

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

**N.º 97 363**

**REQUERENTE:** SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION, norte-americana (Estado de Pennsylvania), com sede em One Franklin Plaza, Philadelphia, Pennsylvania 19101, Estados Unidos da América

**EPÍGRAFE:** "Processo de preparação de benzimidazoles substituídos e de composições farmacêuticas que os contêm"

**INVENTORES:** Robert Gene Franz e Joseph Weinstock

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

Estados Unidos da América em 13 de Abril de 1990 sob o nº 07/509 268

PATENTE NO. 97 363

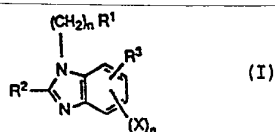
"Processo de preparação de benzimidazoles  
substituídos e de composições farmacêuti-  
cas que os contêm"

para que

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION, pretende  
obter privilégio de invenção em Portugal.

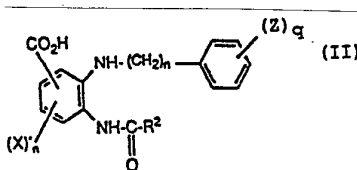
RESUMO

O presente invento refere-se ao processo de preparação de  
compostos de fórmula (I)



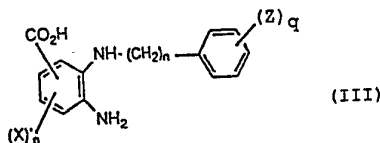
O processo compreende:

a) a ciclização de um composto de um composto de fórmula  
(II):



na presença de um ácido; ou

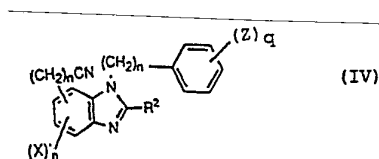
b) a ciclização de um composto de fórmula (III):



com  $(R^2CO)_2O$ ; ou

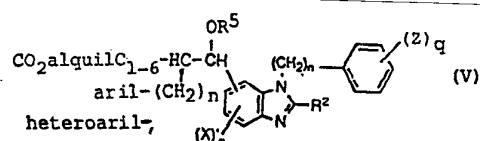
c) a reacção de um composto de fórmula (IV):

*[Handwritten signature]*



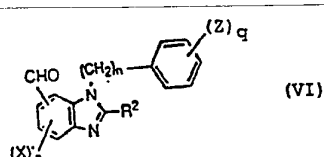
com um ácido aquoso; ou

d) a reacção de um composto de fórmula (V):

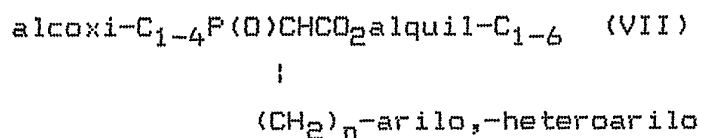


com uma base; ou

e) a reacção de um composto de fórmula (VI):

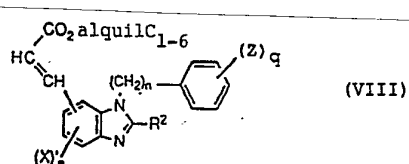


com um composto de fórmula (VII):



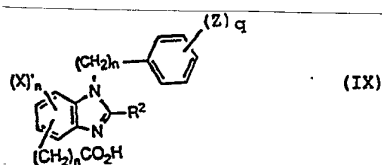
na presença de uma base; ou

f) a redução de um composto de fórmula (VIII):

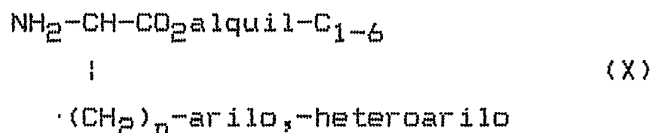


com hidrogénio na presença de um catalisador; ou

g) a reacção de um composto de fórmula (IX):

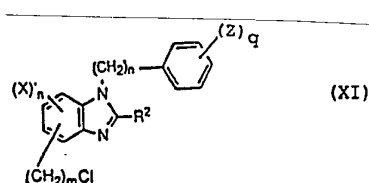


com um composto de fórmula (X):



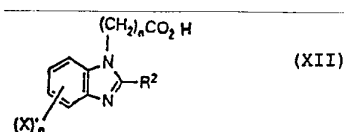
na presença de um reagente formador de amida; ou

h) a reacção de um composto de fórmula (XI):



com um composto de fórmula (X) na presença de uma base; ou

i) a reacção de um composto de fórmula (XII):



com um composto de fórmula (X) na presença de um reagente formador de amida; ou

j) a ciclização de um composto de fórmula (III) com ácido fórmico;

e, depois, quando necessário:

(i) a esterificação de um composto de fórmula (IX) com um álcool na presença de um ácido mineral; ou

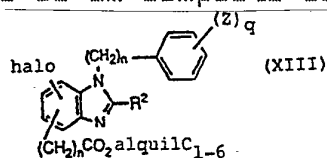
(ii) a hidrólise dos compostos de fórmula (I) com uma base aquosa; ou

(iii) a reacção dos compostos de fórmula (I) com azida; ou

(iv) o tratamento dos compostos de fórmula (I) com um agente halogenante, seguido da reacção com uma amina apropriadamente substituída; ou

(v) a desprotecção dos compostos de fórmula (I) correspondentes com tribrometo de boro ou com ácido bromídrico, ou

(vi) a reacção de um composto de fórmula (XIII):





com ácido fenilborónico substituído ou não substituído na presença de um ligando fosfina e de uma base; ou

(vii) a reacção de um composto de fórmula (XIII) com monóxido de carbono, na presença de um ligando fosfina e de um reagente de paládio;

e, depois, opcionalmente, a formação de um sal farmacêuticamente aceitável.

O presente invento refere-se também ao processo de preparação de composições farmacêuticas compreendendo estes compostos.



### MEMORIA DESCRITIVA

O presente invento refere-se ao processo de preparação de novos benzimidazoles substituídos que são antagonistas do receptor da angiotensina II e que são úteis na regulação da hipertensão induzida ou exacerbada pela angiotensina II e no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva, da insuficiência renal e do glaucoma. O presente invento refere-se também ao processo de preparação de composições farmacêuticas contendo benzimidazoles substituídos e a métodos que usam estes compostos como antagonistas da angiotensina II, como agentes anti-hipertensores e como agentes para o tratamento da insuficiência cardíaca congestiva, da insuficiência renal e do glaucoma.

### ANTECEDENTES DO INVENTO

A classe de hormonas pressoras peptídicas conhecida como angiotensina, é responsável por uma acção vasopressora que está implicada na etiologia da hipertensão no homem. A actividade desadequada dos sistemas renina-angiotensina parece ser um elemento chave na hipertensão essencial, na insuficiência cardíaca congestiva e em algumas formas de doenças renais. Para além de uma acção directa nas artérias e nas arteríolas, a angiotensina II (AII), sendo um dos vasoconstritores endógenos conhecidos mais potentes, estimula a libertação de aldosterona do córtex adrenal. Deste modo, o sistema renina-angiotensina, em virtude da sua participação no controlo do processamento do sódio renal, desempenha um papel importante na homeostase cardiovascular.

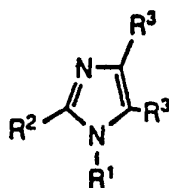
A interrupção do sistema renina-angiotensina com inibidores das enzimas de conversão, tais como o captopril, tem provado ser clinicamente útil no tratamento da hipertensão e da insuficiência cardíaca congestiva (Abrams, W.B., et al., (1984), Federation Proc., 43, 1314). A aproximação mais directa para a inibição do sistema renina-angiotensina seria bloquear a acção da AII no receptor. Provas irrefutáveis sugerem que a AII contribui também para a vasoconstrição renal e para a retenção do sódio que é característica de um certo número de perturbações tais como a insu-

ficiência cardíaca, a cirrose e complicações da gravidez (Hollenberg, N.K., (1984), J. Cardiovas. Pharmacol., 6, S176). Adicionalmente, estudos recentes em animais sugerem que a inibição do sistema renina-angiotensina pode ser benéfica na paragem ou no retardamento da progressão da insuficiência renal crónica (Anderson, S., et al., (1985), J. Clin. Invest., 76, 612). Um pedido de patente recente (Pedido de Patente da África do Sul NQ.87/01 653) reivindica também que os antagonistas de AII são úteis como agentes para redução e controlo de pressão intra ocular elevada, especialmente, do glaucoma, em mamíferos.

Os compostos do presente invento inibem, bloqueiam e antagonizam a acção da hormona AII e, deste modo, são úteis na regulação e na moderação de doenças induzidas pela angiotensina, tais como a hipertensão, a insuficiência cardíaca congestiva, a insuficiência renal e o glaucoma e de outras perturbações atribuídas às acções da AII. Quando os compostos do presente invento são administrados a mamíferos, reduz-se a pressão sanguínea elevada, de-vida à AII, e minimizam-se e controlam-se outras manifestações baseadas na intercessão da AII. Espera-se também que os compostos do presente invento exibam actividade diurética.

O reconhecimento da importância do bloqueamento e da inibição das acções da AII tem estimulado outros esforços em sintetizar antagonistas da AII. As referências seguintes indicaram derivados de imidazoles que são descritos como possuindo actividade bloqueadora da AII e como sendo úteis como agentes hipotensores.

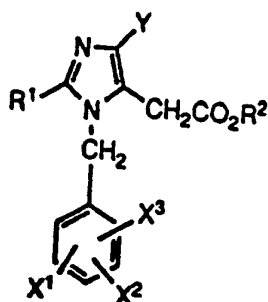
A Patente dos E.U.A. NQ. 4 340 598 descreve ácidos imidazol-5-il-alcanóicos e os seus derivados de amido e de éster de alquilo de cadeia curta, de fórmula:



na qual  $R^1$  é alquilo de cadeia curta ou fenilalquilo  $C_{1-2}$ , opcionalmente, substituído com halogéneo ou nitro;  $R^2$  é alquilo de cadeia curta, cicloalquilo ou fenilo opcionalmente substituído; um

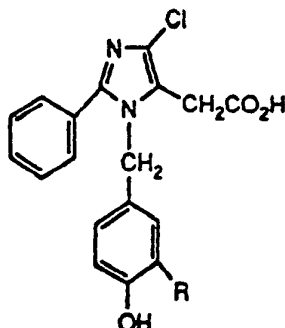
dos grupos  $R^3$  e  $R^4$  é  $-(CH_2)_nCOR^5$ , onde  $R^5$  é amino, alcoxilo de cadeia curta ou hidróxilo e  $n$  é 0-2, e o outro dos grupos  $R^3$  e  $R^4$  é hidrogénio ou halogéneo. Exemplos incluem a 1-benzil-2-n-butil-4-cloro-imidazole-5-acetamida e o ácido 1-benzil-2-n-butil-5-cloro-imidazole-4-acético.

A Patente dos E.U.A. nº. 4 355 040 descreve derivados substituídos do ácido 1-benzilimidazol-5-il-acético com a fórmula:



na qual  $R^1$  é alquilo de cadeia curta, cicloalquilo ou fenilo opcionalmente substituído;  $X^1$ ,  $X^2$  e  $X^3$  são, cada um, hidrogénio, halogéneo, nitro, amino, alquilo de cadeia curta, alcoxilo de cadeia curta, benziloxilo ou hidróxilo;  $Y$  é halogéneo e  $R^2$  é hidrogénio ou alquilo de cadeia curta. Um composto especificamente descrito é o ácido 1-(2-clorobenzil)-2-n-butil-4-cloro-imidazole-5-acético.

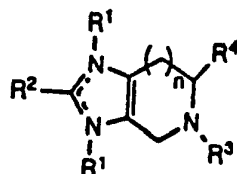
O Pedido de Patente Europeia nº. 103 647 descreve derivados substituídos do ácido 1-benzil-2-fenil-4-cloro-imidazol-5-il-acético de fórmula:



na qual  $R$  é alquilo de cadeia curta. Especificamente, a descrição inclui o ácido 4-cloro-1-(4-metoxi-3-metilbenzil)-2-fenilimidazole-5-acético.

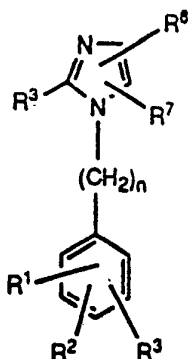
O Pedido de Patente Europeia nº. 245 637 descreve derivados

substituídos da 4,5,6,7-tetra-hidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina de fórmula:



na qual  $\text{---}$  é uma ligação simples ou dupla; um dos grupos  $R^1$  está presente e inclui grupos tais como  $(CH_2)_{1-6}$ -naftilo,  $(CH_2)_{1-6}$ -heteroarilo ou  $(CH_2)_{1-6}$ -fenilo, opcionalmente substituídos;  $R^3$  inclui grupos, tais como  $CO$ -alquilo  $C_{1-15}$  ou  $(CH_2)_{1-6}$ -fenilo opcionalmente substituído;  $R^4$  inclui  $CO_2R^9$ , onde  $R^9$  é hidrogénio, alquilo de cadeia curta ou benzilo; e  $n$  é 0-3. Um composto especificamente descrito é o ácido 5-[(4-nitrofenil)acetil]-1-(fenilmetil)-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-6-carboxílico.

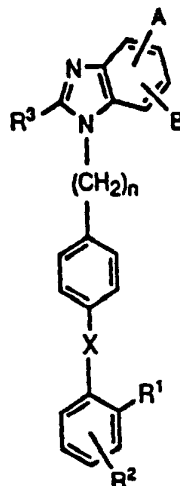
O Pedido de Patente Europeia nº.253 310 descreve 1-arilalquilimidazoles substituídos com a fórmula geral:



na qual  $R^1$  inclui grupos tais como fenilo opcionalmente substituído ou adamantilmetilo;  $R^2$  inclui grupos tais como hidrogénio, halogéneo,  $NO_2$ , alquilo  $C_{1-4}$  ou alcóxido  $C_{1-4}$ ;  $R^3$  é hidrogénio, halogéneo, alquilo  $C_{1-4}$  ou alcóxido  $C_{1-4}$ ;  $R^6$  inclui grupos tais como alquilo  $C_{2-10}$ , alcenilo  $C_{3-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , benzilo opcionalmente substituído ou  $Z(CH_2)_{1-5}R^5$ , onde  $Z$  é O ou S e  $R^5$  é hidrogénio, alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$  ou alcenilo;  $R^7$  é hidrogénio, halogéneo,  $NO_2$ ,  $CF_3$  ou  $CN$ , e  $R^8$  inclui grupos tais como ácidos alcanóicos  $C_{1-10}$ , ésteres e amidas e alquil-N-alquilcarbamatos. Exemplos incluem o ácido 2-n-butil-5-cloro-1-(4-nitrobenzil)imidazole-4-acético e o 1-[(2'-carboxibifenil-4-il)-metil]-2-butil-4-cloro-imidazole-5-carboxilato de metilo.

A referência seguinte descreveu derivados de benzimidazole que são referidos como possuindo actividade bloqueadora dos receptores de AII.

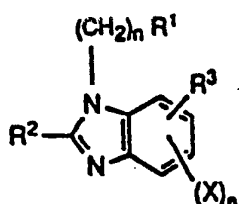
A Patente dos E.U.A. no. 4 880 804 descreve benzimidazoles substituídos de fórmula:



na qual  $R^1$  é  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{NHSO}_2\text{CF}_3$  ou tetrazol-5-ilo;  $R^2$  é H, halogéneo,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{OCH}_3$  ou alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ;  $R^3$  é alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alcenilo  $\text{C}_{3-6}$  ou alcinilo  $\text{C}_{3-6}$ , cada um dos quais que está opcionalmente substituído por halogéneo,  $\text{OR}^4$  ou  $\text{CO}_2\text{R}^4$ ;  $R^4$  é H ou alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ; A inclui grupos tais como H, alquilo  $\text{C}_{1-10}$ , halogéneo, alcoxilo  $\text{C}_{1-6}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{COR}^5$ ,  $\text{COR}^5$  ou  $(\text{CH}_2)_n\text{NHCO}_2\text{R}^{10}$ ; B é H, alquilo  $\text{C}_{1-10}$ , halogéneo, alcoxilo  $\text{C}_{1-6}$ ,  $\text{C}_6\text{F}_5$  ou  $\text{C}_r\text{F}_{2r+1}$ , onde r é 1-6;  $R^5$  inclui grupos tais como OH ou O-alquilo  $\text{C}_{1-5}$ ;  $\text{R}_{10}$  é alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ; X é uma ligação carbono-carbono, CO, O, NHCO ou  $\text{OCH}_2$ ; n é 1 a 6. Um composto especificamente descrito é o 2-n-butil-1-(2'-carboxibifenil-4-il)metil-6-clorobenzimidazole.

#### DESCRIÇÃO DO INVENTO

Os compostos do presente invento que são bloqueadores dos receptores da angiotensina II são representados pela Fórmula (I) seguinte:



(I)

na qual:

$R^1$  é  $-C(O)NH-CH(Y)-(CH_2)_n$ -arilo,  $-C(O)NH-CH(Y)-(CH_2)_n$ -heteroarilo ou fenilo não substituído ou substituído por um a três substituintes seleccionados de entre Cl, Br, F, I, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$ , OH, CN,  $NO_2$ ,  $CO_2R^4$ , tetrazol-5-ilo,  $CONR^4R^4$ ,  $SO_3H$ ,  $C_mF_{2m+1}$ , S-alquilo  $C_{1-6}$  ou  $SO_2$ -alquilo  $C_{1-6}$ ;

$R^2$  é hidrogénio, alquilo  $C_{2-10}$ , alcenilo  $C_{3-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ ,  $C_mF_{2m+1}$  ou  $(CH_2)_0-8$ -fenilo não substituído ou substituído por um a três substituintes seleccionados de entre alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$ , Cl, Br, F, I, OH,  $NO_2$ ,  $C_mF_{2m+1}$ ,  $CO_2R^4$  ou  $NR^4R^4$ ;

$R^3$  é  $-(CH_2)_n-Y$ ,  $-CH=CY-(CH_2)_n$ -arilo,  $-CH=CY-(CH_2)_n$ -heteroarilo,  $-(CH_2)_n-C(O)-NH-CH(Y)-(CH_2)_n$ -arilo,  $-(CH_2)_n-C(O)-NH-CH(Y)-(CH_2)_n$ -heteroarilo,  $-(CH_2)_m-NH-CH(Y)-(CH_2)_n$ -arilo ou  $-(CH_2)_m-NH-CH(Y)-(CH_2)_n$ -heteroarilo, quando  $R^1$  é um grupo fenilo opcionalmente substituído; ou H quando  $R^1$  é  $-C(O)NH-CH(Y)-(CH_2)_n$ -arilo, ou  $-C(O)NH-CH(Y)-(CH_2)_n$ -heteroarilo;

Y é  $CO_2R^4$ , ou tetrazol-5-ilo;

X é Cl, Br, F, I,  $C_mF_{2m+1}$ , alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$ , OH, O-fenilo,  $CO_2R^4$ , tetrazol-5-ilo; CN ou  $(CH_2)_0-4$ -fenilo não substituído ou substituído por Cl, Br, F, I, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$ , OH,  $C_mF_{2m+1}$ , CN,  $CO_2R^4$ ,  $NO_2$  ou  $NR^4R^4$ ;

arilo é fenilo, bifenilo ou naftilo, onde cada grupo arilo está não substituído ou substituído por alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$ , Cl, Br, F, I, OH,  $NO_2$ ,  $CF_3$ ,  $CO_2R^4$  ou  $NR^4R^4$ ;

heteroarilo é 2- ou 3-tienilo, 2- ou 3-furanilo, 2-, 3- ou 4-piridilo, pirimidilo, imidazolilo, tiazolilo, triazolilo ou tetrazolilo, onde cada grupo heteroarilo está não substituído ou substituído por alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$ , Cl, Br, F, I, OH,  $NO_2$ ,  $CF_3$ ,  $CO_2R^4$  ou  $NR^4R^4$ ;

cada m é, independentemente, 1-3;

cada n é, independentemente, 0-2; e

cada  $R^4$  é, independentemente, H ou alquilo  $C_{1-6}$ ;

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

Tal como são aqui utilizados, os termos alquilo, alcenilo e alcoxilo significam cadeias de carbono que são ramificadas ou não ramificadas sendo o comprimento da cadeia determinado pela descrição que sucede ao termo.

Os compostos preferidos da invenção são representados pela Fórmula (I) na qual:

$R^1$  é  $-C(O)NH-CH(Y)-(CH_2)_n-2$ -tienilo ou fenilo não substituído ou substituído por um a três substituintes seleccionados de entre cloro, fluoro, nitro, metilo, ciano, carbamóilo, trifluorometilo, metoxilo, tetrazol-5-ilo, carboxilo, carbo-alcoxilo  $C_{1-2}$  ou hidroxilo;

$R^2$  é hidrogénio, alquilo  $C_{2-8}$  ou  $C_mF_{2m+1}$ ;

X está ausente ou está presente como  $CO_2H$ , tetrazol-5-ilo, Cl, Br, F,  $CF_3$ ,  $CH_3$  ou  $(CH_2)_0-2$ -fenilo, uma ou duas vezes;

$R^3$  é  $-(CH_2)_n-Y$ ,  $-CH=CY-(CH_2)_n-2$ -tienilo,  $-(CH_2)_n-C(O)-NH-CH(Y)-(CH_2)_n-2$ -tienilo ou  $-(CH_2)_m-NH-CH(Y)-(CH_2)_n-2$ -tienilo, quando  $R^1$  é um grupo fenilo opcionalmente substituído, ou H quando  $R^1$  é  $C(O)NH-CH(Y)-(CH_2)_n-2$ -tienilo; e

$R^4$ , Y, m e n são definidos como anteriormente; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Compostos particulares do invento incluem mas não estão limitados aos seguintes:

ácido 2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-benzimidazole-7-carboxílico;

ácido 5-bromo-2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-benzimidazole-7-carboxílico;

ácido 2-n-butil-6-cloro-1-(2-clorofenil)metil-1H-benzimidazole-7-carboxílico;

ácido 2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-benzimidazole-6-carboxílico;

ácido 2-n-butil-5-fenil-1-(2-clorofenil)metil-1H-benzimidazole-7-carboxílico;

ácido 2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-7-(1H-tetrazol-5-il)-1H-benzimidazole;

ácido 2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-benzimidazole-5,6-dicarboxílico;

ácido 3-[2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-benzimidazol-7-il]-2-(2-tienil)metil-2-propenónico;

ácido 2-n-butil-5,6-dicloro-1-(2-clorofenil)metil-1H-benzimidazole-7-carboxílico;

ácido 2-[2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-benzimidazol-7-

il]acético;

ácido L- $\alpha$ -amino-N-[2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-benzimidazole-7-etil]-2-(2-tienil)metilpropiónico;

ácido 1-(2-clorofenil)metil-2-heptafluoropropil-1H-benzimidazole-6-carboxílico;

ácido L- $\alpha$ -amino-N-(2-n-butil-1H-benzimidazole-1-propanoil)-2-(2-tienil)metilpropanóico;

ácido L- $\alpha$ -amino-N-(2-n-butil-1H-benzimidazole-1-acetoil)-2-(2-tienil)metilpropiónico;

ácido L- $\alpha$ -N-[2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-benzimidazole-7-acetoil]-2-(2-tienil)metilpropiónico;

L- $\alpha$ -amino-N-(2-n-butil-1H-benzimidazole-1-propanoil)-2-(2-tienil)metilpropanoato de metilo;

ácido 2-n-butil-1-(4-carboxifenil)metil-5-cloro-1H-benzimidazole-7-carboxílico;

ácido 2-n-butil-1-(4-carboxifenil)-5-cloro-1H-benzimidazole-7-carboxílico;

ácido 1-(4-carboxifenil)metil-6-cloro-1H-benzimidazole-7-carboxílico;

ácido 2-n-butil-1-(4-carboxifenil)etil-5-cloro-1H-benzimidazole-7-carboxílico;

ácido 2-n-butil-1-(4-carboxifenil)metil-5-cloro-4-metil-1H-benzimidazole-7-carboxílico; ou

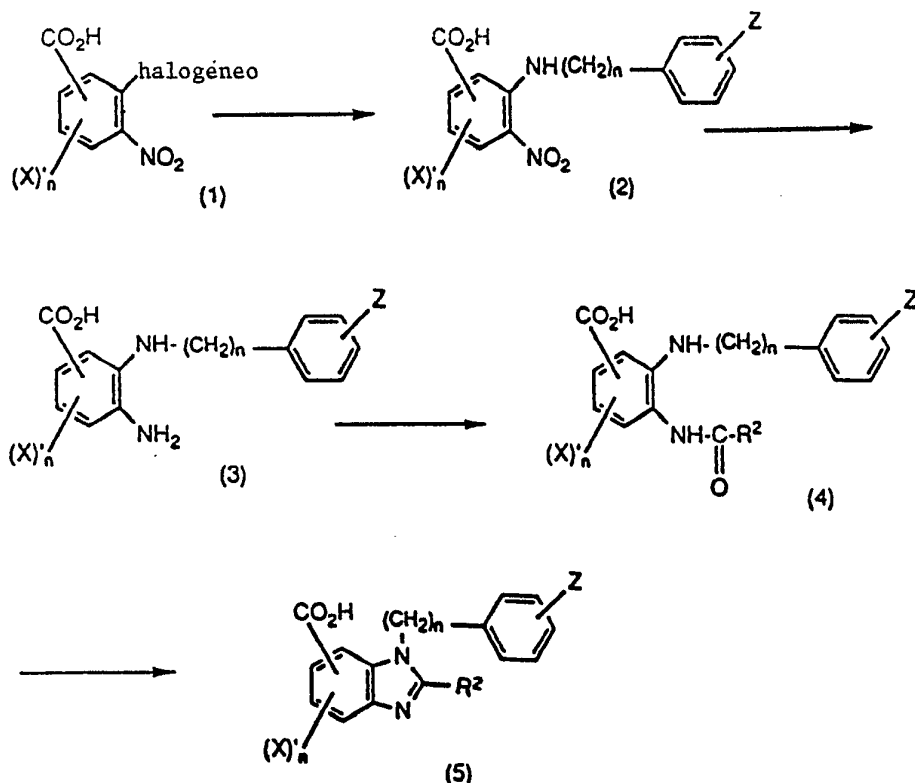
ácido 2-n-butil-5-cloro-1-(2-clorofenil)metil-1H-benzimidazole-7-carboxílico; ou os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

O presente invento refere-se também ao processo de preparação de composições farmacêuticas compreendendo um transportador farmacêutico e uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I).

No presente invento incluem-se também métodos para antagonizar os receptores da angiotensina II que compreendem a administração, a um sujeito que o necessite, de uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I). No presente invento incluem-se também métodos para produzir actividade anti-hipertensora e métodos de tratamento da insuficiência cardíaca congestiva, da insuficiência renal e do glaucoma, por administração destes compostos.

Os compostos do presente invento, e as composições farmacêuticas do invento, são preparados pelos processos que aqui se descrevem e que se ilustram nos exemplos. Os reagentes, os grupos protectores e a funcionalidade, no benzimidazole e nos outros fragmentos da molécula, têm de ser consistentes com as transformações químicas propostas. Os passos na síntese têm de ser compatíveis com os grupos funcionais e com os grupos protectores no benzimidazole e nas outras partes da molécula.

Esquema I



O Esquema I mostra a síntese de compostos de Fórmula (I) na qual  $\text{R}^1$  é um grupo fenilo substituído por um a três substituintes  $\text{Z}$  seleccionados de entre halogéneo, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alcóxilo  $\text{C}_{1-6}$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CO}_2\text{R}^4$ , S-alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ,  $\text{SO}_2$ -alquilo  $\text{C}_{1-6}$  ou  $\text{C}_m\text{F}_{2m+1}$ , onde  $m$  é 1-3;  $\text{R}^3$  é  $\text{CO}_2\text{H}$ ;  $\text{X}'$  é halogéneo, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alcóxilo  $\text{C}_{1-6}$ ,  $\text{CO}_2\text{R}^4$ ,  $(\text{CH}_2)_{0-4}$ -fenilo opcionalmente substituído ou  $\text{C}_m\text{F}_{2m+1}$ , onde  $m$  é 1-3; e  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^4$  e  $n$  são definidos como na Fórmula (I).

Os ácidos nitrobenzóicos de partida de fórmula (I) são co-



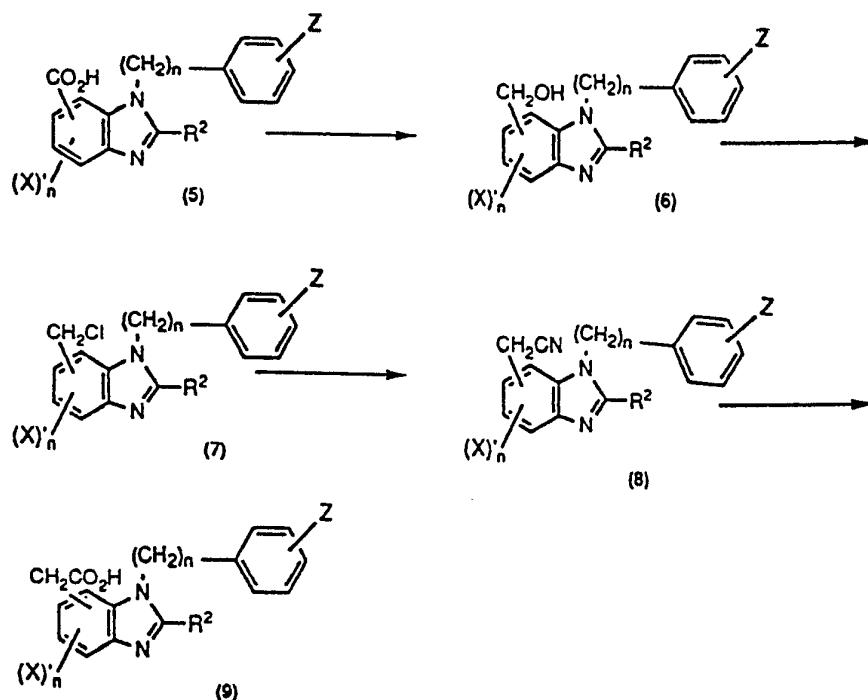
nhecidos na arte ou são sintetizados por procedimentos conhecidos. Os compostos de Fórmula (I) têm um grupo rejeitável activado, tal como um substituinte halogéneo, que é deslocado por uma fenil-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-amina apropriadamente substituída, tal como 2-clorobenzilamina, num solvente adequado, tal como tolueno, a uma temperatura compreendida entre cerca de 80°C e 150°C, preferivelmente, a 110°C, obtendo-se os compostos de fórmula (2). Alternativamente, os compostos de fórmula (2) são preparados fazendo reagir os compostos de fórmula (1) com a amina apropriadamente substituída, pura ou num solvente adequado, tal como metanol ou etanol, na presença de uma base, tal como carbonato de potássio, na ausência ou na presença de um metal, tal como o cobre. Os compostos de amina de fórmula (3) são preparados por redução de compostos nitro de fórmula (2), por exemplo, usando hidrossulfito de sódio na presença de uma base, tal como bicarbonato de sódio, num solvente adequado, tal como tetra-hidrofurano. Os compostos de amina de fórmula (3) são convertidos nos derivados de amida correspondentes de fórmula (4) numa reacção com um halogeneto de acilo, R<sup>2</sup>C(O)-halogéneo, onde R<sup>2</sup> é descrito como na Fórmula (I), na presença de uma base adequada, ou com um ácido apropriadamente substituído, R<sup>2</sup>CO<sub>2</sub>H, na presença de um agente de formação de amida adequado, tal como N-hidroxissuccinimida ou diciclo-hexilcarbodi-imida/1-hidroxibenzotriazole. Os compostos de benzimidazole de fórmula (5), que são compostos de Fórmula (I), são preparados por ciclização dos compostos de fórmula (4) num meio ácido, por exemplo, usando ácido acético ou uma mistura de ácido acético e de ácido clorídrico, a uma temperatura compreendida entre cerca de 50°C e 120°C, preferivelmente, a 95°C. Alternativamente, os compostos de benzimidazole de fórmula (5) são preparados directamente a partir dos compostos de amina de fórmula (3) numa reacção com um anidrido, (R<sup>2</sup>CO)<sub>2</sub>O, ou ácido R<sup>2</sup>CO<sub>2</sub>H, apropriadamente substituídos.

Os compostos de fórmula (5) podem também ser preparados usando o procedimento seguinte. Acilam-se os compostos de amina de fórmula (2) com um halogeneto de acilo, R<sup>2</sup>C(O)-halogéneo, na presença de uma base adequada tal como piridina. O grupo nitro deste intermediário é então reduzido, obtendo-se o composto de

amina correspondente, usando, por exemplo, hidrossulfureto de sódio. A conversão nos compostos de benzimidazole de fórmula (5) é realizada por ciclização dos compostos amida-amina sob condições ácidas, por exemplo, usando uma mistura de ácido acético glacial e ácido clorídrico.

Os compostos de ácido benzimidazolecarboxílico de Fórmula (I) podem ser convertidos nos compostos de éster de alquilo  $C_{1-6}$  correspondentes usando técnicas de esterificação convencionais, tais como, por exemplo, usando ácido clorídrico gasoso em metanol.

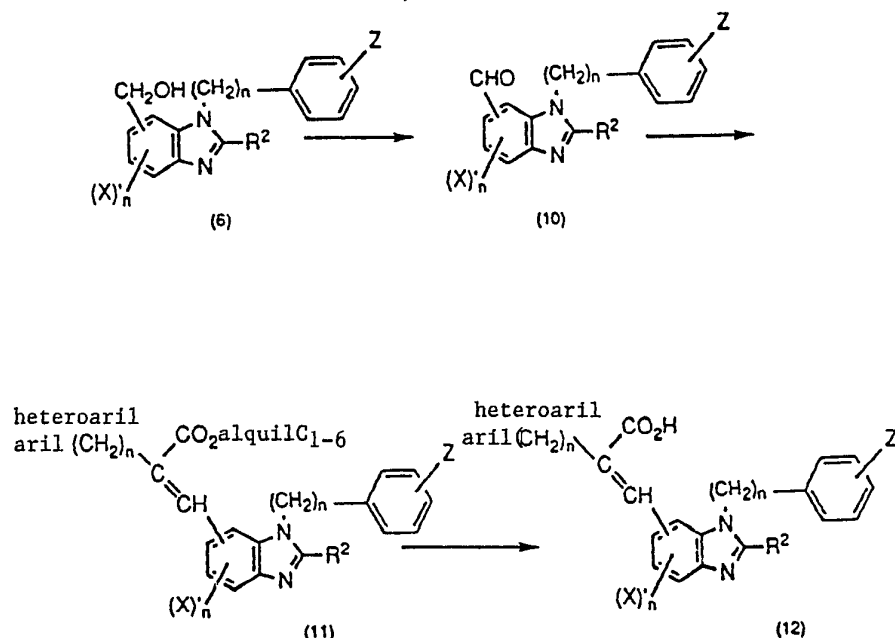
Esquema II



O Esquema II mostra a síntese de compostos de Fórmula (I) na qual se insere um grupo metileno entre a porção fenilo do núcleo benzimidazole e o grupo ácido carboxílico dos compostos de fórmula (5) do Esquema I. De acordo com o Esquema II, os compostos de hidroximetil de fórmula (6) são preparados por redução do grupo ácido carboxílico dos compostos de fórmula (5) usando um agente redutor adequado, tal como diborano, num solvente inerte, tal como tetra-hidrofurano. Os compostos de fórmula (6) são con-

vertidos nos compostos de clorometilo correspondentes de fórmula (7) usando um agente de cloração adequado tal como cloreto de tionilo. A preparação dos compostos de cianometilo de fórmula (8) é realizada por deslocamento do grupo cloro dos compostos de fórmula (7), usando, por exemplo, cianeto de metal alcalino, tal como cianeto de sódio, num solvente adequado, tal como dimetilsulfóxido. Por hidrólise ácida do grupo nitrilo dos compostos de fórmula (8), por exemplo, usando ácido acético em ácido clorídrico, obtêm-se os compostos ácidos de fórmula (9), que são compostos de Fórmula (I).

Esquema III



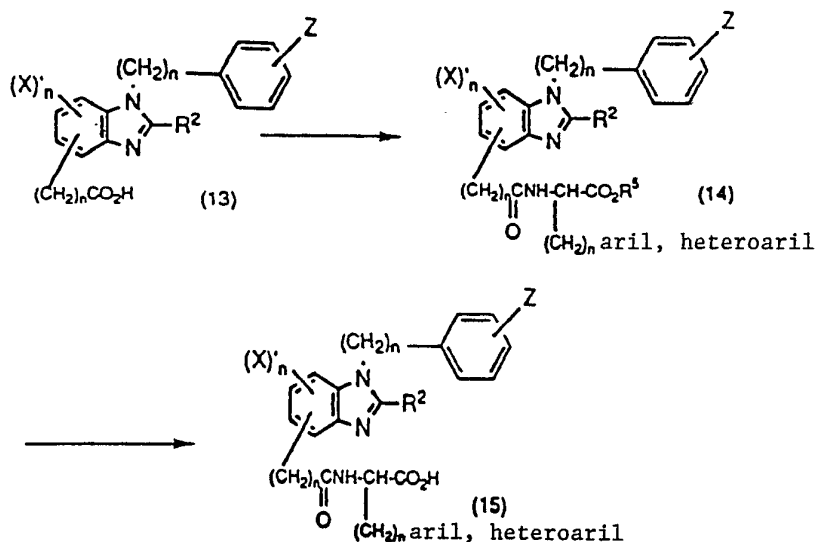
O Esquema III mostra a síntese de compostos de Fórmula (I) na qual  $\text{R}^3$  é  $-\text{CH}=\text{C}(\text{Y}')-(\text{CH}_2)_n\text{-arilo}$  ou  $-\text{CH}=\text{C}(\text{Y}')-(\text{CH}_2)_n\text{-heteroarilo}$ , onde  $\text{Y}'$  é  $\text{CO}_2\text{R}^4$  e  $\text{Z}$ ,  $\text{X}'$ ,  $n$ ,  $\text{R}^2$ , arilo e heteroarilo são definidos como anteriormente. De acordo com o Esquema III, o grupo hidroximetilo dos compostos de fórmula (6) é oxidado para se obterem os compostos de aldeído de fórmula (10) por tratamento com um reagente adequado, tal como ácido crômico anidro-sílica gel, ou preferivelmente, com dióxido de manganês ativado, num solvente adequado, tal como tolueno, a uma temperatura compreendida entre cerca de  $25^\circ\text{C}$  e  $115^\circ\text{C}$ , preferivelmente a  $80^\circ\text{C}$ . Os carboxaldeídos de fórmula (1) são tratados com um derivado de lítio de um éster alquilo  $\text{C}_{1-6}$  substituído. Estes lítio-derivados são

preparados pela reacção de diisopropilamideto de lítio num solvente adequado, tal como tetra-hidrofurano, com um éster de ácido, tal como 3-(2-tienil)propanoato de metilo, para gerar os  $\alpha$ -lítio-derivados, a uma temperatura compreendida entre cerca de  $-78^{\circ}\text{C}$  e  $-10^{\circ}\text{C}$ , preferivelmente a  $-78^{\circ}\text{C}$ , que são depois tratados com os compostos de aldeído de fórmula (10). O grupo  $\beta$ -hidroxilo intermediário do éster é convertido num mesilato ou num acetato, e o mesilato ou, preferivelmente, o acetato, é aquecido num solvente adequado, tal como tolueno, com um ou dois equivalentes de 1,8-diazobiciclo[5.4.0]undec-7-eno, a uma temperatura compreendida entre cerca de  $50^{\circ}\text{C}$  e  $110^{\circ}\text{C}$ , preferivelmente a  $80^{\circ}\text{C}$ , obtendo-se ésteres de vinilo de fórmula (11), que são compostos de Fórmula (I). Estes ésteres podem ser hidrolisados nos ácidos correspondentes de Fórmula (I), de fórmula (12), usando uma base, tal como hidróxido de potássio ou hidróxido de sódio, num sistema de solventes adequado, tal como álcoois aquosos ou diglima.

Alternativamente, os compostos de Fórmula (I) descritos no Esquema III são preparados fazendo reagir os compostos de aldeído de fórmula (10) com um fosfonato apropriadamente substituído para se obterem os compostos de vinilo de fórmula (11), directamente. Os fosfonatos são preparados, por exemplo, a partir de fosfonoacetatos de trialquilo, por alquilação com um halogeneto, mesilato ou acetato apropriados, na presença de uma base adequada, tal como hidreto de sódio, num solvente adequado, tal como diglima, a uma temperatura de reacção compreendida entre cerca de  $25^{\circ}\text{C}$  e  $110^{\circ}\text{C}$ , preferivelmente, a  $55^{\circ}\text{C}$ , para se obterem os fosfonatos desejados, tais como o 3-(2-tienil)-2-fosfonopropionato de trimetilo. A reacção dos compostos de aldeído de fórmula (10) com os fosfonatos é realizada na presença de uma base adequada, tal como metóxido de sódio ou, preferivelmente, hidreto de sódio, num solvente adequado, tal como metanol, tetra-hidrofurano ou, preferivelmente, diglima, a uma temperatura compreendida entre cerca de  $10^{\circ}\text{C}$  e  $50^{\circ}\text{C}$ , preferivelmente a  $25^{\circ}\text{C}$ , para se obterem os compostos de fórmula (11). Os compostos ácidos de fórmula (12) são preparados a partir dos ésteres de fórmula (11) pelo procedimento que anteriormente se descreveu.

Os compostos de Fórmula (I) nos quais estão presentes dois grupos metileno entre a porção fenilo do núcleo benzimidazole e o grupo ácido carboxílico dos compostos de fórmula (5), do Esquema I, podem ser preparados a partir dos compostos de aldeído de fórmula (10) usando os percursos de síntese que se descreveram para a preparação dos compostos de fórmula (11). Quando se segue o percurso do anião lítio, usa-se um propanoato de alquilo  $C_{1-6}$ , como reagente de partida na reacção com o aldeído de fórmula (10), enquanto que, quando se usa o percurso do fosfonato, o reagente escolhido é um fosfonopropionato de trialquilo. Os ésteres de vinilo resultantes são reduzidos para se obterem os ésteres saturados correspondentes, por exemplo, usando hidrogenação catalítica num solvente adequado, tal como etanol, na presença de um catalisador adequado, tal como paládio sobre carbono ou óxido de platina, para se obterem os compostos de Fórmula (I) onde  $R^3$  é  $-(CH_2)_2CO_2$ -alquilo  $C_{1-6}$ . Os ácidos de Fórmula (I) correspondentes são preparados a partir destes ésteres por hidrólise alcalina, como anteriormente se descreveu.

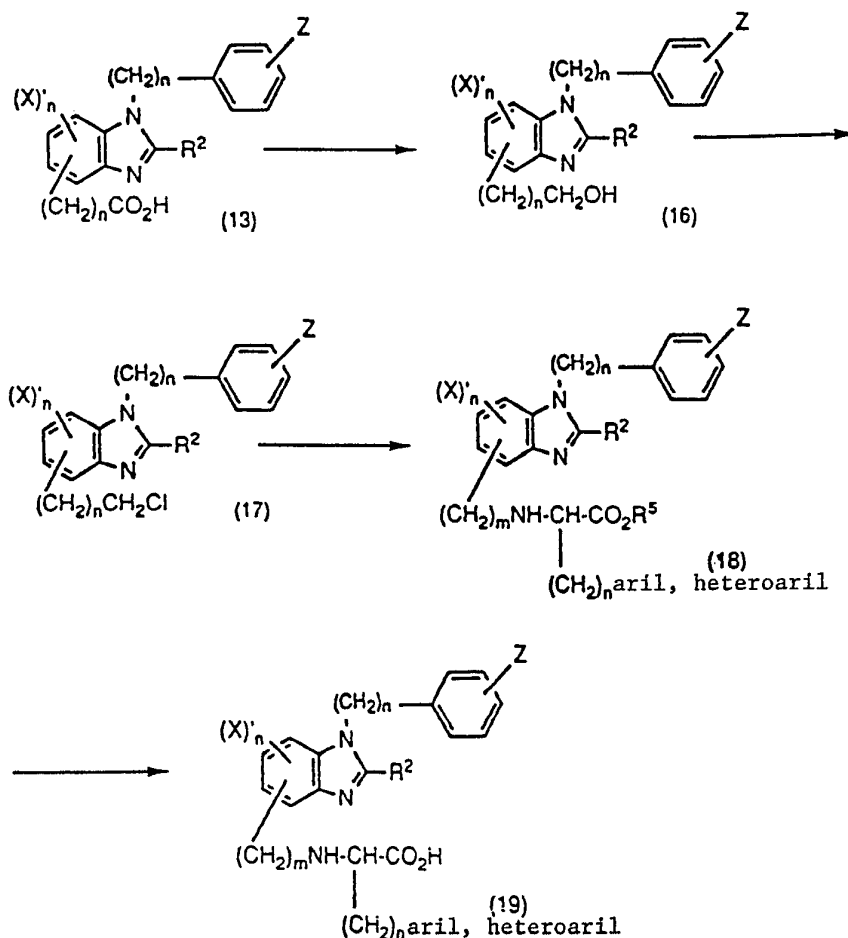
Esquema IV



O Esquema IV mostra a síntese de compostos de Fórmula (I) na qual  $R^3$  é  $-(CH_2)_n-C(O)-NH-CH(Y)-(CH_2)_n$ -arilo,  $-(CH_2)_n-C(O)-NH-CH(Y)-(CH_2)_n$ -heteroarilo, onde  $R^2$ ,  $X'$ ,  $n$ ,  $Z$ , arilo e heteroarilo são descritos como anteriormente e  $R^5$  é alquilo  $C_{1-6}$ . De acordo com o Esquema IV, fazem-se reagir os compostos de fórmula (13),

que são compostos de Fórmula (I) cuja síntese aqui anteriormente se descreveu, com uma amina apropriadamente substituída, tal como o éster metilo da (2-tienil)alanina, na presença de um agente de formação de amida adequado, tal como N-hidroxissuccinimida ou diciclo-hexilcarbodiimida/1-hidroxibenzotriazole, num solvente adequado, tal como tetra-hidrofurano ou cloreto de metileno, para se obterem os compostos de carboxamida de fórmula (14). Estes compostos de éster de Fórmula (I) são convertidos nos compostos ácidos correspondentes de fórmula (15), que são compostos de Fórmula (I), por exemplo, usando uma base aquosa adequada, tal como hidróxido de potássio ou sódio, aquoso, em metanol ou etanol.

Esquema V



O Esquema V mostra a síntese de compostos de Fórmula (I) na qual R<sup>3</sup> é -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-CH(Y)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)-NH-CH(Y)

$-(CH_2)_n$ -heteroarilo, onde  $R^2$ ,  $X'$ ,  $Z$ ,  $m$ ,  $n$ , arilo e heteroarilo são descritos como anteriormente e  $R^5$  é alquilo  $C_{1-6}$ . De acordo com o Esquema V, os compostos de fórmula (13) são convertidos em compostos de hidroxialquilo de fórmula (16) e em compostos de cloroalquilo de fórmula (17) do modo que anteriormente se descreveu para a conversão de compostos de fórmula (5) em compostos de hidroximetilo de fórmula (6) e em compostos de clorometilo de fórmula (7). Fazem-se reagir os compostos de cloroalquilo de fórmula (17) com uma amina apropriadamente substituída, tal como o éster de metilo da (2-tienil)alanina, na presença de uma base, tal como trietilamina, num solvente adequado, tal como dimetilformamida, a uma temperatura compreendida entre cerca de  $0^\circ C$  e  $110^\circ C$ , preferivelmente a  $90^\circ C$ , para se obterem os compostos de éster de fórmula (18). Estes ésteres de Fórmula (I) são hidrolisados nos ácidos carboxílicos de Fórmula (I) correspondentes, de fórmula (19), com uma base aquosa, tal como hidróxido de sódio ou de potássio, aquoso, num solvente adequado, tal como um álcool de alquilo de cadeia curta, ou com um ácido aquoso, tal como ácido clorídrico aquoso.

Os compostos de Fórmula (I) na qual Y ou X são tetrazol-5-ilo são preparados usando o procedimento seguinte. Fazem-se reagir os compostos de ácido carboxílico de Fórmula (I), preparados anteriormente, com um agente halogenante, tal como cloreto de tionilo, num solvente adequado, tal como cloreto de metileno, para se obterem os compostos de halogeneto de ácido correspondentes. Os halogenetos de ácido são depois convertidos em compostos de amida primária numa reacção com hidróxido de amónio. Por desidratação subsequente das amidas com cloreto de tionilo obtém-se os compostos de nitrilo, que são os precursores imediatos dos compostos de tetrazole de Fórmula (I). A formação do tetrazole é realizada fazendo reagir os nitrilos com azida, preferivelmente, azida de tri-butilestanho preparada in situ por reacção de azida de sódio com cloreto de tributilestanho, num solvente adequado, tal como xileno.

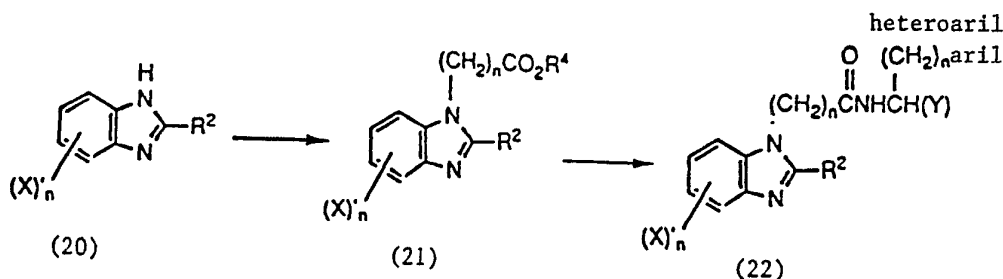
Os compostos de Fórmula (I) na qual X é um grupo fenilo ligado directamente ao núcleo benzimidazole, são preparados a

partir do halogeneto de arilo correspondente, tal como 5-bromo-2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-benzimidazole-7-carboxilato de metilo. Esta conversão envolve a reacção do halo-benzimidazole com um ácido fenilbórico opcionalmente substituído, na presença de um ligando fosfina, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0), e de uma base, tal como carbonato de sódio aquoso, a uma temperatura compreendida entre cerca de 50°C e 150°C, preferivelmente, a 80°C, num solvente adequado, tal como tolueno. Alternativamente, usam-se os halogenetos de arilo de fórmula (I) para preparar compostos de Fórmula (I), onde X é CO<sub>2</sub>H. Faz-se reagir o halo-benzimidazole com monóxido de carbono, na presença de um ligando fosfina, tal como trifenilfosfina, e de um reagente de paládio, tal como cloreto de paládio, num solvente adequado, tal como uma mistura de benzeno e de dimetilformamida, para se obterem compostos de fórmula (I) onde X é CO<sub>2</sub>H.

Os compostos de Fórmula (I) substituídos por hidroxilo são preparados a partir dos compostos de Fórmula (I) que estão substituídos por alcoxilo C<sub>1-6</sub> usando processos de hidrólise conhecidos, por exemplo, usando tribrometo de boro num solvente adequado, tal como cloreto de metileno, ou ácido bromídrico aquoso.

Os compostos de Fórmula (I) na qual o substituinte no grupo 1-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenilo é CONR<sup>4</sup>R<sup>4</sup>, onde R<sup>4</sup> é hidrogénio ou alquilo C<sub>1-4</sub>, são preparados a partir dos derivados de ácido carboxílico correspondentes, por tratamento do ácido com um agente halogenante, tal como cloreto de tionilo, seguido de tratamento com uma amina apropriadamente substituída.

Esquema VI



O Esquema VI descreve a síntese de compostos de Fórmula (I) na qual  $R^1$  é  $-C(O)NH-CH(Y)-(CH_2)_n$ -arilo,  $-C(O)NH-CH(Y)-(CH_2)_n$ -heteroarilo e  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $X'$ ,  $n$ , arilo e heteroarilo são definidos como anteriormente. De acordo com o Esquema VI, os benzimidazoles, substituídos na posição 2, de fórmula (20), que são conhecidos na arte ou que são sintetizados por procedimentos conhecidos, são alquilados na posição 1, por exemplo, usando um ácido acrílico puro, a uma temperatura compreendida entre cerca 120°C e 180°C, preferivelmente a 150°C, ou usando um éster de alquilo  $C_{1-6}$  de um haloalcenoato, tal como bromoacetato de etilo, na presença de uma base, tal como carbonato de potássio, num solvente adequado, tal como dimetilformamida, para se obterem compostos de fórmula (21). Quando necessário, estes intermediários são convertidos, de compostos de éster de alquilo  $C_{1-6}$  nos derivados de ácido carboxílico correspondentes, por exemplo, usando uma base aquosa, tal como uma solução aquosa de hidróxido de sódio ou de potássio, num solvente orgânico adequado, tal como etanol ou metanol. Fazem-se reagir os compostos ácidos de fórmula (21) com ésteres de aminoácido, tais como éster de metilo da L-(2-tienil)-alanina, ou  $\alpha$ -arilalquil-(1H-tetrazol-5-il)metanamias, tais como  $\alpha$ -(fenil)metil- $\alpha$ -(1H-tetrazol-5-il)metanamina, na presença de um agente de formação de amida adequado, tal como N-hidroxissuccinimida ou dicitclo-hexilocarbodiimida/1-hidroxibenzotriazole, num solvente adequado, tal como tetra-hidrofurano ou cloreto de metileno, para se obterem os compostos de carboxamida de fórmula (22), que são compostos de Fórmula (I) onde Y é  $CO_2$ -alquilo  $C_{1-6}$  ou tetrazol-5-ilo. Os compostos de éster de alquilo  $C_{1-6}$  de fórmula (22) são convertidos nos compostos de ácido carboxílico de Fórmula (I) correspondentes por hidrólise básica, por exemplo, usando solução aquosa de hidróxido de sódio ou de potássio, em metanol ou etanol

Os sais de adição de ácido, farmacêuticamente aceitáveis, de compostos de Fórmula (I) são preparados com os ácidos orgânicos ou inorgânicos apropriados, por processos conhecidos na arte. Por exemplo, faz-se reagir a base com um ácido inorgânico ou orgânico adequado, num solvente miscível com água, tal como etanol, com isolamento do sal formado por remoção do solvente, ou num solvente imiscível com água quando o ácido é aí solúvel, tal como éter

etílico ou clorofórmio, sendo o sal desejado separado diretamente ou isolado por remoção do solvente. Exemplos representativos de ácidos adequados incluem os ácidos, maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, pâmico, succínico, bismetilenossalicílico, metanossulfónico, etanodissulfónico, acético, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, aspártico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, p-aminobenzoico, glutâmico, benzenossulfónico, clorídrico, bromídrico, sulfúrico, ciclo-hexilsulfâmico, fosfórico e nítrico.

Os sais de adição de base farmacêuticamente aceitáveis dos compostos de Fórmula (I) são preparados a partir dos compostos substituídos com carboxilo, por processos conhecidos, a partir de bases orgânicas e inorgânicas, incluindo bases não tóxicas de metais alcalinos e alcalino-terrosas, por exemplo, hidróxido de cálcio, lítio, sódio e potássio; hidróxido de amónio, e bases orgânicas não tóxicas, tais como trietilamina, diciclo-hexilamina, butilamina, piperazina, meglumina, colina, dietanolamina e trometamina.

A actividade antagonista da angiotensina II dos compostos de Fórmula (I) é determinada por métodos in vitro e in vivo. A actividade antagonista in vitro é determinada pela capacidade dos compostos em competirem com a  $^{125}\text{I}$ -angiotensina II na ligação a receptores vasculares da angiotensina II e pela sua capacidade em antagonizarem a resposta contráctil à angiotensina II na aorta isolada do coelho. A actividade in vivo é avaliada pela eficácia dos compostos em inibirem a resposta pressora à angiotensina II exógena em ratazanas conscientes, e em diminuir a pressão sanguínea num modelo de ratazanas de hipertensão dependente da renina.

#### Ligação

O ensaio de ligação com radio-ligandos é uma modificação de um método descrito anteriormente em pormenor (Gunther et al., Circ. Res. 47:278, 1989). Incuba-se uma fracção particular de artérias mesentéricas de ratazana em tampão Tris, com 80 pM de

$^{125}\text{I}$ -angiotensina II, com ou sem antagonistas de angiotensina II durante 1 hora a  $25^{\circ}\text{C}$ . Termina-se a incubação por filtração rápida e a  $^{125}\text{I}$ -angiotensina II ligada ao receptor, retida no filtro, é quantificada com um contador gama. Exprime-se a potência dos antagonistas de angiotensina II como a  $\text{CI}_{50}$ , que é a concentração de antagonista necessária para deslocar 50% da angiotensina II ligada especificamente. Exemplos de  $\text{CI}_{50}$  dos compostos do invento estão entre cerca de 0,1 e cerca de 50  $\mu\text{M}$ .

#### Aorta

A capacidade dos compostos em antagonizarem a vasoconstrição induzida pela angiotensina II é examinada na aorta do coelho. Cortam-se segmentos em anel da aorta torácica do coelho e suspendem-se em banhos de órgãos contendo solução salina fisiológica. Montam-se os segmentos em anel sobre suportes de metal e ligam-se a transdutores de força-deslocamento que estão ligados a um registador. Determinam-se curvas de resposta a concentrações cumulativas de angiotensina II na ausência de antagonista ou após uma incubação de 30 minutos com antagonista. As constantes de dissociação de antagonista ( $K_B$ ) são calculadas pelo método da razão de dose usando as concentrações eficazes médias. Exemplos das  $K_B$  dos compostos do invento estão entre cerca de 0,01 e cerca de 50  $\mu\text{M}$ .

#### Inibição da resposta pressora à angiotensina II em ratazanas conscientes

Preparam-se as ratazanas com catéteres residentes na artéria femoral e na veia, e com um tubo no estômago (Gellai et al., Kidney Int. 15:419, 1979). Dois a três dias após a cirurgia colocam-se as ratazanas num dispositivo de restrição de movimentos e mede-se a pressão sanguínea continuamente no catéter arterial com um transdutor de pressão e regista-se num polígrafo. Compara-se a variação na pressão arterial média, em resposta a injeções intravenosas de 250 mg/kg de angiotensina II, em vários instantes de tempo, antes e após a administração dos compostos, intravenosamente ou oralmente, com doses de 3 a 300 mg/kg. A dose de com-

posto necessária para produzir uma inibição de 50% da resposta de controlo à angiotensina II ( $CI_{50}$ ) é usada para estimar a potência dos compostos. A  $CI_{50}$  do ácido 2-n-butil-6-cloro-1-(2-clorofenil)metil-1H-benzimidazole-7-carboxílico é de 16 mg/kg i.v. e de 31 mg/kg oralmente.

#### Actividade anti-hipertensiva

A actividade anti-hipertensiva dos compostos é medida pela sua capacidade em reduzir a pressão arterial média em ratazanas conscientes tornadas hipertensas por dependência da renina por ligação da artéria renal esquerda (Cangiano et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 208:310, 1979). Preparam-se as ratazanas de artéria renal ligada com cateteres residentes como anteriormente se descreveu. Sete a oito dias após a ligação da artéria renal, período após o qual os níveis de renina no plasma são mais elevados, colocam-se as ratazanas conscientes em dispositivos de restrição de movimentos e regista-se continuamente a pressão arterial média antes e após a administração dos compostos, intravenosamente ou oralmente. A dose de composto necessária para reduzir a pressão arterial média em 30 mm Hg ( $CI_{30}$ ) é usada como estimativa da potência. A ( $CI_{30}$ ) do ácido 5-bromo-2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-benzimidazole-7-carboxílico é de 32 mg/kg, oralmente.

Os efeitos de diminuição da pressão intra ocular utilizados no invento podem ser medidos pelo procedimento descrito em Watkins, et al., J. Ocular Pharmacol., 1 (2):161-168 (1985).

Os compostos de Fórmula (I) são incorporados em formas de dosagem convenientes, tais como preparações injectáveis, ou para compostos oralmente activos, cápsulas ou comprimidos. Podem-se utilizar transportadores sólidos ou líquidos. Os transportadores sólidos incluem amido, lactose, sulfato de cálcio di-hidratado, caulino, sacarose, talco, gelatina, ágar, pectina, goma arábica, estearato de magnésio e ácido esteárico. Os transportadores líquidos incluem, xarope, óleo de amendoim, azeite, solução salina e água. Similarmente, o transportador ou diluente podem incluir qualquer material de libertação prolongada tal como monoestearato

de glicerilo ou diestearato de glicerilo, sózinho ou conjuntamente com uma cera. A quantidade de transportador sólido varia mas, preferivelmente, será de cerca de 25 mg a cerca de 1 g por unidade de dosagem. Quando se usa um transportador líquido a preparação estará na forma de um xarope, elixir, emulsão, cápsula de gelatina mole, líquido estéril injectável, tal como uma ampola, ou na forma de uma suspensão em líquido aquoso ou não aquoso.

Para administração oftálmica tópica, as composições farmacêuticas adaptadas incluem soluções, suspensões, pomadas e inserções sólidas. Transportadores típicos farmacêuticamente aceitáveis incluem, por exemplo, água, misturas de água e de solventes miscíveis com a água, tais como alcanóis de cadeia curta ou óleos vegetais, e polímeros não tóxicos, oftalmicamente aceitáveis solúveis em água, por exemplo, derivados da celulose, tais como a metilcelulose. A preparação farmacêutica pode também conter substâncias auxiliares não tóxicas tais como agentes emulsionantes, conservantes, molhantes e espessantes, tais como, por exemplo, polietilenoglicóis; compostos anti-bacterianos, tais como compostos de amónio quaternário; ingredientes tamponantes, tais como cloreto de metal alcalino; antioxidantes, tais como metabissulfito de sódio; e outros ingredientes convencionais, tais como monolaurato de sorbitano.

Adicionalmente, podem-se usar veículos oftálmicos adequados como meios transportadores para o presente propósito, incluindo sistemas veículo de tampão fosfato convencionais.

A composição farmacêutica pode também estar na forma de uma inserção sólida. Por exemplo, pode-se usar um polímero sólido, solúvel em água, como transportador para o medicamento. Podem-se também usar inserções sólidas insolúveis em água, tais como as preparadas a partir de copolímero de etileno e acetato de vinilo.

As composições farmacêuticas são preparadas de acordo com as técnicas convencionais de um químico farmacêutico, envolvendo mistura, granulação e prensagem, quando necessário, para as formas de comprimido, ou mistura, enchimento, e dissolução dos in-

gredientes, conforme apropriado, para se obterem os produtos orais, parentéricos ou tópicos desejados.

As doses dos compostos de Fórmula (I) numa unidade farmacêutica de dosagem, tal como anteriormente se descreveu, serão uma quantidade eficaz não tóxica seleccionada na gama de 0,01-200 mg/kg de composto activo, preferivelmente, de 0,1-100 mg/kg. A dose seleccionada é administrada a um paciente humano necessitado de antagonismo dos receptores de angiotensina de 1-6 vezes ao dia, oralmente, rectalmente, topicamente, por injeção ou, continuamente, por perfusão. As unidades de dosagem oral para administração humana contêm, preferivelmente, de 10 a 500 mg de composto activo. Para administração parentérica usam-se, geralmente, dosagens mais baixas. A administração oral é usada quando tal for seguro, eficaz e conveniente para o paciente. As formulações tópicas contêm o composto activo numa quantidade seleccionada entre 0,0001 e 0,1 (%p/v), preferivelmente de 0,0001 a 0,01. Como forma de unidade de dosagem tópica, aplica-se ao olho humano uma quantidade de composto activo compreendida entre 50 mg e 0,05 mg, preferivelmente, 50 mg a 5 mg.

O método do invento de antagonizar os receptores da angiotensina II em mamíferos, incluindo os humanos, compreende a administração, a um sujeito necessitado de um tal antagonismo, de uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I). O método do invento na produção de actividade anti-hipertensiva e os métodos de tratamento da insuficiência cardíaca congestiva, do glaucoma e da insuficiência renal, compreendem a administração de um composto de Fórmula (I), a um sujeito necessitado da actividade indicada, numa quantidade eficaz para produzir a referida actividade.

Os exemplos seguintes ilustram a preparação de compostos e de composições farmacêuticas do presente invento. Não se pretende que os exemplos limitem o âmbito do invento tal como aqui anteriormente se definiu e depois se reivindica.

Exemplo 1

Ácido 5-bromo-2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-  
1H-benzimidazole-7-carboxílico

(i) ácido 2,5-dibromo-3-nitrobenzóico

Usou-se o procedimento descrito em R.K. Bentley e F.G. Holliman, J. Chem. Soc. (c), 2447 (1970). Agitou-se vigorosamente uma mistura de ácido 2,5-dibromobenzóico (50 g, 0,18 mole) em ácido sulfúrico concentrado, à medida que se adicionava, gota a gota, ácido nítrico fumante (62,5 ml) a uma velocidade adequada para manter a temperatura abaixo dos 70°C. Agitou-se vigorosamente a mistura reaccional, aqueceu-se até 100°C e manteve-se depois a 100°C durante 5 horas. A mistura arrefecida foi cuidadosamente adicionada a 2 litros de gelo e vigorosamente agitada, filtrou-se o precipitado através de um funil de vidro sinterizado e lavou-se bem o sólido com água. A cristalização foi efectuada por dissolução do sólido em ácido acético (150 ml) e, após concentração até metade do volume, separaram-se os cristais (16,72 g); p.f. 225-229°C. Obteve-se uma colheita adicional de 7,52 g com um rendimento total de 24,24 g (41%).

(ii) ácido 5-bromo-2-[(2-clorofenil)-  
metil]amino-3-nitrobenzóico

Colocou-se uma suspensão de ácido 2,5-dibromo-3-nitrobenzóico (10,76 g, 0,0331 mole) em tolueno (100 ml) sob árgon, tratou-se com 2-clorobenzilamina (14,06 g, 0,0993 mole) e levou-se a mistura ao refluxo. Resultou uma solução vermelha límpida e aqueceu-se a solução ao refluxo durante 24 horas, arrefeceu-se e adicionou-se a uma solução a 5% de hidróxido de sódio (600 ml) e éter (100 ml). Removeu-se o material insolúvel por filtração, separaram-se as camadas e adicionou-se a fase aquosa ao material insolúvel e acidificou-se com solução de ácido clorídrico a 10%. Recolheu-se o produto cristalino separado, lavou-se com água e recristalizou-se o sólido a partir de um grande volume de metanol obtendo-se 7,85 g (61,5%) do ácido 5-bromo-2-[(2-clorofenil)metil]amino-3-nitrobenzóico na forma de um sólido cristalino amarelo; p.f. 159-161°C.

(iii) ácido 5-bromo-2-[(2-clorofenil)metil-  
N-valeril]amino-3-nitrobenzóico

Arrefeceu-se uma solução de ácido 5-bromo-2-[(2-clorofenil)-metil]amino-3-nitrobenzóico (8 g, 0,021 mmole) em piridina (100 ml) em gelo, sob árgon, e adicionou-se cloreto de valerilo (5,5 g, 0,046 mole). Aqueceu-se a mistura a 45°C durante 18 horas, adicionou-se a água, acidificou-se com ácido clorídrico e extrac-  
tou-se o produto oleoso com acetato de etilo. Lavaram-se os ex-  
tractos orgânicos com solução de ácido clorídrico a 10% e com  
salmoura, e do produto concentrado seco obteve-se, com cerca de  
100% de rendimento, um óleo em bruto, o ácido 5-bromo-2-[(2-  
clorofenil)-metil-N-valeril]amino-3-nitrobenzóico que foi usado  
sem qualquer purificação adicional.

(iv) ácido 5-bromo-2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-  
1H-benzimidazole-7-carboxílico

Diluiu-se uma solução de ácido 5-bromo-2-[(2-clorofenil)me-  
til-N-valeril]amino-3-nitrobenzóico (9,72 g, 0,0207 mole) em te-  
tra-hidrofurano (75 ml), com solução de bicarbonato de sódio a 5%  
(75 ml) e, depois tratou-se com pequenas porções de hidrossulfito  
de sódio (12 g) durante 2 horas. Ajustou-se o pH a 7,1 com mais  
bicarbonato de sódio sólido. Após uma hora de agitação, adiciona-  
ram-se mais 6 g de hidrossulfito de sódio, e, após outra hora de  
agitação, filtrou-se a mistura, diluiu-se com éter e separaram-se  
as camadas. Concentrou-se a fase orgânica até se obter um sólido  
que foi dissolvido em ácido acético (15 ml) e em ácido clorídrico  
concentrado (5 ml) e aqueceu-se num banho de vapor durante 2  
horas. Concentrou-se a lama residual in vacuo, diluiu-se com água  
e recolheu-se o sólido. Dissolveu-se o sólido em metanol quente,  
removeram-se alguns insolúveis por filtração e concentrou-se o  
filtrado até à cristalização incipiente. Após arrefecimento,  
obtiveram-se 4,26 g (37%) de ácido 5-bromo-2-n-butil-1-(2-cloro-  
fenil)metil-1H-benzimidazole-7-carboxílico; p.f. 254-255°C.

Exemplo 2

Ácido 2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-  
1H-benzimidazole-6-carboxílico

(i) ácido 3-[(2-clorofenil)metil]amino-4-nitrobenzóico

Seguiu-se o procedimento do Exemplo 1 (ii). A partir de 6,25 g (33,8 mmole) de ácido 3-fluoro-4-nitrobenzóico (p.f. 168-169°C; preparado pelo processo de F.C. Schmelkes e M. Rubin, J.A.C.S., 66, 1631 (1944), por oxidação com permanganato de 3-fluoro-4-nitrotolueno), de 11,96 g (84,5 mmole) de 2-clorobenzilamina e de 100 ml de tolueno refluxados durante 24 horas, obtiveram-se, após processamento e cristalização a partir de metanol, 8,4 g (82%) de ácido 3-[(2-clorofenil)metil]amino-4-nitrobenzóico; p.f. 221-223°C.

(ii) ácido 4-amino-3-[(2-clorofenil)metil]aminobenzóico

Tratou-se uma mistura de ácido 3-[(2-clorofenil)metil]amino-4-nitrobenzóico (6 g, 19,6 mmole), tetra-hidrofurano (60 ml) e solução de bicarbonato de sódio a 5% (50 ml) e com pequenas porções de hidrossulfito de sódio (4 g). A solução límpida resultante tinha um pH de 6,29 que foi ajustada a pH 7,15 pela adição de bicarbonato de sódio sólido. Adicionou-se mais hidrossulfito de sódio (12 g) durante várias horas, e agitou-se a mistura de um dia para o outro. Separou-se a fase de tetra-hidrofurano, concentrou-se e triturou-se com éter/cloreto de metileno/hexano obtendo-se 5,07 g de sólido. Por cristalização a partir de metanol seguida por lavagem com metanol aquoso, frio, diluído, obtiveram-se 4,79 g (88%) de cristais cor-de-rosa claro de ácido 4-amino-3-[(2-clorofenil)metil]aminobenzóico; p.f. 176-177°C.

(iii) ácido 3-[(2-clorofenil)metil]amino-  
4-(valeril)-aminobenzóico

Arrefeceu-se uma solução de ácido 4-amino-3-[(2-clorofenil)metil]aminobenzóico (2,75 g, 9,95 mmole) em piridina (80 ml) em água gelada, à medida que se adicionava cloreto de valerilo (1,32 g, 10,9 mmole). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 2,5 horas, adicionou-se a gelo e acidificou-se com ácido clorídrico concentrado. Arrefeceu-se a suspensão resultante, fil-

trou-se e lavou-se bem, o sólido, com água, obtendo-se 2,85 g de produto em bruto; p.f. 193-194°C (d). Por cristalização a partir de metanol obteve-se o ácido 3-[(2-clorofenil)metil]amino-4-(valeril)aminobenzóico (2,71 g, 76%) na forma de um sólido cristalino branco; p.f. 202°C (d).

(iv) ácido 2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-  
1H-benzimidazole-6-carboxílico

Aqueceu-se ao refluxo uma solução de ácido 3-[(2-clorofenil)metil]amino-4-(valeril)aminobenzóico (1,5 g, 4,16 mmole) em ácido acético glacial (10 ml), durante 5 horas, arrefeceu-se, diluiu-se com água (75 ml) e filtraram-se os cristais que se separaram, lavaram-se com água e secaram-se, obtendo-se 1,33 g de produto em bruto. Por cristalização a partir de metanol obtiveram-se 1,24 g (87%) de ácido 2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-benzimidazole-6-carboxílico; p.f. 238-241°C.

Exemplo 3

Ácido 2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-  
1H-benzimidazole-7-carboxílico

(i) ácido 2-[(2-clorofenil)metil]amino-3-nitrobenzóico

Seguiu-se o procedimento do Exemplo 1 (ii) usando ácido 2-cloro-3-nitrobenzóico em vez de ácido 2,5-dibromo-3-nitrobenzóico. O composto do título era um material cristalino amarelo-claro, obtido com um rendimento de 63%; p.f. 164-164,5°C.

(ii) ácido 2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-  
1H-benzimidazole-7-carboxílico

Processo A. Agitou-se uma solução de ácido 2-[(2-clorofenil)metil]amino-3-nitrobenzóico (15,62 g, 0,051 mole) em piridina (125 ml) com cloreto de valerilo (15,37 g, 0,127 mole) a 52°C durante 18 horas sob árgon. Pelo processamento usual obteve-se o ácido 2-[(2-clorofenil)metil-N-valeril]amino-3-nitrobenzóico em bruto, que não foi purificado. Dissolveu-se este ácido benzóico (51 mmole) em tetra-hidrofurano (250 ml) e adicionou-se uma solução de bicarbonato de sódio a 5% (250 ml) para dar um pH de

7,41. Adicionou-se hidrossulfito de sódio (7 vezes porções de 15 g) durante 3 horas, sendo o pH ajustado a 7,1 com bicarbonato de sódio sólido. Filtrou-se a mistura, adicionou-se algum éter e lavou-se a camada orgânica com salmoura, agitou-se sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se até se obter uma lama. Dissolveu-se este ácido aminobenzóico em bruto (23,9 g) numa mistura de ácido acético (120 ml) e de ácido clorídrico concentrado (40 ml) e aqueceu-se num banho de vapor durante 1,5 horas. Removeram-se os solventes in vacuo e adicionou-se água gelada ao resíduo. Filtraram-se os cristais precipitados, lavaram-se com água e secaram-se obtendo-se 12,04 g de produto em bruto. Por cristalização a partir de metanol obtiveram-se 9,1 g de ácido 2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-benzimidazole-7-carboxílico; p.f. 253-255°C.

Processo B. Reduziu-se o ácido 2-[(2-clorofenil)metil]amino-3-nitrobenzóico (22 g, 72 mmole) com hidrossulfito de sódio, pelo processo que se descreve no Exemplo 2 (ii), obtendo-se o ácido 3-amino-2-[(2-clorofenil)metil]aminobenzóico com um rendimento de 85%; p.f. 203-204°C. Acilou-se esta amina com um excesso de cloreto de valerilo, na presença de um excesso de solução de hidróxido de sódio a 10% e de tolueno. Aqueceu-se o derivado de valerilo resultante, em ácido acético e ácido clorídrico, de acordo com o procedimento descrito no Processo A, obtendo-se o composto do título.

#### Exemplo 4

##### Ácido 2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-benzimidazole-5-carboxílico

(i) ácido 4-[(2-clorofenil)metil]amino-3-nitrobenzóico

Seguiu-se o procedimento do Exemplo 1 (ii). A partir de 5,0 g (24,8 mmole) de ácido 4-cloro-3-nitrobenzóico e das quantidades proporcionais dos outros reagentes, obtiveram-se 4,26 g (56%) de ácido 4-[(2-clorofenil)metil]amino-3-nitrobenzóico; p.f. 250-251°C (a partir de metanol).

(ii) ácido 3-amino-4-[(2-clorofenil)metil]aminobenzóico

Seguiu-se o procedimento do Exemplo 2 (ii). A partir de 3,06 g (10 mmole) de ácido 4-[(2-clorofenil)metil]amino-3-nitrobenzóico em 30 ml de tetra-hidrofurano, de 25 ml de solução de bicarbonato de sódio a 5% e de um excesso de sulfito de sódio, obtiveram-se 1,93 g (70%) de ácido 3-amino-4-[(2-clorofenil)metil]aminobenzóico; p.f. 180-181°C (a partir de acetato de etilo/hexano).

(iii) ácido 2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-  
1H-benzimidazole-5-carboxílico

Seguiu-se o procedimento do Exemplo 2 (iii) para preparar a amida, ácido 4-[(2-clorofenil)metil]amino-3-(valeril)aminobenzóico, a partir do ácido 3-amino-4-[(2-clorofenil)metil]aminobenzóico. A valerilamida fundia a 207-209°C (a partir de acetato de etilo/hexano). Aqueceu-se esta amida (0,39 g 1,08 mmole) ao refluxo em ácido acético (2,5 ml durante 3 horas, evaporou-se o ácido acético, adicionou-se água e filtrou-se o sólido resultante e lavou-se com água. Por cristalização a partir de metanol obtiveram-se 0,3 g (81%) de ácido 2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-benzimidazole-5-carboxílico, p.f. 238-239°C.

Exemplo 5

2-n-Butil-1-(2-clorofenil)metil-7-  
(1H-tetrazol-5-il)-1H-benzimidazole

(i) 2-n-butil-7-carboxamido-1-(2-clorofenil)metil-  
1H-benzimidazole

A uma solução de ácido 2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-benzimidazole-7-carboxílico (Exemplo 3) (5,29 g, 15,4 mmole) em cloreto de metileno (50 ml) adicionou-se cloreto de tionilo (2,25 ml, 31 mmole). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 3,5 horas e, depois, adicionou-se a uma solução gelada de hidróxido de amônio. Concentrou-se a suspensão de duas fases in vacuo e filtrou-se a suspensão aquosa resultante, obtendo-se um sólido. Cristalizou-se o sólido, seco, a partir de clorofórmio/hexano obtendo-se 2,64 g (50%) de 2-n-butil-7-carboxamido-1-(2-cloro-



fenil)metil-1H-benzimidazole; p.f. 185,5-186,5°C.

(ii) 2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-  
7-ciano-1H-benzimidazole

Aqueceu-se ao refluxo uma mistura de 2-n-butil-7-carboxamido-1-(2-clorofenil)metil-1H-benzimidazole (0,5 g, 1,46 mmole) e de cloreto de tionilo (1,06 ml, 14,6 mmole), sob árgon durante 5 horas. Evaporou-se o solvente e cromatografou-se o resíduo sobre sílica gel com clorofórmio, obtendo-se 130 mg de 2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-7-ciano-1H-benzimidazole; p.f. 124-127°C.

(iii) 2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-7-(1H-  
tetrazol-5-il)-1H-benzimidazole

Tratou-se uma mistura de 2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-7-ciano-1H-benzimidazole (0,72 g 2,22 mmole) em xileno (10 ml) com azida de tributilestanho (preparada por agitação de azida de sódio (0,325 g, 5 mmole) dissolvida em água (0,25 ml) num banho de gelo e adição de cloreto de tributilestanho (1,25 g, 3,33 mmole) durante 2 horas, seguida por extracção da azida de tributilestanho resultante em cloreto de metileno que foi seco (sulfato de magnésio) e concentrado obtendo-se o produto na forma de um óleo; processo descrito em K.R. Kricheldorf e E. Leppert, Synthesis, 329 (1976)). Aqueceu-se a mistura ao refluxo durante 8 horas, evaporou-se o xileno e acidificou-se o produto residual com ácido clorídrico etéreo. Ferveu-se o sólido em clorofórmio, arrefeceu-se e filtrou-se, obtendo-se 0,62 g (69%) do sal de hidrocloreto do 2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-7-(1H-tetrazol-5-il)-1H-benzimidazole; p.f. 215-218°C.

Exemplo 6

Ácido 2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-5-  
fenil-1H-benzimidazole-7-carboxílico

(i) 5-bromo-2-n-butil-1-(2-clorofenil)-metil-  
1H-benzimidazole-7-carboxilato de metilo

Arrefeceu-se uma mistura de ácido 5-bromo-2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-benzimidazole-7-carboxílico (preparado no

Exemplo 1) (1,0 g, 2,4 mmole) em metanol (15 ml), em gelo e, depois saturou-se com ácido clorídrico seco. Aqueceu-se a mistura reaccional ao refluxo durante 14 horas e a TLC sobre sílica com clorofórmio/metanol 9:1, com um vestígio de ácido fórmico, deu, para o produto, um  $R_f$  de 0,87; o material de partida tinha um  $R_f$  de 0,65. Evaporou-se o metanol, diluiu-se o resíduo com água gelada e separou-se o sólido, lavou-se com água e secou-se a 92°C, sob vácuo elevado, obtendo-se 0,88 g de 5-bromo-2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-benzimidazole-7-carboxilato de metilo.

(ii) 2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-5-fenil-1H-benzimidazole-7-carboxilato de metilo

Tratou-se uma mistura de 5-bromo-2-n-butil-1-(2-clorofenil)-metil-1H-benzimidazole-7-carboxilato de metilo (600 mg, 1,38 mmole), tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (50 mg), tolueno (3 ml) e solução de carbonato de sódio 2M (1,5 ml) com uma solução de ácido fenilbórico (200 mg, 1,64 mmole) em metanol (0,3 ml). Agitou-se vigorosamente a mistura resultante sob uma atmosfera de argon e aqueceu-se a 80°C durante 18 horas. Diluiu-se a mistura reaccional arrefecida com cloreto de metileno, solução de carbonato de sódio 2M e algumas gotas de solução de hidróxido de amónio. Filtraram-se alguns insolúveis, separou-se a fase orgânica, secou-se (sulfato de magnésio) e concentrou-se, obtendo-se 0,55 g de produto em bruto. A TLC sobre sílica com hexano/acetato de etilo 4:1 deu um  $R_f$  de 0,33 para o produto; o material de partida tinha um  $R_f$  de 0,43. Dissolveu-se o produto em bruto em cloreto de metileno, tratou-se com carvão activado, concentrou-se o filtrado até um pequeno volume e arrefeceu-se. Filtraram-se os cristais esbranquiçados separados obtendo-se 0,41 g (68%) de 2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-5-fenil-1H-benzimidazole-7-carboxilato de metilo; p.f. 103-105°C.

(iii) ácido 2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-5-fenil-1H-benzimidazole-7-carboxílico

Agitou-se uma mistura de 2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-5-fenil-1H-benzimidazole-7-carboxilato de metilo (0,41 g, 0,95 mmole), etanol (10 ml) e solução de hidróxido de sódio a 10% (1 ml) durante 18 horas, à medida que o éster de partida se solubi-

lizava lentamente. Filtrou-se algum sólido e diluiu-se o filtrado com água (20 ml) e acidificou-se, até pH 3,4, com ácido clorídrico diluído. Isolou-se o sólido precipitado (290 mg), secou-se e recristalizou-se a partir de um pequeno volume de tolueno (após tratamento com carvão activado) obtendo-se uma primeira colheita de 165 mg (42%) de ácido 2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-5-fenil-1H-benzimidazole-7-carboxílico; p.f. 236-238°C.

#### Exemplo 7

##### Ácido 2-n-butil-6-cloro-1-(2-clorofenil)metil-1H-benzimidazole-7-carboxílico

###### (i) ácido 2,6-dicloro-3-nitrobenzóico

Usou-se o procedimento descrito em K. Lehmstedt e K. Schraeder, Chem. Berichte 70, 1526 (1937). A partir de 28,23 g (148 mmole) de ácido 2,6-diclorobenzóico, 75 ml de ácido sulfúrico, 6,75 ml de ácido nítrico fumante, em 22,5 ml de ácido sulfúrico, a 70-90°C, obtiveram-se 29,48 g do produto nitrado em bruto. Por cristalização a partir de tolueno obtiveram-se 14,92 g (43%) de ácido 2,6-dicloro-3-nitrobenzóico; p.f. 133-135°C.

###### (ii) ácido 6-cloro-2-[(2-clorofenil)metil]amino-3-nitrobenzóico

Seguiu-se o procedimento do Exemplo 1 (ii) usando 10 g (42,4 mmole) de ácido 2,6-dicloro-3-nitrobenzóico, e quantidades proporcionais dos outros reagentes, em vez do ácido 2,5-dibromo-3-nitrobenzóico, diluição com ácido clorídrico aquoso a 10% e remoção dos cristais por filtração, obtendo-se o composto do título na forma de um sólido cristalino (4,37 g, 30%); p.f. 151-151,5°C.

###### (iii) ácido 2-n-butil-6-cloro-1-(2-clorofenil)metil-1H-benzimidazole-7-carboxílico

Seguiu-se o procedimento do Exemplo 1 (iii-iv) usando ácido 6-cloro-2-[(2-clorofenil)metil]amino-3-nitrobenzóico em vez de ácido 5-bromo-2-[(2-clorofenil)metil]amino-3-nitrobenzóico. O composto do título era um sólido branco; p. f. 248,5-250°C (a partir de metanol).



Exemplo 8

Ácido 2-n-butil-1-(2-cloro-6-fluorofenil)metil-  
1H-benzimidazole-7-carboxílico

Segue-se o procedimento do Exemplo 3 (i, ii-Processo A) usando 2-cloro-6-fluoro-benzilamina em vez de 2-clorobenzilamina, para se obter o composto do título.

Exemplo 9

Ácido 2-[2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-  
1H-benzimidazol-7-il]acético

(i) 2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-7-  
hidroximetil-1H-benzimidazole

Tratou-se uma suspensão de ácido 2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-imidazole-7-carboxílico (Exemplo 3) (9,06 g, 26,4 mmole) em tetra-hidrofurano seco (950 ml) sob uma atmosfera de argon, gota a gota, com uma solução de diborano em tetra-hidrofurano (105,2 ml de diborano 1M). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente de um dia para o outro. Arrefeceu-se a mistura reaccional, tratou-se com um excesso de metanol, continuamente, e evaporaram-se os solventes. Dissolveu-se o residuo em cloreto de metileno, lavou-se bem a solução com água, secou-se e concentrou-se. Cromatografou-se o produto em bruto em 500 g de sílica gel, com um gradiente de metanol em cloreto de metileno, obtendo-se cerca de 5 g de produto. Ferveu-se este em ácido clorídrico a 10% (100 ml) e, depois, arrefeceu-se. Filtraram-se os cristais amarelos, obtendo-se 4,78 g de hidrocloreto de 2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-7-hidroximetil-1H-benzimidazole; p.f. 223-233,5°C.

(ii) 2-n-butil-7-clorometil-1-(2-clorofenil)metil-  
1H-benzimidazole

A uma suspensão de 2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-7-hidroximetil-1H-benzimidazole (1,01 g, 2,76 mmole) em cloreto de metileno (50 ml) adicionou-se cloreto de tionilo (0,61 ml). Agitou-se a solução resultante à temperatura ambiente durante uma hora,

evaporou-se o solvente, triturou-se o resíduo com tolueno e, depois, com éter de petróleo, e isolaram-se os cristais brancos (1,06 g) de 2-n-butil-7-clorometil-1-(2-clorofenil)metil-1H-benzimidazole e lavaram-se bem com éter obtendo-se o composto do título na forma do sal de hidrocloreto; p.f. 180-184°C.

(iii) 2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-7-cianometil-1H-benzimidazole

Tratou-se uma mistura de hidrocloreto de 2-n-butil-7-clorometil-1-(2-clorofenil)metil-1H-benzimidazole (1 g, 2,6 mmoles) em dimetilsulfóxido (10 ml) com cianeto de sódio (153 mg, 3,12 mmoles). O sólido foi lentamente solubilizado e, após agitação durante 3 horas a 25°C, adicionou-se a mistura reaccional a água, adicionou-se alguma solução de hidróxido de amônio e isolou-se o precipitado branco resultante, obtendo-se 0,77 g de produto em bruto; p.f. 122-124°C. Por cristalização a partir de cloreto de metileno/hexano obtiveram-se 0,68 g (84%) de 2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-7-cianometil-1H-benzimidazole; p.f. 124-125°C.

(iv) ácido 2-[2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-benzimidazol-7-il]acético

Aqueceu-se ao refluxo uma solução de 2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-7-cianometil-1H-benzimidazole (0,26 g, 0,77 ml) em solução aquosa de ácido clorídrico a 10%, durante 4 horas, adicionou-se gelo e ajustou-se o pH a 3,5 com solução de carbonato de sódio a 5%. Filtrou-se o sólido precipitado obtendo-se 0,27 g de produto; p.f. 212-215°C. Por cristalização a partir de metanol obtiveram-se 228 mg (83%) de ácido 2-[2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-benzimidazol-7-il]acético; p.f. 216-217°C.

Exemplo 10

Ácido 3-[2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil]-1H-benzimidazol-7-il]-2-(2-tienil)metil-2-propenóico

(i) 2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-benzimidazole-7-carboxaldeído

Aqueceu-se uma suspensão de 2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-

6-hidroximetil-1H-benzimidazole (1 g, 3,04 mmole; preparada no Exemplo 9 (i)), tolueno (500 ml) e dióxido de manganês ativado (4 g) ao refluxo, com uma ratoeira de Dean-Stark para a água, durante 4 horas. Filtrou-se a mistura a quente, concentrou-se e tratou-se o produto em bruto com celite em cloreto de metileno obtendo-se, após concentração, um resíduo que cristalizou. Por recristalização a partir de hexano obtiveram-se 0,65 g (66%) de 2-n-butil-1-((2-clorofenil)metil)-1H-benzimidazole-7-carboxaldeído; p.f. 113,5-115°C.

(ii) 3-[2-n-butil-1-((2-clorofenil)metil)-1H-benzimidazol-7-il]-3-hidroxi-2-(2-tienil)metilpropenoato de metilo

Tratou-se uma solução de n-butil-lítio (0,4 ml de uma solução 2,5M em hexano, 1 mmole) em tetra-hidrofurano seco (5 ml) a -78°C, sob argon, com di-isopropilamina (108 mg, 1,06 mmole). Agitou-se esta mistura durante 10 minutos a -78°C e adicionou-se 3-(2-tienil)propanoato de metilo (156 mg, 0,92 mmole) em tetra-hidrofurano. Após agitação durante mais 30 minutos a -78°C, adicionou-se uma solução de 2-n-butil-1-((2-clorofenil)metil)-1H-benzimidazole-7-carboxaldeído (200 mg, 0,61 mmole) em tetra-hidrofurano (1,5 ml). Agitou-se esta mistura a -78°C durante 15 minutos e extinguiu-se a reacção com solução saturada de cloreto de amónio. Extractou-se o produto com acetato de etilo, lavou-se com água, secou-se e cromatografou-se o produto concentrado, por cromatografia "flash" em sílica gel com 5-10% de metanol em acetato de etilo, obtendo-se 0,17 g (56%) de 3-[2-n-butil-1-((2-clorofenil)metil)-1H-benzimidazol-7-il]-3-hidroxi-2-(2-tienil)metilpropenoato de metilo na forma de um óleo.

(iii) 3-[2-n-butil-1-((2-clorofenil)metil)-1H-benzimidazol-7-il]-2-(2-tienil)metil-2-propenoato de metilo

Agitou-se uma solução de 3-[2-n-butil-1-((2-clorofenil)metil)-1H-benzimidazol-7-il]-3-hidroxi-2-(2-tienil)metilpropenoato de metilo (0,17 g, 0,34 mmole), cloreto de metileno (5 ml), 4-dimetilaminopiridina (15 mg) e anidrido acético (0,32 ml, 3,4 mmole), durante 1 hora, adicionou-se água (20 ml) e agitou-se a mistura durante 15 minutos. Separou-se a fase orgânica, lavou-se com solução de bicarbonato de sódio a 5%, secou-se com sulfato de



magnésio anidro e concentrou-se, obtendo-se 0,18 g do derivado de acetato. Dissolveu-se este intermediário em tolueno (12 ml) e aqueceu-se ao refluxo para remover a água residual. Agitou-se a solução a 60°C à medida que se adicionava 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (155 mg, 1,02 mmole). Agitou-se a solução a 80°C durante 18 horas e, depois, concentrou-se. Cromatografou-se o produto, em bruto, em sílica gel por eluição com 2% de metanol em cloreto de metileno, obtendo-se 0,15 g de produto cristalino. Por cristalização a partir de hexano obteve-se o 3-[2-n-butil-1-[(2-clorofenil)metil]-1H-benzimidazol-7-il]-2-(2-tienil)metil-2-propenoato de metilo; p.f. 129-135°C.

(iv) ácido 3-[2-n-butil-1-[(2-clorofenil)metil]-1H-benzimidazol-7-il]-2-(2-tienil)metil-2-propenóico

Agitou-se uma solução de 0,15 g do éster de metilo precursor em etanol (10 ml) e solução de hidróxido de sódio a 10% (1 ml), de um dia para o outro, a 25°C. Evaporou-se o álcool adicionou-se água (10 ml) e extractou-se a fase aquosa com éter. Acidificou-se a fase aquosa (pH 3,5) e isolou-se o produto como um sólido; p.f. 200-202°C.

Exemplo 11

Ácido 2-n-butil-1-(4-carboxifenil)metil-5-cloro-1H-benzimidazole-7-carboxílico

(i) ácido 2-[(4-carboxifenil)metil]amino-5-cloro-3-nitrobenzóico

Agitou-se uma mistura de ácido 2,5-dicloro-3-nitrobenzóico [K. Lehmsedt e K. Schrader, Berichte, 70, 1526 (1937)] (23,60 g 100 mmole), carbonato de potássio em pó (41,4 g 300 mmole) e ácido 4-(aminometil)benzóico (400 mmole, 60,04 g) em 250 ml de metanol, ao refluxo sob árgon. Após 16 horas ao refluxo, adicionou-se a mistura reaccional a 650 ml de solução de ácido clorídrico a 10% e filtrou-se o sólido formado. Triturou-se o sólido recolhido com acetato de etilo para remover o produto. Concentrou-se a solução de acetato de etilo in vacuo, obtendo-se 20,15 g (57,5%) de um sólido amarelo-alaranjado.

(ii) ácido 2-[(4-carboxifenil)metil-N-valeril]amino-  
5-cloro-3-nitrobenzóico

Seguiu-se o procedimento do Exemplo 1 (iii) usando ácido 2-[(4-carboxifenil)metil]amino-5-cloro-3-nitrobenzóico (6,50 g, 10,54 mmole) em vez de ácido 5-bromo-2-[(2-clorofenil)metil]amino-3-nitrobenzóico, obtendo-se 6,66 g, (82,6%) de ácido 2-[(4-carboxifenil)metil-N-valeril]amino-6-cloro-3-nitrobenzóico.

(iii) ácido 2-n-butil-1-(2-carboxifenil)metil-  
5-cloro-1H-benzimidazol-7-carboxílico

Seguiu-se o procedimento do Exemplo 1 (iv) usando ácido 2-[(4-carboxifenil)metil-N-valeril]amino-5-cloro-3-nitrobenzóico (5,34 g, 13,43 mmole) em vez do ácido 5-bromo-2-[(2-clorofenil)metil-N-valeril]amino-3-nitrobenzóico, obtendo-se 3,19 g (64%) de um produto que foi recristalizado a partir de metanol; p.f. 275-275,5°C.

Exemplo 12

Ácido 2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-  
1H-benzimidazole-5,7-dicarboxílico

O éster de metilo do ácido 5-bromo-2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-benzimidazole-7-carboxílico (preparado no Exemplo 1) foi preparado pela acção de metanol-ácido clorídrico. Colocou-se este éster (517 mg, 1,19 mmole), formato de cálcio (93 mg, 0,71 mmole), trifenilfosfina (93 mg, 0,35 mmole) e cloreto de paládio (11 mg, 0,06 mmole), sob atmosfera de árgon e diluiu-se com 4,0 ml de benzeno e 4,0 ml de dimetilformamida. Substituiu-se a atmosfera de árgon por monóxido de carbono a 344,73 kPa (50 psig). Aqueceu-se o recipiente selado durante 65 horas a 120°C.

Filtrou-se a mistura reaccional e concentrou-se o filtrado in vacuo. Triturou-se o óleo resultante com acetato de etilo, obtendo-se um sólido que foi dissolvido em solução de hidróxido de sódio a 10%. Lavou-se o extracto básico com éter etílico e acidificou-se com solução de ácido clorídrico a 10% obtendo-se 0,31 g de um sólido.

Converteu-se este composto, meio ácido-meio éster, no diácido correspondente por acção de metanol-ácido clorídrico e cromatografia em sílica gel, obtendo-se 90 mg de produto sólido (p.f. 99-101°C). A hidrólise do grupo éster foi realizada com 3,0 ml de etanol contendo 0,3 ml de solução de hidróxido de sódio a 10%. Após a remoção do etanol, acidificou-se a solução básica e formou-se um sólido. Recolheu-se o sólido e secou-se obtendo-se 77 mg do composto do título na forma de um mono-hidrato; p.f. 299-301°C.

Alternativamente, isola-se o sal de sódio do ácido directamente a partir da mistura reaccional, antes da neutralização. Aplica-se a solução reaccional básica em bruto a uma coluna "flash" de fase inversa equilibrada com água. Removem-se por lavagem os inorgânicos da coluna equilibrada com água (três vezes o volume de vazios) e, depois, elui-se o produto com uma mistura 50:50 de acetonitrilo em água. Remove-se o acetonitrilo in vacuo e obtém-se, depois, o sal de sódio desejado após liofilização.

#### Exemplo 13

##### Ácido 2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-5,6-dicloro-1H-benzimidazole-7-carboxílico

##### (i) ácido 3-nitro-2,5,6-triclorobenzóico

Agitou-se o ácido 2,3,6-triclorobenzóico (20,84 g, 92,4 mmole, preparado de acordo com o processo de M.T. Goebel, Patente dos E.U.A. nº.3 391 185, E.I. DuPont, 2 de Julho de 1968) a 40-45°C em 89,1 ml de ácido sulfúrico concentrado. Adicionou-se uma solução contendo 23,2 g de ácido sulfúrico concentrado e 23,2 g de ácido nítrico fumante a uma velocidade tal de modo a manter a temperatura entre 40 e 45°C. Adicionaram-se mais 20 ml de ácido sulfúrico concentrado. Agitou-se a mistura reaccional a 43°C durante 1,5 horas e, depois, adicionou-se a água gelada. Filtraram-se os cristais resultantes e recrystalizaram-se a partir de tolueno-hexano obtendo-se 23,40 g (94%) de produto; p.f. 149-151°C

(ii) ácido 2-[(2-clorofenil)metil]amino-5,6-dicloro-3-nitrobenzóico

A uma solução agitada de ácido 3-nitro-2,5,6-tricloroben-zóico (37,1 mmole, 10,0 g) em 150 ml de tolueno, adicionou-se 2-clorobenzilamina (81,6 mmole, 11,56 g). Aqueceu-se a mistura reaccional ao refluxo, de um dia para o outro, adicionou-se a ácido clorídrico diluído e agitou-se vigorosamente. Filtrou-se o sólido resultante. Dissolveu-se o produto em tolueno e, depois, precipitou-se com éter etílico. Por recristalização do produto a partir de metanol obtiveram-se 3,4 g de ácido 2-[(2-cloro-fenil)metil]amino-5,6-dicloro-3-nitrobenzóico; p.f. 168,5-171°C.

(iii) ácido 2-[(2-clorofenil)metil-N-valeril]amino-5,6-dicloro-3-nitrobenzóico

Seguiu-se o procedimento do Exemplo 1 (iii) usando ácido 2-[(2-clorofenil)metil]amino-5,6-dicloro-3-nitrobenzóico (4,11 g, 10,94 mmole), em vez de ácido 5-bromo-2-[(2-clorofenil)metil]ami-no-3-nitrobenzóico, obtendo-se 3,73 g (84%) de ácido 2-[(2-cloro-fenil)metil-2-N-valeril]amino-5,6-dicloro-3-nitrobenzóico; p.f. 202-203°C.

(iv) ácido 2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-5,6-dicloro-1H-benzimidazole-7-carboxílico

Seguiu-se o procedimento do Exemplo 1 (iv) usando ácido 2-[(2-clorofenil)metil-N-valeril]amino-5,6-dicloro-3-nitrobenzóico (3,66 g, 7,96 mmole), em vez de ácido 5-bromo-2-[(2-clorofenil)-metil-N-valeril]amino-3-nitrobenzóico, obtendo-se o ácido 2-n-bu-til-1-(2-clorofenil)metil-5,6-dicloro-1H-benzimidazole-7-carboxí-líco; p.f. 240-240,5°C.

Exemplo 14

Ácido L-α-amino-N-(2-n-butil-1H-benzimidazole-1-propanoil)-2-(2-tienil)metilpropanóico

(i) ácido 3-(2-n-butil-1H-benzimidazole-1-il)propanóico

Aqueceu-se 2-n-butilbenzimidazole (5,00 g, 2,87 mmole) sob árgon num banho de óleo a 150°C. Ao material fundido adicionou-se

ácido acrílico (3,58 mmole, 2,58 g). Após 2 horas a 150°C, a mistura reaccional tinha solidificado. Arrefeceu-se o sólido e triturou-se com cloreto de metileno (2:1) obtendo-se 3,44 g de um sólido. Diluiu-se o sólido com solução de hidróxido de sódio a 5%, filtrou-se e acidificou-se até pH 3,22. Filtrou-se o sólido resultante e, depois, recristalizou-se a partir de metanol obtendo-se 3,09 g (44%) de ácido 3-(2-n-butil-1H-benzimidazole-1-il)-propanóico; p.f. 177-177,5°C.

(ii) éster de metilo do ácido L- $\alpha$ -amino-N-(2-n-butil-1H-benzimidazol-1-propanoil)-2-(2-tienil)metilpropanóico

Misturou-se ácido 3-(2-n-butil-1H-benzimidazol-1-il)propanóico (500 mg, 2,03 mmole) com N-hidroxissuccinimida (257 mg, 2,28 mmole) e colocou-se sob atmosfera de argon. A esta mistura adicionaram-se 10 ml de cloreto de metileno. A esta mistura adicionou-se di-ciclo-hexilcarbodiimida (460 mg), dissolvida em 7 ml de cloreto de metileno, gota a gota, durante um período de 20 minutos e, depois, agitou-se durante 30 minutos. Adicionou-se hidrocloreto do éster de metilo de tienilalanina (518 mg 2,23 mmole), numa única vez, seguido de imediato de trietilamina (4,06 mmole, 410 mg). Agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente de um dia para o outro, e, depois, filtrou-se. Concentrou-se o filtrado até se obter um semi-sólido e cromatografou-se em sílica gel com 0,5% de metanol em clorofórmio obtendo-se um sólido. Recristalizou-se este produto a partir de cloreto metileno/hexano, obtendo-se 740 mg (88%) de éster de metilo do ácido L- $\alpha$ -amino-N-(2-n-butil-1H-benzimidazol-1-propanoil)-2-(2-tienil)metilpropanóico; p.f. 128-128,5°C  $[\alpha]_D^{25} = -10,35$  (c=1, metanol).

(iii) ácido L- $\alpha$ -amino-N-(2-n-butil-1H-benzimidazole-1-propanoil)-2-(2-tienil)metilpropanóico

Agitou-se o éster de metilo do ácido L- $\alpha$ -amino-N-(2-n-butil-1H-benzimidazole-1-propanoil)-2-(2-tienil)metilpropanóico (480 mg, 1,16 mmole) sob argon, numa mistura de 1,2 ml de solução de hidróxido de sódio a 10% e de 1,2 ml de etanol, à temperatura ambiente de um dia para o outro. Removeu-se o etanol por ebulição e diluiu-se a fase aquosa com 5 ml de água. Lavou-se o extracto com éter etílico e, depois, acidificou-se com ácido clorídrico a 10%

(pH 3,34). Os outros cristais isolados (0,34 g, 73%) eram higroscópicos; p.f. 220-220,5°C  $[\alpha]_D^{25}=+1,80$  (c=1, dimetilformamida).

Exemplo 15

Ácido L- $\alpha$ -amino-N-(2-n-butil-1H-benzimidazole-1-acetoil)-2-(2-tienil)metilpropionóico;

(i) ácido 2-n-butil-1H-benzimidazole-1-acético

Misturou-se o 2-n-butil benzimidazole (3,00 g, 17,22 mmole) com carbonato de potássio em pó (2,62 g, 19 mmole) e diluiu-se com 25 ml de dimetilformamida. A esta mistura adicionou-se bromoacetato de etilo (18,94 mmole). Agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente, de um dia para o outro, e adicionou-se a 150 ml de água. Filtraram-se os cristais resultantes e recristalizaram-se em hexano, obtendo-se 2,26 g (50%) de um sólido; p.f. 70-71°C.

Agitou-se o composto de éster, preparado anteriormente (1,96 g, 7,53 mmole), sob árgon, numa mistura de 50 ml de etanol e de 5 ml de solução de hidróxido de sódio a 10% durante 2 horas. Filtrou-se a mistura reaccional e, depois, concentrou-se o filtrado in vacuo. Dissolveu-se o resíduo em água e ajustou-se o pH a 3,37, com solução de ácido clorídrico a 10%, obtendo-se 1,59 g (91%) de cristais; p.f. 184-184,5°C.

(ii) éster de metilo do ácido L- $\alpha$ -amino-N-(2-n-butil-1H-benzimidazole-1-acetoil)-2-(2-tienil)metilpropionóico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 14 (ii) usando ácido 2-n-butil-1H-benzimidazole-1-acético (0,26 g, 1,12 mmole) em vez do ácido 3-(2-n-butil-1H-benzimidazol-1-il)propanóico obtendo-se 0,17 g (38%) do éster de metilo do ácido L- $\alpha$ -amino-N-(2-n-butil-1H-benzimidazole-1-acetoil)-2-(2-tienil)metilpropionóico; p.f. 125-126,5°C.

(iii) ácido L- $\alpha$ -amino-N-(2-n-butil-1H-benzimidazol-1-acetoil)-2-(2-tienil)metilpropionóico

Agitou-se o composto de éster preparado anteriormente (0,16

g, 0,40 mmole), na forma de uma suspensão em 4,0 ml de etanol contendo 0,4 ml de solução de hidróxido de sódio a 10% sob árgon durante 16 horas. Removeu-se o etanol e agitou-se o sólido em 20 ml de água, filtrou-se e acidificou-se até pH 3,72 com solução de ácido clorídrico a 10%. Recristalizaram-se os cristais resultantes a partir de metanol obtendo-se 0,092 g (60%) de ácido L- $\alpha$ -amino-N-(2-n-butil-1H-benzimidazole-1-acetoil)-2-(2-tienil)metilpropiónico; p.f. 277-279°C,  $[\alpha]_D^{25} = +18,06$  (c=0,49, dimetilformamida).

#### Exemplo 16

##### Ácido L- $\alpha$ -amino-N-[2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-benzimidazole-7-acetoil]-2-(2-tienil)metilpropionóico

- (i) éster de metilo do ácido L- $\alpha$ -amino-N-[2-n-butil-1-(2-cloro-fenil)metil]-1H-benzimidazole-7-acetoil-2-(2-tienil)metilpropiónico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 14 (ii) usando ácido 2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-benzimidazole-7-acético (150 mg, 0,42 mmole, preparado no Exemplo 9) em vez do ácido 3-(2-n-butil-1H-benzimidazol-1-il)propanóico, obtendo-se 0,19 g (86%) do éster de metilo do ácido L- $\alpha$ -amino-N-[2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-benzimidazole-7-acetoil]-2-(2-tienil)metil-propiónico; p.f. 117-118°C.

- (ii) ácido L- $\alpha$ -amino-N-[2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-benzimidazole-7-acetoil]-2-(2-tienil)metilpropiónico

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 15 (iii) usando o éster de metilo do ácido L- $\alpha$ -amino-N-[2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-benzimidazole-7-acetoil]-2-(2-tienil)metilpropiónico (0,19 g, 0,36 mmole) em vez do éster de metilo do ácido L- $\alpha$ -amino-N-(2-n-butil-1H-benzimidazole-1-acetoil)-2-(2-tienil)metilpropiónico, obtendo-se 0,11 g (58%) do ácido L- $\alpha$ -amino-N-[2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-benzimidazole-7-acetoil]-2-(2-tienil)metilpropiónico; p.f. 202-204°C (a partir de metanol,  $[\alpha]_D^{25} = +15,0^0$  (c=1, dimetilformamida).

Exemplo 17

Ácido L- $\alpha$ -amino-N-[2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-benzimidazole-7-etil]-2-(2-tienil)metilpropiónico

Reduziu-se o ácido 2-[2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-benzimidazol-7-il]acético (1,10 g, mmole, preparado no Exemplo 9), com diborano em tetra-hidrofurano, seguindo o procedimento do Exemplo 9 (i) obtendo-se 1,09 g de um sólido, que foi recristalizado em cloreto de metileno/hexano obtendo-se 0,84 g de 2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-7-hidroxietil-1H-benzimidazole; p.f. 130,5-132°C.

Tratou-se este álcool (0,546 g, 1,59 mmole) seguindo o procedimento do Exemplo 9 (ii) obtendo-se 540 mg de 2-n-butil-7-cloroetil-1-(2-clorofenil)metil-1H-benzimidazole na forma de um óleo.

A uma solução de hidrocloreto de éster de metilo da (2-tienil)alanina em dimetilformamida seca, adicionou-se trietilamina e, depois, uma solução de 2-n-butil-7-cloroetil-1-(2-clorofenil)metil-1H-benzimidazole em dimetilformamida. Aqueceu-se a mistura num banho de vapor durante 3 horas sob árgon, adicionou-se a água e extraíu-se com acetato de etilo. Submeteu-se o produto, lavado com água, seco e concentrado, a cromatografia "flash" em sílica gel obtendo-se o ácido L- $\alpha$ -amino-N-[2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-benzimidazole-7-etil]-2-(2-tienil)metilpropiónico .

Submeteu-se o éster (220 mg, 0,43 mmole) a hidrólise ácida (4,0 ml de solução aquosa de ácido clorídrico 6N, 25°C) obtendo-se 94 mg (44%) do composto do título; p.f. 178-179°C,  $[\alpha]_D^{25} = -4,80^\circ$  (c=0,5 dimetilformamida)

Exemplo 18.

Ácido 1-(2-clorofenil)metil-2-heptafluoropropil-  
1H-benzimidazole-7-carboxílico

Aqueceu-se ao refluxo o ácido 3-amino-2-[(2-clorofenil)metil]aminobenzóico (1,00 g, 3,69 mmole, preparado no Exemplo 3, (i) e (ii), Processo B), sob árgon, com 7,96 mmole de anidrido heptafluorobutírico, durante 16 horas. À mistura reaccional adicionaram-se 6,6 ml de cloreto de heptafluorobutirilo e 4,0 ml de ácido clorídrico concentrado. Aqueceu-se esta mistura durante 2 horas a 102°C. Separou-se a fase orgânica e concentrou-se até se obter um óleo. Dissolveu-se o resíduo em éter etílico, filtrou-se e deixou-se em repouso. Formaram-se cristais que foram recristalizados em hexano quente, obtendo-se 0,55 g (33,6%) do composto do título; p.f. 213-213,5°C.

Exemplo 19

Ácido 2-n-butil-5-cloro-1-(2-clorofenil)metil-  
1H-benzimidazole-7-carboxílico

Preparou-se o ácido 2-n-butil-5-cloro-3-nitrobenzóico de acordo com o processo de R.K. Bentley e F.G. Hollinian, J. Chem. Soc., (c), 2447 (1970); p.f. 218,5-220°C.

Aqueceu-se ao refluxo o ácido 2-bromo-5-cloro-3-nitrobenzóico (2,30 g, 10 mmole) com 2-clorobenzilamina (20 mmole, 2,82 g), de um dia para o outro. Depois, adicionou-se a mistura reaccional a uma solução aquosa de ácido clorídrico a 10% e recolheu-se o sólido resultante. Por cristalização a partir de metanol aquoso obtiveram-se 1,81 g (53%) de ácido 5-cloro-[(2-clorofenil)metil]amino-3-nitrobenzóico; p.f. 159,5-161°C.

Seguiu-se o procedimento do Exemplo 1 (iii e iv) usando o ácido 5-cloro-2-[(2-clorofenil)metil]amino-3-nitrobenzóico (1,50 g, 4,40 mmole) em vez do ácido 5-bromo-2-[(2-clorofenil)metil]amino-3-nitrobenzóico, obtendo-se 1,48 g (89,3%) do composto

do título, que foi recristalizado em metanol; p.f. 261-262°C.

#### Exemplo 20

##### Ácido 2-n-butil-1-(4-carboxifenil)-5-cloro- 1H-benzimidazole-7-carboxílico

###### (i) ácido 5-cloro-2-(4-carboxifenil)amino-3-nitrobenzóico

Aqueceu-se uma mistura de ácido 2,5-dicloro-3-nitrobenzóico (1,0 g, 4,23 mmole), 4-aminobenzoato de metilo (3,22 g, 21,3 mmole) e 50 mg de cobre em pó, sob árgon, num banho de óleo a 140°C durante 30 minutos. Depois, "sonicou-se" a mistura reaccional com solução aquosa de ácido clorídrico a 10% e recolheram-se os cristais resultantes. Agitou-se o sólido com solução aquosa de hidróxido de sódio a 10% durante 15 minutos e, depois, acidificou-se com ácido clorídrico concentrado, obtendo-se 0,79 g (53,3%) do composto do título; p.f. 264-266°C.

###### (ii) ácido 2-n-butil-1-(4-carbometoxifenil)amino-3-nitrobenzóico

Seguiu-se o procedimento do Exemplo 1 (iii-iv) usando ácido 5-cloro-2-(4-carbometoxifenil)amino-3-nitrobenzóico em vez do ácido 5-bromo-2-[(2-clorofenil)metil]amino-3-nitrobenzóico, obtendo-se o composto do título; p.f. 308-309°C (d).

#### Exemplo 21

##### Ácido 1-(4-carboxifenil)metil-6-cloro-1H- benzimidazole-7-carboxílico

Aqueceu-se ao refluxo uma solução de ácido 3-amino-2-[(4-carboxifenil)metil]amino-6-clorobenzóico (80 mg, 0,24 mmole, preparado como no Exemplo 2 (i-ii)) em 0,5 ml de ácido fórmico a 98%, sob árgon, durante 2,5 horas. Diluiu-se a mistura reaccional com água e recolheu-se o sólido resultante, obtendo-se 80 mg (100%) do composto do título; p.f. 291-292°C.

Exemplo 22

Ácido 2-n-butil-1-(4-carboxifenil)etil-5-cloro-  
1H-benzimidazole-7-carboxílico

(i) ácido 5-cloro-2-[(4-carboxifenil)etil]amino-3-nitrobenzóico

Aqueceu-se ao refluxo uma mistura de ácido 2,5-dicloro-3-nitrobenzóico (23,6 g, 100 mmole), carbonato de potássio em pó (41,1 g, 300 mmole) e ácido 4-(aminoetil)benzóico (60,04 g, 400 mmole) em 250 ml de metanol, sob árgon, durante 18 horas. Adicionou-se a mistura reaccional a 650 ml de solução aquosa de ácido clorídrico a 10%. Recolheu-se o sólido e triturou-se com acetato de etilo. Decantou-se o extracto de acetato de etilo, secou-se com sulfato de magnésio e concentrou-se in vacuo obtendo-se 20,15 g (57,5%) do composto do título; p.f. 255-257°C.

(ii) ácido 2-n-butil-1-(4-carboxifenil)etil-5-cloro-  
1H-benzimidazole-7-carboxílico

Seguiu-se o procedimento do Exemplo 2 (ii-iv) usando ácido 5-cloro-2-[(4-carboxifenil)etil]amino-3-nitrobenzóico em vez do ácido 3-[(2-clorofenil)metil]amino-4-nitrobenzóico, obtendo-se o composto do título; p.f. 312-315°C.

Exemplo 23

Ácido 2-n-butil-1-(4-carboxifenil)metil-5-cloro-  
4-metil-1H-benzimidazole-7-carboxílico

Seguiu-se o procedimento do Exemplo com excepção de se ter usado etanol em vez de metanol e adicionou-se cobre em pó à mistura reaccional que se descreve no Exemplo obtendo-se o composto do título; p.f. 293-294°C.

Exemplo 24

Os compostos seguintes foram preparados de acordo com os procedimentos que aqui anteriormente se descreveram:

ácido 2-n-butil-1-(3-cloro-4-carboxifenil)metil-5-cloro-1H-benzimidazole-7-carboxílico;

ácido 2-n-butil-1-(2,3-dicloro-4-carboxifenil)metil-6-cloro-1H-benzimidazole-7-carboxílico;

éster de etilo do ácido 2-n-butil-1-(2-cloro-4-carboxifenil)metil-6-cloro-1H-benzimidazole-7-carboxílico;

ácido 2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-4,5-dicloro-1H-benzimidazole-7-carboxílico;

éster de etilo do ácido 2-n-butil-1-(4-carboxifenil)metil-5-bromo-1H-benzimidazole-7-carboxílico;

ácido 2-(1-butenil)-1-(4-carboxifenil)metil-6-cloro-1H-benzimidazole-7-carboxílico;

ácido 2-n-butil-1-(3-trifluorometil-4-carboxifenil)metil-5-cloro-1H-benzimidazole-7-carboxílico;

ácido 2-n-propil-1-(3-cloro-4-carboxifenil)metil-5-cloro-1H-benzimidazole-7-carboxílico; e

ácido 2-n-hexil-1-(2-cloro-4-carboxifenil)metil-5-cloro-1H-benzimidazole-7-carboxílico.

#### Exemplo 25

Prepara-se uma dosagem oral para administração dos compostos de Fórmula (I), oralmente activos, por peneiração, mistura e enchimento, em cápsulas de gelatina dura, dos ingredientes, por exemplo, nas proporções que a seguir se indicam.

#### Ingredientes

#### Quantidades

|                                                                               |        |
|-------------------------------------------------------------------------------|--------|
| ácido 2-n-butil-6-cloro-1-(2-clorofenil)-metil-1H-benzimidazole-7-carboxílico | 100 mg |
| estearato de magnésio                                                         | 10 mg  |
| lactose                                                                       | 100 mg |

#### Exemplo 26

Misturam-se e granulam-se a sacarose, o sulfato de cálcio di-hidratado e os compostos de Fórmula (I), oralmente activos,

com uma solução de gelatina a 10%. Peneiram-se os grânulos húmidos, secam-se, misturam-se com o amido, com o talco e com o ácido esteárico, peneiram-se e prensam-se na forma de um comprimido.

Ingredientes

Quantidades

|                                                                              |        |
|------------------------------------------------------------------------------|--------|
| ácido 5-bromo-2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-benzimidazole-7-carboxílico | 75 mg  |
| sulfato de cálcio di-hidratado                                               | 100 mg |
| sacarose                                                                     | 15 mg  |
| amido                                                                        | 8 mg   |
| talco                                                                        | 4 mg   |
| ácido esteárico                                                              | 2 mg   |

Exemplo 27

Dispersam-se 50 mg de 2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-7-(1H-tetrazol-5-il)-1H-benzimidazole em 25 ml de uma solução salina normal, para preparar uma composição injectável.

Exemplo 28

Prepara-se uma solução oftálmica tópica para administração dos compostos de Fórmula (I) por mistura sob condições assépticas dos ingredientes, por exemplo, nas proporções que a seguir se indicam.

Ingredientes

Quantidades

(mg/ml)

|                                                                          |                |
|--------------------------------------------------------------------------|----------------|
| ácido 2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-benzimidazole-5,7-dicarboxílico | 1,0            |
| fosfato de sódio dibásico                                                | 10,4           |
| fosfato de sódio monobásico                                              | 2,4            |
| clorobutanol                                                             | 5,0            |
| hidroxipropanolmetilcelulose                                             | 5,0            |
| água esterilizada                                                        | q.s. ad 1,0 ml |
| hidróxido de sódio 1,0N                                                  | q.s. ad pH 7,4 |

72 457  
14494-1

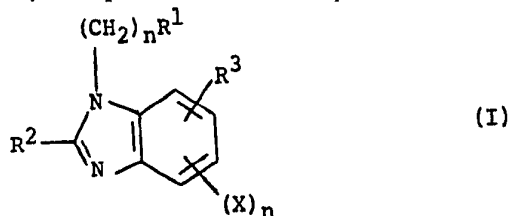


-53-

Deve entender-se que o invento não está limitado às concretizações aqui anteriormente ilustradas e que se reserva o direito às concretizações ilustradas e a todas as modificações abrangidas pelo âmbito das reivindicações que a seguir se apresentam.

REIVINDICAÇÕES

1. Processo de preparação de um composto de Fórmula (I):



na qual:

$R^1$  é  $-C(O)NH-CH(Y)-(CH_2)_n$ -arilo,  $-C(O)NH-CH(Y)-(CH_2)_n$ -heteroarilo, ou fenilo não substituído ou substituído por um a três substituintes seleccionados de entre Cl, Br, F, I, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$ , OH, CN,  $NO_2$ ,  $CO_2R^4$ , tetrazol-5-ilo,  $CONR^4R^4$ ,  $SO_3H$ ,  $C_mF_{2m+1}$ , S-alquilo  $C_{1-6}$  ou  $SO_2$ -alquilo  $C_{1-6}$ ;

$R^2$  é hidrogénio, alquilo  $C_{2-10}$ , alcenilo  $C_{3-10}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ ,  $C_mF_{2m+1}$  ou  $(CH_2)_{0-8}$ -fenilo, não substituído ou substituído por um a três substituintes seleccionados de entre alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$ , Cl, Br, F, I, OH,  $NO_2$ ,  $C_mF_{2m+1}$ ,  $CO_2R^4$  ou  $NR^4R^4$ ;

$R^3$  é  $-(CH_2)_n$ -Y,  $-CH=CY-(CH_2)_n$ -arilo,  $-CH=CY-(CH_2)_n$ -heteroarilo,  $-(CH_2)_n$ - $C(O)-NH-CH(Y)-(CH_2)_n$ -arilo,  $-(CH_2)_n$ - $C(O)-NH-CH(Y)-(CH_2)_n$ -heteroarilo,  $-(CH_2)_m$ - $NH-CH(Y)-(CH_2)_n$ -arilo ou  $-(CH_2)_m$ - $NH-CH(Y)-(CH_2)_n$ -heteroarilo, quando  $R^1$  é um grupo fenilo opcionalmente substituído; ou H quando  $R^1$  é  $-C(O)NH-CH(Y)-(CH_2)_n$ -arilo, ou  $-C(O)NH-CH(Y)-(CH_2)_n$ -heteroarilo;

Y é  $CO_2R^4$ , ou tetrazol-5-ilo;

X é Cl, Br, F, I,  $C_mF_{2m+1}$ , alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$ , OH, O-fenilo,  $CO_2R^4$ , tetrazol-5-ilo, CN ou  $(CH_2)_{0-4}$ -fenilo não substituído ou substituído por Cl, Br, F, I, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$ , OH,  $C_mF_{2m+1}$ , CN,  $CO_2R^4$ ,  $NO_2$ ,  $NR^4R^4$ ;

arilo é fenilo, bifenilo ou naftilo, no qual cada grupo arilo está não substituído ou substituído por alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$ , Cl, Br, F, I, OH,  $NO_2$ ,  $CF_3$ ,  $CO_2R^4$  ou  $NR^4R^4$ ;

heteroarilo é 2- ou 3-tienilo, 2- ou 3-furanilo, 2-, 3- ou 4-piridilo, pirimidilo, imidazolilo, tiazolilo, triazolilo ou tetrazolilo, no qual cada grupo heteroarilo é não substituído ou substituído por alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$ , Cl, Br, F, I, OH,  $NO_2$ ,  $CF_3$ ,  $CO_2R^4$  ou  $NR^4R^4$ ;

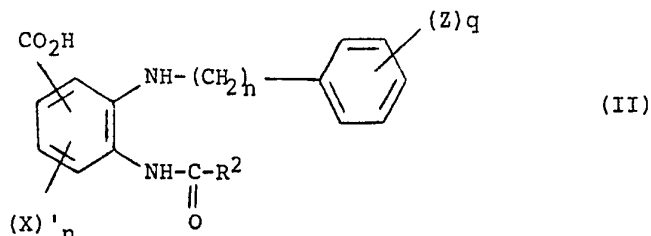
cada m é, independentemente do outro, 1-3;

cada n é, independentemente do outro, 0-2; e

cada  $R^4$  é, independentemente do outro, H ou alquilo  $C_{1-6}$ , ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável, caracterizado por compreender:

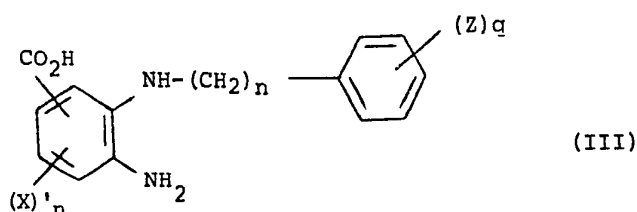
a) a ciclização de um composto de fórmula

(II):



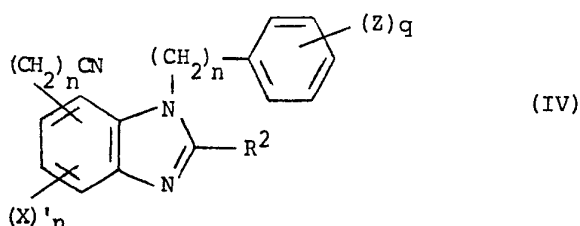
na qual  $R^2$  e  $n$  são definidos como anteriormente,  $Z$  é Cl, Br, F, I, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$ , CN,  $CO_2$ -alquilo  $C_{1-6}$ , S-alquilo- $C_{1-6}$ ,  $SO_2$ -alquilo  $C_{1-6}$  ou  $C_mF_{2m+1}$ , onde  $m$  é 1-3,  $q$  é 0-3 e  $X'$  é definido como anteriormente para  $X$ , com excepção de  $X'$  não ser OH,  $CO_2H$ , tetrazol-5-ilo,  $(CH_2)_{1-4}$  fenilo, substituído por OH ou por  $CO_2H$ , ou fenilo não substituído ou substituído por Cl, Br, I, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$ , CN,  $CO_2$ -alquilo  $C_{1-6}$ ,  $NO_2$ ,  $NR^4R^4$  ou  $C_mF_{2m+1}$ , onde  $R^4$  e  $m$  são definidos como anteriormente, na presença de um ácido; ou

b) a ciclização de um composto de fórmula (III):



na qual  $n$  é definido como anteriormente, e  $Z$ ,  $q$  e  $X'$  são definidos com anteriormente para a fórmula (II), com um anidrido,  $(R^2CO)_2O$ ; ou

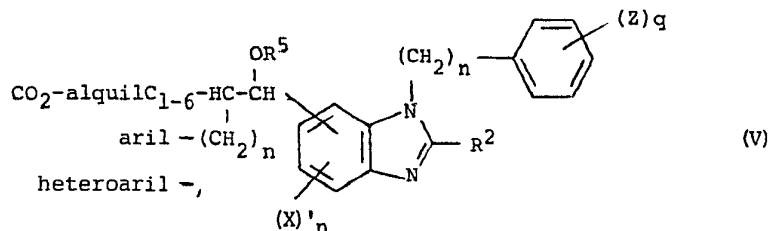
c) a reacção de um composto de fórmula (IV):



na qual  $R^2$  e  $n$  são definidos como anteriormente, e  $Z$ ,  $q$  e  $X'$  são definidos com anteriormente para a fórmula (II), com ácido aquo-

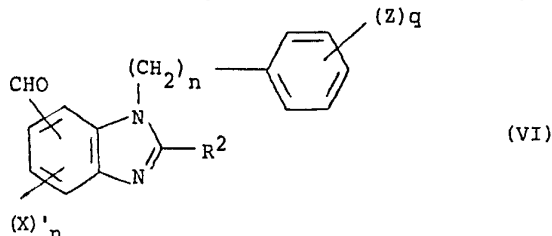
so; ou

d) a reacção de um composto de fórmula (V):

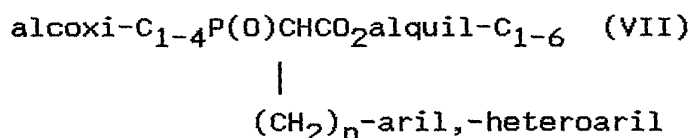


na qual  $R^2$ ,  $n$ , arilo e heteroarilo são definidos como anteriormente,  $Z$ ,  $q$  e  $X'$  são definidos com anteriormente para a fórmula (II) e  $R^5$  é  $\text{COCH}_3$  ou  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ , com uma base; ou

e) a reacção de um composto de fórmula (VI):

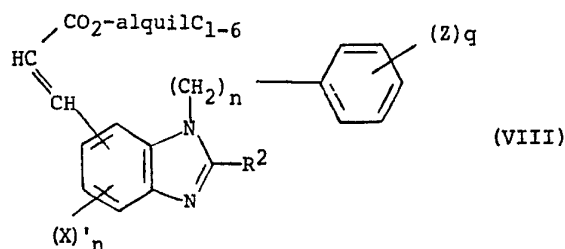


na qual  $R^2$  e  $n$  são definidos como anteriormente e  $Z$ ,  $q$  e  $X'$  são definidos com anteriormente para a fórmula (II), com um composto de fórmula (VII):



na qual  $n$ , arilo e heteroarilo são definidos como anteriormente, na presença de uma base; ou

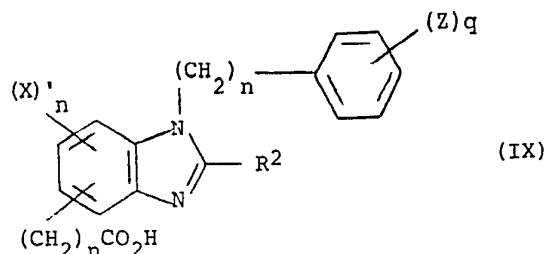
f) a redução de um composto de fórmula (VIII):



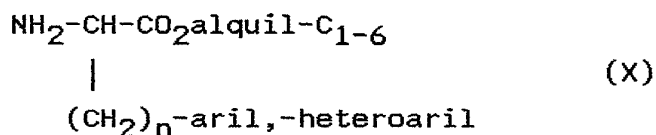
na qual  $R^2$  e  $n$  são definidos como anteriormente, e  $Z$ ,  $q$  e  $X'$  são definidos com anteriormente para a fórmula (II), com hidrogénio,

na presença de um catalisador; ou

g) a reacção de um composto de fórmula (IX):

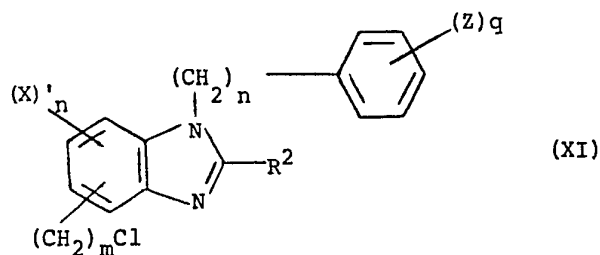


na qual  $R^2$  e  $n$  são definidos como anteriormente, e  $Z$ ,  $q$  e  $X'$  são definidos como anteriormente para a fórmula (II), com um composto com a fórmula (X):



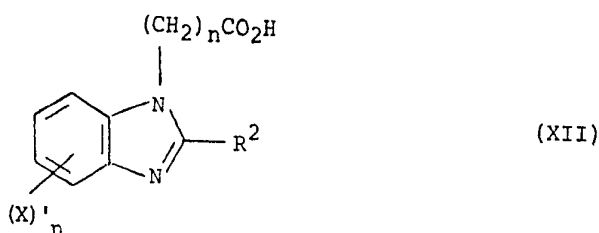
na qual  $n$ , arilo e heteroarilo são definidos como anteriormente, na presença de um reagente formador de amida; ou

h) a reacção de um composto de fórmula (XI):



na qual  $R^2$ ,  $m$  e  $n$  são definidos como anteriormente, e  $Z$ ,  $q$  e  $X'$  são definidos como anteriormente para a fórmula (II), com um composto de fórmula (X), definida como anteriormente, na presença de uma base; ou

i) a reacção de um composto de fórmula (XII):



na qual  $R^2$  e  $n$  são definidos como anteriormente, e  $X'$  é definido como anteriormente para a fórmula (II), com um composto de fórmula (X), definida como anteriormente, na presença de um reagente formador de amida; ou

j) para compostos de fórmula (I) na qual  $R^2$  é hidrogénio, a ciclização de um composto de fórmula (III), definida como anteriormente, com ácido fórmico;

e, depois, quando necessário:

(i) a esterificação de um composto de fórmula (IX) definida como anteriormente, com um álcool na presença de um ácido mineral; ou

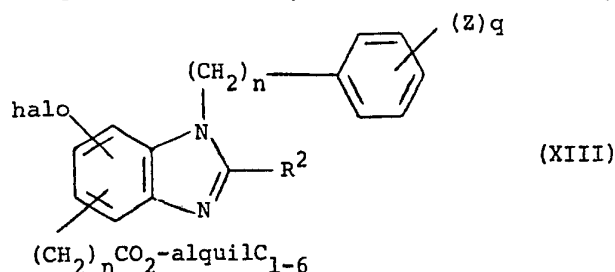
(ii) para compostos de fórmula (I), na qual Y ou X são carboxilo, a hidrólise dos compostos de fórmula (I) onde Y ou X são  $CO_2$ -alquilo  $C_{1-6}$ , com uma base aquosa; ou

(iii) para compostos de fórmula (I), na qual Y ou X são tetrazol-5-ilo, a reacção dos compostos de fórmula (I) onde Y ou X são CN com azida; ou

(iv) para compostos de fórmula (I), na qual o substituinte no  $1-(CH_2)_n$ -fenilo é  $CONR^4R^4$ , onde  $R^4$  é H ou alquilo  $C_{1-6}$ , o tratamento dos compostos de fórmula (I), na qual o substituinte no  $1-(CH_2)_n$ -fenilo é  $CO_2H$ , com um agente halogenante, seguido da reacção com uma amina apropriadamente substituída; ou

(v) para compostos de fórmula (I), substituídos por um hidroxilo, a desprotecção dos compostos de fórmula (I) correspondentes substituídos por um alcóxilo  $C_{1-6}$ , com tribrometo de boro ou com ácido bromídrico, ou

(vi) a reacção de um composto de fórmula (XIII):



na qual  $R^2$  e  $n$  são definidos como anteriormente, e  $Z$  e  $q$  são definidos como anteriormente para a fórmula (II), com ácido fenilborónico que está não substituído ou substituído por Cl, Br, I, alquilo  $C_{1-6}$ , alcóxilo  $C_{1-6}$ , CN,  $CO_2$ -alquilo  $C_{1-6}$ ,  $NO_2$ ,  $NR^4R^4$

ou  $C_mF_{2m+1}$ , onde  $R^4$  e  $m$  são definidos como anteriormente, na presença de um ligando fosfina e de uma base; ou

(vii) a reacção de um composto de fórmula (XIII) definida como anteriormente, com monóxido de carbono, na presença de um ligando fosfina e de um reagente de paládio; e, depois, opcionalmente, a formação de um sal farmacêuticamente aceitável.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto no qual:

$R^1$  é  $-C(O)NH-CH(Y)-(CH_2)_n-2$ -tienilo ou fenilo, não substituído ou substituído por um a três substituintes seleccionados de entre cloro, fluoro, nitro, metilo, ciano, carbamoilo, trifluorometilo, carboxilo, carbo-alcoxilo  $C_{1-2}$ , tetrazol-5-ilo, metoxilo ou hidroxilo;

$R^2$  é hidrogénio, alquilo  $C_{2-8}$ , ou  $C_mF_{2m+1}$ ;

$R^3$  é  $-(CH_2)_n-Y$ ,  $-CH=CY-(CH_2)_n-2$ -tienilo,  $-(CH_2)_n-C(O)-NH-CH(Y)-(CH_2)_n-2$ -tienilo, ou  $-(CH_2)_m-NH-CH(Y)-(CH_2)_n-2$ -tienilo, quando  $R^1$  é um grupo fenilo opcionalmente substituído; ou H quando  $R^1$  é  $-C(O)NH-CH(Y)-(CH_2)_n-2$ -tienilo; e

X está ausente ou presente como  $CO_2H$ , tetrazol-5-ilo, Cl, Br, F,  $CF_3$ ,  $CH_3$  ou  $(CH_2)_{0-2}$ -fenilo, uma ou duas vezes, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

3. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar ácido 2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-benzimidazole-7-carboxílico ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

4. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar ácido 2-n-butil-1-(4-carboxifenil)metil-5-cloro-1H-benzimidazole-7-carboxílico ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

5. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar:

ácido 5-bromo-2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-benzimidazole-7-carboxílico;



ácido 2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-benzimidazole-6-carboxílico;

ácido 2-n-butil-5-fenil-1-(2-clorofenil)metil-1H-benzimidazole-7-carboxílico;

2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-7-(1H-tetrazol-5-il)-1H-benzimidazole;

ácido 2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-benzimidazole-5,7-dicarboxílico;

ácido 3-[2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-benzimidazole-7-il]-2-(2-tienil)metil-2-propenónico;

ácido 2-n-butil-5,6-dicloro-1-(2-clorofenil)metil-1H-benzimidazole-7-carboxílico;

ácido 2-[2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-benzimidazol-7-il]-acético;

ácido L- $\alpha$ -amino-N-[2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-benzimidazole-7-etil]-2-(2-tienil)metilpropiónico;

ácido 1-(2-clorofenil)metil-2-heptafluoropropil-1H-benzimidazole-6-carboxílico;

ácido L- $\alpha$ -amino-N-(2-n-butil-1H-benzimidazole-1-propanoil)-2-(2-tienil)metilpropanónico;

ácido L- $\alpha$ -amino-N-(2-n-butil-1H-benzimidazole-1-acetoil)-2-(2-tienil)metilpropiónico;

ácido L- $\alpha$ -N-[2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-benzimidazole-7-acetoil]-2-(2-tienil)metilpropiónico;

L- $\alpha$ -amino-N-(2-n-butil-1H-benzimidazole-1-propanoil)-2-(2-tienil)metilpropanoato de metilo;

ácido 2-n-butil-6-cloro-1-(2-clorofenil)metil-1H-benzimidazole-7-carboxílico;

ácido 2-n-butil-1-(4-carboxifenil)-5-cloro-1H-benzimidazole-7-carboxílico;

ácido 1-(4-carboxifenil)metil-6-cloro-1H-benzimidazole-7-carboxílico;

ácido 2-n-butil-1-(4-carboxifenil)etil-5-cloro-1H-benzimidazole-7-carboxílico;

ácido 2-n-butil-1-(4-carboxifenil)metil-5-cloro-4-metil-1H-benzimidazole-7-carboxílico; ou

ácido 2-n-butil-5-cloro-1-(2-clorofenil)metil-1H-benzimidazole-7-carboxílico; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

6. Processo de preparação do ácido 2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-benzimidazole-7-carboxílico, caracterizado por compreender a ciclização do ácido 2-[(2-clorofenil)metil]-amino-3-(valeril)aminobenzóico ou do ácido 3-amino-2-[(2-cloro-fenil)metil-N-valeril]aminobenzóico com uma mistura de ácido acético e ácido clorídrico.

7. Processo de preparação do ácido 2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-benzimidazole-7-carboxílico caracterizado por compreender a ciclização do ácido 3-amino-2-[(4-carboxifenil)metil-N-valeril]amino-5-clorobenzóico com uma mistura de ácido acético e ácido clorídrico.

8. Processo de preparação de uma composição farmacêutica caracterizado por compreender a associação de um composto de fórmula (I), ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável, preparado de acordo com a reivindicação 1, e de um transportador farmaceuticamente aceitável.

Lisboa,

12. ABR. 1991

Por SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

-O AGENTE OFICIAL-

