparação de 2-n-butil-4-cloro-1-(4-nitrofenil)-  
-imidazol-5-carboxaldeído

Dissolveram-se 10,0 g (53,6 mmoles, 1 eq.), de 2-n-butil-4-cloroimidazol-5-carboxaldeído em uma solução recente de metóxido de sódio (1,23 g de sódio, 53,6 mmoles, 1 eq.) em 175 ml de metanol. O metanol foi eliminado sob vázio e substituído por 100 ml de dimetilformamida. Em seguida adicionaram-se 11,7 ml (107,0 mmoles, 2 eq.), de 4-fluoro-1-nitrobenzeno. A mistura foi aquecida à temperatura de 100°C durante 36 horas. Em seguida, adicionaram-se mais dois equivalentes de 4-fluoro-1-nitrobenzeno e aqueceu-se a mistura à temperatura de 100°C durante mais 48 horas. Eliminou-se a dimetilformamida sob vázio e o resíduo foi partilhado entre acetato de etilo e água. A fase aquosa foi extraída mais duas vezes com acetato de etilo, as fases orgânicas foram reunidas, secas sobre sulfato de magnésio e o dissolvente eliminado sob vázio. A cromatografia rápida do resíduo em gel de sílica com tolueno/acetato de etilo a 9:1 forneceu 4,92 g (rendimento de 30%) dum óleo âmbar. RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 9,74 (s, 1H); 8,42 (d, 2H, J=9Hz); 7,46 (d, 2H, J=9Hz); 2,51 (t, 2H, J=7Hz); 1,67 (t de t, 2H, J=7,7Hz); 1,30 (t de q, 2H, J=7,7Hz); 0,84 (t, 3H, J=7Hz). Análise Calculada para C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 54,64; H, 4,59; Cl, 11,52; N, 13,65. Determ.: C, 54,91; H, 4,67; Cl, 11,20; N, 13,62.

Parte B: Preparação de 1-(4-aminofenil)-2-n-butil-4-cloro-  
-5-(hidroximetil)-imidazol e 1-(4-aminofenil)-2-  
-n-butil-5-(hidroximetil)-imidazol

---

Adicionaram-se 1,70 g (44,4 mmoles, 3 eq.), de boro-hidreto de sódio em 74 ml de água a uma suspensão de paládio a 10% sobre carvão (0,5 g) em 74 ml de metanol. Fez-se borbulhar azoto lentamente através da mistura enquanto se adicionava, gota a gota, uma solução de 2-n-butil-4-cloro-1-(4-nitrofenil)-imidazol-5-carboxaldeído (4,56 g, 14,8 mmoles, 1 eq.) em 74 ml de metanol. Interrompeu-se a introdução de azoto e deixou-se a mistura sob agitação durante 2,5 horas. A mistura foi filtrada por Celite<sup>®</sup> e adicionados ao filtrado 500 ml de água. o pH foi ajustado para 1-2 com ácido clorídrico concentrado e em seguida para 7 com hidróxido de sódio 6N. O produto foi extraído com 3 x acetato de etilo, as fases orgânicas reunidas foram secas com sulfato de magnésio e o dissolvente foi eliminado sob vazio para se obterem 3,63 g de um sólido amarelo vítreo. A análise de RMN indica uma relação de 2:1 de produto clorado/produto não clorado. O produto foi considerado apropriado para a transformação seguinte. RMN (produto clorado) (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  7,03 (d, 2H, J=9Hz); 6,68 (d, 2H, J=9Hz); 5,50 (largo m, 2H); 4,68 (largo m, 1H); 4,15 (largo s, 2H); 2,49 (t, 2H, J=7Hz); 1,50 (t de t, 2H, J=7,7Hz); 1,24 (t de q, 2H, J=7,7Hz); 0,80 (t, 2H, J=7Hz). RMN (produto não clorado) (mostrou o núcleo de H a  $\delta$  6,82 e 6,98 (d, 2H, J=9Hz). Todos os outros picos idênticos aos do produto clorado. M.S.: (M+H)<sup>+</sup> detectado a 280 e 246.

PARTE C: Preparação de 2-n-butil-4-cloro-5-hidroxi-metil-1-  
-/4-((N-trifluorometano-sulfonil-antranitamido)-  
-fenil7-imidazol e de 2-n-butil-5-hidroxi-metil-  
-1-/4-((N-trifluorometano-sulfonil)-antralina-  
mido)-fenil7-imidazol

---

O produto da parte B fez-se reagir com cloreto de (trifluorometano-sulfonil)-antranoilo pelo processo descrito no Exemplo 30. A cromatografia rápida em gel de sílica eluindo com acetato de etilo a 100% até acetato de etilo/iso propanol a 1:1 forneceu o composto em título sob a forma de um produto sólido amorfo branco. RMN (produto clorado) (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,50 (largo s, 1H); 8,30 (m, 3H); 8,00-7,54 (m, 5H); 4,62 (s, 2H); 2,89 (t, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ), 1,93 (t de t, 2H,  $J=7,7\text{Hz}$ ); 1,64 (t de q, 2H,  $J=7,7\text{Hz}$ ); 1,20 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ).

RMN (produto não clorado) (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  14,34 (largo s, 1H); 13,67 (largo s, 1H); 8,10 (d, 1H,  $J=9\text{Hz}$ ); 7,90 (d, 2H,  $J=9\text{Hz}$ ); 7,73 (s, 1H); 7,60 (d, 2H,  $J=9\text{Hz}$ ); 7,55 (d, 1H,  $J=9\text{Hz}$ ), 7,37 (t, 1H,  $J=9\text{Hz}$ ); 7,00 (t, 1H,  $J=9\text{Hz}$ ); 4,28 (s, 2H); 2,76 (t, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1,54 (t de t, 2H,  $J=7,7\text{Hz}$ ); 1,23 (t de q, 2H,  $J=7,7\text{Hz}$ ); 0,77 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ).

### Exemplo 327

Preparação de benzeno-sulfonil-hidrazona de 2-n-  
-butil-4-cloro-1-/2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-  
-4-il)-metil7-imidazol-5-carboxaldeído

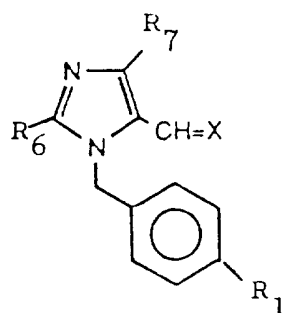
---

Dissolveu-se 1,00 g (2,4 mmoles, 1 eq.), de 2-

n-butil-4-cloro-1-l-(2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-  
-metil7-imidazol-5-carboxaldeído do Exemplo 132 em 4,76 ml  
(4,8 mmoles, 1 eq.), de hidróxido de sódio 1,000 N e 10 ml de  
água. Adicionaram-se 0,41 g (2,4 mmoles, 1 eq.) de benzeno-  
-sulfonil-hidrazida e agitou-se a solução durante a noite à  
temperatura de 25°C. A solução foi acidificada até pH 2,5 com  
ácido clorídrico concentrado, o precipitado resultante foi  
filtrado, seco e recristalizado com acetato de etilo, para se  
obter 0,85 g de um sólido: P.F. 227,5°-230,0°C (dec.). RMN  
(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 16,31 (largo m, 1H); 11,48 (largo m, 1H); 7,96  
(s, 1H); 7,78-7,39 (m, 9H); 7,04 (d, 2H, J=7Hz); 6,87 (d,  
2H, J=7Hz); 5,52 (s, 2H); 2,51 (t, 2H, J=7Hz); 1,45 (t de  
t, 2H, J=7,7Hz); 1,24 (t de q, 2H, J=7,7Hz); 0,79 (t, 3H,  
J=7Hz). Análise Calculada para C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S: C, 58,48;  
H, 4,73; Cl, 6,16. Determ: C, 58,67; H, 4,87; Cl, 6,19.

Os compostos do Quadro 22 podem ser preparados  
pelo processo descrito no Exemplo 327 a partir dum precursor  
aldeídico apropriado.

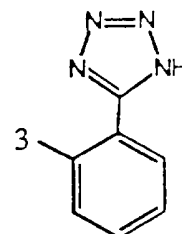
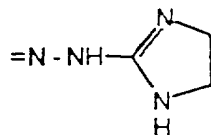
4.



| Ex.<br>No.                       | $R_6$ | $R_7$ | $X$                 | $R_1$ | P.F. ( $^{\circ}C$ )               |
|----------------------------------|-------|-------|---------------------|-------|------------------------------------|
| 327A <u>n</u> -butilo Cl         |       |       |                     |       | 224,0 $^{\circ}$ -227,0 $^{\circ}$ |
| 327B <u>n</u> -propilo $CF_3$    |       |       | $=N-N-SO_2-Ph$<br>H |       |                                    |
| 327C. <u>n</u> -propilo $C_2F_5$ |       |       |                     |       |                                    |

| <u>Ex.</u><br><u>No.</u> | <u>R<sub>6</sub></u> | <u>R<sub>7</sub></u> | <u>X</u> | <u>R<sub>1</sub></u> | <u>P.F. (°C)</u> |
|--------------------------|----------------------|----------------------|----------|----------------------|------------------|
|--------------------------|----------------------|----------------------|----------|----------------------|------------------|

327D n-bu- Cl  
tilo



>275<sup>a</sup>

a RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,95 (s, 1H); 7,73 (largo m, 2H); 7,68 (d, 1H, J=9Hz); 7,56 (t, 1H, J=9Hz); 7,49 (t, 1H, J=9Hz); 7,37 (d, 1H, J=9Hz); 7,25 (t, 1H, J=9Hz); 7,05 (d, 1H, J=9Hz); 6,88 (s, 1H); 6,83 (d, 1H, J=9Hz); 5,53 (s, 2H); 3,57 (s, 2H); 2,65 (t, 2H, J=Hz); 1,60 (t de t, 2H, J=7,7Hz); 1,35 (t de q, 2H=7,7Hz); 0,87 (t, 3H, J=7Hz).

4

Exemplo 328

Parte A: Preparação de 2-n-propil-4,5-dicarbometoximidazol

O ácido 2-n-propilimidazol-4,5-dicarboxílico, preparado pelo método de R.G. Fargher e F.L. Pyman, J. Chem. Soc. 115, 1919, 217; P.F. 257°C com decomposição (17,14 g, 86,6 mmoles, 1 eq.), 400 ml de metanol e 38,1 ml de cloreto de acetilo (534 mmoles, 6 eq.) foram cuidadosamente misturados e submetidos a refluxo durante a noite (a adição de cloreto de acetilo ao metanol é muito exotérmica). O dissolvente foi eliminado sob vácuo e adicionaram-se 100 ml de água e hidróxido de sódio 10 N até pH 7. A mistura aquosa foi extraída com acetato de etilo (3 vezes), as fases orgânicas reunidas foram secas com sulfato de magnésio e o dissolvente eliminado sob vácuo para fornecer 12,00 g de um sólido branco.

A recristalização com hexano/acetato de etilo forneceu 11,41 g de um sólido branco. P.F.: 162,0°C-164,5°C. RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 3,95 (s, 6H); 2,78 (t, 2H); 1,83 (t de t, 2H, J=7,7Hz); 0,97 (t, 3H, J=7Hz). Análise Calculada para C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>·(H<sub>2</sub>O)<sub>0,25</sub>: C, 52,06; H, 6,28; N, 12,14. Determ.: C, 52,06; H, 6,17; N, 12,49.

Parte B: Preparação de 1-[2'-(2'-carbometoxibifenil-4-il)-metil]-4,5-dicarbometoxi-2-n-propilimidazol

Submeteu-se a alquilação 2,00 g (8,8 mmoles, 1 eq.), de 2-n-propil-4,5-dicarbometoximidazol com 4'-bromo-metil-2-carbometoxibifenilo (2,70 g, 8,8 mmoles, 1 eq.), pelo processo descrito no Exemplo 1 Parte A. Obtiveram-se 3,87 g dum óleo amarelo que era adequado para a transformação seguinte.

RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): 7,84-7,22 (m, 4H); 7,22 (d, 2H, J=9Hz); 7,13 (d, 2H, J=9Hz); 5,50 (s, 2H); 3,77 (s, 3H); 3,75 (s, 3H); 3,55 (s, 3H); 2,67 (t, 2H, J=7Hz); 1,67 (t de q, 2H, J=7,7Hz); 0,88 (t, 3H, J=7Hz).

Parte C: Preparação de ácido 1-7-(2'-carboxibifenil-4-il)-7-metil-7-imidazol-4,5-dicarboxílico

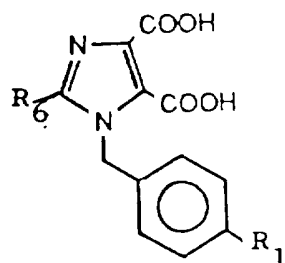
---

O triéster obtido na Parte B foi saponificado pelo processo descrito no Exemplo 202, Parte C. O sólido vítreo resultante foi cristalizado com clorofórmio. P.F. 143°C. (contração), 152,0°C. RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): 12,74, (s, 1H); 7,72 (d, 1H, J=9Hz); 7,56 (t, 1H, J=9Hz); 7,46 (t, 1H, J=9Hz); 7,36 (d, 1H, J=9Hz); 7,30 (d, 2H, J=9Hz); 7,20 (d, 2H, J=9Hz); 5,99 (s, 2H); 2,89 (t, 2H, J=7Hz); 1,48 (t, de q, 2H, J=7,7Hz); 0,80 (t, 3H, J=7Hz). Análise Calculada para: C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>·(H<sub>2</sub>O)<sub>1,5</sub>: C, 60,68; H, 5,32; N, 6,43. Determ.: C, 60,99; H, 5,71; N, 6,50.

Os compostos do Quadro 23 podem ser preparados pelo método descrito no Exemplo 328 ou de qualquer outro processo habitual na técnica.

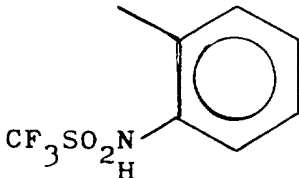
4.

Quadro 23



| Ex.<br>No. | <u>R<sub>6</sub></u> | <u>R<sub>1</sub></u> | <u>P.F. (°C)</u>                                         |
|------------|----------------------|----------------------|----------------------------------------------------------|
| 329        | <u>n</u> -propilo    |                      | 269,0°-270,5° (dec.)<br>(sal dissódico Na <sup>+</sup> ) |
| 330        | <u>n</u> -butilo     |                      |                                                          |
| 331        | <u>n</u> -butilo     |                      |                                                          |

Quadro 23 (continuação)

| Ex. | <u>R<sub>6</sub></u> | <u>R<sub>1</sub></u>                                                              | <u>P.F. (°C)</u> |
|-----|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 332 | <u>n</u> -propilo    |  |                  |

Exemplo 333

Preparação de 4,5-dicarbometoxi-2-n-propil-1-/(2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-metil-7-imidazol

4,5-dicarbometoxi-2-n-propil-1-/(2'-N-trifenilmetil-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-metil-7-imidazol (preparado pelo processo do Exemplo 328 Parte B, p.f. 124,0°-125,5°C a partir de 4'-bromometil-2-/(N-trifenilmetil-(1H-tetrazol-5-il)-bifenilo) (3,00 g) foram misturados e submetidos a refluxo em 50 ml de metanol durante 4 horas. O dissolvente foi eliminado sob vácuo e o resíduo imediatamente submetido a cromatografia rápida em gel de sílica eluindo com hexano/acetato de etilo a 1:1 para etanol a 100%. Obtiveram-se 1,30 g de um precipitado branco que quando agitado com éter dietílico forneceu 0,92 g dum sólido branco; p.f. 100°C. (decomposição lenta). RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,68-7,43 (m, 4H); 7,08 (d, 2H, J=9Hz); 6,96 (d, 2H, J=9Hz); 5,41 (s, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,74 (s, 3H); 2,63 (t, 2H, J=7Hz); 1,62 (t de q, 2H, J=7,7Hz); 0,88 (t, 3H, J=7Hz). Análise Calculada para C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>1,5</sub>: C, 59,13; H, 5,58; N, 17,23. Deter.: C, 59,27; H, 5,31; N, 17,11.

Exemplo 334

Parte A: Preparação de 4-carboxi-5-hidroxi-2-n-propil-1--(2'-N-trifenilmetil-(1H-tetrazol-5-il))-bifenil-4-il)-metil7-imidazol

---

Dissolveram-se em 50 ml de tetra-hidrofurano 10,00 g (14,0 mmoles, 1 eq.) de 4,5-dicarbometoxi-2-n-propil-1--(2'-N-trifenilmetil-(1H-tetrazol-5-il))-bifenil-4-il)-metil7-imidazol (ver Exemplo 333) e adicionou-se uma solução em tetrahidrofurano de hidreto de alumínio de tri-t-butoxi-lítio (7,2 g, 28,0 mmole, 2 eq) foi adicionada de uma só vez. Após 24 horas, juntaram-se 0,5 eq. do agente redutor. Após mais 24 horas a mistura reaccional foi diluída por adição de 10 ml de metanol e o dissolvente eliminado sob vazio. A cromatografia com hexano/acetato de etilo a 1:1 até acetato de etilo/isopropanol a 9:1 forneceu 2,16 g de um sólido vítreo branco. A análise de RMN mostrou uma mistura a 6:1 de regio-isómeros nas posições 4 e 5 de imidazol. RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) (isómero principal)  $\delta$  7,96 (m, 1H); 7,80 (m, 2H); 7,39-7,18 (m, 10H); 7,13 (d, 2H,  $J=9\text{Hz}$ ); 6,95 (m, 6H); 6,71 (d, 2H,  $J=9\text{Hz}$ ); 5,08 (s, 2H); 4,57 (d, 2H,  $J=6\text{Hz}$ ); 3,95 (s, 3H); 3,50 (m, 1H); 2,55 (t, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1,65 (t de q, 2H,  $J=7,7\text{Hz}$ ); 1,62 ( $\text{H}_2\text{O}$ ); 0,89 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ). Pico chave de RMN do isómero secundário:  $\delta$  5,45 (s, 2H); 4,84 (m, 2H); 3,84 (m, 1H); 3,72 (s, 3H). Análise Calculada para  $\text{C}_{42}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_3 \cdot (\text{H}_2\text{O})_{0,5}$ : C, 73,77; H, 5,74; N, 12,29. Determ: C, 73,54; H, 5,76; N, 12,59.

Parte B: Preparação de 4-carbometoxi-5-hidroximetil-2-n-propil-1- $\gamma$ -(2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil)-metil7-imidazol

---

O produto preparado na Parte A foi destritilado pelo processo descrito no Exemplo 333 fornecendo um sólido vítreo. A cristalização efectuou-se mediante agitação em acetato de etilo; p.f. 113°-210°C com decomposição. RMN (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  7,54 (m, 1H); 7,43-7,28 (m, 3H); 7,08 (d, 2H, J=9Hz); 6,88 (d, 2H, J=9Hz); 5,30 (s, 2H); 4,72 (s, 2H); 3,73 (s, 3H); 2,48 (t, 2H, J=7Hz); 1,56 (t de q, 2H, J=7,7Hz); 0,87 (t, 2H, J=7Hz): IV (Nujol) 3206 (largo); 1702; 761 cm<sup>-1</sup>. Análise Calculada para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>·(H<sub>2</sub>O)<sub>3,5</sub>: C, 55,75; H, 6,30; N, 16,96. Determ.: C, 55,83; H, 5,71; N, 16,86.

#### Exemplo 335

Preparação do ácido 5-hidroximetil-2-n-propil-1- $\gamma$ -(2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil)-metil7-imidazol-4-carboxílico

---

Fez-se reagir o produto do Exemplo 334, Parte A, com ácido trifluoroacético como descrito no Exemplo 315 Parte C. Após a solução aquosa ser acidificada com ácido clorídrico, os sólidos gomosos resultantes foram agitados numa mistura aquosa a que se tinha adicionado acetato de etilo. Formou-se em ambas as fases um produto cristalino branco insolúvel. Filtrou-se e secou-se este produto: P.f. 250°C (escuto), > 275°C. RMN (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  7,73-7,47 (m, 4H); 7,07

(d, 2H, J=9Hz); 6,98 (d, 2H, J=9Hz); 5,30 (s, 2H); 4,72 (s, 2H); 3,5 (H<sub>2</sub>O); 2,44 (t, 2H, J=7Hz); 1,52 (t de q, 2H, J=7,7Hz); 0,85 (t, 3H, J=7Hz). Análise Calculada para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>·(H<sub>2</sub>O)<sub>0,25</sub>: C, 62,47; H, 5,36; N, 19,87. Deter.: C, 62,63; H, 5,25; N, 19,51.

### Exemplo 336

#### Parte A: Preparação de 2-(4'-metilbifenil-2-il)-1-benzeno-sulfonilacrilonitrilo

---

Misturaram-se e submeteram-se a refluxo durante a noite num aparelho de Dean-Stark 6,00 g (30,6 mmoles, 1 eq.) de 4'-metilbifenil-2-carboxaldeído, 5,54 g (30,6 mmoles, 1 eq.) de benzenossulfonilacetoneitrilo (G. Beck, et al., Chem. Ber., 106, 1973, p. 2758), 0,5 ml de piperidina, 20 ml de dimetilformamida e 40 ml de benzeno. Eliminaram-se os dissolventes sob vazio e cromatografou-se o resíduo em gel de sílica eluindo com hexano/acetano de etilo a 3:1 para se obterem 9,86 g de um sólido amarelo claro; P.f. 91,0°-93,0°C. RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,20 (s, 1H); 8,08 (d, 1H, J=9Hz); 7,95 (d, 2H, J=9Hz); 7,77-7,17 (m, 8H); 7,08 (d, 2H, J=9Hz); 2,42 (s, 3H). Análise Calculada para C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>S: C, 73,51; H, 4,77; S, 8,92. Determ.: C, 73,25; H, 4,82; S, 8,82.

#### Parte B: Preparação de 5-ciano-4-(4'-metilbifenil-2-il)-1,2,3-triazol

---

Misturou-se e agitou-se, à temperatura de 100°C durante 2,5 horas, 8,51 g (23,7 mmoles, 1 eq.), de 2-(4'-metilbifenil-2-il)-1-benzeno-sulfonilacrilonitrilo, 1,53 g (23,7 mmoles, 1 eq.) de azeto de sódio e dimetilformamida.

A mistura reaccional foi vertida sobre água e extraída 3 vezes com acetato de etilo. A fase aquosa foi saturada com cloreto de sódio e novamente extraída duas vezes mais com acetato de etilo. As fases de acetato de etilo foram reunidas, secas com sulfato de magnésio e eliminado o dissolvente sob vazio. O resíduo foi cromatografado em gel de sílica eluindo com acetato de etilo a 100%, para fornecer 6,21 g de um óleo incolor límpido que em seguida cristalizou. A recristalização com acetonitrilo forneceu 3,59 g de cristais brancos; P.f. 170,5°-172,0°C. RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,72-7,49 (m, 4H); 7,15 (d, 2H, J=9Hz); 6,98 (d, 2H, J=9Hz); 2,29 (s, 3H): Análise Calculada para C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>: C, 73,83; H, 4,65; N, 21,52. Determ.: C, 73,84; H, 4,80; N, 21,24.

Parte C: Preparação de 2-n-butil-4-cloro-1-l-(2'-(5-ciano-1,2,3-triazol-4-il)-bifenil-4-il)-metil-7-5-hidroximetilimidazol

---

O composto em titulo foi preparado a partir de 5-ciano-4-(4-metilbifenil-2-il)-1,2,3-triazol utilizando-se os processos do Exemplo 177 Partes D, E e F. RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,66-7,44 (m, 4H); 7,15 (d, 2H, J=9Hz); 6,95 (d, 2H, J=9Hz); 5,25 (s, 2H); 4,50 (s, 2H); 2,55 (t, 2H, J=7Hz); 1,55 (t de t, 2H, J=7,7Hz); 1,27 (t de q, J=7,7Hz); 0,80 (t, 3H, J=7Hz). Titulado 260 mg com NaOH 1,000. Teórico = 0,58 ml. Actual = 0,58 ml. Análise Calculada para C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>6</sub>O: C, 64,50; H, 5,19. Determ: C, 64,71; H, 5,52.

#### Exemplo 337

Preparação de 2-n-butil-5-cloro-1-l-(2'-(5-ciano-1,2,3-

-triazol-4-il)-bifenil-4-il)-metil7-4-hidroxi-  
metilimidazol

O composto em título é o outro regioisômero isolado da alquilação de 2-butil-4-cloro-5-hidroximetilimidazol do Exemplo 336.

RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,62-7,38 (m, 4H), 7,11 (d, 2H, J=9Hz); 6,94 (d, 2H, J=9Hz); 5,09 (s, 2H); 4,52 (s, 2H); 2,57 (t, 2H, J=7Hz); 1,60 (t de t, 2H, J=7,7Hz); 1,34 (t de q, 2H, J=7,7Hz); 0,85 (t, 3H, J=7Hz). Massa calculada para C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>6</sub>O: 446,1622. Determ.: 446,1601.

Exemplo 338

Preparação de 2-n-butil-4-cloro-1-/(2'-(5-carbometoxi-  
-1,2,3-triazol-4-il)-bifenil-4-il)-metil7-5-hidroxime-  
tilimidazol

O composto em título foi preparado a partir de benzeno-sulfonilacetato de metilo (G. Beck, et al., Chem. Ber., 106, 1973 p. 2758 ) pelo processo descrito no Exemplo 336 Partes A, B e C. RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,57-7,37 (m, 4H); 7,00 (d, 2H, J=9Hz); 6,83 (d, 2H, J=9Hz); 5,15 (s, 2H); 4,45 (s, 2H); 3,65 (s, 3H); 2,50 (t, 2H, J=7Hz); 1,55 (t de t, 2H, J=7,7Hz); 1,26 (t de q, 2H, J=7,7Hz); 0,80 (t, 3H, J=7Hz). Titulado 320 mg com 1,000 N NaOH, Teórico = 0,66 ml. Actual = 0,60 ml. Análise Calculada para C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: C, 62,56; H, 5,46. Determ.: C, 62,39; H, 5,75.

Exemplo 339

Preparação de 2-n-butil-5-cloro-1-l-(2'-(5-carbo-  
metoxi-1,2,3-triazol-4-il)-bifenil-4-il)-metil7-5-  
-hidroximetilimidazol

O composto em título é o outro regioisómero iso-  
lado a partir da alquilação de 2-butil-4-cloro-5-hidroxime-  
tilimidazol no Exemplo 338. RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$  +  $\text{DMSO}-d_6$ ):  
 $\delta$  7,44 (d, 2H,  $J=6\text{Hz}$ ); 7,42 (d, 2H,  $J=6\text{Hz}$ ); 5,05 (s, 2H);  
4,48 (s, 2H); 3,58 (s, 3H); 2,56 (t, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1,62 (t  
de t, 2H,  $J=7,7\text{Hz}$ ); 1,33 (t de q,  $J=7,7\text{Hz}$ ); 0,85 (t, 3H,  
 $J=7\text{Hz}$ ). Massa Calculada para  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_3$ : 479,1724.  
Determin.: 479,1724.

Exemplo 340

Parte A: Preparação de N-(2-cianoetil)-4'-metilbifenil-  
-2-carboxamida

Converteram-se 50,0 g (0,24 mmole) de ácido 4'-  
-metilbifenil-2-carboxílico no cloreto de ácido corresponden  
te como descrito no Exemplo 89, Parte B, utilizando-se clo-  
reto de metionilo. Subsequentemente, fez-se reagir este clo-  
reto de ácido com fumarato de 3-aminopropionitrilo (30,25 g,  
0,24 mmole) de acordo com as condições da reacção de Schot-  
ten-Baumann descritos no Exemplo 209, Parte B, para se obte-  
rem 53,50 g de um pó branco após recristalização com metil-  
ciclo-hexano/cloreto de butilo; P.F.  $102,0^\circ\text{--}103,5^\circ\text{C}$ ; RMN  
(200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,68 (d, 1H,  $J=7\text{Hz}$ ); 7,56-7,19 (m, 7H);  
5,65 (largo m, 1H); 3,43 (d de t, 2H,  $J=7,7\text{Hz}$ ); 2,39 (t,  
2H,  $J=7\text{Hz}$ ); Análise Calculada para  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ : C, 77,25;

H, 6,10; N, 10,60. Determ.: C, 77,42; H, 6,40; N, 10,68.

Parte B: Preparação de N<sup>3</sup>-(2-cianoetil)-4'-metilbifenil-  
-2-il-amidrazon

Misturaram-se 35,5 g (126,7 mmoles, 1 eq.) de N-(2-cianoetil)-4'-metilbifenil-2-carboxamida e 29,01 g (129,3 mmoles, 1,1 eq.) de pentacloreto de fósforo e aqueceu-se suavemente sob aspiração por vazio com um maçarico ("heat gun") para manter um desprendimento de gás lento mas constante. Após a libertação de gás terminar (15-30 minutos) o óleo resultante foi dissolvido em 300 ml de dioxano e adicionou-se lentamente hidrazina (20,09 ml, 633,7 mmoles, 5 eq.). A mistura bifásica resultante foi agitada durante a noite à temperatura ambiente.

O dissolvente foi eliminado sob vazio e o resíduo partilhado entre água e acetato de etilo. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída mais duas vezes com acetato de etilo. As fases orgânicas foram reunidas, secas com sulfato de magnésio e o dissolvente eliminado sob vazio para fornecer um produto vítreo alaranjado. A formação duma pasta com este produto vítreo por meio de hexano/acetato de etilo a 1:1 forneceu 16,14g dum sólido rosa claro; P.F. 146,5°-147,0°C; RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,60-7,16 (m, 10H); 6,15 (m, 1H); 2,98 (d de t, 2H, J=7,7Hz); 2,40 (s, 3H); 1,93 (t, 2H, J=7Hz). Análise Calculada para C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>·(N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>)<sub>0,1</sub>: C, 72,50; H, 6,54; N, 21,13.

Parte C: Preparação de 3-(4'-metilbifenil-2-il)-5-trifluoro-  
metil-1,2,4-triazol

Adicionaram-se 14,91 g de N<sup>3</sup>-(2-cianoetil)-4'-metilbifenil-2-ilamidrazona a 600 ml de anidrido trifluoro-

metilacético à temperatura de 0°C. A mistura foi deixada a retomar a temperatura ambiente e agitou-se durante a noite. O dissolvente foi deixado sob vazio e o resíduo retomado com acetato de etilo, lavado 3 vezes com hidróxido de sódio 1N, e depois uma vez com solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e o dissolvente eliminado sob vazio para se obterem 18,01 g dum sólido cor-de-rosa. Este sólido foi dissolvido sem purificação em 300 ml de tetra-hidrofurano a que se adicionaram 55,58 ml de hidróxido de sódio 1,00 N. A mistura foi deixada sob agitação durante 5 horas. Os dissolventes foram eliminados sob vazio e adicionou-se água. Esta mistura foi em seguida extraída 3 vezes com acetato de etilo. As fases orgânicas foram reunidas, secas com sulfato de magnésio e o dissolvente eliminado sob vazio para fornecer 15,80 g de um óleo cor-de-laranja que em seguida cristalizou. Estes sólidos foram dissolvidos em hidróxido de sódio 1 N, filtraram-se os produtos insolúveis e o filtrado límpido foi acidificado até pH 1. O filtrado foi extraído 3 vezes com acetato de etilo. As fases orgânicas reunidas foram secas com sulfato de magnésio e o dissolvente eliminado sob vazio para se obterem 13,52 g de um óleo incolor límpido; P.F. 113,5° - 115,5°C; RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,86 (m, 1H); 8,53 (m, 2H); 8,28 (m, 1H); 7,37 (m, 1H); 7,34 (d, 2H, J=9Hz); 7,23 (d, 2H, J=9Hz); 2,42 (s, 3H). Massa Calculada para C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>: 303,0983. Determ: 303,0972. Análise Calculada para C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>: C, 63,36; H, 3,99; N, 13,86. Determ. C, 63,24; H, 4,17; N, 13,98.

Parte D: Preparação de 2-n-butil-4-cloro-5-hidroximetil-1-  
-2'-(5-trifluorometil-1,2,4-triazol-3-il)-bi-

fenil-4-il)-metil7-imidazol

O composto em título foi preparado a partir de 3-(4'-metilbifenil-2-il)-5-trifluorometil-1,2,4-triazol utilizando-se o processo do Exemplo 177 Partes D, E e F.

RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12,67 (largo s, 1H); 7,88 (d, 1H,  $J=9\text{Hz}$ ); 7,55 (t, 1H,  $J=9\text{Hz}$ ); 7,47 (t, 1H,  $J=9\text{Hz}$ ); 7,37 (d, 1H,  $J=9\text{Hz}$ ); 7,10 (d, 2H,  $J=9\text{Hz}$ ); 6,92 (d, 2H,  $J=9\text{Hz}$ ); 5,16 (s, 2H); 4,39 (s, 2H); 2,45 (t, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1,53 (t de t, 2H,  $J=7,7\text{Hz}$ ); 1,25 (t de q, 2H,  $J=7,7\text{Hz}$ ); 0,82 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ). Massa Calculada para  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}$ : 489,1543. Determ.: 489.1534.

Exemplo 341

Preparação de 2-n-butil-5-cloro-4-hidroximetil-1-  
-/(2'-(5-trifluorometil-1,2,4-triazol-3-il)-bife-  
nil-4-il)-metil7-imidazol

O composto em título é o outro regioisômero isolado a partir da alquilação de 2-butil-4-cloro-5-hidroximetilimidazol do Exemplo 340. RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,68 (d, 1H,  $J=9\text{Hz}$ ); 7,59-7,39 (m, 3H); 7,13 (d, 2H,  $J=9\text{Hz}$ ); 6,97 (d, 2H,  $J=9\text{Hz}$ ); 5,08 (s, 2H); 4,48 (s, 2H); 2,57 (t, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1,57 (t de t, 2H,  $J=7,7\text{Hz}$ ); 1,28 (t de q, 2H,  $J=7,7\text{Hz}$ ); 0,83 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ). Massa Calculada para  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}$ : 489,1543. Determ.: 489,1539.

Exemplo 342

Parte A: Preparação de 2-n-butil-4,5-diciano-1-/(2'-(N-tri-  
fenilmetil-(1H-tetrazol-5-il))-bifenil-4-il)-metil7-  
-imidazol

A alquilação de 2-n-butil-4,5-dicianoimidazol

(Exemplo 75, Parte A) com 2'-N-trifenilmetil-(1H-tetrazol-5-il)-4-(bromometil)-bifenilo, isolado no Exemplo 317, Parte B, deu o composto em título sob a forma de um sólido amarelo claro; P.F. 152,5°-154,0°C. RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,98 (m, 1H); 7,57-7,46 (m, 2H); 7,40-7,15 (m, 12H); 6,96-6,84 (m, 8H); 5,10 (2H); 2,57 (t, 2H, J=7Hz); 1,63 (t de t, 2H, J=7,7Hz); 1,30 (t de q, 2H, J=7,7Hz); 0,85 (t, 3H, J=7Hz). Análise Calculada para C<sub>42</sub>H<sub>34</sub>N<sub>8</sub>: C, 77,52; H, 5,27; N, 12,22. Determ.: C, 77,82; H, 5,28; N, 17,16.

Parte B: Preparação de 2-n-butil-5-carboxamido-4-ciano-1-  
-/(2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-metil-  
-imidazol

Dissolveu-se 4,80 g do composto intermédio da Parte A em 70 ml de tetra-hidrofurano. Em seguida adicionaram-se 30 ml de água seguidos por 30 ml de ácido trifluoroacético e agitou-se a mistura durante 1 hora à temperatura de 25°C. O pH foi ajustado para 10 com hidróxido de sódio 10N e o dissolvente orgânico foi eliminado sob vazio. O álcool tritílico foi filtrado e o filtrado aquoso acidificado até pH 4 com ácido clorídrico concentrado. O precipitado resultante foi filtrado e seco sob vazio elevado. A recristalização com hexano/acetato de etilo forneceu 1,18 g dum pó branco. P.F. 192,5°-197,0°C. A titulação do composto revelou uma função ácido. RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,30 (largo s, 1H); 8,05 (largo s, 1H); 7,76-7,50 (m, 4H); 7,11 (d, 2H, J=8Hz); 7,01 (d, 2H, J=8Hz); 5,48 (s, 2H); 2,57 (t, 2H, J=7Hz); 1,48 (t de t, 2H, J=7,7Hz); 1,22 (t de q, 2H, J=7,7Hz); 0,77 (t, 3H, J=7Hz). Análise Calculada para C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>8</sub> (H<sub>2</sub>O)<sub>1,5</sub>: C, 63,43; H, 5,32;

N, 25,73. Determ.: C, 63,22; H, 5,25; N, 25,43.

Exemplo 343

Parte A: Preparação de 2,5-diciano-4'-metilbifenilo

Converteram-se 10,44 ml (84,9 mmoles, 1,2 eq.) de 4-bromotolueno no reagente de Grignard (Mg; 3,10 g, 127 mmoles, 1,9 eq.) em 50 ml de tetra-hidrofurano e em seguida adicionaram-se a uma mistura agitada de cloreto de zinco (II) recentemente fundido (9,34 g, 68,5 mmole, 1 eq.) em 50 ml de tetra-hidrofurano a uma velocidade de modo a manter uma temperatura de 18°C. Num outro balão misturaram-se 1,10 g (1,7 mmoles, 0,025 eq.) de cloreto de bis(trifenilfosfina)-níquel (II) e 5 ml de tetra-hidrofurano e arrefeceu-se à temperatura de 0°C. Adicionou-se hidreto de diisobutil-alumínio (1M em THF, 3,37 ml, 3,4 mmoles, 0,049 eq.) à mistura escura de catalisador de níquel e de tetra-hidrofurano. Após aquecimento à temperatura de 20°C adicionou-se 1-bromo-2,6-dicianobenzene (T. D. Krizan, J.C. Martin, J. Org. Chem., 47, 1982) (0,95 g ou 6,7% da quantidade total a ser acoplada, 4,6 mmoles, 0,067 eq.) num mínimo de tetra-hidrofurano ao catalisador de níquel e agitou-se durante 15 minutos. A solução de Grignard foi arrefecida até 6°C e em seguida transferiu-se para a solução uma mistura de catalisador de níquel por meio de uma cânula. O restante 1-bromo-2,6-dicianobenzene (13,16 g, 63,9 mmoles, 0,933 eq.) num mínimo de THF foi finalmente adicionado à mistura de Grignard + catalisador de Ni. Após agitação durante a noite à temperatura de 25°C, a mistura foi diluída com 400 ml de acetato de etilo e lavada com 2 x 200 ml de água e 1 x 200 ml de solução saturada de cloreto de sódio. A

fase de acetato de etilo foi seca com sulfato de magnésio e o dissolvente eliminado sob vazio para se obter um sólido amarelo. A cromatografia em hexano/acetato de etilo 75:25 até acetato de etilo a 100% seguida de recristalização com hexano/acetato de etilo forneceu 8,46 g dum sólido branco; P.F. 184,0°-186,0°C. RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,98 (d, 2H, J=9Hz); 7,58 (t, 1H, J=9Hz); 7,45 (d, 2H, J=9Hz); 7,37 (d, 2H, J=9Hz); 2,44 (s, 3H). Análise Calculada para C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>: C, 82,55; H, 4,62; N, 12,84. Determ.: C, 82,34; H, 4,78; N, 12,87.

Parte B: Preparação de 2-n-butil-4-cloro-1-/(2'-ciano-6'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-metil-5-hidroximetilimidazol

O produto na Parte A foi convertido no composto em título pelo processo descrito no Exemplo 316 para dar um produto vítreo. RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,17 (d, 1H, J=9Hz); 8,02 (d, 1H, J=9Hz); 7,79 (t, 1H, J=9Hz); 7,19 (d, 2H, J=9Hz); 7,10 (d, 2H, J=9Hz); 5,27 (s, 2H); 4,32 (s, 2H); 2,41 (t, 2H, J=9Hz); 1,39 (t de t, 2H, J=7,7Hz); 1,20 (t de q, 2H, J=7,7Hz); 0,76 (t, 3H, J=7Hz). Análise Calculada para C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>7</sub>O.(H<sub>2</sub>O)<sub>0,5</sub>: C, 60,46; H, 5,07; Cl, 7,75. Determ.: C, 60,51; H, 4,91; Cl, 7,78.

#### Exemplo 344

Parte A: Preparação de 2-n-butil-4-cloro-1-/(2'-cianobifenil-4-il)-metil-imidazol-5-carboxaldeído

2-n-butil-4-cloroimidazol-5-carboxaldeído (6,34 g,

34,0 mmoles, 1 eq.), 4-bromometil-2'-cianobifenilo (9,25 g, 34,0 mmoles, 1 eq.), carbonato de potássio (5,17 g, 37,4 mmoles, 1,1 eq.) e 100 ml de dimetilformamida foram mistura dos e agitados à temperatura de 25°C durante a noite. Os pro dutos sólidos foram filtrados e o filtrado evaporado. O resí duo foi cromatografado em gel de sílica eluindo com acetato de etilo/hexano de 9:1 até 1:1 e cristalizado com metilciclo-hexano-cloreto de n-butilo para se obter 9,70 g de um pro duto sólido; P.F. 96,0°-97,0°C. RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  9,78 (s, 1H); 7,83-7,40 (m, 6H); 7,19 (d, 2H, J=9Hz); 5,63 (s, 2H); 2,71 (t, 2H, J=7Hz); 1,72 (t de t, 2H, J=7,7Hz); 1,38 (t de q, 2H, J=7,7Hz); 0,90 (t, 3H, J=7Hz). Análise Calculada para C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O: C, 69,93; H, 5,34; N, 11,12. Determ: C, 69,64; H, 5,37; N, 11,21.

Parte B: Preparação de 2-n-butil-4-cloro-5-ciano-1-/(2'-  
-cianobifenil-4-il)-metil7-imidazol

O aldeído da Parte A (8,37 g, 22,2 mmoles, 1 eq.), cloridrato de hidroxilamina (1,67 g, 24,4 mmoles, 1,1 eq.), 33,5 ml de piridina e 33,5 ml de etanol foram misturados e agi tados à temperatura ambiente. Após 10 minutos começou a formar-se um precipitado branco. Após 24 horas filtrou-se o produto, lavou-se com éter e secou-se sob vazio elevado para se obterem 7,25 g dum sólido branco. P.F. 223,0°-224,5°C. RMN (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  11,38 (s, 1H); 8,03 (s, 1H); 7,97 (d, 1H, J=9Hz); 7,80 (t, 1H, J=9Hz); 7,69-7,52 (m, 4H); 7,18 (d, 2H, J=9Hz); 5,67 (s, 2H); 2,62 (t, 2H, J=7Hz); 1,52 (t de t, 2H, J=7,7Hz); 1,27 (t de q, 2H, J=7,7Hz); 0,80 (t, 3H, J=7Hz). Análise Cal- culada para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>O: C, 67,26; H, 5,39; N, 14,26.

Determ.: C, 67,21; H, 5,25; N, 14,29.

Fez-se uma suspensão de 5,13 g, (13,0 mmoles, 1 eq.) da oxima numa solução de 51,3 ml de 1,2 diclorometano e 3,90 ml (27,7 mmoles, 2 eq.) de trietilamina. A mistura foi arrefecida até à temperatura de 0°C e adicionou-se-lhe anidrido triflico (2,15 ml, 13,0 mmoles, 1 eq.). Após 1,5 h, adicionaram-se 0,2 ml de trietilamina seguidos por 0,22 ml de anidrido triflico à temperatura de 25°C. Após 5 h adicionaram-se 200 ml de acetato de etilo e lavou-se com 3 x 100 ml de água. As fases orgânicas reunidas foram secas com sulfato de magnésio. O dissolvente eliminado sob vazio e o resíduo cromatografado utilizando como eluente tolueno/acetato de etilo a 9:1 para se obter 3,56 g dum sólido beje claro: P.F. 96,0°-97,5°C. RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,82 (d, 1H, J=9Hz); 7,76-7,45 (m, 5H); 7,33-7,13 (m, 2H); 5,25 (s, 2H); 2,72 (t, 2H, J=7Hz); 1,75 (t de t, 2H, J=7,7Hz); 1,39 (t de q, 2H, J=7,7Hz); 0,94 (t, 3H, J=7Hz). Análise Calculada para C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>4</sub>: C, 70,49; H, 5,11; Cl, 9,46. Determ.: C, 70,57; H, 5,10; Cl, 9,30.

Parte C: 2-n-butyl-4-cloro-5-(1H-tetrazol-5-il)-1-/(2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-metil-7-imidazol

O bisnitrilo da Parte B foi convertido no composto em título pelo método descrito no Exemplo 316, Partes A, B e Exemplo 342, Parte B utilizando-se quantidades estequiométricas dos reagentes apropriados para se obter um sólido amorfo amarelo claro. A titulação do composto com hidróxido de sódio 1,000 N mostrou a presença de exactamente duas funções ácido. RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,75-7,47 (m, 4H); 7,06 (d, 2H, J=9Hz); 6,98 (d, 2H, J=9Hz); 5,55 (s, 2H); 2,65 (t, 2H, J=7Hz); 1,53

(t de t, 2H, J=7,7Hz); 1,30 (t de q, 2H, J=7,7Hz); 0,82 (t, 3H, J=7Hz). Análise Calculada para  $C_{22}H_{21}ClN_{10} \cdot (H_2O)_{0,5}$ : C, 56,22; H, 4,72; Cl, 7,54. Determ.: C, 56,46; H, 4,61; Cl, 7,37.

#### Exemplo 345

Preparação de 2-n-butil-5-(4-carboxi-1,2,3-triazol-5-il)-4-cloro-1-l-(2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-metil7-imidazol

---

O composto em título foi preparado a partir de 2-n-butil-4-cloro-1-l-(2'-(N-trifenilmetil-1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-metil-imidazol-5-carboxaldeído utilizando-se os processos descritos no Exemplo 338 e desprotegendo-se os grupos éster metílico e tritílico utilizando-se ácido trifluoroacético de acordo com o processo descrito no Exemplo 342, Parte B: obteve-se um sólido branco amorfo. RMN (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  16,5-13,0 (largo s, 2H); 7,76-7,46 (m, 4H); 7,00 (d, 2H, J=9Hz); 6,94 (d, 2H, J=9Hz); 5,13 (s, 2H); 2,07 (t, 2H, J=7Hz); 1,50 (t de t, 2H, J=7,7Hz); 1,28 (t de q, 2H, J=7,7Hz); 0,82 (t, 3H, J=7Hz). Massa Calculada para  $C_{24}H_{22}ClN_9O_2$ : 503,1585. Determ.: 503,1594.

#### Exemplo 346

Parte A: Preparação de 2-n-butil-1-l-(2'-carbometoxibifenil-4-il)-metil7-4-cloro-5-l-(2-metoxifenil)-metil7-piperazin-4-il)-metil7-imidazol

---

O cloridrato de 2-n-butil-1-l-(2'-carbometoxibifenil-4-il)-metil7-4-cloro-5-(clorometil)-imidazol (1,56 g,

3,3 mmoles, 1 eq.), 1-(2-metoxifenil)-piperazina (20,64 g, 3,3 mmoles, 1 eq.) e 100 ml de acetonitrilo foram misturados e submetidos a refluxo durante 48 horas. O dissolvente foi eliminado sob vazio e o resíduo cromatografado em gel de sílica utilizando-se como eluente etanol e clorofórmio/metanol a 4:1 obtendo-se 960 mg de um óleo amarelo. A ressonância magnética nuclear mostrou a presença de 1-(2-metoxifenil)-piperazina e do produto. O produto isolado anteriormente era apropriado para a transformação seguinte; MS detectou  $(M+H)^+ = 601$ .

Parte B: Preparação de 2-n-butil-1-/(2'-carboxibifenil-4-il)-metil-7-4-cloro-5-/(1-(2-metoxifenil)-piperazin-4-il)-metil-7-imidazol

---

Uma mistura de 960 mg do composto da Parte A, 8,3 ml de hidróxido de sódio 1,0N, 15 ml de metanol e 5 ml de água foi submetido a refluxo sob atmosfera de azoto durante a noite. Os dissolventes orgânicos foram eliminados sob vazio e o pH ajustado para 6 com ácido clorídrico concentrado. O precipitado resultante foi filtrado, lavado com água e seco sob vazio elevado para se obter 244 mg de um pó amorfo amarelo claro. A titulação de 200 mg com hidróxido de sódio 1,000N necessitou 0,36 ml. Teórico: 0,35 ml. RMN (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,53-7,17 (m, 7H); 6,80-6,60 (m, 5H); 4,98 (s, 2H); 3,78 (s, 2H); 3,68 (s, 3H); 3,02 (s, 8H); 2,32 (t, 2H,  $J=7$ Hz); 1,38 (t de t, 2H,  $J=7,7$ Hz); 1,20 (t de q, 2H,  $J=7,7$ Hz); 0,75 (t, 3H,  $J=7$ Hz). Massa Calculada para  $C_{33}H_{37}ClN_4O_3$ : 572,2554. Determ.: 572,2554.

Exemplo 347

Parte A:      Preparação de 2-n-butil-4-cloroimidazol-5-carboxilato de metilo

---

O composto em título foi preparado pelo processo descrito no Exemplo 126 a partir de 2-n-butil-4-cloroimidazol-5-carboxaldeído: P.F. 92,5°-93,5°C (metilciclohexano). RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13,05 (largo m, 1H); 3,80 (s, 3H); 2,60 (t, 2H, J=7Hz); 1,59 (t de t, 2H, J=7,7Hz); 1,26 (t de q, 2H, J=7,7Hz); 0,87 (t, 3H, J=7Hz). Análise Calculada para C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 49,89; H, 6,05; Cl, 16,36; N, 12,93. Determ.: C, 49,93; H, 6,02; Cl, 16,18; N, 12,96.

Parte B:      Preparação de 2-n-butil-4-cloro-1-l-(2'-(N-trifenilmetil-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-metil-7-imidazol-5-carboxilato de metilo e do seu regioisómero 4-carboximetoxi

---

10,0 g (46,2 mmoles, 1 eq.) de 2-n-butil-4-cloroimidazol-5-carboxilato de metilo, 25,7 g (46,2 mmoles, 1 eq.) de (2'-(N-trifenilmetil-(1H-tetrazol-5-il)-4-bromometilbifenilo, 970 mg (4,62 mmoles, 0,1 eq.) de brometo de tetrametilamônio, 9,2 ml de hidróxido de sódio 10,0 N (92,3 mmoles, 2 eq.), 40 ml de água e 200 ml de cloreto de metileno foram misturados e agitados durante a noite à temperatura de 25°C. Em seguida, adicionou-se água e separaram-se as fases. A fase orgânica foi lavada com mais água por duas vezes, seca sobre sulfato de magnésio e o dissolvente eliminado sob vazio.

A cromatografia com hexano/acetato de etilo a 9:1 até hexano/acetato de etilo a 1:1 deu o regioisómero 5-



-carbometoxi que eluiu primeiro seguido pelo regioisómero 4-carbometoxi mais lento. Regioisómero 5-carbometoxi: P.F. 177,5°-178,0°C (dec.). RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,91 (m, 1H); 7,53-7,23 (m, 18H); 7,10 (d, 1H, J=9Hz); 6,95 (d, 2H, J=9Hz); 6,77 (d, 1H, J=9Hz); 5,47 (s, 2H); 3,76 (s, 3H); 2,53 (t, 2H, J=7Hz); 1,67 (t de t, 2H, J=7,7Hz); 1,30 (t de q, 2H, J=7,7Hz); 0,89 (t, 3H, J=7Hz). Análise Calculada para C<sub>42</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: C, 72,77; H, 5,38; Cl, 5,11; N, 12,12. Determ.: C, 72,48; H, 5,28; Cl, 5,37; N, 11,82.

Regioisómero 4-Carbometoxi: Vítreo amorfo.

RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,95 (m, 1H); 7,53 (m, 2H); 7,40-7,16 (m, 9H); 7,12 (d, 2H, J=9Hz); 6,97-6,83 (m, 7H); 6,77 (d, 2H, J=9Hz); 5,02 (s, 2H); 3,94 (s, 3H); 2,52 (t, 2H, J=7Hz); 1,60 (t de t, 2H, J=7,7Hz); 1,26 (t de q, 2H, J=7,7Hz); 0,83 (t, 3H, J=7Hz).

Parte C: Preparação de 2-n-butil-4-cloro-5-4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il-carbonil-7-1-2'-(N-trifenilmetil-1--tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-metil-7-imidazol

---

Adicionaram-se lentamente 2,56 (2,5 M 6,3 mmoles, 1,1 eq.) de n-butil-lítio a uma solução de 1,12 g (5,8 mmoles, 1 eq.) 1-(2-metoxifenil)-piperazina em 30 ml de tetra-hidrofurano à temperatura de 0°C. A solução foi deixada sob agitação durante 15 minutos a essa temperatura. Em seguida, uma solução de 30 ml de tetra-hidrofurano do éster da Parte B, (4,0 g 5,8 mmoles, 1 eq.) foi adicionada lentamente mantendo-se a temperatura a 0°C. A solução foi deixada a retomar a temperatura de 25°C. Após 24 horas eliminou-se o dissolvente sob vazio e

cromatografou-se o resíduo utilizando como eluente hexano/acetato de etilo a 100% obtendo-se 2,24 g de um produto vítreo amarelo que era apropriado para a transformação subsequente.

RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,77 d, 1H, J=9Hz); 7,57-6,60 (m, 2H); 5,16 (s, 2H); 4,05-1,15 (m, 8H); 3,72 (s, 3H); 2,68 (m, 2H); 1,64 (t de t, 2H, J=7,7Hz); 1,33 (t de q, 2H, J=7,7Hz); 0,87 (t, 3H, J=7Hz).

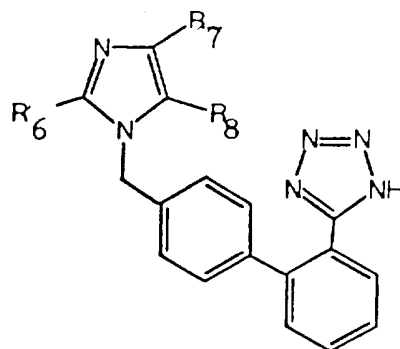
Parte D: Preparação de 2-n-butil-4-cloro-5-l-4-(2-metoxifenil)-piperazin-1-il-carbonil7-1-l-(2'-(1-H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-metil7-imidazol

Destritilou-se 500 mg do produto da Parte C, pelo processo descrito no Exemplo 342, Parte B, para se obter 421mg dum sólido branco. 417,3 mg do produto foram convertidos no sal de sódio correspondente por titulação com hidróxido de sódio 1,000 N. Teórico: 0,68 ml; determinado 0,70 ml. P.F. do sal 103°C (húmido), 149°C (com decomposição). RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,52 (d, 1H, J=9Hz); 7,47-6,55 (m, 11H); 5,25 (largo m, 1H); 4,15-2,37 (m, 6H); 3,72 (s, 3H); 2,77 (m, 2H); 2,48 (m, 2H); 1,65 (t de t, 2H, J=7,7Hz); 1,35 (t de q, 2H, J=7,7Hz); 0,87 (t, 3H, J=7Hz). FABMS, M/E 611,54 (M+H)+, 633,50 (M+Na)+.

Os compostos do Quadro 24 podem ser preparados utilizando-se os métodos descritos no Exemplo 347.

4

Quadro 24



| Ex.<br>No. | <u>R<sub>6</sub></u> | <u>R<sub>7</sub></u> | <u>R<sub>8</sub></u> | <u>P.F. (°C)</u>             |
|------------|----------------------|----------------------|----------------------|------------------------------|
| 348        | <u>n</u> -butilo     |                      | Cl                   | (sólido amorfo) <sup>2</sup> |
| 349        | <u>n</u> -propilo    | Cl                   |                      |                              |
| 350        | <u>n</u> -propilo    |                      | Cl                   |                              |
| 351        | <u>n</u> -butilo     | Cl                   |                      |                              |
| 352        | <u>n</u> -propilo    | Cl                   |                      |                              |
| 353        | <u>n</u> -butilo     |                      | Cl                   |                              |

a RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): 16,25 (largo 1m); 7,75-  
-7,50 (m, 4H); 7,17-6,84 (m, 8H); 5,25  
(s, 2H); 3,95 (m, 2H); 3,80 (s, 3H);  
3,75 (m, 2H); 3,00 (m, 4H); 2,65 (t,  
2H, J=7Hz); 1,55 (t de t, 2H, J=7,7Hz);  
1,30 (t de q, 2H, J=7,7Hz); 0,83 (t,  
3H, J=7Hz).

Exemplo 354

Preparação de 2-n-butil-4-cloro-5-4-(2-metoxifenil)-piperazin-1-il)-metil7-1-2'-(1-H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-metil7-imidazol

---

Dissolveu-se 1,01 g (1,2 mmole, 1 eq.) da amida do Exemplo 347, Parte B, em 25 ml de tolueno e a esta solução adicionou-se hidreto de bis(2-metoxietoxi)-alumínio e sódio em tolueno (3,4 M, 2,44 ml, 8,3 mmoles, 7 eq.). A mistura foi submetida a refluxo durante meia hora. Adicionaram-se lentamente 10 ml de água (espuma) para diluir, seguida da adição de 10 ml de tetra-hidrofurano e 5 ml de ácido trifluoroacético. Após 1 hora, a destitilação estava completa. O pH foi ajustado para 12 com hidróxido de sódio 10 N e os solventes orgânicos eliminados sob vácuo. Adicionaram-se mais 30 ml de água e filtrou-se o álcool tritílico sob a forma de uma goma. A cromatografia em camada fina mostrou que a goma continha todo o produto. Dissolveu-se esta goma em metanol, evaporou-se sobre gel de sílica e cromatografou-se com hexano/acetato de etilo a 1:1 até acetato de etilo/isopropanol 7:3 e finalmente cristalizou-se com hexano/acetato de etilo para se obterem 189 mg do produto sob a forma dum sólido branco: P.F. 153,5°-157,5°C. RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,94 (d de d, 1H, J=1,9Hz); 7,56 (m, 2H); 7,40 (d de d, 1H, J=1,9Hz); 7,10 (d, 2H, J=9Hz); 7,00 (m, 2H); 6,90 (d, 2H, J=9Hz); 6,80 (d, 2H, J=9Hz); 5,20 (s, 2H); 3,83 (s, 3H); 3,33 (s, 2H); 2,97 (m, 4H); 2,50 (m, 4H); 2,44 (t, 2H, J=7Hz); 1,61 (t de t, 2H, J=7,7Hz); 1,30 (t de q, 2H, J=7,7Hz); 0,87 (t, 3H, J=7Hz).

4.

### Aplicação

A hormona angiotensina II (AII) produz numerosas respostas biológicas, por exemplo vasconstrição, através da estimulação dos seus receptores nas membranas celulares. A fim de se identificarem compostos tais como os antagonistas de AII, que são capazes de interactuar com o receptor de AII utilizou-se para sondagem inicial um ensaio de ligação ligando-receptor. O ensaio foi realizado de acordo com o método descrito por Glossman et al., J. Biol. Chem. 249, 1974, 825, mas com algumas modificações. A mistura reaccional continha microsomas do córtex supra-renal de rato, fonte de receptores AII em tampão Iris e 2 nM de  $^3\text{H}$ -AII com ou sem potencial antagonista de AII. Esta mistura foi incubada durante 1 hora à temperatura ambiente e a reacção foi em seguida interrompida por filtração rápida e lavagem através de um filtro de micro-fibra de vidro. A ligação de  $^3\text{H}$ -AII com o receptor retida no filtro foi quantificada por contagem de cintilação. A concentração inibidora CI do antagonista AII potencial que proporcionou um deslocamento de 50% do total de  $^3\text{H}$ -AII especificamente ligada é considerado como uma medida de afinidade desse composto para o receptor de AII (ver Quadro 20).

Os potenciais efeitos anti-hipertensores dos compostos da presente invenção podem ser demonstrados pela administração dos compostos a ratos em vigília tornados hipertensos por ligação da artéria renal esquerda (Cangiano et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 208, 1979, 310). Este processo aumenta a tensão arterial por aumento da produção de renina com conseqüente elevação dos níveis de AII. Os compostos são adminis-

trados por via oral na dose de 100 mg/kg e/ou por via endovenosa por meio duma cânula na veia jugular a 10 mg/kg. A tensão arterial é medida contínua e directamente através de uma sonda na artéria carótida e registada por um transdutor de pressão num poligráfico. Os níveis de tensão são, após tratamento, comparados com os níveis antes do tratamento para se determinar os efeitos anti-hipertensores dos compostos (ver Quadro 25).

Quadro 25

| <u>Ex. No.</u>    | <u>Ligação ao Receptor de Angiotensina II</u> |                                | <u>Efeito Antihipertensor em ratos hipertensos renais</u> |                                    |
|-------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------|------------------------------------|
|                   | <u>CI<sub>50</sub></u>                        | <u>(<math>\mu</math>molar)</u> | <u>Actividade Intravenosa<sup>1</sup></u>                 | <u>Actividade Oral<sup>2</sup></u> |
| 1                 | 1,80                                          |                                |                                                           |                                    |
| 2 (sal de sódio)  | 0,140                                         |                                | +                                                         | NA                                 |
| 3 (sal de sódio)  | 0,420                                         |                                | +                                                         | NA                                 |
| 4 (sal de sódio)  | 0,280                                         |                                |                                                           | NA                                 |
|                   |                                               |                                | +                                                         | NA                                 |
| 5 (sal de sódio)  | 0,190                                         |                                |                                                           | NA                                 |
| 6                 | 5,70                                          |                                | NT                                                        |                                    |
| 7                 | 0,420                                         |                                | +                                                         | NA                                 |
| 8 (sal de sódio)  | 0,790                                         |                                |                                                           | NA                                 |
| 9 (sal de sódio)  | 5,80                                          |                                | NT                                                        |                                    |
| 10 (sal de sódio) | 0,190                                         |                                | NT                                                        |                                    |
| 11 (sal de sódio) | 0,380                                         |                                | NA                                                        | NA                                 |
| 12 (sal de sódio) | 0,030                                         |                                | +                                                         | NA                                 |
| 13 (sal de sódio) | 6,90                                          |                                | +                                                         | NA                                 |
| 14                | 3,20                                          |                                | NT                                                        |                                    |
| 15 (sal de sódio) | 9,4                                           |                                | +                                                         | NA                                 |
| 16                | 0,018                                         |                                | +                                                         | NA                                 |
| 17 (sal de sódio) | 0,042                                         |                                | +                                                         | NA                                 |
| 18                | 0,08                                          |                                | +                                                         | NA                                 |
| 18A               | 0,012                                         |                                |                                                           |                                    |
| 19 (sal de sódio) | 1,70                                          |                                | NT                                                        |                                    |
| 20 (sal de sódio) | 5,30                                          |                                | NT                                                        |                                    |
| 21 (sal de sódio) | 2,10                                          |                                | +                                                         | NA                                 |
| 25                | 3,90                                          |                                | NT                                                        |                                    |
| 26                | 3,80                                          |                                |                                                           | NA                                 |
| 27 (sal de sódio) | 1,20                                          |                                | +                                                         | +                                  |

Quadro 25 (continuação)

| Ex. No.           | Ligação ao<br>Receptor<br>de Angio-<br>tensina II | Efeito Antihiperten-<br>sor em ratos hiper-<br>tensos renais |                                 |
|-------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------|
|                   | IC <sub>50</sub><br>( $\mu$ molar)                | Activida-<br>de Intra-<br>venosa <sup>1</sup>                | Actividade<br>Oral <sup>2</sup> |
| 28                | 8,00                                              | NT                                                           |                                 |
| 29                | 3,10                                              | +                                                            | NA                              |
| 30 (sal de sódio) | 0,39                                              | +                                                            | +                               |
| 31                | 0,64                                              | NT                                                           |                                 |
| 32 (sal de sódio) | 0,43                                              | NT                                                           |                                 |
| 33                | 0,940                                             | NT                                                           |                                 |
| 35 (sal de sódio) | 3,40                                              | +                                                            | +                               |
| 36 (sal de sódio) | 0,19                                              | +                                                            | NA                              |
| 51                | 2,30                                              | NA                                                           | NA                              |
| 52                | 1,10                                              | NT                                                           |                                 |
| 53A               | 0,81                                              | NA                                                           | NA                              |
| 53B               | 0,36                                              | +                                                            | NT                              |
| 53C               | 0,21                                              | +                                                            | NT                              |
| 54                | 7,20                                              | +                                                            |                                 |
| 55                | 0,930                                             | +                                                            | NA                              |
| 56                | 4,40                                              | NT                                                           |                                 |
| 57                | 4,90                                              | +                                                            | NA                              |
| 58                | 8,30                                              | +                                                            | NA                              |
| 59                | 3,00                                              | NA                                                           | NA                              |
| 60                | 1,20                                              | NT                                                           |                                 |
| 61                | 5,00                                              | NT                                                           |                                 |
| 62 (sal de sódio) | 9,20                                              | NT                                                           |                                 |
| 63 (sal de sódio) | 3,70                                              |                                                              | NA                              |
| 64                | 0,620                                             | +                                                            | NA                              |
| 65                | 0,240                                             | +                                                            | NA                              |
| 66                | 0,350                                             | +                                                            | NA                              |
| 67                | 1,10                                              | +                                                            | NA                              |
| 70                | 2,50                                              | +                                                            | NA                              |
| 71                | 2,80                                              | NT                                                           |                                 |
| 72                | 6,50                                              | +                                                            | NA                              |

Quadro 25 (continuação)


| <u>Ex. No.</u>              | <u>Ligação ao<br/>Receptor<br/>de Angio-<br/>tensina II</u> | <u>Efeito Antihiperten-<br/>sor em ratos hiper-<br/>tensos renais</u> |                                        |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
|                             |                                                             | <u>Activida<br/>de Intra<br/>venosa<sup>1</sup></u>                   | <u>Actividade<br/>Oral<sup>2</sup></u> |
| 74 (Composto <u>trans</u> ) | 3,90                                                        | +                                                                     | NA                                     |
| (Composto <u>cis</u> )      | 4,50                                                        | +                                                                     | NA                                     |
| 75 (sal de sódio)           | 7,60                                                        | +                                                                     | +                                      |
| 76 (sal de sódio)           | 2,70                                                        | +                                                                     | NA                                     |
| 77 (sal de sódio)           | 5,70                                                        | NA                                                                    | NA                                     |
| 78 (sal de sódio)           | 8,00                                                        | +                                                                     | +                                      |
| 79 (sal de sódio)           | 0,50                                                        | +                                                                     | NA                                     |
| 80 (sal de sódio)           | 0,50                                                        | +                                                                     | +                                      |
| 81 (sal de sódio)           | 0,57                                                        | NA                                                                    | NA                                     |
| 82                          | 6,10                                                        |                                                                       | NT                                     |
| 83                          | 6,40                                                        |                                                                       | NT                                     |
| 85                          | 0,49                                                        | +                                                                     | +                                      |
| 86                          | 2,90                                                        | +                                                                     | NA                                     |
| 87                          | 2,50                                                        |                                                                       | NT                                     |
| 88                          | 1,30                                                        |                                                                       | +                                      |
| 89                          | 0,039                                                       | +                                                                     | +                                      |
| 90 (sal de sódio)           | 0,020                                                       | +                                                                     | +                                      |
| 91                          | 0,26                                                        | +                                                                     | NA                                     |
| 92                          | 0,062                                                       | +                                                                     |                                        |
| 93                          | 0,89                                                        | +                                                                     | NA                                     |
| 94                          | 0,280                                                       | +                                                                     | +                                      |
| 95                          | 1,20                                                        | +                                                                     | NA                                     |
| 96                          | 1,10                                                        |                                                                       | NT                                     |
| 97                          | 0,270                                                       | +                                                                     | NA                                     |
| 98 (sal de sódio)           | 0,099                                                       | +                                                                     | +                                      |

Quadro 25 (continuação)

4.

| <div> <div>Ligação ao</div> <div>Receptor de</div> <div>Angioten-</div> <div>sina II</div> </div> <div>Efeito Antihiperten-</div> <div>sor em ratos hiper-</div> <div>tensos renais</div> |                                           |                                                                  |                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| <u>Ex. No.</u>                                                                                                                                                                            | <u>CI<sub>50</sub></u><br><u>(μmolar)</u> | <u>Activida</u><br><u>de Intra-</u><br><u>venosa<sup>1</sup></u> | <u>Actividade</u><br><u>Oral<sup>2</sup></u> |
| 99                                                                                                                                                                                        | 0,090                                     | +                                                                | +                                            |
| 100                                                                                                                                                                                       | 0,090                                     | +                                                                | +                                            |
| 102                                                                                                                                                                                       | 0,061                                     | +                                                                | +                                            |
| 105                                                                                                                                                                                       | 0,680                                     | +                                                                | +                                            |
| 106                                                                                                                                                                                       | 1,90                                      | +                                                                | +                                            |
| 107                                                                                                                                                                                       | 1,70                                      | NT                                                               |                                              |
| 108                                                                                                                                                                                       | 0,160                                     | +                                                                | +                                            |
| 109                                                                                                                                                                                       | 0,98                                      | +                                                                | +                                            |
| 110                                                                                                                                                                                       | 1,30                                      | +                                                                | +                                            |
| 113                                                                                                                                                                                       | 0,020                                     | NT                                                               |                                              |
| 114                                                                                                                                                                                       | 0,050                                     | +                                                                | +                                            |
| 115                                                                                                                                                                                       | 0,43                                      | +                                                                | +                                            |
| 116                                                                                                                                                                                       | 0,26                                      | +                                                                | +                                            |
| 117                                                                                                                                                                                       | 0,89                                      | +                                                                | +                                            |
| 118                                                                                                                                                                                       | 0,089                                     | +                                                                | +                                            |
| 121                                                                                                                                                                                       | 0,330                                     | +                                                                | +                                            |
| 123                                                                                                                                                                                       | 5,60                                      | +                                                                | NA                                           |
| 124                                                                                                                                                                                       | 1,80                                      | +                                                                | NA                                           |
| 125                                                                                                                                                                                       | 0,650                                     | +                                                                | +                                            |
| 126                                                                                                                                                                                       | 0,340                                     | +                                                                | +                                            |
| 127                                                                                                                                                                                       | 0,150                                     | +                                                                | +                                            |
| 128                                                                                                                                                                                       | 0,08                                      | +                                                                | +                                            |
| 129                                                                                                                                                                                       | 0,330                                     | +                                                                | +                                            |
| 130                                                                                                                                                                                       | 0,470                                     | +                                                                | +                                            |
| 132                                                                                                                                                                                       | 0,020                                     | +                                                                | +                                            |
| 133                                                                                                                                                                                       | 0,036                                     | +                                                                | +                                            |
| 134                                                                                                                                                                                       | 0,180                                     | +                                                                | +                                            |
| 135                                                                                                                                                                                       | 1,30                                      | +                                                                | +                                            |
| 137                                                                                                                                                                                       | 0,053                                     | +                                                                | +                                            |

Quadro 25 (continuação)


| <u>Ex. No.</u>     | <u>Ligação ao<br/>Receptor de<br/>Angioten-<br/>sina II</u> | <u>Efeito Antihiperten-<br/>sor em ratos hiper-<br/>tensos renais</u> |                                                                                            |
|--------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
|                    |                                                             | <u>CI<sub>50</sub><br/>(<math>\mu</math>molar)</u>                    | <u>Actividade<br/>Intrave-<br/>nosa<sup>1</sup></u> <u>Actividade<br/>Oral<sup>2</sup></u> |
| 140I               | 0,052                                                       | +                                                                     | +                                                                                          |
| 141                | 0,190                                                       | +                                                                     | +                                                                                          |
| 144                | 0,083                                                       | +                                                                     | +                                                                                          |
| 148 (sal de sódio) | 0,200                                                       | +                                                                     | +                                                                                          |
| 149 (sal de sódio) | 0,450                                                       | +                                                                     | +                                                                                          |
| 150 (sal de sódio) | 0,200                                                       | +                                                                     | +                                                                                          |
| 151 (sal de sódio) | 0,560                                                       | +                                                                     | +                                                                                          |
| 152 (sal de sódio) | 0,250                                                       | +                                                                     | +                                                                                          |
| 153 (sal de sódio) | 0,200                                                       | +                                                                     | +                                                                                          |
| 154 (sal de sódio) | 0,60                                                        | +                                                                     | +                                                                                          |
| 156                | 0,060                                                       | +                                                                     |                                                                                            |
| 160 (sal de sódio) | 0,120                                                       | +                                                                     | +                                                                                          |
| 162 (sal de sódio) | 0,140                                                       | +                                                                     | +                                                                                          |
| 165 (sal de sódio) | 3,00                                                        | +                                                                     | NA                                                                                         |
| 166 (sal de sódio) | 0,240                                                       | +                                                                     | NA                                                                                         |
| 171 (sal de sódio) | 0,600                                                       | +                                                                     | NA                                                                                         |
| 173 (sal de sódio) | 0,700                                                       | +                                                                     |                                                                                            |
| 174 (sal de sódio) | 0,300                                                       | +                                                                     | NA                                                                                         |
| 175 (sal de DCHA)  | 1,50                                                        | +                                                                     | NA                                                                                         |
| 176                | 0,200                                                       | +                                                                     | NA                                                                                         |
| 177                | 9,60                                                        | +                                                                     | NA                                                                                         |
| 178                | 4,20                                                        | +                                                                     | +                                                                                          |
| 179                | 4,40                                                        | +                                                                     | NA                                                                                         |
| 180                | 2,90                                                        | +                                                                     | NA                                                                                         |
| 181                | 4,90                                                        | +                                                                     | NA                                                                                         |
| 182                | 4,10                                                        | +                                                                     | NA                                                                                         |
| 183                | 6,30                                                        | +                                                                     | NA                                                                                         |
| 184                | 0,40                                                        | +                                                                     | NA                                                                                         |

Quadro 25 (continuação)

| Ex.No.             | Ligação ao<br>Receptor de<br>Angiotensi-<br>na II<br>CI <sub>50</sub><br>( $\mu$ molar) | Efeito Antihiperten-<br>sor em ratos hiper-<br>tensos renais |                                 |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------|
|                    |                                                                                         | Activida<br>de Intra<br>venosa <sup>1</sup>                  | Actividade<br>Oral <sup>2</sup> |
| 185                | 0,400                                                                                   | +                                                            | NA                              |
| 192                | 2,30                                                                                    |                                                              | NA                              |
| 193                | 0,31                                                                                    | +                                                            | NA                              |
| 194                | 1,20                                                                                    | NT                                                           |                                 |
| 195                | 0,92                                                                                    | +                                                            | +                               |
| 199                | 1,80                                                                                    |                                                              | NA                              |
| 202 (sal de sódio) | 0,160                                                                                   | +                                                            | NA                              |
| 203 (sal de sódio) | 0,340                                                                                   | +                                                            | +                               |
| 204 (sal de sódio) | 1,90                                                                                    | +                                                            | NA                              |
| 205 (sal de sódio) | 2,50                                                                                    | NT                                                           |                                 |
| 206 (sal de sódio) | 1,40                                                                                    | NT                                                           |                                 |
| 207 (sal de sódio) | 0,15                                                                                    | +                                                            | +                               |
| 208 (sal de sódio) | 0,330                                                                                   | +                                                            | NA                              |
| 209 (sal de sódio) | 0,27                                                                                    | NT                                                           |                                 |
| 215 (sal de sódio) | 0,200                                                                                   | +                                                            | NA                              |
| 217 (sal de sódio) | 2,70                                                                                    | NT                                                           |                                 |
| 218 (sal de sódio) | 2,0                                                                                     | NT                                                           |                                 |
| 219                | 0,68                                                                                    | NT                                                           |                                 |
| 223                | 5,40                                                                                    | NT                                                           |                                 |
| 224                | 5,90                                                                                    | NT                                                           |                                 |
| 227                | 0,110                                                                                   | +                                                            |                                 |
| 228                | 0,530                                                                                   | NT                                                           |                                 |
| 229                | 2,10                                                                                    | +                                                            | +                               |
| 230                | 1,60                                                                                    | +                                                            |                                 |
| 231                | 0,078                                                                                   | NT                                                           |                                 |
| 232                | 0,510                                                                                   | +                                                            |                                 |

Quadro 25 (continuação)

| Ex. No. | Ligação ao<br>Receptor<br>de Angio-<br>tensina II | Efeito Antihiperten-<br>sor em ratos hiper-<br>tensos renais |                                 |
|---------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------|
|         | IC <sub>50</sub><br>( $\mu$ molar)                | Activida-<br>de Intra-<br>venosa <sup>1</sup>                | Actividade<br>Oral <sup>2</sup> |
| 233     | 0,600                                             | +                                                            | +                               |
| 234     | 0,064                                             | +                                                            | NA                              |
| 235     | 0,160                                             | +                                                            | NA                              |
| 236     | 0,110                                             | +                                                            |                                 |
| 237     | 0,120                                             | +                                                            | NA                              |
| 238     | 0,110                                             | +                                                            | NA                              |
| 239     | 0,120                                             | +                                                            |                                 |
| 240     | 0,092                                             | +                                                            |                                 |
| 241     | 0,170                                             | +                                                            |                                 |
| 242     | 0,270                                             | +                                                            |                                 |
| 243     | 0,200                                             |                                                              | NT                              |
| 244     | 0,088                                             | +                                                            |                                 |
| 246     | 0,120                                             | +                                                            |                                 |
| 247     | 0,110                                             |                                                              | NT                              |
| 248     | 0,250                                             | +                                                            |                                 |
| 249     | 0,072                                             | +                                                            | NA                              |
| 250     | 0,120                                             | +                                                            | NA                              |
| 264     | 0,250                                             | +                                                            | +                               |
| 265     | 0,270                                             | +                                                            | +                               |
| 266     | 2,30                                              | +                                                            |                                 |
| 292     | 0,700                                             | +                                                            | +                               |
| 314     | 0,630                                             | +                                                            | NA                              |
| 318     | 0,14                                              | +                                                            | NA                              |
| 325     | 0,73                                              | +                                                            | NT                              |
| 326     | 0,79                                              | +                                                            | NT                              |
| 341     | 0,27                                              | +                                                            | +                               |
| 346     | 0,74                                              | +                                                            | NT                              |
| 354     | 0,35                                              | NT                                                           | NT                              |

- 1 Aumento significativo da tensão arterial a 10 mg/kg ou menos
- 2 Diminuição significativa da tensão arterial com 100 mg/kg ou menos

NA - Não activo com 100 mg/kg de dose administrada.

Ainda que muitos dos compostos ensaiados não fossem activos por via oral estes foram activos por via endovenosa. Alguns compostos (Exemplos 10, 51, 53A, 59, 77 e 81) não produziram uma diminuição significativa na tensão arterial para uma dose de 2 mg/kg por via endovenosa, mas produziram alguma diminuição a este nível e esperam-se que possam ser activos por via endovenosa numa dose superior, por exemplo, a 30mg/kg.

NT - Não testado.

Os compostos listados no Quadro 26 foram ensaiados do mesmo modo como descrito para o Quadro 25, com a excepção de que no teste para os efeitos anti-hipertensores nos ratos hipertensos renais, os compostos foram administrados por via oral na dose de 30 mg/kg e por via endovenosa na dose de 3 mg/kg.

Quadro 26

| Ex. No. | Ligação ao<br>Receptor<br>de Angio-<br>tensina II | Efeito Antihiperten-<br>sor em ratos hiper-<br>tensos renais |                                 |
|---------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------|
|         | IC <sub>50</sub><br>( $\mu$ molar)                | Activida-<br>de Intra-<br>venosa <sup>1</sup>                | Actividade<br>Oral <sup>2</sup> |
| 18A     | 0 012                                             | +                                                            | +                               |
| 92A     | 0 04                                              | +                                                            | +                               |
| 92B     | 0 012                                             | +                                                            | NT <sup>3</sup>                 |
| 124A    | 0.13                                              | +                                                            | +                               |
| 124B    | 0,05                                              | +                                                            | +                               |
| 124C    | 0.02                                              | +                                                            | +                               |
| 124D    | 0.006                                             | +                                                            | +                               |
| 124E    | 0.007                                             | +                                                            | +                               |
| 124F    | 0.001                                             | NT                                                           | NT                              |
| 124G    | 0,074                                             | +                                                            | +                               |
| 124H    | 0,29                                              | +                                                            | +                               |
| 124I    | 2,5                                               | +                                                            | NA                              |
| 124J    | 0,68                                              | +                                                            | +                               |
| 124K    | 0,013                                             | +                                                            | +                               |
| 124L    | 0,020                                             | +                                                            | +                               |
| 139     | 0,011                                             | NT                                                           | NT                              |
| 140A    | 0,39                                              | NT                                                           | +                               |
| 140B    | 0,16                                              | NT                                                           | +                               |
| 140C    | 0,02                                              | +                                                            | +                               |
| 140D    | 0,40                                              | +                                                            | +                               |
| 140E    | 0,033                                             | +                                                            | +                               |
| 140F    | 0,20                                              | +                                                            | +                               |
| 140G    | NT                                                | NT                                                           | +                               |
| 140H    | 0,076                                             | +                                                            | +                               |
| 140J    | 0,027                                             | +                                                            | +                               |
| 140K    | 0,038                                             | +                                                            | +                               |
| 140L    | 5,7                                               | +                                                            | +                               |
| 240A    | 0,15                                              | +                                                            | +                               |
| 251A    | 0,045                                             | +                                                            | +                               |

Quadro 26 (continuação)

| Ex. No. | Ligação ao<br>Receptor<br>de Angio-<br>tensina II | Efeito Antihiperten-<br>sor em ratos hiper-<br>tensos renais |                                 |
|---------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------|
|         | IC <sub>50</sub><br>( $\mu$ molar)                | Activida-<br>dade Intra-<br>venosa <sup>1</sup>              | Actividade<br>Oral <sup>2</sup> |
| 252     | 0,011                                             | +                                                            | +                               |
| 265A    | 1,1                                               | +                                                            | +                               |
| 265B    | 1,4                                               | +                                                            | +                               |
| 265C    | NT                                                | +                                                            | NT                              |
| 265D    | 1,10                                              | +                                                            | NT                              |
| 265E    | 1,60                                              | +                                                            | NT                              |
| 252     | 0,011                                             | +                                                            | +                               |
| 265A    | 1,1                                               | +                                                            | +                               |
| 265B    | 1,4                                               | +                                                            | +                               |
| 265C    | NT                                                | +                                                            | NT                              |
| 265D    | 1,10                                              | +                                                            | NT                              |
| 265E    | 1,60                                              | +                                                            | NT                              |
| 314A    | 0,064                                             | +                                                            | +                               |
| 317A    | 0,41                                              | +                                                            | NA                              |
| 319     | 0,091                                             | +                                                            | NA                              |
| 320     | 0,88                                              | +                                                            | +                               |
| 321     | 1,8                                               | +                                                            | NA                              |
| 322     | -                                                 | +                                                            | +                               |
| 327     | 0,66                                              | NA                                                           | NA                              |
| 327A    | 0,29                                              | +                                                            | +                               |
| 327D    | 5,2                                               | NA                                                           | NA                              |
| 328     | 6,7                                               | +                                                            | +                               |
| 329     | 0,076                                             | +                                                            | +                               |
| 333     | 0,051                                             | +                                                            | +                               |
| 334     | 0,015                                             | +                                                            | +                               |
| 335     | 0,26                                              | +                                                            | +                               |
| 336     | 0,28                                              | NA                                                           | NA                              |
| 337     | 0,76                                              | +                                                            | NA                              |
| 338     | 0,26                                              | NA                                                           | NA                              |

Quadro 26 (continuação)

| <u>Ex. No.</u> | <u>Ligação ao</u><br><u>Receptor de</u><br><u>Angioten-</u><br><u>sina II</u> | <u>Efeitos Antihipertenso-</u><br><u>res em ratos hipertens-</u><br><u>sos renais</u> |                         |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
|                | <u>IC<sub>50</sub></u><br><u>(umolar)</u>                                     | <u>Actividade</u>                                                                     | <u>Actividade</u>       |
|                |                                                                               | <u>Intravenosa<sup>1</sup></u>                                                        | <u>Oral<sup>2</sup></u> |
| 339            | 1,7                                                                           | +                                                                                     | +                       |
| 340            | 0,37                                                                          | +                                                                                     | +                       |
| 342            | 0,037                                                                         |                                                                                       |                         |
| 343            | 0,51                                                                          | +                                                                                     | NA                      |
| 344            | 0,16                                                                          | +                                                                                     | +                       |
| 345            | 1,1                                                                           | +                                                                                     | NT                      |
| 347            | 0,20                                                                          | +                                                                                     | +                       |
| 348            | 1,3                                                                           | +                                                                                     | NA                      |
| 354            | 0,35                                                                          | NT                                                                                    | NT                      |

1 Diminuição significativa da tensão arterial na dose de 3,0 mg/kg ou menos

2 Diminuição significativa da tensão arterial na dose de 30 mg/kg ou menos

NA - Não activo nas doses ensaiadas de 3 mg/kg ou 30 mg/kg. Ainda que alguns compostos ensaiados não fossem activos por via oral estes foram activos por via endovenosa. Alguns compostos (Exemplos 327, 327D, 336 e 338) não produziram uma diminuição significativa na tensão arterial na dose de 3 mg/kg por via endovenosa mas originaram alguma diminuição com esta dose e espera-se que

possam ser activos por via endovenosa numa  
dose superior, por exemplo a 30 mg/kg.

NT Não testado

NT<sup>3</sup> Não testado a 30 mg/kg p.o.

Os efeitos hipotensores do sal de sódio de 2-butil-4-cloro-1-/(2'-(1-H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-metil/-5-hidroximetilimidazol foram comparados antes e após a administração de furosemida a cães em vigília.

As injeções endovenosas cumulativas de imidazol nas doses de 0,3 até 3 mg/kg não diminuíram a tensão arterial nos cães em vigília normotensos (n=4, Fig. 1) mas foram eficazes para inibir a resposta pressora a AII (0,1 ug/kg iv) determinada 10 minutos após a dose (Fig. 2). A atividade de renina plasmática (PRA) nesses animais foi de  $1,5 \pm 0,5$  ng de AI/ml/h. Quatro dias depois, administrou-se furosemida a três destes cães na dose de 10 mg/kg i.m. 18 e 2 horas antes da experiência e a PRA foi aumentada para  $19,9 \pm 7,2$  ng de AI/ml/h. Em seguida, administrou-se cumulativamente imidazol por via endovenosa nas mesmas doses, o que causou uma diminuição significativa na tensão arterial de um modo dependente da dose (Fig. 1). Este também inibiu a resposta pressora para AII com doses superiores (Fig. 2).

Um reforço hipotensor semelhante ao da furosemida também foi observada com captopril para doses de 0,3 mg/kg iv (Fig. 2). Estes resultados indicam que os diuréticos reforçam a eficácia hipotensora de imidazóis bloqueadores de AII. Assim, uma terapêutica associada destas duas classes de fármacos poderá, provavelmente, aumentar o nível de resposta à terapêutica nos doentes hipertensos.

#### Formas de Dosagem

Os compostos da presente invenção podem ser administrados para o tratamento da hipertensão, de acordo com

a presente invenção, por quaisquer dos meios que efectuam um contacto do ingrediente activo com o local da actuação no organismo de um animal de sangue quente. Por exemplo, a administração pode ser por via parentérica, isto é, subcutânea, endovenosa, intramuscular ou intraperitoneal. Alternativamente ou concorrentemente, em alguns casos, a administração pode ser feita por via oral.

Os compostos podem ser administrados por qualquer meio convencional disponível para a utilização em conjunto com medicamentos, quer sob a forma de agentes de terapêutica individuais quer em uma associação de agentes terapêuticos. Estes podem ser administrados isoladamente, mas geralmente são administrados com um veículo farmacêutico escolhido com base na via de administração escolhida e com a prática farmacêutica corrente.

Para a finalidade da presente descrição, um animal de sangue quente é um membro do reino animal com um mecanismo homeostático, incluindo mamíferos e aves.

A dose administrada dependerá da idade, saúde e peso do receptor, a extensão da doença, a espécie de tratamento concorrente, caso exista, a frequência de tratamento e a natureza do efeito desejado. Usualmente, a dose diária do composto que constitui o ingrediente activo estará compreendida entre cerca de 1 e 500 mg por dia. Ordinariamente, entre 10 e 100 mg por dia em uma ou mais aplicações é eficaz para obter os resultados procurados. Estas doses são as quantidades eficazes para o tratamento da hipertensão e para o tratamento da insuficiência cardíaca congestiva,

isto é, para diminuir a pressão sanguínea e para corrigir a carga hemodinâmica do coração para alívio da congestão.

O ingrediente activo pode ser administrado oralmente sob a forma de dosagem sólidas tais como cápsulas comprimidos e pós ou sob formas de dosagem líquidas tais como elixires, xaropes e suspensões. Também pode ser administrado por via parentérica sob formas de dosagem líquidas estéreis.

As cápsulas de gelatina contêm o ingrediente activo e veículos em pó tais como lactose, amido, derivados da celulose, estearato de magnésio, ácido esteárico e similares. Para a preparação de comprimidos podem ser utilizados diluentes semelhantes. Quer os comprimidos quer as cápsulas podem ser preparados sob a forma de produtos de libertação controlada para proporcionar uma libertação contínua do medicamento durante várias horas. Os comprimidos podem ser revestidos com açúcar ou com uma película para mascarar qualquer sabor desagradável e proteger o comprimido da atmosfera ou com um revestimento entérico para desagregação selectiva no trato gastrointestinal.

As formas de dosagem líquidas para administração oral podem conter um agente de coloração e apaladante para aumentar a aceitação por parte do doente.

Em geral são veículos apropriados a água, um óleo adequado, solução de cloreto de sódio, solução aquosa de dextrose (glucose) e soluções de açúcares afins e glicóis tais como o propilenoglicol ou os polietilenoglicóis para soluções parentéricas. As soluções para administração paren-

térica contém de preferência um sal solúvel na água do ingrediente activo, agentes estabilizantes apropriados e, se necessário, agentes tampão. São agentes conservantes apropriados os agentes antioxidantes tais como o bissulfito de sódio o sulfito de sódio ou o ácido ascórbico, isoladamente ou em associação. Também se utiliza o ácido cítrico e os seus sais e o EDTA sódico. Além disso, as soluções parentéricas podem conter agentes conservantes tais como o clorido benzalcónico, metil- ou propilparabeno e clorobutanol.

Veículos farmacêuticos apropriados estão descritos no Remington's Pharmaceutical Sciences, A. Osol, um texto de referência convencional neste campo.

Formas de dosagem farmacêuticas úteis para a administração dos compostos desta invenção podem ser exemplificados como segue:

### Cápsulas

Um grande número de cápsulas unitárias é preparado mediante enchimento de cápsulas padrão de gelatina dura em duas peças, cada uma com 100 mg de ingrediente activo pulverizado, 150 mg de lactose, 50 mg de celulose e 6 mg de estearato de magnésio.

### Cápsulas de Gelatina Mole

Prepara-se o ingrediente activo numa mistura num óleo alimentar tal como óleo de soja, óleo de semente de algodão ou azeite e injecta-se por meio duma bomba de deslocamento positivo em gelatina para formar cápsulas de gelati-

na mole contendo 100 mg de ingrediente activo por cápsula. As cápsulas são lavadas e secas.

#### Comprimidos

Preparam-se comprimidos por meio de processos convencionais de modo a que a dose unitária seja de 100 mg de ingrediente activo, 0,2 mg de dióxido de silício coloidal, 5 mg de estearato de magnésio, 275 mg de celulose microcristalina, 11 mg de amido e 98,8 mg de lactose. Podem ser aplicados revestimentos apropriados para aumentar a palatibilidade ou retardar a absorção.

#### Injectável

Prepara-se uma composição parentérica apropriada para administração por injeção mediante agitação de 1,5% em peso de ingrediente activo em 10% em volume de propilenoglicol. A solução é completada até ao volume com água para injectáveis e esterilizada.

#### Suspensão

Uma suspensão aquosa é preparada para administração oral de modo a que cada 5 ml contenham 100 mg de ingrediente activo finamente dividido, 100 mg de carboximetilcelulose de sódio, 1,0 g de solução de sorbitol, U.S.P., e 0,025 ml de vanilina.

Geralmente, podem ser utilizados as mesmas formas de dosagens quando os compostos da presente invenção são administrados conjuntamente com outro agente terapêutico. Quando os fármacos são administrados sob a forma de uma

4.

associação física, a forma de dosagem e a via de administração devem ser escolhidas para serem compatíveis com ambos os fármacos. Doses apropriadas, formas de dosagem e vias de administração estão ilustrados nos Quadros 27 e 28.

Quadro 27

Exemplos de NSAID que podem associar-se com  
os bloqueadores de AII da presente invenção

| <u>Fármaco</u> | <u>Dose<br/>(mg)</u>       | <u>Composição</u> <u>Via</u> |
|----------------|----------------------------|------------------------------|
| Indometacina   | 25<br>(2/3 vezes/dia)      | Comprimido Oral              |
| Meclofenamate  | 50-100<br>(2/3 vezes/dia)  | Comprimido Oral              |
| Ibuprofen      | 300-400<br>(3/4 vezes/dia) | Comprimido Oral              |
| Piroxicam      | 10-20<br>(1/2 vezes/dia)   | Comprimido Oral              |
| Sulindac       | 150-200<br>(2 vezes/dia)   | Comprimido Oral              |
| Azapropazone   | 200-500<br>(3/4 vezes/dia) | Comprimido Oral              |

Quadro 28

Exemplos de diuréticos que podem associar-se com os bloqueadores de AII da presente invenção:

| <u>Fármaco</u>                                             | <u>Dose</u><br><u>(mg)</u> | <u>Composição</u> | <u>Via de</u><br><u>Administração</u> |
|------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------|---------------------------------------|
| Benzotiadiazidas<br><br>(por exemplo<br>hidroclorotiazida) | 25-100(diariamente)        | Comprimidos       | Oral                                  |
| Diuréticos<br><br>(por exemplo<br>furosemida)              | 50-80(diariamente)         | Comprimidos       | Oral                                  |

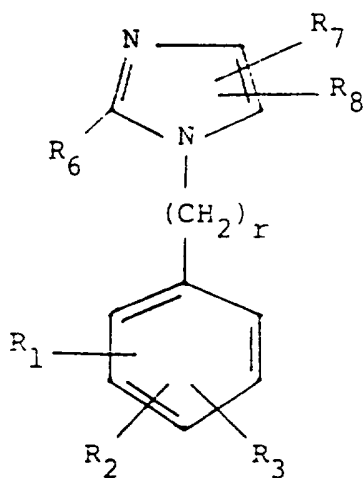
Quando se utiliza um NSAID a dose do agente bloqueador de AII será geralmente a mesma de quando o agente bloqueador de AII é utilizado isoladamente, isto é, 1 a 500 mg por dia, frequentemente de 10 a 100 mg por dia em uma ou mais aplicações. Quando se utilizam diuréticos, a dose inicial do agente bloqueador de AII pode ser menor, por exemplo, entre 1 e 100 mg por dia e para os compostos mais activos entre 1 e 10 mg por dia.

Espera-se que os compostos da presente invenção também possam ser utilizáveis no tratamento da insuficiência renal crónica.

C.

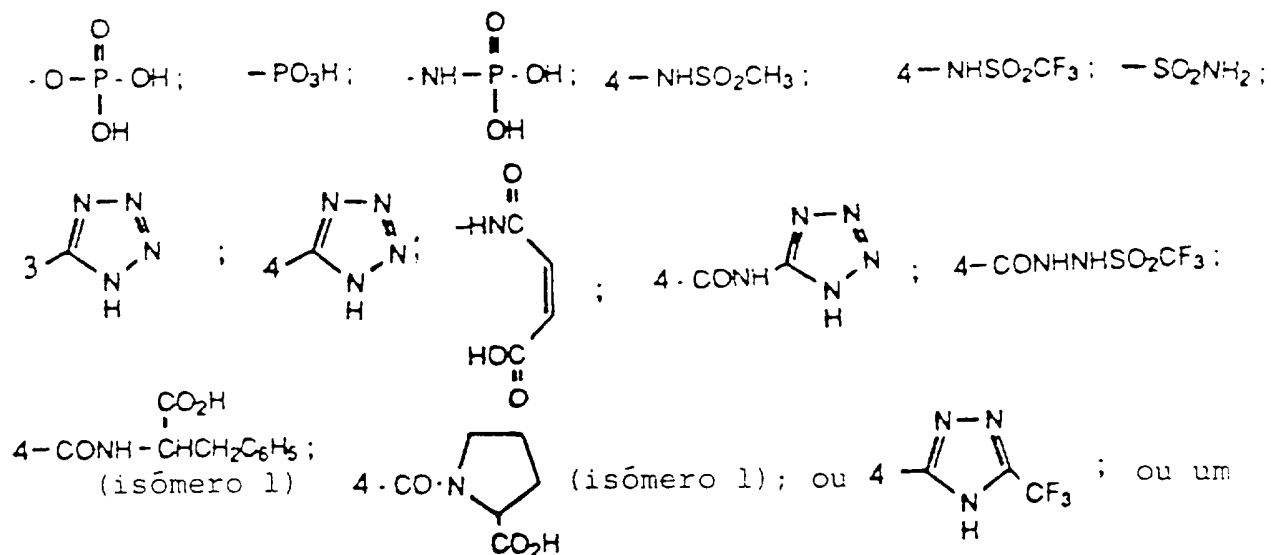
# REIVINDICAÇÕES

1.- Processo para a preparação de compostos de fórmula geral

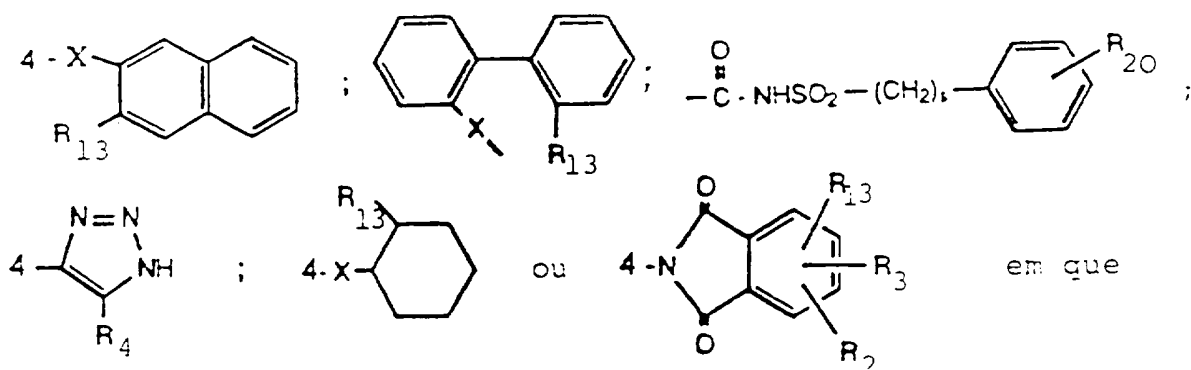
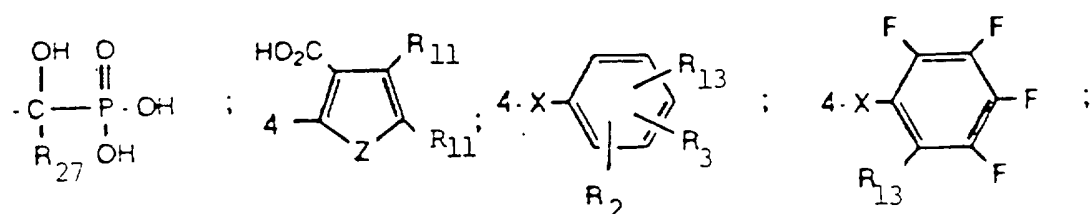


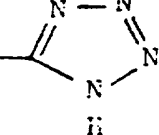
na qual

$R_1$  representa um grupo  $4\text{-CO}_2\text{H}$ ;  $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{OH}}{\text{S}}}-\text{OH}$ ;  $-\text{SO}_3\text{H}$ ;  $-\text{C}(\text{CF}_3)_2\text{OH}$ ;

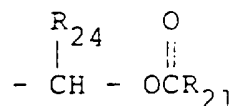


grupo de fórmula geral  $\text{-CONHOR}_{12}$ ;  $4\text{-CO}_2\text{R}_9$ ;



$\text{R}_2$  representa um átomo de hidrogênio, cloro, bromo, iodo ou flúor, um grupo  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CN}$ , alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, aciloxi com 1 a 4 átomos de carbono, no, alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{NHSO}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  arilo ou furilo ou um grupo de

fórmula geral  $\text{CO}_2\text{R}_9$  ou  $\text{CONHOR}_{12}$  em que  $\text{R}_9$  representa um grupo de fórmula geral



na qual  $\text{R}_{21}$  representa um grupo alquilo com 1 a 6 átomos de carbono ou  $-\text{CHCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$  ou

$$\begin{array}{c} | \\ \text{NH}_2 \end{array}$$

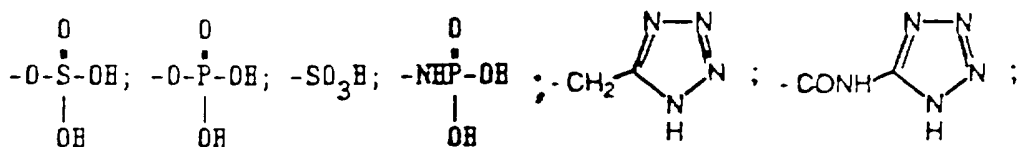
um grupo de fórmula geral  $-\text{NR}_{22}\text{R}_{23}$  na qual  $\text{R}_{22}$  e  $\text{R}_{23}$  representam, cada um, independentemente um átomo de hidrogênio, um grupo alquilo com 1 a 6 átomos de carbono ou benzilo ou, considerados conjuntamente, representam um

grupo de fórmula geral  $(\text{CH}_2)_u$  na qual  $u$  representa um número inteiro de 3 a 6 e  $\text{R}_{24}$  representa um átomo de hidrogênio ou um grupo  $\text{CH}_3$  ou  $-\text{C}_6\text{H}_5$  e  $\text{R}_{12}$  representa um átomo de hidrogênio ou um grupo metilo ou benzilo;  $\text{R}_3$  representa um átomo de hidrogênio, cloro, bromo, iodo ou flúor ou

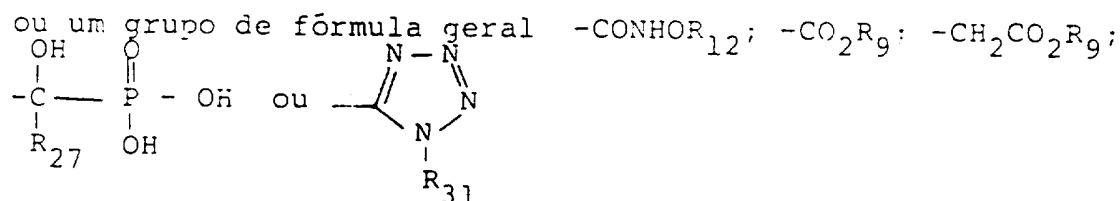
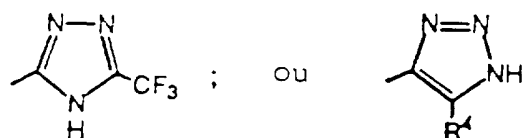
um grupo alquilo com 1 a 4 átomos de carbono ou alcoxí com 1 a 4 átomos de carbono;  $\text{R}_4$  representa um grupo  $\text{CN}$  ou  $\text{NO}_2$  ou um grupo de fórmula geral  $\text{CO}_2\text{R}_{11}$  na qual  $\text{R}_{11}$  representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo com 3 a 6 átomos de carbono, fenilo ou benzilo;  $\text{R}_9$  e  $\text{R}_{12}$  têm o significado definido antes;  $\text{R}_{13}$  representa um grupo

$$-\text{CO}_2\text{H}; -\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}; -\text{SO}_2\text{NH}_2; -\text{NECOCF}_3;$$

$-\text{PO}_3\text{H}; -\text{C}(\text{CF}_3)_2\text{OH}; -\text{NBSO}_2\text{CH}_3; -\text{NBSO}_2\text{CF}_3; -\text{CONHNHSO}_2\text{CF}_3;$



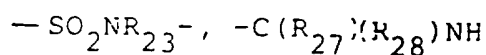
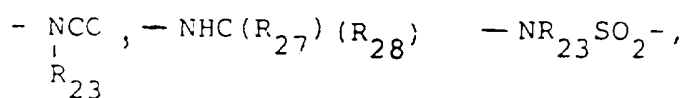
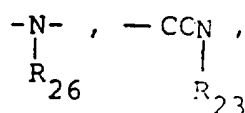
4.



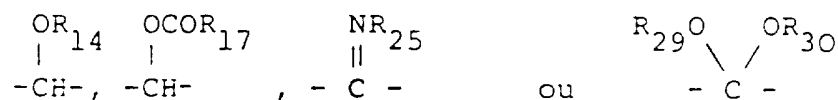
em que  $\text{R}_9$  e  $\text{R}_{12}$  têm o significado definido antes,  $\text{R}_{27}$  representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo com 1 a 5 átomos de carbono ou fenilo e  $\text{R}_{31}$  representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquilo com 1 a 4 átomos de carbono ou  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$  ou um grupo de fórmula geral

$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{R}_{32}$  na qual  $\text{R}_{32}$  representa um átomo de hidrogênio ou um grupo  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{OH}$  ou  $\text{OCH}_3$ ;  $\text{R}_{20}$  representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo com 1 a 4 átomos de carbono ou fenilo;  $\text{R}_{27}$  tem o significado definido antes;

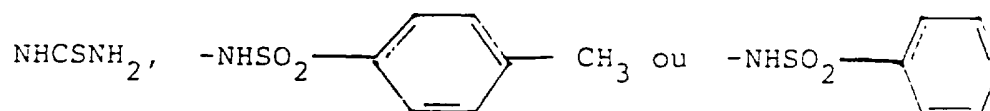
X representa uma ligação simples carbono-carbono, um átomo de oxigênio ou de enxofre, um grupo  $-\text{CO}-$ ,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{NH}-$ ,  $-\text{OCH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{O}$ ,  $-\text{SCH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{S}$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CF}=\text{CF}-$ ,  $-\text{CH}=\text{CF}$ ,  $-\text{CF}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CF}_2\text{CF}_2-$  ou  ou um grupo de fórmula geral



...



em que  $R_{14}$  representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo ou perfluoroalquilo com 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo com 3 a 6 átomos de carbono, fenilo ou benzilo,  $R_{17}$  representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo com 3 a 6 átomos de carbono, fenilo ou benzilo,  $R_{23}$  tem o significado definido antes,  $R_{25}$  representa um grupo  $\text{NHCONH}_2$ ,



ou um grupo de fórmula geral  $\text{NR}_{27}\text{R}_{28}$  ou  $\text{OR}_{28}$  em que  $R_{27}$  e  $R_{28}$  representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo com 1 a 5 átomos de carbono ou fenilo,  $R_{26}$  representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, benzilo ou alilo e  $R_{29}$  e  $R_{30}$  representam, cada um, independentemente um grupo alquilo com 1 a 4 átomos de carbono ou, considerados conjuntamente, representam um grupo de fórmula geral  $-(\text{CH}_2)_q-$  na qual  $q$  representa o número inteiro 2 ou 3;

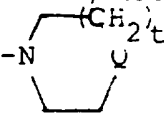
$z$  representa um átomo de oxigênio ou de enxofre ou um grupo de fórmula geral  $\text{NR}_{11}$  na qual  $R_{11}$  tem o significado definido antes; e  $s$  representa zero ou um número inteiro de 1 a 5;

$R_6$  representa um grupo alquilo com 2 a 10 átomos de carbono,

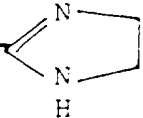
alcenilo ou alcinilo com 3 a 10 átomos de carbono comportando, eventualmente, estes grupos como substituintes um átomo de flúor ou um grupo de fórmula geral  $\text{CO}_2\text{R}_{14}$  na qual  $\text{R}_{14}$  tem o significado definido antes; cicloalquilo com 3 a 8 átomos de carbono, cicloalquilalquilo com 4 a 10 átomos de carbono; cicloalquilalcenilo ou cicloalquilalcinilo com 5 a 10 átomos de carbono; benzilo comportando, eventualmente, um ou dois substituinte(s) escolhido(s) entre átomos de halogênio ou grupos alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono, alquilo com 1 a 4 átomos de carbono ou nítro; ou um grupo de fórmula geral  $(\text{CH}_2)_s\text{Z}(\text{CH}_2)_m\text{R}_5$  na qual  $s$  e  $z$  têm o significado definido antes,  $m$  representa um número inteiro de 1 a 5 e  $\text{R}_5$  representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo com 3 a 6 átomos de carbono ou alcenilo ou alcinilo com 2 a 4 átomos de carbono;

$\text{R}_7$  representa um átomo de hidrogênio, flúor, cloro, bromo ou iodo; um grupo  $\text{NO}_2$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{CN}$ , alquilo de cadeia linear ou ramificada com 1 a 6 átomos de carbono, fenilo ou fenilalquilo  $\text{C}_{1-3}$ , comportando estes grupos, eventualmente, um ou dois substituinte(s) escolhido(s) entre átomos de flúor, cloro ou bromo, grupos alquilo com 1 a 4 átomos de carbono,  $\text{OH}$ ,  $\text{OCH}_3$  ou  $\text{CF}_3$  ou grupos de fórmula geral  $\text{COOR}$  na qual  $\text{R}$  representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo com 1 a 4 átomos de carbono ou fenilo;

ou um grupo de fórmula geral  $C_vF_{2v+1}$  ou  $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-R_{16}$  em que  $v$  representa um número inteiro de 1 a 6 e  $R_{16}$  representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquilo com 1 a 6 átomos de carbono ou cicloalquilo com 3 a 6 átomos de carbono ou um grupo de fórmula geral  $(CH_2)_pC_6H_5$ ,  $OR_{17}$  ou  $NR_{18}R_{19}$  em que  $p$  representa zero ou um número inteiro de 1 a 3,  $R_{17}$  tem o significado definido antes e  $R_{18}$  e  $R_{19}$  representam, cada um, independentemente um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, fenilo, benzilo ou  $\alpha$ -metilbenzilo ou, considerados conjuntamente com o átomo de ~~azoto~~ adjacente, formam um núcleo de

fórmula geral  na qual  $t$  representa zero ou O número inteiro 1 e  $Q$  representa um átomo de oxigênio, um grupo  $CH_2$  ou um grupo de fórmula geral  $NR_{20}$  na qual  $R_{20}$  tem o significado definido antes;

$R_8$  representa um átomo de hidrogênio; um grupo CN, alquilo com 1 a 10 átomos de carbono ou alcenilo com 3 a 10 átomos de carbono comportando estes grupos, eventualmente, como substituinte um átomo de flúor, fenilalcenilo em que o grupo alifático comporta 2 a 6 átomos de carbono,

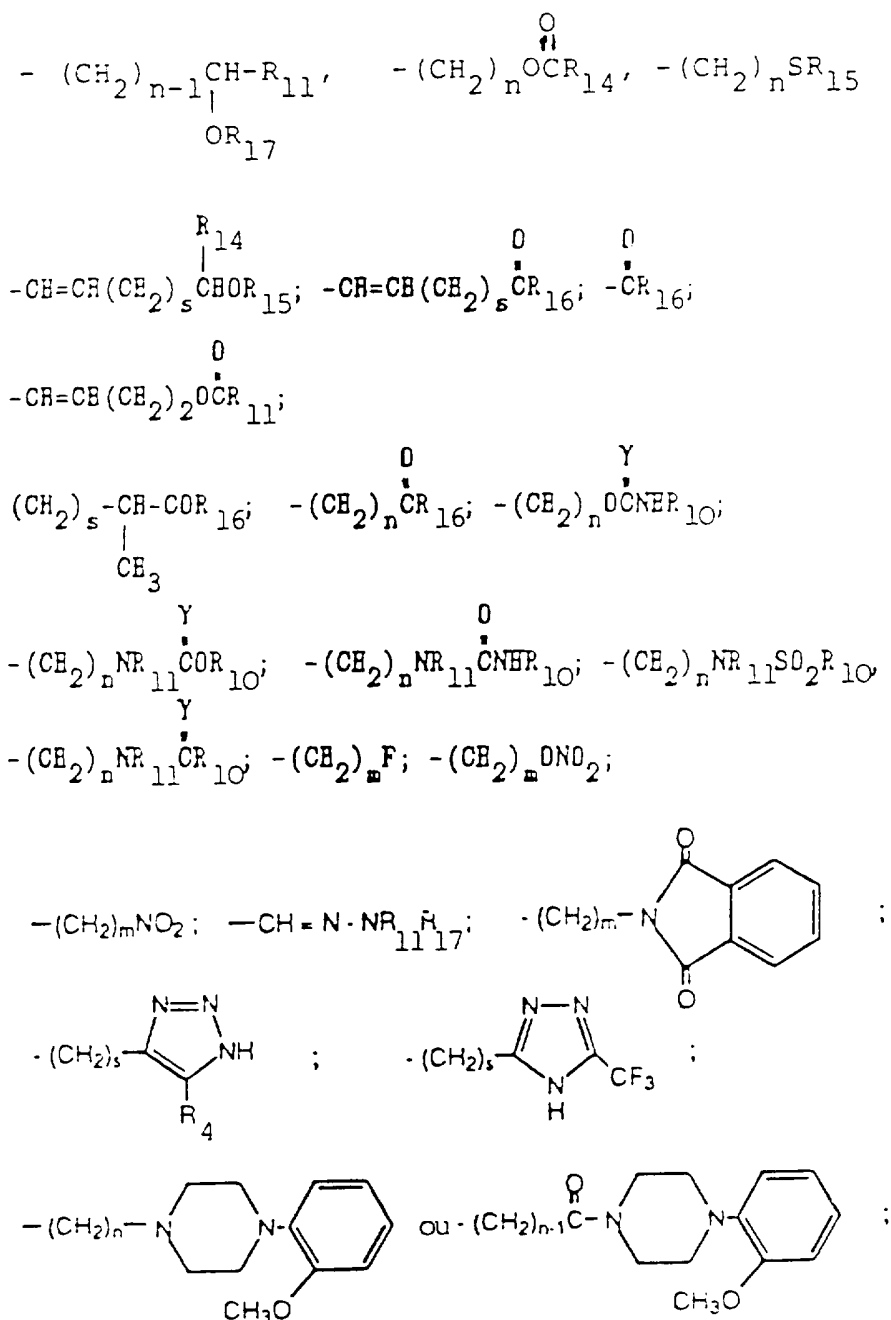
$-CH_2N_3$ ,  $-CH=N-NH-SO_2-$   ou  $-CH=N-NH-$   ;

ou um grupo de fórmula geral  $-(CH_2)_m-$

-imidazol-1-ilo,  $-(CH_2)_m$ -1,2,3-triazolilo comportando, eventualmente, um ou dois substituinte(s) escolhido(s)

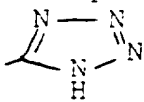
entre grupos  $CO_2CH_3$  ou alquilo com 1 a 4 átomos de carbono,

$-(CH_2)_5$ -tetrazolilo,



em que m, s,  $\text{R}_{11}$ ,  $\text{R}_{14}$ ,  $\text{R}_{16}$  e  $\text{R}_{17}$  têm o significado definido antes, n representa um número inteiro de 1 a 10, Y representa um átomo de oxigênio ou de enxofre,  $\text{R}_{10}$  representa um grupo alquilo com 1 a 6 átomos de carbono ou perfluoroalquilo com 1 a 6 átomos de carbono, 1-adamantilo,

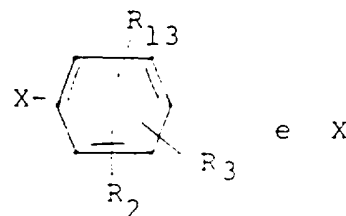
1-naftilo ou 1-(1-naftil)-etilo ou um grupo de fórmula geral  $(CH_2)_p C_6H_5$  na qual p tem o significado definido antes e  $R_{15}$  representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo com 3 a 6 átomos de carbono, fenilo, benzilo, acilo com 1 a 4 átomos de carbono ou fenacilo; e  
r representa zero ou o número inteiro 1 ou 2, com a condição de

- (1)  $R_1$  não representar grupos situados em posição orto;  
(2)  $R_{13}$  representar um grupo  $CO_2H$  ou  em posição orto ou meta quando  $R_1$  representa um grupo de fórmula geral



ou  $R_{13}$  representar um grupo  $NHSO_2CF_3$  ou  $NHSO_2CH_3$  em posição orto quando  $R_1$  e X têm o significado definido antes;

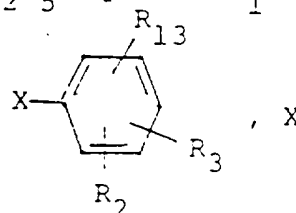
- (3)  $R_{13}$  representar grupos em posição orto quando  $R_1$  representa um grupo de fórmula geral



não representa uma ligação simples e excepcionalmente  $R_{13}$  representar um grupo  $NHSO_2CF_3$  ou  $NHSO_2CH_3$  em posição orto ou meta quando X representa um grupo de fórmula geral  $NR_{23}CO$ ;

4.

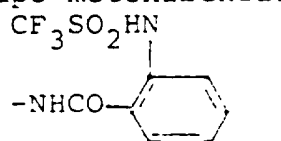
- (4)  $R_6$  não representar um grupo S-alquilo quando  $R_1$  representa um grupo 4-CO<sub>2</sub>H ou um seu sal;
- (5) O grupo imidazol não comportar como substituinte, em posição 4, um grupo CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>OCOCH<sub>3</sub> ou CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H quando  $R_1$  representa um grupo 4-CO<sub>2</sub>H ou um seu sal;
- (6)  $R_6$  não representar um grupo C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>S quando  $R_1$  representa um grupo de fórmula geral



representa um grupo -OCH<sub>2</sub>-,  $R_{13}$  representa um grupo 2-CO<sub>2</sub>H e  $R_7$  representa um átomo de hidrogênio:

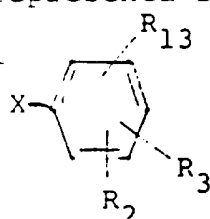
- (7)  $R_7$  e  $R_8$  não representarem um átomo de hidrogênio quando  $R_1$  representa um grupo
- 
- e  $R_6$  representa um grupo hexilo n.;

- (8)  $R_6$  não representar um grupo metoxibenzilo quando  $R_1$  representa um grupo



- (9)  $R_6$  não representar um grupo -CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> ou CH<sub>2</sub>OH;

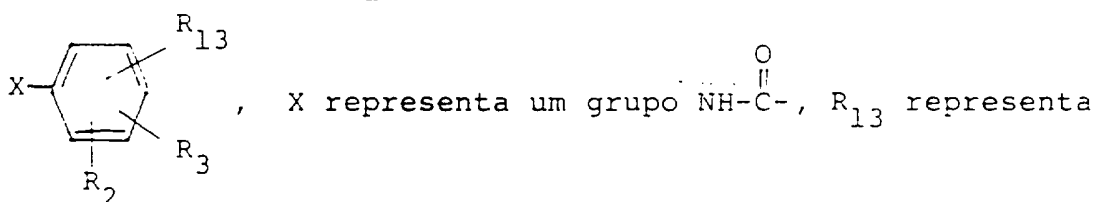
- (10)  $R_7$  e  $R_8$  não representarem um grupo -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> quando r representa zero,  $R_1$  representa um grupo de fórmula geral



, X representa

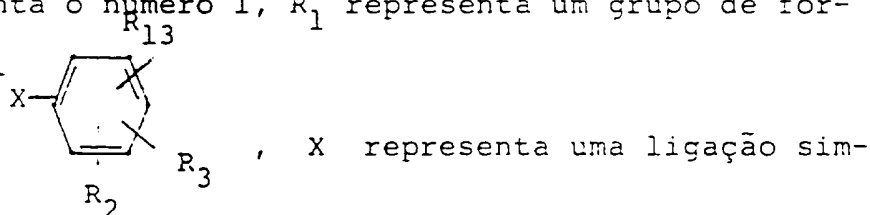
um grupo  $\text{-NH-C(=O)-}$ ,  $R_{13}$  representa um grupo  $2\text{-NHSO}_2\text{CF}_3$  e  $R_6$  representa um grupo propilo n.;

- (11)  $R_7$  e  $R_8$  não representarem um grupo  $\text{-CO}_2\text{CH}_3$  quando r representa zero,  $R_1$  representa um grupo de fórmula geral



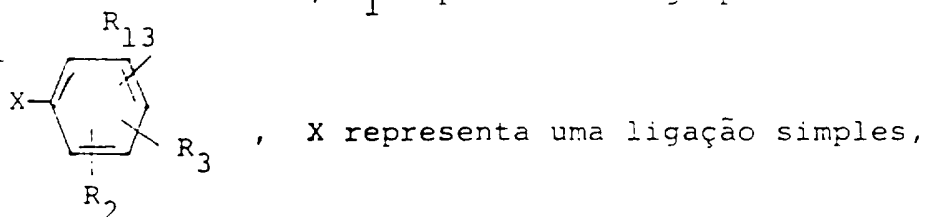
um grupo  $2\text{-COOH}$  e  $R_6$  representa um grupo propilo n.;

- (12)  $R_{13}$  não representar um grupo 3-(tetrazol-5-ilo) quando r representa o número 1,  $R_1$  representa um grupo de fórmula geral



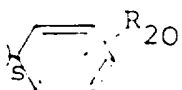
ples,  $R_7$  representa um átomo de cloro e  $R_8$  representa um grupo  $\text{-CHO}$  ;

- (13)  $R_{13}$  não representar um grupo 4-(tetrazol-5-ilo) quando r representa o número 1,  $R_1$  representa um grupo de fórmula geral



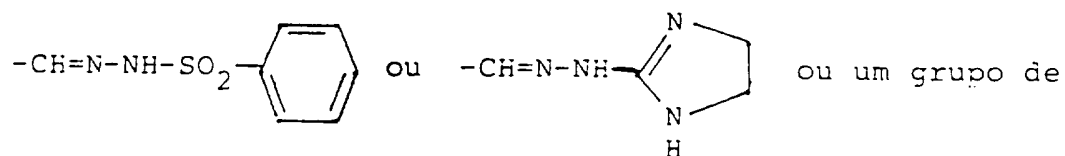
$R_7$  representa um átomo de cloro e  $R_8$  representa um grupo  $\text{-CHO}$ ;

- (14) pelo menos um dos símbolos seguintes representar:

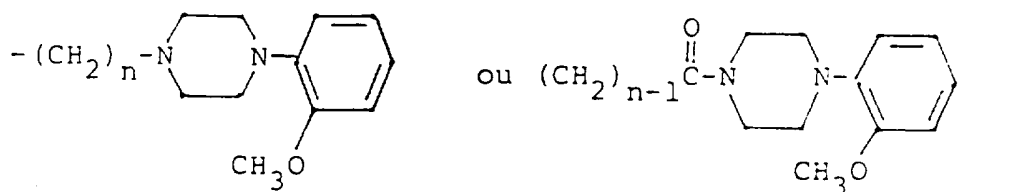
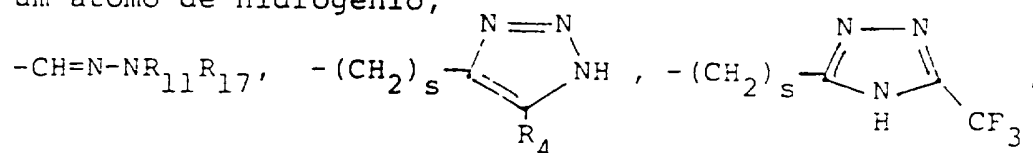
$R_1$  um grupo de fórmula geral  $\text{-C(=O)-NHSO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-S-}$  

$R_2$  um grupo CN;  $R_7$  um grupo  $\text{C}_6\text{F}_5$  ou fenilo ou fenil-

alquilo  $C_{1-3}$  comportando estes grupos, eventualmente, um ou dois substituintes escolhidos entre átomos de flúor ou de cloro, grupos alquilo  $C_{1-4}$ , OH ou  $OCH_3$  ou grupos de fórmula geral  $COOR$  na qual  $R$  representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo  $C_{1-4}$  ou fenilo; ou um grupo de fórmula geral  $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-R_{16}$  ou  $C_vF_{2v+1}$  na qual  $v$  representa um número inteiro de 2 a 6; e  $R_8$  representa um grupo tetrazolilo,



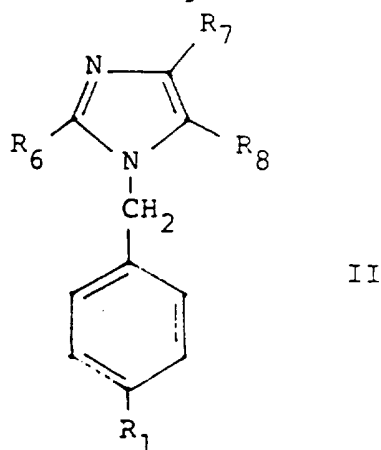
fórmula geral  $-(\text{CH}_2)_{n-1}\text{CHR}_{11}\text{OR}_{17}$  quando  $R_{11}$  não representa um átomo de hidrogênio,



ou dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se fazer contactar um derivado imidazólico apropriado sob o ponto de vista funcional, no seio de um dissolvente apropriado e na presença de uma base, com um derivado benzílico, mediante um esquema reaccional no qual a ordem das fases reaccionais, os grupos protectores utilizados, a realização de reacções de desprotecção e a activação da posição benzílica que permite a ligação ao átomo de azoto presente no núcleo imidazólico

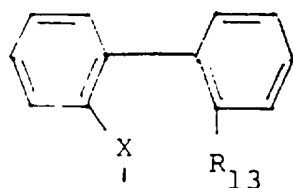
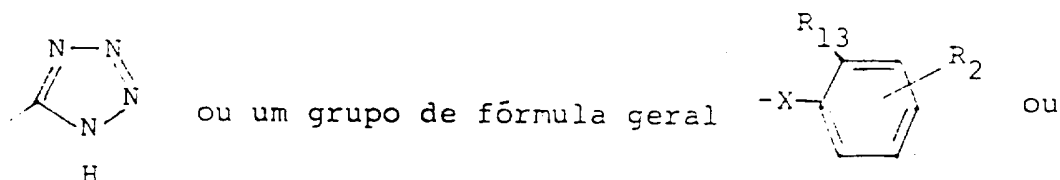
dependem do composto de fórmula geral I pretendido.

2.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral



na qual

$R_1$  representa um grupo  $-CO_2H$ ,  $-NHSO_2CF_3$  ou



em que X representa uma ligação

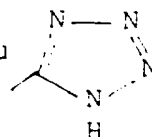
simples carbono-carbono, um átomo de oxigênio,

um grupo  $-CO-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-OCH_2-$ ,  $-CH_2O-$ ,  $-SCH_2-$ ,  $-CH_2S-$ ,

$-NHCH_2-$ ,  $-CH_2NH-$  ou  $-CH=CH-$  ou um grupo de fórmula

geral  $-CON-$  ou  $-NCO-$  em que  $R_{23}$  tem o significado definido

antes;  $R_2$  tem o significado definido antes e  $R_{13}$  representa um grupo  $-CO_2H$ ,  $NHSO_2CF_3$ ,  $SO_3H$  ou





ou um grupo de fórmula geral  $-\text{CO}_2\text{R}_9$  na qual

$\text{R}_9$  tem o significado definido antes;

$\text{R}_6$  representa um grupo alquilo com 3 a 10 átomos de carbono, alcenilo com 3 a 10 átomos de carbono, alcinilo com 3 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo com 3 a 8 átomos de carbono ou benzilo comportando no núcleo fenílico até 2 substituintes escolhidos entre átomos de halogéneo ou grupos alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono, alquilo com 1 a 4 átomos de carbono ou nitro;

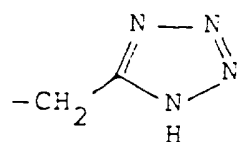
$\text{R}_7$  tem o significado definido antes; e

$\text{R}_8$  representa um grupo fenilalcenilo  $\text{C}_{2-4}$  ou um grupo de fórmula geral  $-(\text{CH}_2)_m$ -imidazol-1-ilo,  $-(\text{CH}_2)_m$ -1,2,3-triazolilo eventualmente substituído com um ou dois grupos escolhidos entre  $\text{CO}_2\text{CH}_3$  ou alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,  $(\text{CH}_2)_m$ -tetrazolilo,  $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}_{11}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{O}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{R}_{14}$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_s\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{R}_{16}$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_s\overset{\text{R}_{14}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{HOR}_{15}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{R}_{16}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{OR}_{10}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{NHSO}_s\text{R}_{10}$ ,  $-(\text{CH}_2)_m\text{F}$  ou  $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{R}_{16}$  em que  $m$ ,  $n$ ,  $s$ ,  $\text{R}_{10}$ ,  $\text{R}_{11}$ ,  $\text{R}_{14}$  e  $\text{R}_{15}$  têm o significado definido antes e  $\text{R}_{16}$  representa um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo  $\text{C}_{1-5}$  ou um grupo de fórmula geral  $\text{OR}_{17}$  ou  $\text{NR}_{18}\text{R}_{19}$  em que  $\text{R}_{17}$ ,  $\text{R}_{18}$  e  $\text{R}_{19}$  têm o significado definido antes,

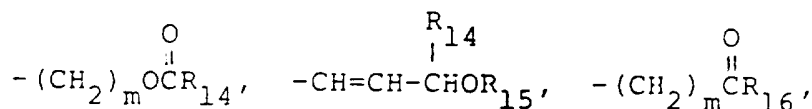
ou dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais corres-

pondentemente substituídos.

3.- Processo de acordo com a reivindicação 2, para a preparação de compostos de fórmula geral II na qual  $R_2$  representa um átomo de hidrogênio ou de halogênio ou um grupo alquilo  $C_{1-4}$  ou alcoxi  $C_{1-4}$ ;  $R_6$  representa um grupo alquilo, alcenilo ou alcínulo com 3 a 7 átomos de carbono;  $R_7$  representa um átomo de hidrogênio, cloro, bromo ou iodo ou um grupo de fórmula geral  $-\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}\text{R}_{16}$  ou  $\text{C}_v\text{F}_{2v+1}$  em que  $v$  representa um número inteiro compreendido entre 1 e 3 e  $R_{16}$  representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquilo  $C_{1-5}$  ou  $-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} \text{O}$  ou um grupo de fórmula geral  $\text{OR}_{17}$  na qual  $R_{17}$  tem o significado definido antes;  $R_8$  representa um grupo



ou um grupo de fórmula geral  $-(\text{CH}_2)_m\text{OR}_{11}$ ,

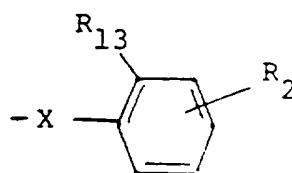


$-\text{CH}_2\text{NH}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{R}_{10}$ ,  $-(\text{CH}_2)_m\text{NHSO}_2\text{R}_{10}$  ou  $-\text{COR}_{16}$  em que  $m$  representa um número inteiro de 1 a 5,  $R_{10}$  representa um grupo  $\text{CF}_3$ , alquilo  $C_{1-6}$  ou fenilo,  $R_{11}$  representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo  $C_{1-4}$ ,  $R_{14}$  representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo  $C_{1-4}$ ,  $R_{15}$  representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo  $C_{1-4}$  ou acilo  $C_{1-4}$  e  $R_{16}$  tem o significado definido antes;  $R_{13}$  representa um grupo  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$ ,  $\text{NHSO}_2\text{CF}_3$  ou  $-\text{N} \begin{array}{c} \text{N} \quad \text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{N} \end{array} \text{H}$ ; e  $X$  representa uma ligação simples, um átomo de oxigênio ou um grupo  $-\text{CO}$ ,  $-\text{NHCO}-$  ou  $-\text{OCH}_2-$ , ou dos seus sais aceitáveis sob o

C

ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

4.- Processo de acordo com a reivindicação 3, para a preparação de compostos de fórmula geral II na qual  $R_1$  representa um grupo de fórmula geral



na qual  $R_2$  e  $R_{13}$  têm o significado definido antes e  $X$  representa uma ligação simples ou dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

5.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual  $R_7$  representa um grupo  $C_6F_5$  ou um grupo de fórmula geral  $C_vF_{2v+1}$  na qual  $v$  representa um número inteiro de 2 a 6 ou dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

6.- Processo de acordo com a reivindicação 5, para a preparação de:

- . 2-propil-4-pentafluoroetil-1- $\diagup$  (2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-metil  $\diagdown$ -5-(hidroximetil)-imidazol,
- . ácido 2-propil-1- $\diagup$  (2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-metil  $\diagdown$ -imidazol-4,5-dicarboxílico,

C

- . ácido 2-propil-4-pentafluoroetil-1-/(2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-metil /-imidazol-5-carboxílico,
- . 2-propil-4-pentafluoroetil —/(2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-metil /-imidazol-5-carboxaldeído,

ou dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

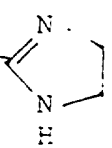
7.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual  $R_1$  representa um grupo de fórmula geral  $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-\text{NHSO}_2-(\text{CH}_2)_s-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}_{20}$  na qual s e  $R_{20}$  têm o significado definido antes, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

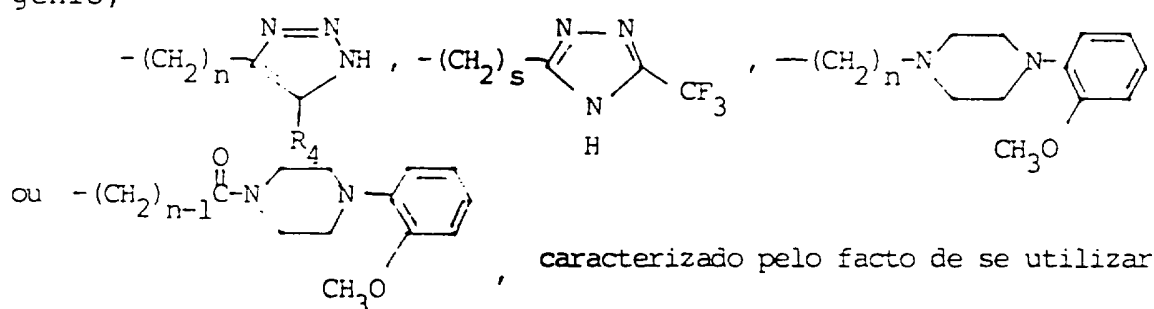
8.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual  $R_2$  representa um grupo CN, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

9.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual  $R_7$  representa um grupo de fórmula geral  $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-\text{R}_{16}$  na qual  $R_{16}$  tem o significado definido antes, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

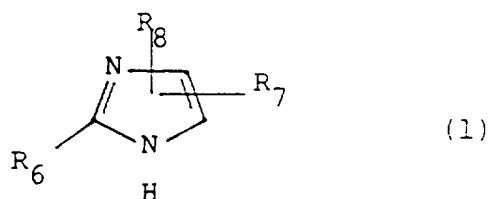
6

10.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual  $R_7$  representa um grupo fenilo ou fenilalquilo  $C_{1-3}$  comportando, eventualmente, um ou dois substituintes escolhidos entre átomos de flúor ou de cloro ou grupos alquilo  $C_{1-4}$ , OH ou  $OCH_3$  ou um grupo de fórmula geral COOR na qual R representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo  $C_{1-4}$  ou fenilo, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

11.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual  $R_8$  representa um grupo tetrazolilo,  $-CH=N-NH-SO_2-$   ou  $-CH=N-NH-$   ou um grupo de fórmula geral  $-CH=N-NR_{11}R_{17}$ ,  $-(CH_2)_{n-1}CHR_{11}OR_{17}$  quando  $R_{11}$  não representa um átomo de hidrogénio,



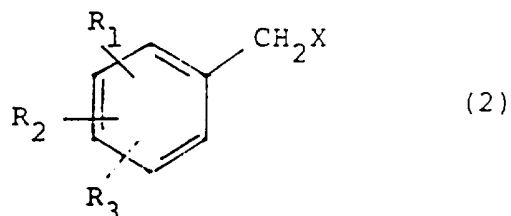
12.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual r representa o número inteiro 1, caracterizado pelo facto de se fazer contactar um derivado imidazólico de fórmula geral



na qual

$R_6$ ,  $R_7$  e  $R_8$  têm o significado definido antes,

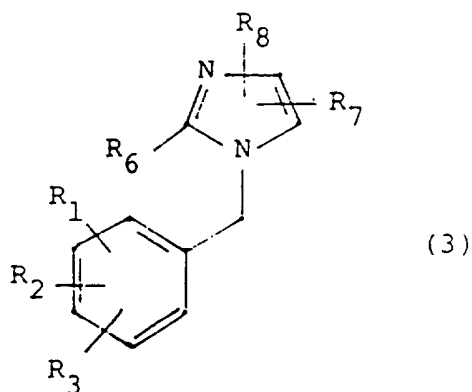
com um derivado benzílico de fórmula geral



na qual

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  e  $X$  têm o significado definido antes,

no seio de um dissolvente e na presença de uma base, durante cerca de 1 a cerca de 10 horas, a uma temperatura compreendida entre cerca de 20°C e a temperatura de refluxo do dissolvente, para se obter um benzilimidazol de fórmula geral



na qual

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  e  $R_8$  têm o significado definido antes, sendo os grupos representados por estes símbolos estáveis nas condições reaccionais,



ou um composto intermédio ou um composto protegido, que se podem transformar no primeiro, em que X representa um átomo de halogéneo ou um grupo p-toluenosulfoniloxi ou metilsulfoniloxi; e de se transformar depois, eventualmente, os grupos representados pelo símbolo R no composto intermédio ou protegido resultante em grupos representados pelo símbolo R com o significado definido antes na reivindicação 1.

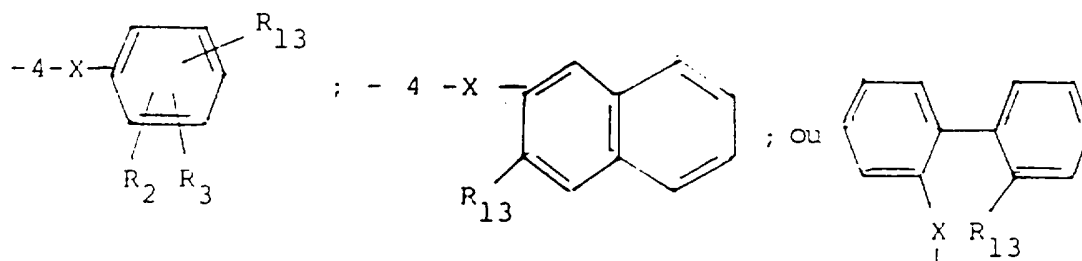
13.- Processo de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo facto do contacto entre o derivado imidazólico e o derivado benzílico se realizar na presença de uma base escolhida entre um hidreto de um metal de fórmula geral MH na qual M representa um metal escolhido entre o lítio, o sódio ou o potássio, um alcóxido de um metal de fórmula geral MOR na qual M tem o significado definido antes e R representa um grupo metilo, etilo ou butilo terc., o carbonato de sódio, o carbonato de potássio, a trietilamina ou a piridina e no seio de um dissolvente aprótico dipolar ou no seio de um álcool de fórmula geral ROH na qual R tem o significado definido antes quando a base utilizada é um alcóxido de fórmula geral MOR definida antes.

14.- Processo de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo facto de se utilizar um sistema de dissolvente de duas fases, uma fase orgânica tal como o cloreto de metileno e a outra uma fase aquosa, na presença de um catalisador que permite a trans

4

ferência de fases como, por exemplo, o cloreto de tricaprilmetilamônio.

15.- Processo de acordo com a reivindicação 13 para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual  $R_1$  representa um grupo de fórmula geral



em que X representa uma ligação simples carbono-carbono, um átomo de oxigênio ou de enxofre ou um grupo  $-CO-$  ou  $-NH-$ ,  $R_2$  e  $R_3$  representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogênio, cloro, bromo, iodo ou flúor, um grupo  $NO_2$ , alquilo  $C_{1-4}$ , alcóxi  $C_{1-4}$ , arilo ou furilo ou um grupo de fórmula geral  $CO_2R_{14}$  na qual  $R_{14}$  tem o significado definido antes,  $R_{13}$  representa um grupo  $CN$ ,  $NO_2$ , tri-alquil-estanho-tetrazol ou tritiltetrazol ou um grupo de fórmula geral  $CO_2R_{14}$  na qual  $R_{14}$  tem o significado definido antes;  $R_6$  e  $R_7$  têm o significado definido antes;  $R_8$  representa um grupo alquilo  $C_{1-10}$  ou alcenilo  $C_{3-10}$ , comportando estes grupos, eventualmente, como substituintes átomos de flúor, ou fenil-alcenilo  $C_{2-6}$  ou um grupo de fórmula geral  $-(CH_2)_nOR_{11}$ ,  $-(CH_2)_nSR_{15}$  ou  $-(CH_2)_nCN$  em que n,  $R_{11}$  e  $R_{15}$  têm o significado definido antes, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

4

16.- Processo de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais em que  $R_{13}$  representa um grupo de fórmula geral  $-\text{CO}_2\text{R}_{14}$  na qual  $\text{R}_{14}$  tem o significado definido antes e de se fazer contactar um composto de fórmula geral 3, citada antes, com uma base no seio de uma mistura hidro-alcóolica como dissolvente ou com  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ , a uma temperatura compreendida entre cerca de  $20^\circ\text{C}$  e a temperatura de refluxo do dissolvente durante 1 a 24 horas e de se ajustar depois o pH da mistura até um valor compreendido entre 3 e 7 para se obter um composto correspondente em que  $\text{R}_{13}$  representa um grupo  $-\text{CO}_2\text{H}$ .

17.- Processo de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo facto de pelo menos um dos símbolos  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  ou  $\text{R}_{13}$  na fórmula geral 1 representar um grupo de fórmula geral  $-\text{COR}_{14}$  na qual  $\text{R}_{14}$  tem o significado definido antes e de se converter este grupo em um grupo  $-\text{CO}_2\text{H}$ .

18.- Processo de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais em que  $\text{R}_{14}$  representa um grupo butilo terc. e de se realizar a reacção no seio de  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ .

19.- Processo de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais em que  $\text{R}_{13}$  representa um grupo  $-\text{CN}$  e de se fazer contactar um composto de

fórmula geral 3, citada antes, com (1) um ácido forte à temperatura de refluxo do dissolvente durante cerca de 2 a 96 horas ou (2) uma base forte no seio de um álcool como dissolvente, a uma temperatura compreendida entre cerca de 20°C e a temperatura de refluxo do dissolvente, durante cerca de 2 a 96 horas e de se ajustar depois o pH para valores compreendidos entre cerca de 3 e 7 ou (3) ácido sulfúrico inicialmente e depois com um ácido ou uma base para se converter esse composto num composto correspondente em que  $R_{13}$  representa um grupo  $-CO_2H$ .

20.- Processo de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo facto de se converter os grupos  $-(CH_2)_nCN$  ou  $-(CH_2)_nOR_{11}$  representados pelo símbolo  $R_8$  respectivamente nos grupos  $-(CH_2)_nCO_2H$  ou  $-(CH_2)_nOH$  quando se converte um grupo representado pelo símbolo  $R_{13}$  num grupo  $-CO_2H$ .

21.- Processo de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais em que  $R_{13}$  representa um grupo CN e de se fazer contactar um composto de fórmula geral 3, citada antes, com uma mistura de quantidades equimolares de azida sódica e cloreto de amónio no seio de um dissolvente aprótico polar, a uma temperatura compreendida entre cerca de 30°C e a temperatura de refluxo do dissolvente, durante um período compreendido entre cerca de 1 hora e 10 dias, para se converter esse composto num composto correspondente em que  $R_{13}$  representa um

grupo 5-tetrazolilo.

22.- Processo de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo facto de se converter o grupo  $-(CH_2)CN$  representado pelo símbolo  $R_8$  num grupo de fórmula geral  $-(CH_2)_m$ -tetrazolilo quando se converte um grupo representado pelo símbolo  $R_{13}$  no grupo 5-tetrazolilo.

23.- Processo de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais em que  $R_{13}$  representa um grupo  $-CN$  e de se fazer reagir um composto de fórmula geral 3, citada antes, com uma azida de tri-alquil-estanho ou uma azida de tri-aril-estanho e de se realizar depois uma hidrólise ácida ou alcalina para converter esse composto num composto correspondente em que  $R_{13}$  representa um grupo 5-tetrazolilo.

24.- Processo de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais em que  $R_{13}$  representa um grupo  $-CN$  e de se fazer reagir um composto de fórmula geral 3, citada antes, com uma azida de tri-alquil-estanho ou uma azida de tri-aril-estanho para se obter um outro composto de fórmula geral 3 na qual  $R_{13}$  representa um grupo tri-alquil- ou tri-aril-estanil-tetrazol-5-ilo que se faz reagir com cloreto de trifenilmetilo para se obter um outro composto de fórmula geral 3 na qual  $R_{13}$  representa um grupo trifenil-metil-tetrazol-5-ilo e de se

C

hidrolisar este último composto para se obter um outro composto de fórmula geral 3 na qual  $R_{13}$  representa um grupo 5-tetrazolilo.

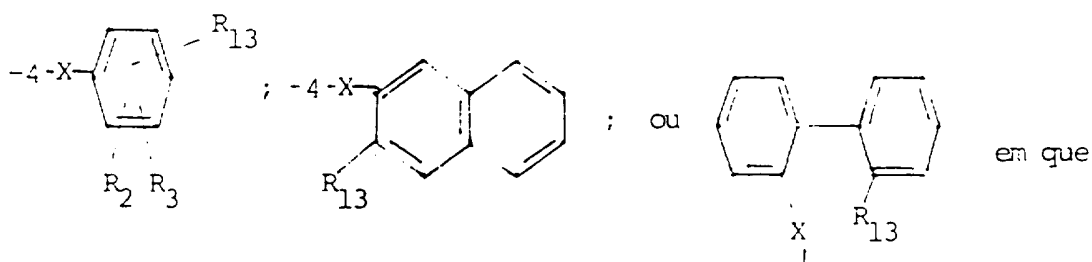
25.- Processo de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo facto de se converter um grupo de fórmula geral  $-(CH_2)_nCN$  num grupo de fórmula geral  $-(CH_2)_m$ -tetrazolilo quando se converte um grupo representado pelo símbolo  $R_{13}$  num grupo 5-tetrazolilo.

26.- Processo de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais em que  $R_{13}$  representa um grupo  $-NO_2$  e de se fazer contactar um composto de fórmula geral 3, citada antes, com um agente redutor para se obter um segundo composto intermédio de fórmula geral 3 na qual  $R_{13}$  representa um grupo  $NH_2$  e de se fazer contactar este último composto com um anidrido de fórmula  $(CH_3SO_2)_2O$  ou  $(CF_3SO_2)_2O$  ou com um cloreto de fórmula  $CH_3SO_2Cl$  ou  $CF_3SO_2Cl$  do ácido sulfónico, no seio de um dissolvente, para se obter um composto em que  $R_{13}$  representa um grupo  $-NHSO_2CH_3$  ou  $-NHSO_2CF_3$ .

27.- Processo de acordo com as reivindicações 16 ou 19, caracterizado pelo facto de se utilizar um composto intermédio de fórmula geral 3, citada antes, na qual  $R_{13}$  representa um grupo  $CO_2H$  e de se fazer contactar este composto (a) com cerca de 1 a 4 equivalentes de cloreto de tionilo no seio de cloreto de tionilo em excesso ou de um outro dissolvente, a uma temperatura compreen-

dida entre cerca de 20°C e a temperatura de refluxo do dissolvente durante um período compreendido entre cerca de 5 minutos e cerca de 2 horas para se obter um composto intermédio de fórmula geral 3 na qual  $R_{13}$  representa um grupo COCl e de se fazer contactar este último composto com cerca de 2 a 10 equivalentes de um derivado de hidroxilamina de fórmula geral  $H_2NOR_{12}$  na qual  $R_{12}$  tem o significado definido antes, no seio deste derivado de hidroxilamina em excesso ou no seio de outro dissolvente, a uma temperatura compreendida entre cerca de 25°C e 80°C, durante cerca de 2 a 18 horas; ou (b) com um derivado de hidroxilamina de fórmula geral  $H_2NOR_{12}$ , citada antes, com a diciclohexilcarbodiimina ou com o 1-hidroxibenzotriazol no seio de um dissolvente, a uma temperatura compreendida entre cerca de 0°C e cerca de 30°C durante cerca de 1 a 24 horas, para se obter um composto em que  $R_{13}$  representa um grupo de fórmula geral  $CONOR_{12}$  na qual  $R_{12}$  tem o significado definido antes.

28.- Processo de acordo com a reivindicação 12, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual  $R_1$  representa um grupo de fórmula geral



X representa uma ligação simples carbono-carbono, um átomo de oxí-

gênio ou de enxofre ou um grupo  $-CO-$  ou  $-NH-$  e  $R_2$  e  $R_3$  têm o significado definido antes;  $R_6$  e  $R_7$  têm o significado definido antes e  $R_8$  representa um grupo de fórmula geral  $(CH_2)_nOR_{11}$ ,  $(CH_2)_nOOCOR_{14}$ ,  $(CH_2)_nCH(OH)R_{16}$ ,  $(CH_2)_nCOR_{16}(CH_2)_nCl$ ,  $(CH_2)_nCN$  ou  $CHO$  em que  $n$ ,  $R_{11}$ ,  $R_{14}$  e  $R_{16}$  têm o significado definido antes, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

29.- Processo de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo facto de pelo menos um dos símbolos  $R_2$ ,  $R_3$  ou  $R_{13}$  representar um grupo  $-NO_2$  e de se converter este grupo num grupo  $-NHSO_2CH_3$  ou  $-NHSO_2CF_3$ .

30.- Processo de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais em que  $R_8$  representa um grupo de fórmula geral  $(CH_2)_nOH$  e de se fazer contactar um composto de fórmula geral 3, citada antes, com um álcool anidro de fórmula geral  $R_{11}OH$ , na presença de um ácido forte ou de um ácido de Lewis e de se saponificar depois um qualquer dos grupos de fórmula geral  $CO_2R_{14}$  na qual  $R_{14}$  tem o significado definido antes, formados durante a reacção ou presentes no composto de fórmula geral 3 inicial, para se obter um composto de fórmula geral 3 correspondente na qual  $R_8$  representa um grupo de fórmula geral  $(CH_2)_nOR_{11}$  na qual  $n$  tem o significado definido antes e  $R_{11}$  não representa um átomo de hidrogênio.

31.- Processo de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais em que  $R_8$  representa um grupo de fórmula geral  $(CH_2)_nOR_{11}$  na qual  $n$  tem o significado definido antes e  $R_{11}$  não representa um átomo de hidrogénio e de se fazer contactar um composto de fórmula geral 3, citada antes, com um ácido em solução aquosa, a uma temperatura compreendida entre cerca de  $25^{\circ}C$  e a temperatura de refluxo do dissolvente, durante um período compreendido entre cerca de 30 minutos e 24 horas para se obter um composto correspondente de fórmula geral 3 na qual  $R_8$  representa um grupo de fórmula geral  $(CH_2)_nOH$  na qual  $n$  tem o significado definido antes.

32.- Processo de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais em que  $R_8$  representa um grupo de fórmula geral  $(CH_2)_nOH$  na qual  $n$  tem o significado definido antes e de se fazer contactar um composto de fórmula geral 3, citada antes, com (a) um anidrido ou um cloreto de um ácido carboxílico de fórmula geral  $(R_{14}CO)_2O$  ou  $R_{14}COCl$ , respectivamente, em que  $R_{14}$  tem o significado definido antes, no seio de um dissolvente, na presença de uma base a uma temperatura compreendida entre  $0^{\circ}C$  e a temperatura de refluxo do dissolvente, durante um período compreendido entre cerca de 30 minutos e cerca de 24 horas ou (b) um ácido carboxílico de fórmula geral  $R_{14}CO_2H$  na qual  $R_{14}$  tem o significado definido antes, em condições anidras, na presença de um ácido forte ou de um ácido de Lewis a uma tempe-



ratura compreendida entre cerca de  $0^{\circ}\text{C}$  e cerca de  $100^{\circ}\text{C}$ , durante um período compreendido entre cerca de 30 minutos e cerca de 24 horas, para se obter um composto correspondente em que  $R_8$  representa um grupo de fórmula geral  $(\text{CH}_2)_n\text{OCOR}_{14}$  na qual  $n$  e  $R_{14}$  têm o significado definido antes.

33.- Processo de acordo com a reivindicação 32, caracterizado pelo facto de pelo menos um dos símbolos  $R_2$ ,  $R_3$  ou  $R_{13}$  representar um grupo de fórmula geral  $-\text{CO}_2\text{R}_{14}$  na qual  $R_{14}$  tem o significado definido antes e de se converter este grupo num grupo  $-\text{CO}_2\text{H}$ .

34.- Processo de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais em que  $R_8$  representa um grupo de fórmula geral  $(\text{CH}_2)_n\text{OCOR}_{14}$  e de se fazer contactar um composto de fórmula geral 3, citada antes, com uma base ou um ácido em solução aquosa para se obter um composto correspondente em que  $R_8$  representa um grupo de fórmula geral  $(\text{CH}_2)_n\text{OH}$  na qual  $n$  tem o significado definido antes.

35.- Processo de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais em que  $R_8$  representa um grupo de fórmula geral  $(\text{CH}_2)_n\text{OH}$  e de se fazer contactar um composto de fórmula geral 3, citada antes, com um agente oxidante, a uma temperatura compreendida entre cerca de  $25^{\circ}$  e

cerca de  $45^{\circ}\text{C}$ , durante cerca de 1 a 200 horas, para se obter um composto correspondente de fórmula geral 3 na qual  $R_8$  representa um grupo de fórmula geral  $(\text{CH}_2)_{n-1}\text{COR}_{16}$  na qual  $n$  tem o significado definido antes e  $R_{16}$  representa um átomo de hidrogénio.

36.- Processo de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais em que  $R_8$  representa um grupo de fórmula geral  $(\text{CH}_2)_n\text{COR}_{16}$  na qual  $n$  tem o significado definido antes e  $R_{16}$  representa um átomo de hidrogénio e de se fazer contactar um composto de fórmula geral 3, citada antes, com um composto organometálico de fórmula geral  $R_{16}P$  na qual  $P$  representa brometo de magnésio ou lítio, no seio de um dissolvente, a uma temperatura compreendida entre cerca de  $-78^{\circ}\text{C}$  e  $100^{\circ}\text{C}$ , durante um período compreendido entre cerca de 30 minutos e cerca de 24 horas, para se obter um composto de fórmula geral 3 na qual  $R_8$  representa um grupo de fórmula geral  $(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OH})R_{16}$  na qual  $n$  tem o significado definido antes e  $R_{16}$  não representa um átomo de hidrogénio.

37.- Processo de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais em que  $R_8$  representa um grupo de fórmula geral  $(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OH})R_{16}$  na qual  $n$  tem o significado definido antes e  $R_{16}$  não representa um átomo de hidrogénio e de se fazer contactar um composto de fórmula geral 3, citada antes, com um agente oxidante, no seio de um dissolvente para

C

se obter um composto correspondente de fórmula geral 3 na qual  $R_8$  representa um grupo de fórmula geral  $(CH_2)_nCOR_{16}$  na qual  $n$  tem o significado definido antes e  $R_{16}$  não representa um átomo de hidrogênio.

38.- Processo de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais em que  $R_8$  representa um grupo de fórmula geral  $(CH_2)_nCOR_{16}$  na qual  $n$  tem o significado definido antes e  $R_{16}$  representa um átomo de hidrogênio e de se fazer contactar um composto de fórmula geral 3, citada antes, com um agente oxidante no seio de um dissolvente para se obter um composto correspondente de fórmula geral 3 na qual  $R_8$  representa um grupo de fórmula geral  $(CH_2)_nCOR_{16}$  na qual  $n$  tem o significado definido antes e  $R_{16}$  representa um grupo hidroxil.

39.- Processo de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais em que  $R_8$  representa um grupo de fórmula geral  $(CH_2)_nCOR_{16}$  na qual  $n$  tem o significado definido antes e  $R_{16}$  representa um grupo hidroxil e de se fazer contactar um composto de fórmula geral 3, citada antes, com clorato de tionilo no seio de clorato de tionilo em excesso ou no seio de outro dissolvente, a uma temperatura compreendida entre  $0^{\circ}C$  e a temperatura de refluxo do dissolvente, durante um período compreendido entre cerca de 5 minutos e cerca de 24 horas para se obter um composto correspondente de fórmula geral 3 na

qual  $R_8$  representa um grupo de fórmula geral  $(CH_2)_nCOCl$  na qual  $n$  tem o significado definido antes e de se fazer contactar depois este ultimo composto com uma amina de fórmula geral  $NHR_{18}R_{19}$  que se utiliza em excesso como dissolvente ou no seio de outro dissolvente, a uma temperatura compreendida entre cerca de  $0^\circ C$  e a temperatura de refluxo do dissolvente, durante um período compreendido entre cerca de 5 minutos e cerca de 24 horas, para se obter um composto correspondente de fórmula geral 3 na qual  $R_8$  representa um grupo de fórmula geral  $(CH_2)_nCONR_{18}R_{19}$  na qual  $n$ ,  $R_{18}$  e  $R_{19}$  têm o significado definido antes.

40.- Processo de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais em que  $R_8$  representa um grupo de fórmula geral  $(CH_2)_nOR_{11}$  na qual  $n$  tem o significado definido antes e  $R_{11}$  representa um átomo de hidrogénio e de se fazer contactar um composto de fórmula geral 3, citada antes, com cloreto de tionilo que se utiliza em excesso como dissolvente ou no seio de outro dissolvente a uma temperatura compreendida entre cerca de  $20^\circ C$  e a temperatura de refluxo do dissolvente, durante um período compreendido entre cerca de 30 minutos e cerca de 24 horas para se obter um composto intermédio de fórmula geral 3 na qual  $R_8$  representa um grupo de fórmula geral  $(CH_2)_nCl$  na qual  $n$  tem o significado definido antes.

41.- Processo de acordo com a reivindicação 40, caracte-



rizado pelo facto de se fazer contactar um composto de fórmula geral 3 na qual  $R_8$  representa um grupo de fórmula geral  $(CH_2)_mCl$  na qual  $m$  tem o significado definido antes, com um imidazol, um 1, 2, 3-triazol, um 1,2,4-triazol, um tetrazol ou ftalimida na presença de uma base e no seio de um dissolvente, a uma temperatura compreendida entre cerca de  $55^{\circ}C$  e a temperatura de refluxo do dissolvente, durante um período compreendido entre cerca de 1 hora e cerca de 24 horas para se obter um composto correspondente de fórmula geral 3 na qual  $R_8$  representa um grupo de fórmula geral  $(CH_2)_m$ -imidazol,  $(CH_2)_m$ -triazol,  $(CH_2)_m$ -tetrazol ou  $(CH_2)_m$ -ftalimida na qual  $m$  tem o significado definido antes.

42.- Processo de acordo com a reivindicação 40, caracterizado pelo facto de se fazer contactar um composto de fórmula geral 3 na qual  $R_8$  representa um grupo de fórmula geral  $(CH_2)_nCl$  na qual  $n$  tem o significado definido antes, com um sal de sódio ou de potássio de um ~~mercaptano~~ de fórmula geral  $R_{15}SH$  na qual  $R_{15}$  tem o significado definido antes no seio de um dissolvente, a uma temperatura compreendida entre cerca de  $25^{\circ}$  e cerca de  $100^{\circ}C$ , durante um período compreendido entre cerca de 1 e 24 horas para se obter um composto de fórmula geral 3 na qual  $R_8$  representa um grupo de fórmula geral  $(CH_2)_nSR_{15}$  na qual  $n$  e  $R_{15}$  têm o significado definido antes.

43.- Processo de acordo com a reivindicação 28, caracte-

rizado pelo facto de se fazer contactar um composto de fórmula geral 3 na qual  $R_8$  representa um grupo de fórmula geral  $(CH_2)_nCl$  na qual  $n$  tem o significado definido antes com um cianeto metálico alcalino no seio de um dissolvente, a uma temperatura compreendida entre cerca de  $20^\circ$  e cerca de  $100^\circ C$ , durante cerca de 1 a 24 horas, para se obter um composto de fórmula geral 3 na qual  $R_8$  representa um grupo de fórmula geral  $(CH_2)_nCN$  na qual  $n$  tem o significado definido antes e de se hidrolisar este último composto para se obter um composto correspondente de fórmula geral 3 na qual  $R_8$  representa um grupo de fórmula geral  $(CH_2)_nCOR_{16}$  na qual  $n$  tem o significado definido antes e  $R_{16}$  representa um grupo hidroxil.

44.- Processo de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo facto de se fazer contactar um composto de fórmula geral 3 na qual  $R_8$  representa um grupo de fórmula geral  $(CH_2)_{n-1}Cl$  na qual  $n$  tem o significado definido antes, com um sal de sódio ou de potássio de um malonato de dialquilo, no seio de um dissolvente, a uma temperatura compreendida entre cerca de  $20^\circ C$  e  $100^\circ C$ , durante um período compreendido entre cerca de 30 minutos e cerca de 24 horas, para se obter um composto de fórmula geral 3 na qual  $R_8$  representa um grupo de fórmula geral  $(CH_2)_nCH(CO_2\text{-alquilo})_2$  na qual  $n$  tem o significado definido antes e de se saponificar depois este último composto com uma solução aquosa de uma base, a uma temperatura compreendida entre cerca de  $25^\circ C$  e a temperatura de refluxo do dissolvente e de se acidificar depois com um ácido

mineral para se obter um composto de fórmula geral 3 na qual  $R_8$  representa um grupo de fórmula geral  $(CH_2)_nCH(CO_2H)_2$  na qual n tem o significado definido antes e de se aquecer depois este último composto até uma temperatura próxima de  $120^{\circ}C$  ou no seio de um ácido mineral diluído, à temperatura de refluxo para se obter um composto de fórmula geral 3 na qual  $R_8$  representa um grupo de fórmula geral  $(CH_2)_nCOR_{16}$  na qual n tem o significado definido antes e  $R_{16}$  representa um grupo hidroxil.

45.- Processo de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais em que  $R_8$  representa um grupo de fórmula geral  $(CH_2)_nCN$  na qual n tem o significado definido antes e de se fazer contactar um composto de fórmula geral 3, citada antes, com azida de sódio e cloreto de amónio, no seio de um dissolvente, a uma temperatura compreendida entre cerca de  $30^{\circ}C$  e a temperatura de refluxo do dissolvente, durante um período compreendido entre cerca de 1 hora e cerca de 10 dias, para se obter um composto de acordo com a presente invenção em que  $R_8$  representa um grupo de fórmula geral  $(CH_2)_n$ -tetrazol na qual n tem o significado definido antes.

46.- Processo de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais em que  $R_8$  representa um grupo  $-CHO$  e de se fazer contactar um composto de fórmula geral 3, citada antes, com um metileno-fosforano de fór-

mula geral  $(C_6H_5)_3P = CH(CH_2)_s CHR_{14}OR_{15}$  ou  $(C_6H_5)_3P =$   
 $= CH(CH_2)_s COR_{16}$  em que s,  $R_{14}$ ,  $R_{15}$  e  $R_{16}$  têm o significado defi-  
 nido antes, no seio de um dissolvente, a uma temperatura compre-  
 endida entre cerca de  $25^{\circ}C$  e a temperatura de refluxo do dissol-  
 vente, durante 1 a 24 horas para se obter um composto de fórmula  
 geral 3 na qual  $R_8$  representa um grupo de fórmula geral  
 $-CH=CH(CH_2)_s CHR_{14}OR_{15}$  ou  $-CH=CH(CH_2)_s COR_{16}$

em que s,  $R_{14}$ ,  $R_{15}$  e  $R_{16}$  têm o significado definido antes.  
 excepto quando  $R_{15}$  representa um átomo de hidrogénio e  $R_{16}$  repre-  
 senta um grupo hidroxil e de se contactar depois, eventualmente,  
 um composto de fórmula geral 3, citado antes, na qual  $R_8$  represen-  
 ta um grupo de fórmula geral  $-CH=CH(CH_2)_s COR_{16}$  com um agente re-  
 dutor, no seio de um dissolvente, a uma temperatura compreendida  
 entre cerca de  $0^{\circ}C$  e  $25^{\circ}C$ , durante um período compreendido entre  
 cerca de 30 minutos e cerca de 24 horas, para se obter um compos-  
 to de fórmula geral 3 na qual  $R_8$  representa um grupo de fórmula  
 geral  $-CH=CH(CH_2)_s CHR_{14}OH$  na qual s e  $R_{14}$  têm o significado defi-  
 nido antes.

47.- Processo de acordo com a reivindicação 28, carac-  
 terizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais em que  $R_8$   
 representa um grupo de fórmula geral  $(CH_2)_m OH$  na qual m tem o si-  
 gnificado definido antes e de se fazer contactar um composto de  
 fórmula geral 3, citada antes, com um agente capaz de ceder iões  
 flúor, no seio de um dissolvente, a uma temperatura compreendida



entre cerca de  $-30^{\circ}\text{C}$  e  $25^{\circ}\text{C}$ , durante um período compreendido entre cerca de 30 minutos e cerca de 24 horas, para se obter um composto de fórmula geral 3 na qual  $R_8$  representa um grupo de fórmula geral  $(\text{CH}_2)_m\text{F}$  na qual  $m$  tem o significado definido antes.

48.- Processo de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo facto de se fazer contactar um composto de fórmula geral 3 na qual  $R_8$  representa um grupo de fórmula geral  $(\text{CH}_2)_m\text{Cl}$  na qual  $m$  tem o significado definido antes com nitrato de prata, no seio de um dissolvente aprótico dipolar, a uma temperatura compreendida entre cerca de  $25^{\circ}\text{C}$  e cerca de  $80^{\circ}\text{C}$ , durante 1 a 24 horas, para se obter um composto de fórmula geral 3 na qual  $R_8$  representa um grupo de fórmula geral  $(\text{CH}_2)_m\text{ONO}_2$  na qual  $m$  tem o significado definido antes.

49.- Processo de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais em que  $R_8$  representa um grupo de fórmula geral  $(\text{CH}_2)_n\text{OH}$  na qual  $n$  tem o significado definido antes e de se fazer contactar um composto de fórmula geral 3, citada antes, com um isocianato de fórmula geral  $R_{10}\text{NCO}$  na qual  $R_{10}$  tem o significado definido antes, no seio de um dissolvente, a uma temperatura compreendida entre cerca de  $25^{\circ}\text{C}$  e a temperatura de refluxo do dissolvente, durante um período compreendido entre cerca de 5 minutos e cerca de 24 horas, para se obter um composto de fórmula geral 3 na qual  $R_8$  represen-

ta um grupo de fórmula geral  $(CH_2)_n OCONHR_{10}$  na qual  $n$  e  $R_{10}$  têm o significado definido antes.

50.- Processo de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo facto de se fazer contactar um composto inicial em que  $R_8$  representa um grupo de fórmula geral  $(CH_2)_n Cl$  na qual  $n$  tem o significado definido antes com uma amina de fórmula geral  $R_{11}NH_2$  na qual  $R_{11}$  tem o significado definido antes, que se utiliza em excesso como dissolvente ou no seio de outro dissolvente, durante um período de cerca de 1 a 24 horas, a uma temperatura compreendida entre cerca de  $0^\circ C$  e a temperatura de refluxo do dissolvente, para se obter um composto intermédio de fórmula geral 3 na qual  $R_8$  representa um grupo de fórmula geral  $(CH_2)_n R_{11}$  na qual  $n$  e  $R_{11}$  têm o significado definido antes.

51.- Processo de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais em que  $R_8$  representa um grupo de fórmula geral  $(CH_2)_n Cl$  na qual  $n$  tem o significado definido antes e de se fazer contactar um composto de fórmula geral 3, citada antes, com uma azida de um metal alcalino, no seio de um dissolvente aprótico, a uma temperatura compreendida entre cerca de  $25^\circ C$  e  $80^\circ C$ , durante 1 a 24 horas, para se obter um composto de fórmula geral 3 na qual  $R_8$  representa um grupo de fórmula geral  $(CH_2)_n N_3$  na qual  $n$  tem o significado definido antes e de se fazer contactar este último composto com um agente redutor



para se obter um composto intermédio de fórmula geral 3 na qual  $R_8$  representa um grupo de fórmula geral  $(CH_2)_n NH_2$  na qual  $n$  tem o significado definido antes.

52.- Processo de acordo com as reivindicações 50 ou 51, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais em que  $R_8$  representa um grupo de fórmula geral  $(CH_2)_n NHR_{11}$  ou  $(CH_2)_n NH_2$  em que  $n$  e  $R_{11}$  têm o significado definido antes e de se fazer contactar um composto de fórmula geral 3, citada antes, com um cloroformato ou um derivado sulfonílico de fórmulas gerais, respectivamente,  $R_{10}OCOC1$  ou  $R_{10}SO_2Cl$  ou  $(R_{10}SO_2)O$  em que  $R_{10}$  tem o significado definido antes, no seio de um dissolvente, na presença de uma base, a uma temperatura compreendida entre cerca de  $0^\circ C$  e a temperatura de refluxo do dissolvente, durante um período compreendido entre cerca de 5 minutos e cerca de 24 horas, para se obter um composto de fórmula geral 3 na qual  $R_8$  representa um grupo de fórmula geral  $-(CH_2)_n NR_{11}CO_2R_{10}$  ou  $-(CH_2)_n NR_{11}SO_2R_{10}$  em que  $n$ ,  $R_{10}$  e  $R_{11}$  têm o significado definido antes.

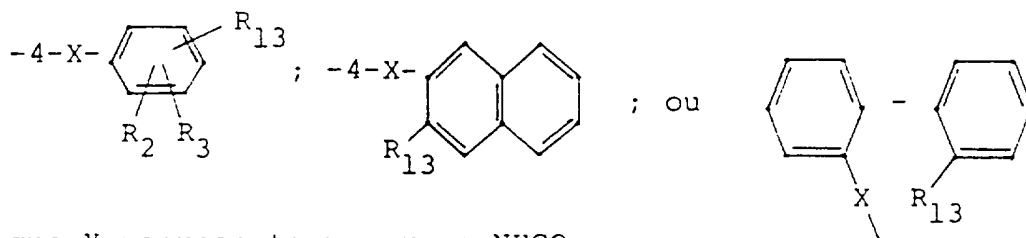
53.- Processo de acordo com as reivindicações 50 ou 51, caracterizado pelo facto de se fazer contactar um composto de fórmula geral 3 na qual  $R_8$  representa um grupo de fórmula geral  $-(CH_2)_n NHR_{11}$  ou  $(CH_2)_n NH_2$  em que  $n$  e  $R_{11}$  têm o significado definido antes, com um isocianato ou isotiocianato de fórmula geral  $R_{10}NCY$  na qual  $R_{10}$  e  $Y$  têm o significado definido antes, no seio



de um dissolvente, a uma temperatura compreendida entre cerca de 25°C e a temperatura de refluxo do dissolvente, durante um período compreendido entre cerca de 5 minutos e cerca de 24 horas, para se obter um composto de fórmula geral 3 na qual  $R_8$  representa um grupo de fórmula geral  $-(CH_2)_nNR_{11}CYNHR_{10}$  na qual  $n$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$  e  $Y$  têm o significado definido antes.

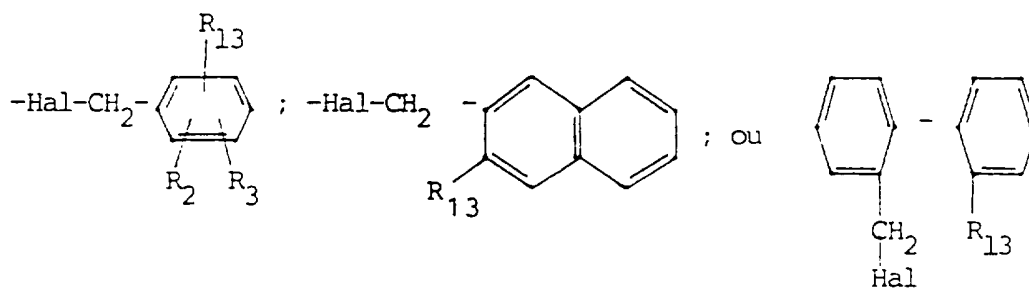
54.- Processo de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais em que  $R_1$  representa um grupo  $NO_2$  e  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  e  $R_8$  têm o significado definido antes na reivindicação 25, de se reduzir um composto de fórmula geral 3 na qual  $R_1$  tem o significado definido antes mediante a utilização de ferro e ácido acético, cloreto estanoso ou hidrogénio e paládio até à obtenção de um composto de fórmula geral 3 na qual  $R_1$  representa um grupo  $NH_2$  e de se fazer reagir este último composto com um anidrido de ácido apropriado como, por exemplo, o anidrido ftálico eventualmente substituído, no seio de um dissolvente, ou com um cloreto de ácido apropriado como, por exemplo, o cloreto de ácido antranílico substituído, na presença de uma base eventualmente em solução aquosa, ou com um ácido antranílico ou ftálico substituído, na presença da diciclohexilcarbodiimida e no seio de um dissolvente, para se obter um composto de fórmula geral 3 na qual  $R_1$  representa um grupo de fórmula geral

...

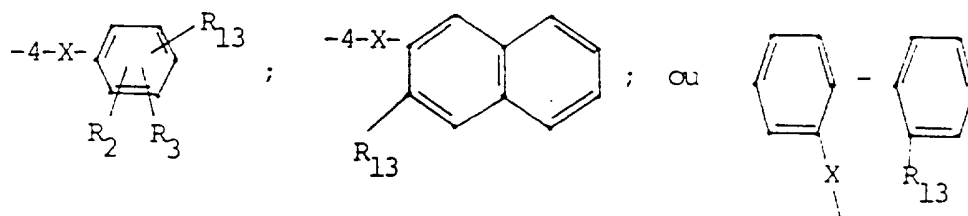


em que X representa um grupo NHCO.

55.- Processo de acordo com a reivindicação 12, caracteriza-se pelo facto de se utilizar compostos iniciais em que  $R_1$  representa um grupo  $OCH_2C_6H_5$ ,  $R_2$  e  $R_3$  representam, cada um, um átomo de hidrogénio e  $R_6$ ,  $R_7$  e  $R_8$  têm o significado definido antes na reivindicação 34, de se fazer contactar um composto resultante de fórmula geral 3 na qual  $R_1$  tem o significado definido antes com ácido trifluoroacético, à temperatura de refluxo, durante um período compreendido entre cerca de 12 minutos e cerca de 1 hora ou com hidrogénio e paládio para se obter um composto correspondente de fórmula geral 3 na qual  $R_1$  representa um grupo hidroxil e de se fazer contactar este último composto com uma base a uma temperatura próxima de  $25^{\circ}C$  e com um halogeneto de benzilo apropriado de fórmula geral



em que  $R_2$ ,  $R_3$  e  $R_{13}$  têm o significado definido antes e Hal representa um átomo de halogénio, para se obter um composto correspondente de fórmula geral 3 na qual  $R_1$  representa um grupo de fórmula geral



em que X representa um grupo  $-\text{OCH}_2-$ .

56.- Processo de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais em que  $R_8$  representa um grupo  $-\text{CHO}$  por meio do qual o derivado benzílico de fórmula geral 2, citada antes, se liga ao derivado imidazólico de fórmula geral 1, citada antes, de preferência no átomo de azoto adjacente ao átomo de carbono do núcleo imidazólico ao qual se liga o grupo representado pelo símbolo  $R_8$ .

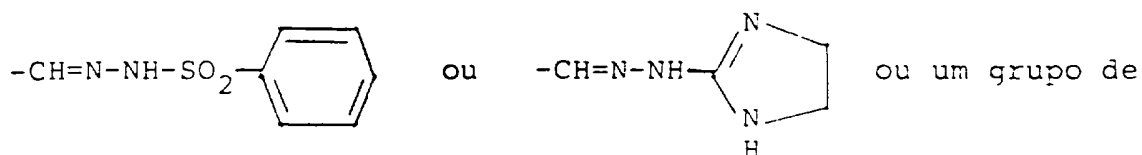
57.- Processo de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais em que  $R_7$  representa um átomo de iodo e de se fazer contactar um composto de fórmula geral 3, citada antes, com um reagente perfluoroalquil-cobre de fórmula geral  $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_n\text{Cu}$  na qual n representa zero ou um número inteiro compreendido entre 1 e 5 ou com um reagente pentafluorofenil-cobre, no seio de um dissolvente polar como, por exemplo, a dimetilformamida ou o dimetilsulfóxido, individualmente, ou na presença de óxido de paládio como catalisador, a uma temperatura compreendida entre  $25^\circ$  e  $100^\circ\text{C}$  e durante 1 a 24 horas para se obter um composto correspondente de fórmula geral 3 na qual  $R_7$  representa um grupo de fórmula geral  $(\text{CF}_2)_n\text{CF}_3$  na qual n representa zero ou um número inteiro de 1 a 5 ou o grupo  $\text{C}_6\text{F}_5$ .

58.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a

C.

preparação de compostos de fórmula geral I na qual r representa zero, caracterizado pelo facto de se fazer contactar um derivado imidazólico de fórmula geral 1, citada antes, ou os seus sais metálicos com 4-fluoro-1-nitrobenzeno, no seio de um dissolvente e na presença de uma base quando se utiliza um composto imidazólico livre, durante 1 a 10 dias, a uma temperatura compreendida entre 25° e 150°C para se obter um N-fenilimidazol e de se continuar a reacção para a obtenção de compostos em que X representa um grupo NHCO mediante a utilização da técnica descrita na reivindicação 54.

59.- Processo de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais em que R<sub>8</sub> representa um grupo CHO e de se fazer contactar um composto de fórmula geral 3, citada antes, com um derivado de hidrazina ou com a própria hidrazina eventualmente na presença de um dissolvente como, por exemplo, um álcool ou a água e à temperatura ambiente para se obter um composto correspondente de fórmula geral 3 na qual R<sub>8</sub> representa um grupo



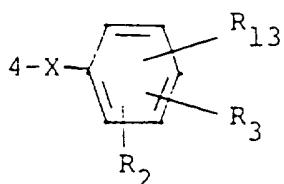
fórmula geral  $-\text{CH}=\text{N}-\text{NR}_{11}\text{R}_{17}$  na qual R<sub>11</sub> e R<sub>17</sub> têm o significado definido antes.



60.- Processo de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais em que  $R_8$  representa um grupo CHO e X representa uma ligação simples carbono-carbono, de se fazer contactar um composto de fórmula geral 3, citada antes, com um reagente organometálico como, por exemplo, um reagente de fórmula geral  $R_{11}M_gB_r$  ou  $R_{11}Li$  em que  $R_{11}$  tem o significado definido antes, na presença de um dissolvente não hidróxido anidro como, por exemplo, o éter, o tetrahydrofurano ou o dimetoxietano, a uma temperatura compreendida entre  $-78^{\circ}C$  e  $25^{\circ}C$ , de se continuar depois a reacção em meio aquoso e de se realizar, depois, uma hidrólise ácida de um qualquer dos grupos de fórmula geral  $CO_2R_{14}$  na qual  $R_{14}$  representa um grupo butilo ter. ou a hidólise de um qualquer dos grupos tetrazol protegidos com grupos tritilo para se obter um composto correspondente de fórmula geral 3 na qual  $R_8$  representa um grupo de fórmula geral

$$-(CH_2)_{n-1}-\underset{\substack{| \\ OR_{17}}}{CH}-R_{11} \quad \text{quando } R_{11} \text{ não representa um átomo de hidrogénio.}$$

61.- Processo de acordo com a reivindicação 12, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual r representa o número inteiro 1,  $R_1$  representa um grupo de fórmula geral



na qual X representa uma ligação simples carbono-carbono,  $R_2$  e  $R_3$  representam, cada um, um átomo de hidrogénio e  $R_{13}$  representa um



grupo N-tritil-tetrazol ou um grupo de fórmula geral  $\text{CO}_2\text{R}_{17}$  na qual  $\text{R}_{17}$  representa um grupo alquilo e  $\text{R}_7$  e  $\text{R}_8$  representam, cada um, um grupo de fórmula geral  $\text{CO}_2\text{R}_{17}$  na qual  $\text{R}_{17}$  tem o significado definido antes, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

62.- Processo de acordo com a reivindicação 61, caracterizado pelo facto de se fazer contactar um composto de fórmula geral 3 na qual  $\text{R}_{13}$  representa um grupo de fórmula geral  $\text{CO}_2\text{R}_{17}$  na qual  $\text{R}_{17}$  tem o significado definido antes, com uma base no seio de uma mistura de um dissolvente orgânico com água como, por exemplo, uma solução aquosa de tetrahidrofurano ou de metanol, a uma temperatura compreendida entre  $20^\circ\text{C}$  e a temperatura de refluxo do dissolvente e durante 1 a 24 horas e de se ajustar depois o pH da mistura até um valor compreendido entre 3 e 7 para se converter o composto citado antes num composto correspondente em que  $\text{R}_7$ ,  $\text{R}_8$  e  $\text{R}_{13}$  representam, cada um, um grupo  $\text{COOH}$ .

63.- Processo de acordo com a reivindicação 61, caracterizado pelo facto de se fazer contactar um composto de fórmula geral 3 na qual  $\text{R}_{13}$  representa um grupo tritil-tetrazol com uma solução aquosa de um ácido como, por exemplo, o ácido clorídrico ou o ácido  $\text{CF}_3\text{COOH}$ , a uma temperatura compreendida entre  $0^\circ$  e  $100^\circ\text{C}$ , durante um período compreendido entre 1 hora e 5 dias, para se obter um composto de fórmula geral 3 na qual  $\text{R}_7$  e  $\text{R}_8$  representam,



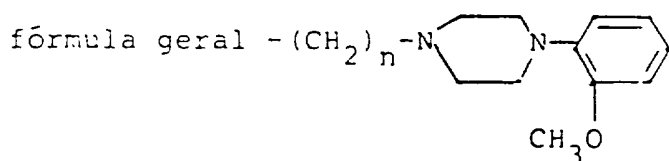
cada um, um grupo COOH e  $R_{13}$  representa um grupo tetrazol.

64.- Processo de acordo com a reivindicação 61, caracterizado pelo facto de se aquecer a refluxo um composto de fórmula geral 3 na qual  $R_{13}$  representa um grupo N-tritiltetrazol, no seio de um álcool de fórmula geral  $R_{17}OH$  na qual  $R_{17}$  tem o significado definido antes e durante um período compreendido entre 1 hora e 5 dias para se obter um composto em que  $R_7$  e  $R_8$  representam, cada um, um grupo de fórmula geral  $CO_2R_{17}$  na qual  $R_{17}$  tem o significado definido antes e  $R_{13}$  representa um grupo tetrazol.

65.- Processo de acordo com a reivindicação 61, caracterizado pelo facto de se fazer contactar um composto de fórmula geral 3 na qual  $R_{13}$  representa um grupo N-tritiltetrazol com um hidreto estereoquimicamente impedido, como agente redutor, como por exemplo o hidreto de tri-butoxi ter.-alumínio e lítio, no seio de um dissolvente anidro tal como o tetrahydrofurano, o éter ou o dioxano, a uma temperatura compreendida entre  $-78^{\circ}C$  e a temperatura de refluxo do dissolvente, de se interromper depois a reacção mediante a adição de um álcool, de se purificar para se obter um composto de fórmula geral 3 na qual  $R_7$  representa um grupo de fórmula geral  $4-CO_2R_{17}$  na qual  $R_{17}$  tem o significado definido antes,  $R_8$  representa um grupo  $5-CH_2OH$  e  $R_{13}$  representa um grupo N-tritiltetrazol e de se fazer contactar depois com (a) um álcool de fórmula geral  $R_{17}OH$  na qual  $R_{17}$  tem o significado definido antes, à sua

temperatura de refluxo e durante um período compreendido entre 1 hora e 5 dias para se obter um composto em que  $R_7$  representa um grupo de fórmula geral  $4\text{-CO}_2R_{17}$  na qual  $R_{17}$  tem o significado definido antes,  $R_8$  representa um grupo  $\text{CH}_2\text{OH}$  e  $R_{13}$  representa um grupo tetrazol ou (b) uma solução aquosa de um ácido tal como o ácido clorídrico ou o ácido sulfúrico ou o ácido  $\text{CF}_3\text{COOH}$ , a uma temperatura compreendida entre  $0^\circ$  e  $100^\circ\text{C}$ , durante um período compreendido entre 1 hora e 5 dias para se obter um composto de fórmula geral 3 na qual  $R_7$  representa um grupo  $4\text{-COOH}$ ,  $R_8$  representa um grupo  $\text{CH}_2\text{OH}$  e  $R_{13}$  representa um grupo tetrazol.

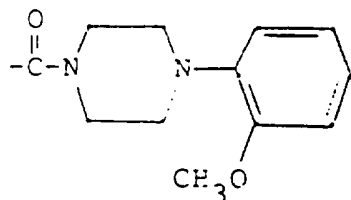
66.- Processo de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo facto de se fazer contactar um composto de fórmula geral 3 na qual  $R_8$  representa um grupo de fórmula geral  $(\text{CH}_2)_n\text{Cl}$  na qual  $n$  tem o significado definido antes, com a (2-metoxifenil)-piperazina, no seio de um dissolvente, a uma temperatura compreendida entre cerca de  $25^\circ\text{C}$  e a temperatura de refluxo do dissolvente e durante 1 a 48 horas para se obter um composto correspondente de fórmula geral 3 na qual  $R_8$  representa um grupo de



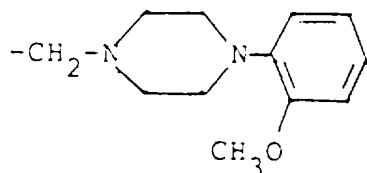
na qual  $n$  tem o significado definido antes.

67.- Processo de acordo com a reivindicação 12, caracte-

rizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais em que  $R_8$  representa um grupo de fórmula geral  $\text{CO}_2\text{R}_{17}$  na qual  $\text{R}_{17}$  representa um grupo alquilo e de se fazer contactar um composto de fórmula geral 3, citada antes, com um sal metálico tal como um sal de sódio ou de lítio da (2-metoxifenil)-piperazina, no seio de um dissolvente anidro tal como o tetrahidrofurano, o éter ou o dioxano, para se obter um composto de fórmula geral 3 na qual  $R_8$  representa um grupo

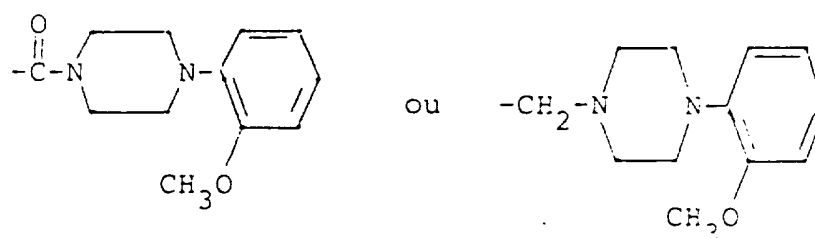


68.- Processo de acordo com a reivindicação 67, caracterizado pelo facto de se fazer contactar um composto de fórmula geral 3, citada antes, com um hidreto, como agente redutor, tal como o hidreto de bis(2-metoxietoxi)-alumínio e sódio, no seio de um dissolvente não hidroxílico e a uma temperatura compreendida entre  $0^\circ\text{C}$  e a temperatura de refluxo do dissolvente, para se obter um composto de fórmula geral 3 na qual  $R_8$  representa um grupo



69.- Processo de acordo com as reivindicações 67 ou 68, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais em que  $R_1$  representa um grupo de fórmula geral  $4\text{-X-C}_6\text{H}_4\text{-R}_{13}$  na qual  $R_{13}$  representa um grupo N-tritiltetrazol e de se hidrolisar um

composto de fórmula geral 3, citada antes, para se obter um outro composto de fórmula geral 3 na qual  $R_8$  representa um grupo



e  $R_{13}$  representa um grupo tetrazol.

70.- Processo para a preparação de composições farmacêuticas para utilização no tratamento da hipertensão ou na prevenção da insuficiência renal em animais de sangue quente, caracterizado pelo facto de se misturar, como ingrediente activo, uma quantidade eficaz sob o ponto de vista terapêutico, compreendida entre cerca de 1 e 500 mg/dia, de um composto de fórmula geral I ou II preparado pelo processo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1,2,3 ou 4 e que apresenta uma acção inibidora da angiotensina II, ou de um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, com um veículo aceitável em farmácia e, eventualmente, com um diurético ou com um composto anti-inflamatório não esteróide.

71.- Processo de acordo com a reivindicação 70, caracterizado pelo facto de se utilizar como ingrediente activo um composto escolhido entre

...

L

- . 2-butyl-4-cloro-1- $\angle$  (2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-  
-metil  $\int$ -5-(hidroximetil)-imidazol,
- . 2-butyl-4-cloro-1- $\angle$  (2'-carboxibifenil-4-il)-  
-metil  $\int$ -5-(hidroximetil)-imidazol,
- . 2-butyl-4-cloro-1- $\angle$  (2'-carboxibifenil-4-il)-  
-metil  $\int$ -5- $\angle$  (metoxicarbonil)-aminometil  $\int$ -imidazol.
- . 2-butyl-4-cloro-1- $\angle$  (2'-carboxibifenil-4-il)-  
-metil  $\int$ -5- $\angle$  (propoxicarbonil)-aminometil  $\int$ -imidazol,
- . 2-butyl-4-cloro-1- $\angle$  (2'-carboxibifenil-4-il)-  
-metil  $\int$ -imidazol-5-carboxaldeído,
- . 2-butyl-1- $\angle$  (2'-carboxibifenil-4-il)-metil  $\int$ -  
-imidazol-5-carboxaldeído,
- . 2-(1E-butenil)-4-cloro-1- $\angle$  (2'-carboxibifenil-4-  
-il)-metil  $\int$ -5-(hidroximetil)-imidazol,
- . 2-(1E-butenil)-4-cloro-1- $\angle$  (2'-carboxibifenil-4-  
-il)-metil  $\int$ -imidazol-5-carboxaldeído,
- . 2-propil-4-cloro-1- $\angle$  (2'-(1H-tetrazol-5-  
-il)-bifenil-4-il)-metil  $\int$ -5-(hidroximetil)-imidazol,
- . 2-propil-4-cloro-1- $\angle$  (2'-(1H-tetrazol-5-  
-il)-bifenil-4-il)-metil  $\int$ -imidazol-5-carboxaldeído,
- . 2-butyl-4-cloro-1- $\angle$  2'-(1H-tetrazol-5-  
-il)-bifenil-4-il)-metil  $\int$ -imidazol-5-carboxaldeído,
- . 2-(1E-butenil)-4-cloro-1- $\angle$  (2'-(1H-tetrazol-5-  
-il)-bifenil-4-il)-metil  $\int$ -5-hidroximetil)imidazol,
- . 2-(1E-butenil)-4-cloro-1- $\angle$  (2'-(1H-tetrazol-5-



- il)bifenil-4-il)metil 7-imidazol-5-carboxaldeído,
- . ácido 2 butil-4-cloro-1- $\angle$  (2'-(1H-tetrazol-5-il)-  
-bifenil-4-il)-metil 7-imidazol-5-carboxílico,
  - . ácido 2-propil-4-cloro-1- $\angle$  (2'-(1H-tetrazol-5-il)-  
-bifenil-4-il)-metil 7-imidazol-5-carboxílico,
  - . ácido 2-propil-4-trifluorometil-1- $\angle$  2'-(1H-tetrazol-5-  
-il)-bifenil-4-il)-metil 7-imidazol-5-carboxílico,
  - . 2-propil-4-trifluorometil-1- $\angle$  (2'-(1H-tetrazol-5-  
-il)-bifenil-4-il)-metil 7-5-(hidroximetil)-imidazol,
  - . ácido 2-butil-4-trifluorometil-1- $\angle$  (2'-(1H-tetrazol-5-  
-il)-bifenil-4-il)-metil 7-imidazol-5-carboxílico,
  - . 2-propil-4-trifluorometil-1- $\angle$  2'-(carboxibifenil-  
-4-il)-metil 7-imidazol-5-carboxaldeído,
  - . 2-propil-4-pentafluoroetil-1- $\angle$ (2'-(1H-tetrazol-5-  
-il)-bifenil-4-il)-metil 7-5-(hidroximetil)-imidazol,
  - . ácido 2-propil-4-pentafluoroetil-1- $\angle$  (2'-(1H-tetrazol-  
-5-il)-bifenil-4-il)-metil 7-imidazol-5-carboxílico
  - . 2-propil-4-pentafluoroetil- $\angle$  (2'-(1H-tetrazol-5-il)-  
-bifenil-4-il)-metil 7-imidazol-5-carboxaldeído,

ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

72.- Processo de acordo com a reivindicação 70, caracterizado pelo facto de se utilizar como ingrediente activo o ácido 2-propil-1- $\angle$ (2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-metil 7-imidazol-4,5-dicarboxílico ou um seu sal aceitável sob o ponto

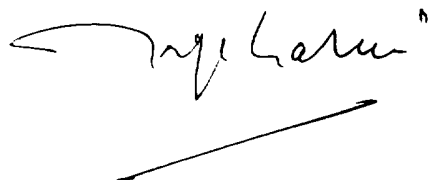


de vista farmacêutico.

73.- Método para prevenir a insuficiência renal nos animais de sangue quente, caracterizado pelo facto de se administrar, de uma só vez ou em doses múltiplas, uma quantidade eficaz sob o ponto de vista terapêutico, compreendida entre 1 e 500 mg/dia, na generalidade entre 10 e 100 mg/dia, de um composto de fórmula geral I ou II de acordo com a presente invenção em associação com um agente anti-inflamatório não esteróide.

74.- Método para tratar a hipertensão nos animais de sangue quente, caracterizado pelo facto de se administrar, inicialmente, uma quantidade eficaz sob o ponto de vista terapêutico, compreendida entre 1 e 100 mg/dia ou entre 1 e 10 mg/dia para os compostos mais activos, de um composto de fórmula geral I ou II de acordo com a presente invenção em associação com um diurético,

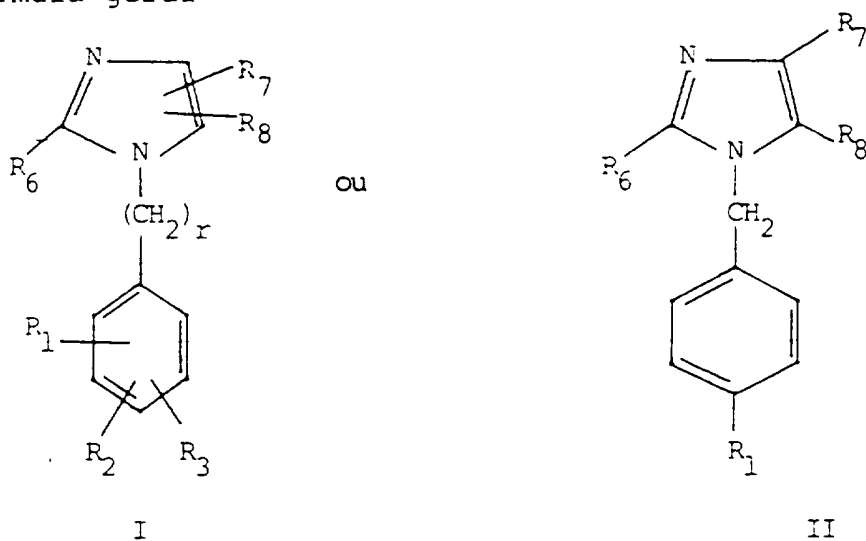
Lisboa, 6 de Janeiro de 1989  
O Agente Oficial da Propriedade Industrial



# R E S U M O

"Processo para a preparação de novos derivados de imidazóis substituídos com acção bloqueadora do receptor da angiotensina II e de composições farmacêuticas que os contêm em associação com diuréticos e compostos anti-inflamatórios não esteróides"

Descreve-se um processo para a preparação de compostos de fórmula geral



ou dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, que consiste em fazer contactar um derivado imidazólico apropriado sob o ponto de vista funcional, no seio de um dissolvente apropriado e na presença de uma base, com um derivado benzílico, mediante um esquema reaccional e no qual a ordem das fases reacionais, os grupos protectores utilizados, a realização de reacções de desprotecção e a activação da posição benzílica que per-

mite a ligação ao átomo de azoto presente no núcleo imidazólico dependem do composto final pretendido.

Estes compostos que se utilizam no tratamento da hipertensão ou na prevenção da insuficiência renal nos animais de sangue quente inibem a acção da angiotensina II e administram-se incluídos em composições farmacêuticas em associação com diuréticos ou com compostos anti-inflamatórios não esteróides.

Lisboa, 6 de Janeiro de 1989

O Agente Oficial da Propriedade Industrial

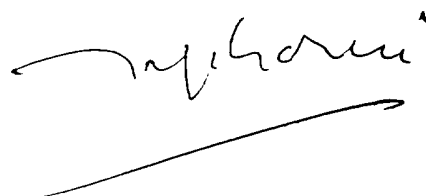
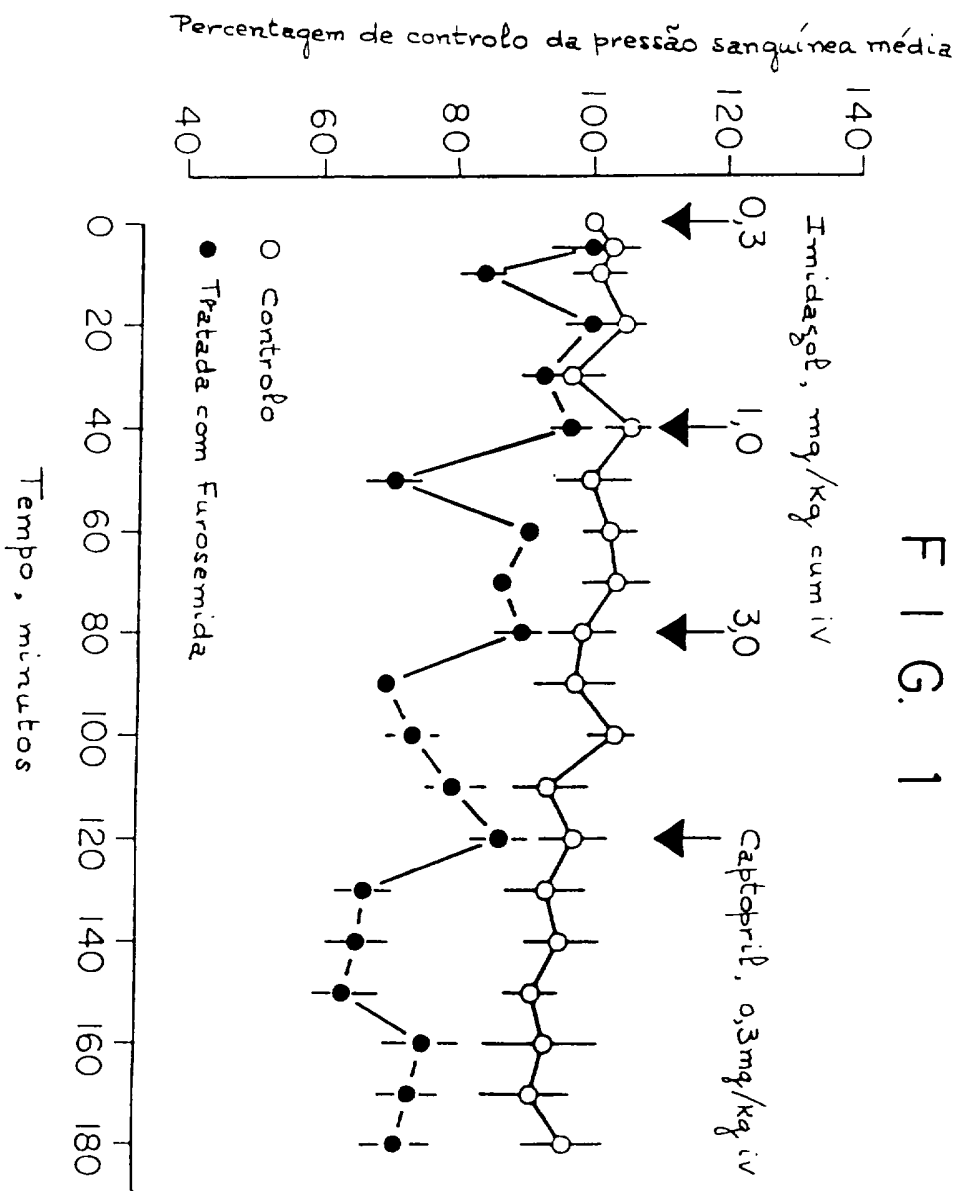
A handwritten signature in dark ink, appearing to read 'M. J. Henriques', is written over a horizontal line.

FIG. 1



7

FIG. 2A

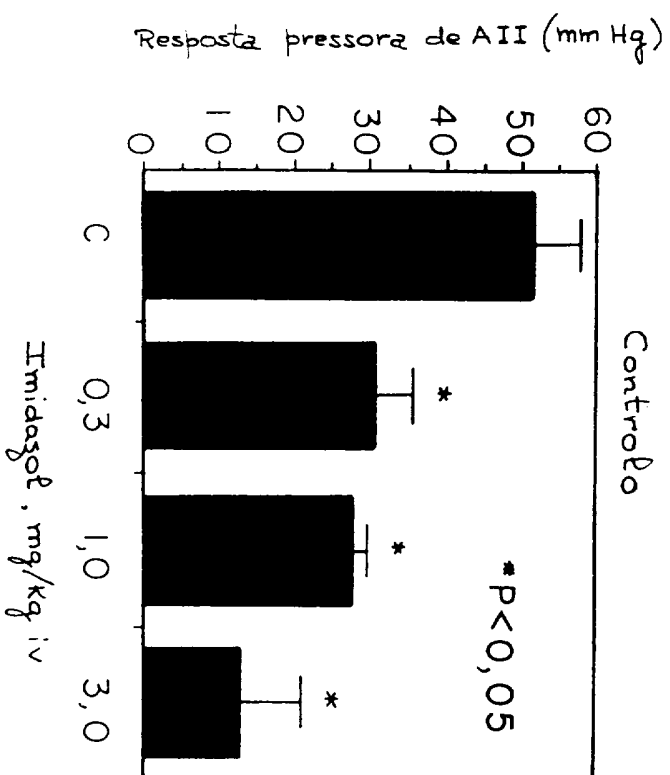
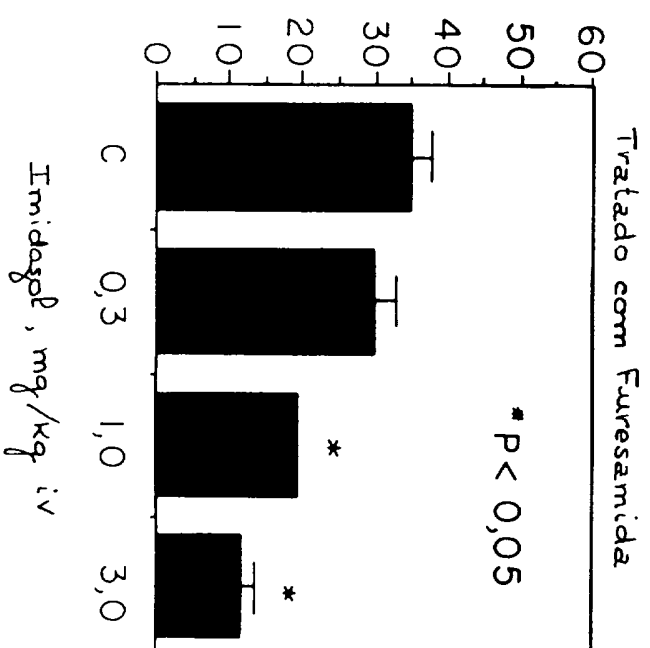


FIG. 2B



4