

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 96 399

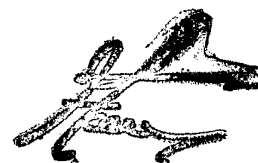
REQUERENTE: SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION, norte americana, com sede em One Franklin Plaza, Philadelphia, Pennsylvania 19101, Estados Unidos da América

EPÍGRAFE: "Processo de preparação de derivados de imidazol e de composições farmacêuticas que os contêm"

INVENTORES: Joseph Alan Finkelstein, Judith Hempel, Richard McCulloch Keenan, James Samanen 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 29 de Dezembro de 1989 sob o n.º 07/459 051



PATENTE Nº 96 399

"Processo de preparação de derivados
de imidazol e de composições farma-
cêuticas que os contêm"

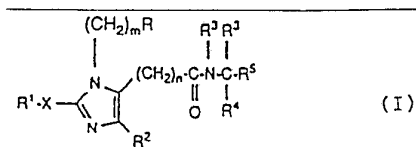
para que

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION,

pretende obter privilégio de
invenção em Portugal.

R E S U M O

O presente invento refere-se ao processo de preparação de
antagonistas do receptor da angiotensina II, com a fórmula:



na qual

R é adamantilo ou naftilo, bifenilo ou fenilo, sendo cada
grupo arilo não substituído ou substituído por um a três substi-
tuintes seleccionados entre halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, OH,
CN, CO₂R³, tetrazol-5-ilo, SO₃H, SO₂NHR³, NO₂, W, S-alquilo C₁₋₆,
SO₂alquilo C₁₋₆, NHSO₂R³, PO(OR³)₂, CONR³R³, NR³R³, NR³COH,
NR³COalquilo C₁₋₆, NR³CON(R³)₂, NR³COW ou SO₂W:

R¹ é alquilo C₂₋₁₀, alcenilo C₃₋₁₀, (CH₂)₀₋₈ciclo-alquilo-
C₃₋₆ ou (CH₂)₀₋₈-fenilo não substituídos ou substituídos por um a
três substituintes seleccionados entre alquilo C₁₋₆, alcoxi-
C₁₋₆, halo, OH, NO₂, NR³R³, W, CO₂R³, CN, CONR³R³, NR³COH,
tetrazol-5-ilo, NR³COalquilo C₁₋₆, NR³COW, S-alquilo C₁₋₆, SO₂W

ou SO_2 alquilo C_{1-6} ;

X é uma ligação simples, S, NR^3 ou O;

m é 0-4;

R^2 é H, alquilo C_{1-6} , halo, W, CHO, CH_2OH , CO_2R^3 , CONR^3R^3 ,

NO_2 , CN, NR^3R^3 ou fenilo;

cada R^3 é, independentemente, H ou alquilo C_{1-6} ;

R^4 é H, alquilo C_{1-8} , tienil-Y-, furil-Y-, pirazolil-Y-, imidazolil-Y-, tiazolil-Y-, piridil-Y-, tetrazolil-Y-, pirrolil-Y-, triazolil-Y-, oxazolil-Y-, isoxazolil-Y- ou fenil-Y-, sendo cada grupo arilo ou heteroarilo não substituído ou substituído por alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo, NR^3R^3 , CO_2R^3 , OH, NO_2 , SO_2NHR^3 , SO_3H , CONR^3R^3 , W, SO_2W , S-alquilo C_{1-6} , SO_2 alquilo C_{1-6} , $\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{H}$, $\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{W}$ ou $\text{NR}^3\text{C}(\text{O})$ alquilo C_{1-6} ;

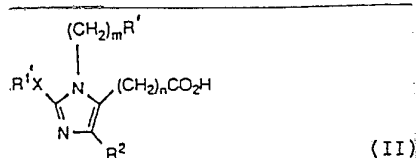
R^5 é CO_2R^3 , CONR^3R^3 ou tetrazol-5-ilo;

W é $\text{C}_q\text{F}_{2q+1}$, onde q é 1-4;

Y é uma ligação simples ou alquilo C_{1-6} , o qual é linear ou ramificado; e

n é 0-5; ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável.

O processo compreende:
fazer reagir um composto de fórmula (II):



com um composto de fórmula (III):



na presença de um reagente formador de amida; e, em seguida,



quando apropriado:

- desproteger compostos de fórmula (I);
- hidrolisar compostos de fórmula (I);
- tratar compostos de fórmula (I) com um agente de halogenação e em seguida reagir com uma amina apropriadamente substituída;
- fazer reagir compostos de fórmula (I) com azida;
- tratar compostos de fórmula (I) com cloreto de oxalilo/dimetilformamida, seguindo-se reacção com azida e em seguida, opcionalmente a formação de um sal farmacêuticamente aceitável.

O invento refere-se ainda ao processo de preparação de composições farmacêuticas contendo aqueles compostos.

Estes compostos são úteis na regulação da hipertensão e no tratamento de insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal, e glaucoma.

MEMÓRIA DESCRITIVA

A presente invenção relaciona-se com novos compostos 5-(alquil)carboxamida-imidazóis substituídos os quais são antagonistas do receptor da angiotensina II e são úteis na regulação da hipertensão induzida ou exacerbada por angiotensina II e no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal e glaucoma. Esta invenção também se relaciona com composições farmacêuticas contendo 5-(alquil)carboxamida-imidazóis substituídos e métodos para usar estes compostos como antagonistas de angiotensina, como agentes anti-hipertensão e como agentes para tratamento da insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal, e glaucoma.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A classe da hormona peptídica vasopressora conhecida como angiotensina é responsável por uma acção vasopressora que está implicada na etiologia de hipertensão no Homem. A actividade inapropriada dos sistemas renina-angiotensina parece ser um elemento chave na hipertensão essencial, insuficiência cardíaca congestiva e em algumas formas de doenças renais. Além de uma acção directa nas artérias e arteríolas, a angiotensina II (AII), sendo um dos mais potentes vasoconstritores conhecidos, estimula a libertação de aldosterona pelo cortéx ad-renal. Portanto, o sistema renina-angiotensina, por virtude da sua participação no controlo do processamento renal do sódio, tem um papel importante na homeostase cardiovascular.

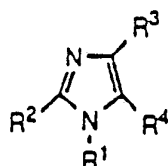
A interrupção do sistema renina-angiotensina com inibidores da enzima de conversão, tais como captopril, tem provado ser clinicamente útil no tratamento de hipertensão e insuficiência cardíaca congestiva (Abrams, W.B., et al., (1984), Federation Proc., 43, 1314). A abordagem mais directa em relação à inibição do sistema renina-angiotensina bloquearia a acção da AII no receptor. Evidência irrefutável sugere que a AII também contribui para a vasoconstrição renal e retenção do sódio que é característica de uma quantidade de perturbações tais como insu-

ficiência cardíaca, cirrose e complicações de gravidez (Hollenberg, N.K., (1984), J. Cardiovas. Pharmacol., 6, S176). Além disso, estudos recentes em animais sugerem que a inibição do sistema renina-angiotensina pode ser benéfica por parar ou diminuir a progressão da insuficiência renal crónica (Anderson, S., et al., (1985), J. Clin. Invest., 76, 612). Também, um recente pedido de patente (Pedido de Patente Sul-Africana Número 87/01,653) reivindica que os antagonistas de AII são úteis como agentes para redução e controlo de elevada pressão intra-ocular, especialmente glaucoma, em mamíferos.

Os compostos desta invenção inibem, bloqueiam e antagonizam a acção da hormona AII, e são portanto úteis na regulação e moderação de hipertensão induzida pela angiotensina, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal, glaucoma, e outras perturbações atribuídas às acções de AII. Quando são administrados compostos, desta invenção, a mamíferos, a elevada pressão sanguínea devido a AII é reduzida e outras manifestações baseadas na intervenção da AII são minimizadas e controladas. É também esperado que compostos desta invenção exibam actividade diurética.

O reconhecimento da importância de bloqueio e inibição da actividade das acções da AII tem estimulado outros esforços para sintetizar antagonistas da AII. As referências seguintes descrevem derivados do imidazol descritos como tendo actividade bloqueadora de AII e sendo úteis como agentes hipotensivos.

A Patente Americana Número 4 340 598 revela ácidos imidazol-5-il alcanóicos substituídos, seus derivados amido e éster de alquilo inferior, de fórmula:

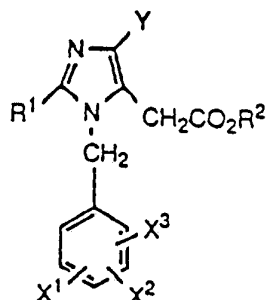


onde R^1 é um alquilo inferior ou fenil-alquilo C_{1-2} opcionalmente substituído com halogéneo ou nitro; R^2 é alquilo inferior, ciclo-



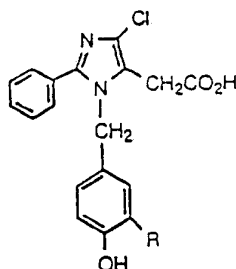
alquilo, ou fenilo opcionalmente substituído; um de R^3 e R^4 é $-(CH_2)_nCOR^5$, onde R^5 é amino, alcoxi inferior ou hidroxí e n é 0-2, e o outro de R^3 e R^4 é hidrogénio ou halogéneo. Os exemplos incluem 1-benzil-2-n-butil-4-cloro-imidazol-5-acetamida e ácido 1-benzil-2-n-butil-5-cloro-imidazol-4-acético.

A Patente Americana Número 4 355 040 revela derivados substituídos do ácido 1-benzilimidazol-5-il acético com a fórmula:



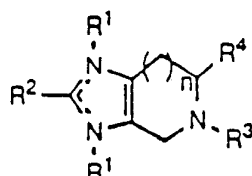
onde R^1 um alquilo inferior, ciclo-alquilo ou fenilo opcionalmente substituído; X^1 , X^2 e X^3 , são cada um, hidrogénio, halogéneo, nitro, amino, alquilo inferior, alcoxi inferior, benziloxi, ou hidroxí; Y é halogéneo e R^2 é hidrogénio ou alquilo inferior. Um composto especificamente revelado é o ácido 1-(2-clorobenzil)-2-n-butil-4-cloro-imidazol-5-acético.

O Pedido de Patente Europeia 103 647 revela derivados substituídos de ácido 1-benzil-2-fenil-4-cloro-imidazol-5-il acético de fórmula:



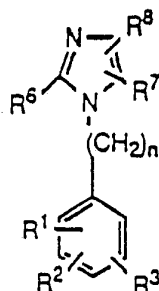
onde R é um alquilo inferior. Especificamente, a patente inclui ácido 4-cloro-1-(4-metoxi-3-metilbenzil)-2-fenil-imidazol-5-acético.

O Pedido de Patente Europeia 245 637 revela derivados de 4,5,6,7-tetra-hidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina com a fórmula:



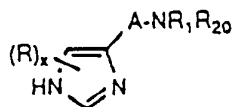
onde ---- é uma ligação simples ou dupla; um dos R^1 está presente e inclui grupos como $(CH_2)_{1-6}$ naftilo, $(CH_2)_{1-6}$ heteroarilo, ou $(CH_2)_{1-6}$ Ph opcionalmente substituído; R^3 inclui grupos tais como CO-alquilo C_{1-15} ou $(CH_2)_{1-6}$ Ph opcionalmente substituído; R^4 inclui CO_2R^9 , onde R^9 é hidrogénio, alquilo inferior ou benzilo; e n é 0-3. Um composto especificamente revelado 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 253310 revela 1-aralquilimidazóis substituídos tendo a fórmula geral:



onde R^1 inclui grupos tais como fenilo opcionalmente substituído ou adamantilmetilo; R^2 inclui grupos tais como hidrogénio, halo, NO_2 , alquilo C_{1-4} ou alcoxí C_{1-4} ; R^3 é hidrogénio, halo, alquilo C_{1-4} ou alcoxí 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 $Z(CH_2)_{1-5}-R^5$, Z é O ou S e R^5 é hidrogénio, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_3-6 ou alcenilo; R^7 é hidrogénio, halo, NO_2 , CF_3 , ou CN, e R^8 inclui grupos como ácidos alcanóicos C_{1-10} , ésteres e amidas e alquil-N-alquilcarbamatos. Exemplos incluem ácido 2-n-butil-5-cloro-1-(4-nitro-benzil)-imidazol-4-acético e 1-[(2'-carboxibifenil-4-il)-metil]-2-n-butil-4-cloro-5-(dimetilcarbamoil)-imidazol.

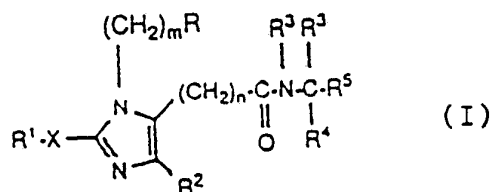
A Patente britânica 1 341 375 descreve uma série de imidazóis substituídos os quais são úteis devido à sua actividade em H-1, H-2 e/ou outros receptores de histamina. Os compostos amino-alquilimidazol substituídos, aí descritos têm a fórmula:



onde A é alquilo C₁₋₆, opcionalmente substituído por alquilo ou aralquilo; R é um grupo alquilo substituído ou não substituído, arilo ou aralquilo; R¹ é alquilo, hidrogénio, fenilo, fenilalquilo ou imidazolilalquilo; R₂₀ é hidrogénio, alquilo opcionalmente substituído por halo, OH, CN, CO₂H, NH₂ ou CONH₂; ou COY onde Y é R₁₁O ou R₁₁NH e R₁₁ é um grupo arilo, aralquilo, amidino ou alquilo substituído ou não substituído; e X é 0-3. Exemplos incluem N-(2-(4(5)-imidazolil)etil)glicina e 1-benzil-5-(2-aminoetil)imidazol.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

Os compostos da presente invenção, os quais são bloqueadores dos receptores de angiotensina II, são representados pela seguinte fórmula;



na qual:

R é adamantilo, ou naftilo, bifenilo, ou fenilo, sendo cada grupo arilo não substituído ou substituído por um a três substituintes seleccionados entre halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, OH, CN, CO₂R³, tetrazol-5-ilo, SO₃H, SO₂NHR³, NO₂, W, S-alquilo C₁₋₆, SO₂alquilo C₁₋₆, NHSO₂R³, PO(OR³)₂, CONR₃R³, NR³R³, NR³COH, NR³COalquilo C₁₋₆, NR³CON(R³)₂, NR³COW, ou SO₂W;

R¹ é alquilo C₂₋₁₀, alcenilo C₃₋₁₀, (CH₂)₀₋₈cicloalquilC₃₋₆,

ou $(CH_2)_0-8$ fenilo não substituído ou substituído com um a três substituintes seleccionados entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo, OH, NO_2 , NR^3R^3 , W, CO_2R^3 , CN, $CONR^3R^3$, NR^3COH , tetrazol-5-ilo, $NR^3COalquilo C_{1-6}$, NR^3COW , S-alquilo C_{1-6} , SO_2W , ou $SO_2alquilo C_{1-6}$;

X é uma ligação simples, S, NR^3 , ou O;

m é 0-4;

R^2 é H, alquilo C_{1-6} , halo, W, CHO, CH_2OH , CO_2R^3 , $CONR^3R^3$, NO_2 , CN, NR^3R^3 , ou fenilo;

cada R^3 é independentemente H ou alquilo C_{1-6} ;

R^4 é H, alquilo C_{1-8} , tienil-Y-, furil-Y-, pirazolil-Y-, imidazolil-Y-, tiazolil-Y-, piridil-Y-, tetrazolil-Y-, pirrolil-Y-, triazolil-Y-, oxazolil-Y-, isoxazolil-Y-, ou fenil-Y-, com cada grupo arilo ou heteroarilo sendo não substituído ou substituído com alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo, NR^3R^3 , CO_2R^3 , OH, NO_2 , SO_2NHR^3 , SO_3H , $CONR^3R^3$, W, SO_2W , S-alquilo C_{1-6} , $SO_2alquilo C_{1-6}$, NR^3COH , NR^3COW , ou $NR^3COalquilo C_{1-6}$;

R^5 é CO_2R^3 , $CONR^3R^3$, ou tetrazol-5-ilo;

W é C_qF_{2q+1} , onde q é 1-4;

Y é uma ligação simples ou alquilo C_{1-6} o qual é linear ou ramificado; e

n é 0-5; ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

Os compostos preferidos da invenção são representados pela fórmula (I) quando:

R é fenilo não substituído ou substituído com um a três substituintes seleccionados entre cloro, fluoro, nitro, carboxi, trifluorometilo, metilo, metoxi, hidroxí, sulfonamido, sulfamilo,



ciano, carbo-alcoxiC₁₋₆, carbamoílo ou tetrazol-5-ilo;

R¹ é alquilo C₁₋₈;

X é uma ligação simples ou S;

m é 0, 1 ou 2;

R² é hidrogénio, cloro, fluoro, ou trifluorometilo;

cada R³ é independentemente hidrogénio ou metilo;

R⁴ é hidrogénio, alquilo C₁₋₄, fenil-(CH₂)₀₋₂, ou tienil-CH₂;

R⁵ é CO₂R³ ou tetrazol-5-ilo; e n é 0-3; ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

Como usados aqui, os termos alquilo, alcenilo, alcoxi, e alcínilo significam cadeias de carbono as quais são ramificadas ou não ramificadas com o comprimento da cadeia determinado pelo descritor que sucede o termo. Incluídos no âmbito dos compostos da fórmula (I) estão as misturas racémicas bem como os enantiómeros simples englobados na classe da fórmula (I).

Os compostos particulares da invenção incluem, mas não estão limitados aos seguintes:

N-[[2-n-butil-1-(clorofenil)metil-1H-imidazol-5-il]metilcarbonil]-L-(2-tienil)alanina;

N-[[2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-imidazol-5-il]metilcarbonil]-L-fenilalanina;

N-[[1-(2-clorofenil)metil-2-propiltio-1H-imidazol-5-il]-metilcarbonil]-L-fenilalanina;

N-[[2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-imidazol-5-il]metilcarbonil]glicina;



N-[[1-(2-clorofenil)metil-2-propiltio-1H-imidazol-5-il}metilcarbonil]-L-homofenilalanina;

N-[[2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-imidazol-5-il}etil-2-carbonil]-L-fenilalanina;

N-[[2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-imidazol-5-il}metilcarbonil]-L-isoleucina;

N-[[1-(2-clorofenil)metil-2-propiltio-1H-imidazol-5-il}carbonil]-D-fenilalanina; e

N-[[1-(2-clorofenil)metil-2-propiltio-1H-imidazol-5-il}carbonil]glicina;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

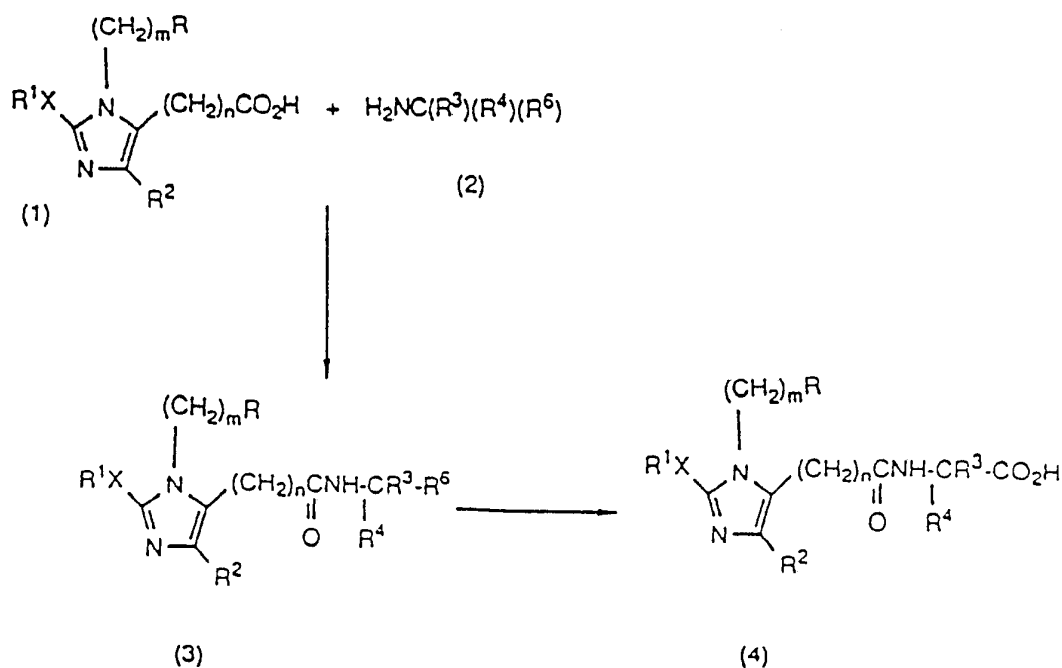
A invenção também se refere a composições farmacêuticas incluindo um portador farmacêutico e uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I).

Também incluídos na presente invenção estão métodos para antagonizar receptores da angiotensina II os quais compreendem administrar, a um sujeito necessitando desse antagonismo, uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I). Os métodos de produzir actividade anti-hipertensiva e os métodos de tratamento de insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal e glaucoma, por administração destes compostos, estão também incluídos nesta invenção.

Os compostos desta invenção e as composições farmacêuticas e métodos desta invenção são preparados por processos descritos aqui e ilustrados pelos exemplos. Os reagentes, grupos protectores e funcionalidade no imidazol e outros fragmentos da molécula devem ser consistentes com as transformações químicas propostas. Os passos na síntese devem ser compatíveis com os grupos funcionais e os grupos protectores no imidazol e outras partes da molécula.

Os seguintes procedimentos são úteis para a preparação da fórmula (I), particularmente onde R é 2-clorofenilo ou 4-carboxifenilo, R¹ é n-propilo ou n-butilo, m é um ou dois, X é S ou uma ligação simples, R² é hidrogénio, cloro, ou fluoro, cada R³ é hidrogénio, R⁴ é hidrogénio, alquilo C₁₋₄, fenil(CH₂)₀₋₂, ou tienilo-CH₂, R⁵ é CO₂R³ ou tetrazol-5-ilo e n é 0-3.

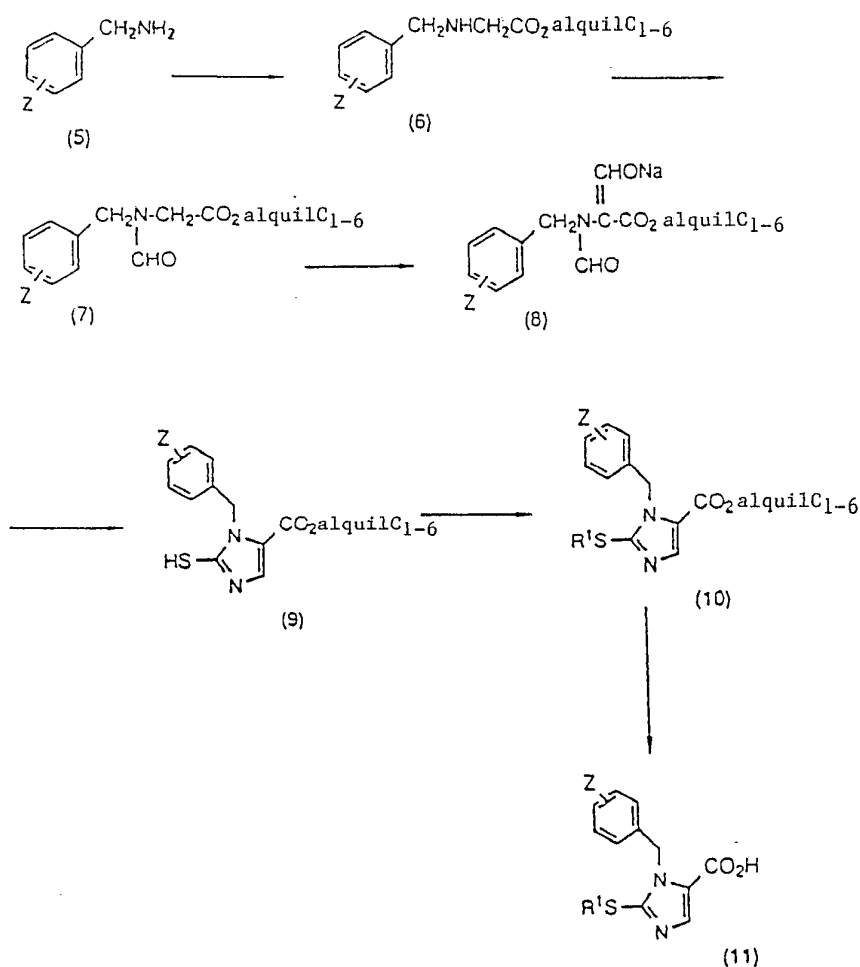
Esquema I



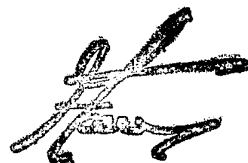
O esquema I mostra a síntese de compostos de fórmula (I). Os compostos de partida de imidazol ácido carboxílico (1) são preparados, por exemplo, pelos procedimentos descritos na Patente Americana Número 4 340 598, datada de 20 de Julho de 1982. De acordo com o esquema I, os ácidos (1) reagem com ésteres de amino-ácido de fórmula (2) ou α-araquil(1H-tetrazol-5-il)metanaminas [preparação descrita em *J. Pharm. Sciences*, 66:1642-1644 (177)]; no esquema I, R⁶ é CO₂alquilo C₁₋₆ ou 1H-tetrazol-5-ilo], na presença de um reagente formador de amida apropriado, tal como N-hidroxissuccinimida ou diciclo-hexilcarbodiimida/1-hidroxibenzo-triazol, num solvente apropriado, tal como tetra-hidrofurano ou cloreto de metileno, para dar os compostos de carboxamida de

fórmula (3) os quais são compostos de fórmula (I) onde R^5 é $\text{CO}_2\text{alquilo } C_{1-6}$ ou tetrazol-5-ilo. Os ésteres de imidazol da fórmula (3) são convertidos nos ácidos correspondentes (4), por exemplo usando uma base aquosa adequada, tal como hidróxido de sódio ou potássio aquoso, num alcanol C_{1-4} para produzir compostos de fórmula (I) nos quais R^5 é CO_2H .

Esquema II



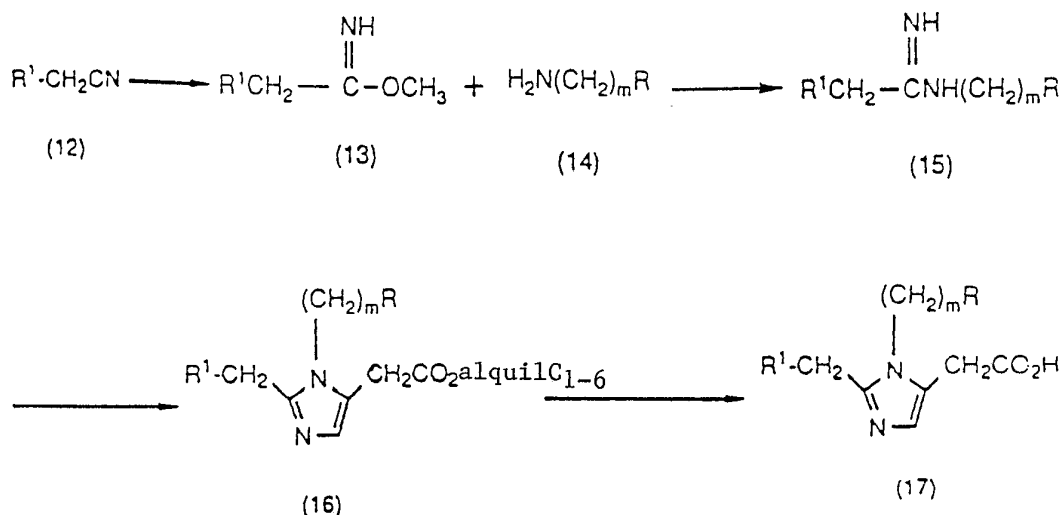
O esquema II esboça a síntese de compostos de fórmula (I) nos quais o substituinte na posição 2 é R'S . As benzilaminas (5), substituídas com um a três substituintes Z , seleccionados de entre halo, alquilo C_{1-6} , $\text{SO}_2\text{alquilo } C_{1-6}$, alcoxi C_{1-6} , CN , NO_2 , $\text{CO}_2\text{alquilo } C_{1-6}$, $\text{S-alquilo } C_{1-6}$, ou $\text{C}_q\text{F}_{2q+1}$, onde q é 1-4, são alquiladas com um cloroacetato alquilo C_{1-6} , por exemplo cloroacetato de metilo, na presença de uma base, tal como a



triethylamina, num solvente apropriado, tal como a dimetilformamida. Os compostos ésteres alquilaminoalquilo (6) resultantes são N-formilados com ácido fórmico, na presença de um solvente apropriado, tal como xilenos, para dar compostos de fórmula (7). Os compostos de fórmula (8) são formados por formilação em C do carbono alfa relativamente a ambos os grupos amino e éster dos compostos da fórmula (7) numa reacção com um formato de alquilo, tal como formato de metilo, na presença de um haleto de um metal alcalino, tal como hidreto de sódio, num solvente apropriado, tal como tetra-hidrofurano. A reacção deste intermediário com tiocianato acídico, preferencialmente tiocianato de potássio, num solvente orgânico inerte, tal como alanol C_{1-4} , produz éster 1-RCH₂-2-mercapto-5-alcanoato de imidazol (9). O grupo tio, livre, dos compostos de fórmula (9) reage com um composto halo-R⁷, onde R⁷ é alquilo C₂₋₁₀, alcenilo C₃₋₁₀, (CH₂)₀₋₈ciclo alquilo C₃₋₆ ou um (CH₂)₀₋₈fenilo opcionalmente substituído, preferencialmente brometo de propilo, na presença de uma base apropriada, tal como carbonato de sódio, num solvente apropriado, tal como acetato, de etilo para dar éster 1-RCH₂-2-R¹S-5-alcanoato de imidazol (10). Os compostos ésteres de fórmula (10) são convertidos nos ácidos correspondentes (11), por exemplo usando uma base aquosa adequada, tal como hidróxido de sódio ou potássio aquoso num alanol C₁₋₄. Estes imidazóis de ácido 2-R¹S-5-alcanóico são em seguida usados como materiais de partida na síntese esboçada no esquema I, para preparar compostos de fórmula (I), nos quais X é S, R² é H, R⁵ é CO₂R³ ou tetrazol-5-ilo, n é 0, m é um, e R, R¹, R³, e R⁴ são definidos como na fórmula (I).

(Segue Esquema III)

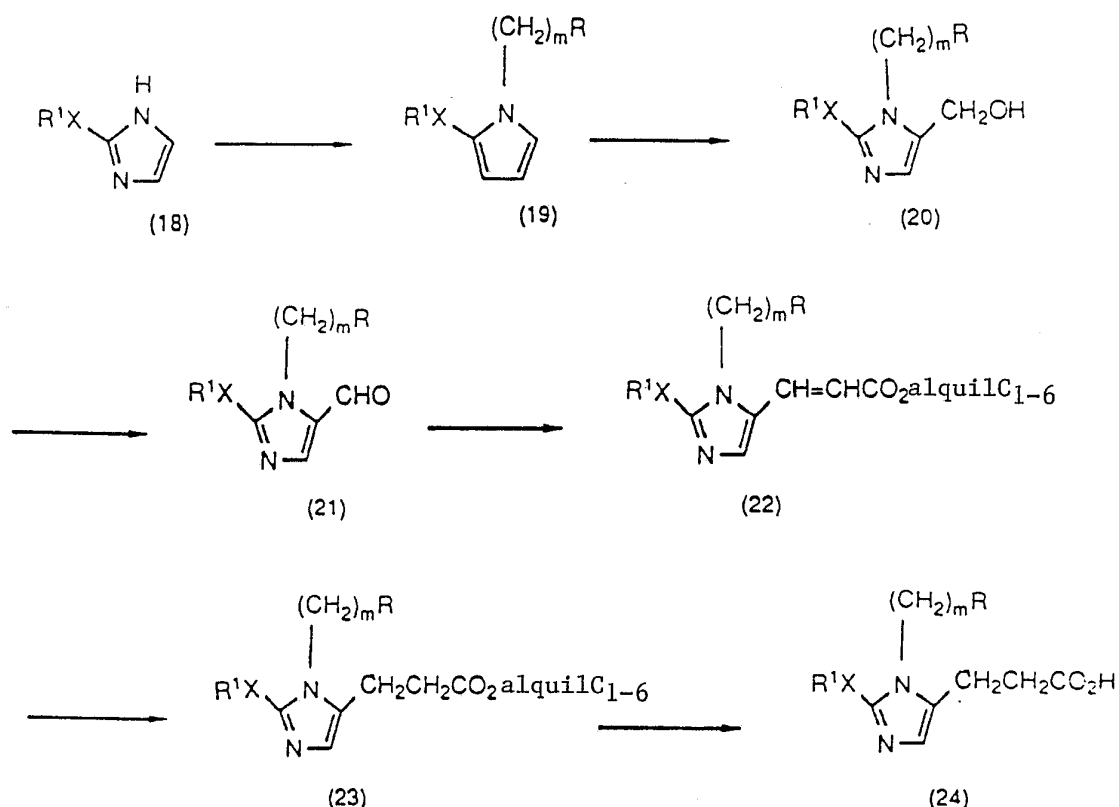
Esquema III



O esquema III mostra um procedimento alternativo para preparar compostos imidazol de ácido acético, os quais são compostos do esquema I e de fórmula (1) onde n é 1. De acordo com o esquema III, compostos nitrilo de fórmula (12) são convertidos em compostos (13) alquilimidato de metilo por exemplo por reacção do grupo nitrilo com metanol na presença de ácido clorídrico anidro. Os compostos imido-amina de fórmula (15) são preparados por aminação de compostos de fórmula (13) com uma amina apropriadamente substituída (14), tal como 2-clorobenzilamina, num solvente adequado, tal como tetra-hidrofurano, a uma temperatura de 20°C a 50°C, preferivelmente a 25°C. Os imidazóis de fórmula (16) são sintetizados reagindo compostos de fórmula (15) com 3-formilatos de alquilo C₁₋₆, num solvente apropriado, tal como tetra-hidrofurano, entre 25°C a 100°C, preferivelmente a 65°C. Os compostos éster de fórmula (16) são convertidos nos ácidos correspondentes (17) por exemplo usando uma base aquosa adequada, tal como hidróxido de sódio ou potássio aquoso num alcanol C₁₋₄. Estes derivados de imidazol de ácido 5-acético são depois usados como materiais de partida na síntese esquematizada no esquema I para preparar compostos de fórmula (I) nos quais X é

uma ligação simples, R^2 é H, R^5 é CO_2R^3 ou tetrazol-5-ilo, n é 1, e R , R^1 , R^3 , R^4 e m são definidos como na fórmula (I).

Esquema IV



O esquema IV mostra um procedimento alternativo para preparar derivados imidazol de ácido 5-propiónico, os quais são compostos do esquema I e de fórmula (1) onde n é 2.

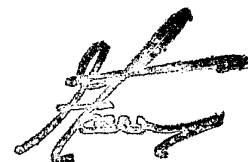
Os 2- R^1X -imidazois de partida (18) são conhecidos (J. Org. Chem. 45:4038, 1980) ou são sintetizados por procedimentos conhecidos. Por exemplo, o imidazol é convertido em 2-n-butilimidazol por reacção do imidazol com ortoformato de trietilo e ácido p-toluenossulfónico para produzir 1-dietoxi-orto-amida imidazol e depois tratando com n-butil lítio para dar o derivado 2-lítio da orto-amida e alquilando com iodeto de n-butil num solvente adequado, tal como tetra-hidrofurano (THF).



O grupo $1-R(CH_2)_m-$ é incorporado no $2-R_2X$ -imidazol (18) por procedimentos conhecidos, por exemplo, por reacção com um haleto de $R-(CH_2)_m$, mesilato ou acetato, tal como brometo de 2-clorobenzil, num solvente adequado, tal como dimetilformamida (DMF), na presença de um aceitador de ácido adequado, tal como alquilato de sódio, carbonato de sódio ou potássio, ou um hidreto de metal, preferencialmente hidreto de sódio, a uma temperatura reaccional de 25°C a 100°C, preferencialmente 50°C. O $1-R(CH_2)_m-2-R^1X$ -imidazol (19) resultante é hidroximetilado na posição 5, por exemplo, por reacção com formaldeído na presença de acetato de sódio em ácido acético para produzir os intermediários $1-R(CH_2)_m-2-R^1X-5$ -hidroximetilimidazol de fórmula (20).

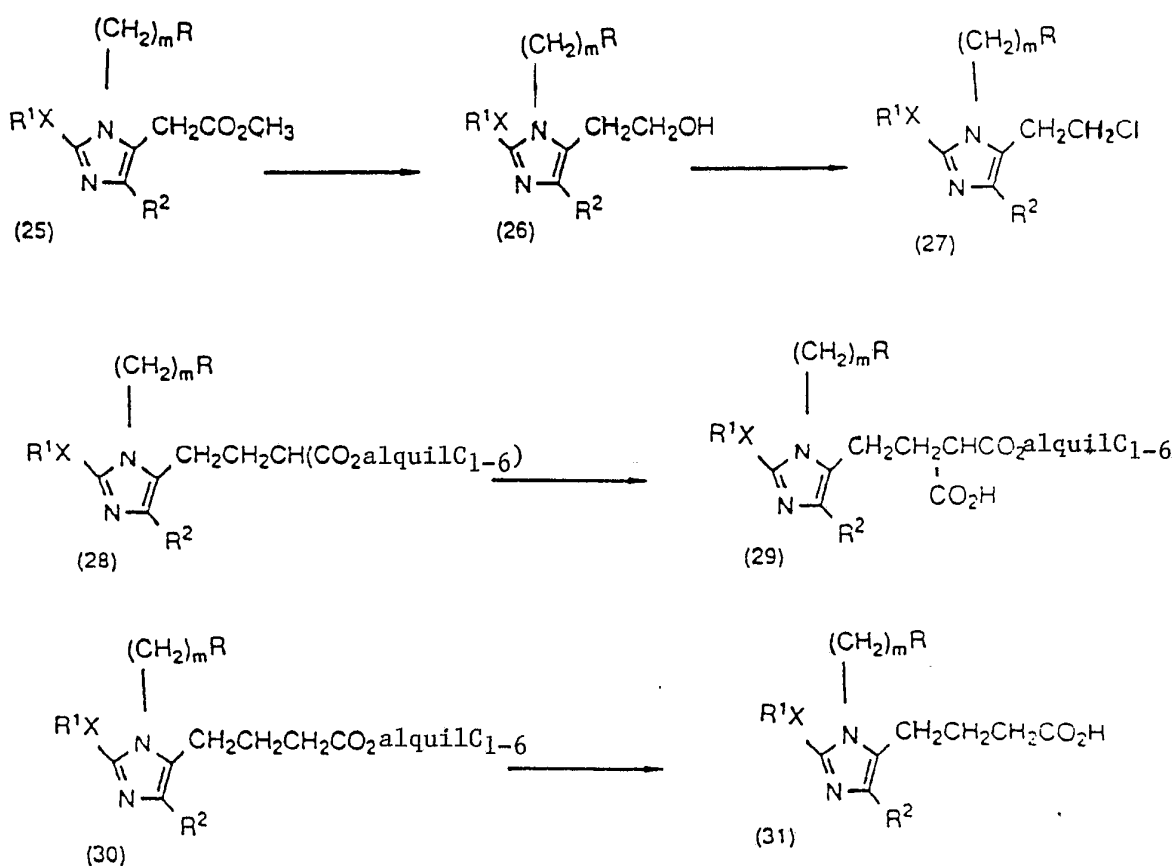
O grupo hidroximetilo da fórmula (20) é oxidado a um aldeído por tratamento com um reagente adequado, tal como ácido crómico anidro-sílica-gel em tetra-hidrofurano ou, preferencialmente com dióxido de magnésio activado, num solvente adequado, tal como benzeno, tolueno ou, preferencialmente cloreto de metileno, a uma temperatura de 25°C a 140°C, preferivelmente a 25°C. Estes $1-R(CH_2)_m-2-R^1X$ -imidazol-5-carboxaldeídos (21) são reagidos com um fosfonato apropriado, tal como trimetilfosfonoacetato. A reacção dos imidazol-5-carboxaldeídos (21) com os fosfonatos é realizada na presença de uma base adequada, tal como alcóxido metálico, hidreto de lítio, ou preferencialmente hidreto de sódio, num solvente adequado, tal como etanol, metanol, éter, dioxano, tetra-hidrofurano, ou preferencialmente glima, a uma temperatura reaccional de 10°C a 50°C, preferencialmente a 25°C, para providenciar uma mistura variável de trans e cis, e.g., (E) e (Z), $1-R^1(CH_2)_m-2-R^2X-5-CH=C(R^5)(COO\text{-alquil})$ -imidazóis (22).

A ligação dupla dos imidazóis de fórmula (22) é reduzida usando hidrogenação catalítica para produzir compostos de fórmula (23). Este procedimento de redução é levado a cabo na presença de um catalisador adequado, tal como, óxido de platina ou paládio em carbono e num solvente adequado, tal como alcanol C_{1-4} . Os compostos ésteres de fórmula (23) são convertidos nos correspondentes derivados do ácido 5-propiónico do imidazol



(24), por exemplo usando uma base aquosa adequada, tal como hidróxido de sódio ou potássio aquoso num alcanol C_{1-4} . Os compostos de fórmula (24) são depois usados como materiais de partida na síntese esquematizada no esquema I, para preparar compostos de fórmula (I) nos quais, R^2 é H, R^5 é CO_2R^3 ou tetrazol-5-ilo, n é 2 e R, R^1 , R^3 , R^4 , X e m são definidos como na fórmula (I).

Esquema V



O esquema V mostra a síntese de compostos de fórmula (I) nos quais X é uma ligação simples, R^2 é H, Cl, F, ou CF_3 , R^5 é CO_2R^3 ou tetrazol-5-ilo, n é 3, e R, R^1 , R^3 , R^4 são definidos como na fórmula (I). De acordo com o esquema V, ésteres imidazol de ácido acético de fórmula (25) são reduzidos aos 5-hidroxi-etil-imidazóis (26) com um agente redutor adequado, tal como hidreto de diisobutilalumínio, num solvente adequado, tal como tetra-hidrofurano a uma temperatura de $-110^\circ C$ a $50^\circ C$, preferencialmente

-78°C a 25°C. A conversão dos compostos de fórmula (26) nos compostos haloetilo (27) tem lugar numa reacção com um agente halogenante, tal como cloreto de tionilo, a uma temperatura de 25°C a 79°C, preferencialmente a 79°C. Compostos de fórmula (28) são formados reagindo compostos de fórmula (27) com um sal de metal alcalino de um dialquilmalonato, tal como dietilmalonato de sódio. A hidrólise parcial deste intermediário de diéster com base aquosa num alcanol C_{1-4} , tal como um carbonato de sódio aquoso em etanol, produz as espécies meio-ácidas meio-éster da fórmula (29). A descarboxilação de imidazóis de fórmula (29) por aquecimento até 150°C a 200°C, preferencialmente 160°C, produz ésteres de ácido 5-butírico de fórmula (30). A hidrólise do grupo éster dos compostos de fórmula (30) aos compostos ácidos correspondentes (31), é levada a cabo usando base aquosa num alcanol C_{1-4} , tal como um hidróxido de sódio ou potássio em etanol. Os compostos de fórmula (31) são então usados como materiais de partida na síntese esboçada no esquema I para preparar compostos de fórmula (I) nos quais n é 3.

Os compostos de fórmula (I) nos quais o substituinte R é substituído por hidroxí são formados a partir de compostos de fórmula (I) nos quais o grupo R é substituído por alcóxi C_1-C_6 usando um reagente de clivagem do éter, tal como tribrometo de boro ou ácido bromídrico.

Compostos de fórmula (I) nos quais o substituinte R é substituído por carbóxi são formados a partir de compostos de fórmula (I) nos quais o grupo R é substituído por CO_2 -alquilo C_1-C_6 usando hidrólise básica, tal como hidróxido de sódio ou de potássio em metanol ou etanol, ou usando hidrólise ácida, tal como ácido clorídrico aquoso.

Os compostos tetrazol de fórmula (I) são preparados pelo procedimento seguinte. Os compostos ácidos de fórmula (I), acima descritos, são reagidos com um agente halogenante, tal como cloreto de tionilo, num solvente adequado, por exemplo benzeno, ácidos são então convertidos a compostos de amida primários numa reacção com amónico concentrado. A desidratação subsequente das

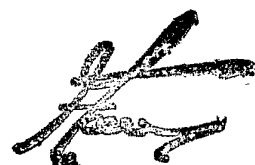


amidas com cloreto de oxalil/dimetilformamida em acetonitrilo/
/dimetilformamida produz compostos nitrilo, os quais são os
precursores imediatos dos compostos tetrazol de fórmula (I). A
formação de tetrazol é realizada por reacção de nitrilos com
azida, preferencialmente azida de alumínio preparada in situ por
reacção de azida de sódio com cloreto de alumínio, num solvente
adequado, por exemplo tetra-hidrofurano.

Sais de adição de ácidos de compostos de fórmula (I)
farmaceuticamente aceitáveis são formados com ácidos orgânicos ou
inorgânicos apropriados por métodos conhecidos. Por exemplo, a
base é reagida com um ácido orgânico ou inorgânico adequado num
solvente miscível com a água, tal como etanol, ocorrendo a
separação do sal por remoção do solvente, ou num solvente
imiscível com a água quando o ácido aí for solúvel, tal como eter
etílico ou cloroformio, com o sal desejado separando-se
directamente ou isolando-se por remoção do solvente. Exemplos
representativos de ácidos adequados são os ácidos maleico,
fumárico, benzóico, ascórbico, pamóico, succínico, bismetilenos-
sacílico, metanossulfónico, etanodissulfónico, acético, propióni-
co, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, aspártico, esteá-
rico, palmítico, itacónico, glicólico, p-aminobenzóico,
glutâmico, benzenossulfónico, clorídrico, bromídrico, sulfúrico,
ciclo-hexilsulfâmico, fosfórico e nítrico.

Sais de adição de base de compostos de fórmula (I)
farmaceuticamente aceitáveis, nos quais R^5 é CO_2H são preparados
por processos conhecidos a partir de bases orgânicas ou
inorgânicas, incluindo bases não tóxicas de metais alcalinos e de
alcalino-terrosos, 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 de angiotensina II dos compostos de
fórmula (I) é estabelecida por métodos in vitro e in vivo. A ac-
tividade antagonista in vitro é determinada pela capacidade dos
compostos competirem com ^{125}I -angiotensina II na ligação a recep-



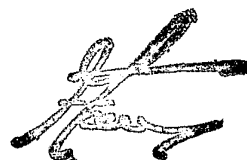
tores vasculares de angiotensina II e pela sua capacidade de antagonizar a resposta contráctil a angiotensina II na aorta isolada de coelhos. A actividade in vivo é avaliada pela eficácia dos compostos para inibirem a resposta pressora à angiotensina II exógena em ratos conscientes e no abaixamento da pressão sanguínea num modelo de hipertensão do rato dependente da renina.

Ligação

O ensaio de ligação de radioligando é uma modificação de um método previamente descrito em detalhe (Gunther et al., Circ. Res. 47:278, 1980). Uma fracção particular de artérias mesentéricas de ratos é incubada em tampão Tris com 80 pM de ^{125}I -angiotensina II com ou sem antagonistas de angiotensina II, durante 1 hora, a 25°C . A incubação é terminada por filtração rápida e a ^{125}I -angiotensina II ligada ao receptor retida no filtro é quantificada com um contador gama. A potência dos antagonistas de angiotensina II é expressa como a IC_{50} a qual é a concentração de antagonista necessária para deslocar 50% da angiotensina II especificamente ligada, total. Exemplificativo da IC_{50} de compostos da invenção é um valor de cerca de 1,5 a cerca de 100 μM .

Aorta

A capacidade dos compostos para antagonizar vasoconstrição induzida por angiotensina II é examinada na aorta de coelhos. São cortados segmentos anelares da aorta torácica de coelhos e suspensos em banhos de órgãos contendo solução de sal fisiológica. Os segmentos anelares são montados sobre portadores metálicos e ligados a transdutores força-deslocamento que estão ligados a um registador. Curvas cumulativas de resposta de concentração a angiotensina II são realizadas na ausência de antagonistas ou a seguir a uma incubação de 30 minutos com antagonista. As constantes de dissociação de antagonistas (K_B) são calculadas pelo método de razão de doses usando as concentrações eficazes médias. Exemplificativo da K_B de compostos da



invenção é um valor de cerca de 0,3 a cerca de 25 μ M.

Inibição da resposta pressora
à angiotensina II em ratos conscientes

São preparados ratos com cateteres residentes arteriais femurais e venosos e um tubo estomacal (Gellai et al., Kidney Int. 15:419, 1979). Passados dois a três dias após a cirurgia os ratos são colocados num aparelho de restrição e a pressão sanguínea é continuamente monitorizada no cateter arterial com um transductor de pressão e registada num polígrafo. A variação na pressão arterial média em resposta a injeções intravenosas de 250 mg/kg de angiotensina II é comparada em vários pontos no tempo antes e depois da administração dos compostos intravenosa ou oralmente em doses de 3 a 300 mg/kg. A dose de composto necessária para produzir 50% de inibição da resposta de controlo a angiotensina II (IC_{50}) é usada para estimar a potência dos compostos. A IC_{50} de N-[[2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-imidazol-5-il]metilcarbonil]-L-fenilalanina é 16 mg/kg.

Actividade anti-hipertensiva

A actividade anti-hipertensiva dos compostos é medida pela sua capacidade para reduzir a pressão arterial média em ratos conscientes tornados hipertensos dependentes de renina por ligação da artéria renal esquerda (Cangiano et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 208:310, 1979). Ratos com ligação de artéria renal são preparados com cateteres residentes como descrito acima. Sete a oito dias após a ligação da artéria renal, o tempo no qual os níveis de renina no plasma são mais elevados, os ratos conscientes são colocados em aparelhos de restrições e a pressão arterial média é continuamente registada antes e depois da administração dos compostos intravenosa ou oralmente. A dose de composto necessária para reduzir a pressão arterial média em 30 mm Hg (IC_{30}) é usada como estimativa da potência.

Os efeitos de abaixamento da pressão intra-ocular empregues nesta invenção podem ser medidos pelo procedimento descrito por

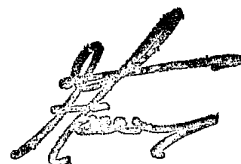


Watkins, et al., J. Ocular Pharmacol., 1 (2):161-168 (1985).

Os compostos de fórmula (I) são incorporados em formas de dosagem convenientes, tal como preparações injectáveis, ou para compostos oralmente activos, cápsulas ou comprimidos. São empregues portadores farmacêuticos sólidos ou líquidos. Portadores sólidos incluem amido, lactose, sulfato de cálcio di-hidratado, terra alba, sacarose, talco, gelatina, ágar, pectina, goma arábica, estearato de magnésio, e ácido esteárico. Portadores líquidos incluem xarope, óleo de amendoim, azeite, solução salina e água. Similarmente, o portador ou diluente pode incluir qualquer material de libertação prolongada, tal como monoestearato de glicerilo ou diestearato de glicerilo, simples ou com uma cera. A quantidade de portador sólido varia mas, preferencialmente, será de cerca de 25 mg a cerca de 1 g por unidade de dosagem. Quando um portador líquido é usado, a preparação estará na forma de um xarope, elixir, emulsão, cápsula de gelatina mole, líquido estéril injectável, tal como uma ampola, ou uma suspensão líquida aquosa ou não aquosa.

Para administração oftalmológica tópica, as composições farmacêuticas adaptadas incluem soluções, suspensões, unguentos e inserções sólidas. Portadores farmacêuticamente aceitáveis típicos são por exemplo, água, misturas de água e solventes miscíveis com água tais como alcanóis inferiores ou óleos vegetais, e polímeros não tóxicos solúveis na água, oftalmologicamente aceitáveis, por exemplo, derivados de celulose tal como metil celulose. A preparação farmacêutica também pode conter substâncias auxiliares não tóxicas tais como agentes emulsionantes, conservantes, molhantes, e encorpantes, como por exemplo, polietilenoglicóis; componentes antibacterianos tais como compostos quaternários de amónio; ingredientes tampão tais como cloreto de metal alcalino; antioxidantes como metabissulfito de sódio; e outros ingredientes convencionais tais como monolaurato de sorbitano.

Além disso, veículos oftalmológicos adequados podem ser usados como meios portadores para o presente propósito incluindo



sistemas veículo de tampão de fosfato convencionais.

A preparação farmacêutica também pode estar na forma de uma inserção sólida. Por exemplo, pode-se usar um polímero sólido solúvel na água como portador para o medicamento. Inserções sólidas solúveis na água, tais como aquelas preparadas a partir de copolímero de etileno-acetato de vinilo, também podem ser utilizadas.

As preparações farmacêuticas são feitas seguindo técnicas convencionais de um químico farmacêutico, envolvendo mistura, granulação e compressão quando necessário, para formas em comprimidos, ou mistura, enchimento e dissolução dos ingredientes, como apropriado, para dar os desejados produtos orais, parenterais ou tópicos.

Doses de compostos de fórmula (I) em unidades de dosagem farmacêutica como descrito acima serão uma quantidade eficaz, não tóxica seleccionada da gama 0,01-200 mg/kg, de composto activo, preferencialmente 0,1-100 mg/kg. A dose seleccionada é administrada a um paciente humano que necessite de antagonismo do receptor da angiotensina, 1 a 6 vezes diariamente, oral, rectal, ou topicamente, por injeção ou continuamente por infusão. Unidades de dosagem oral para administração humana contêm preferencialmente 10 a 500 mg de composto activo. Doses mais baixas são geralmente usadas para administração parenteral. A administração oral é usada quando for seguro, eficaz e conveniente para o paciente. Formulações tópicas contêm o composto activo numa quantidade seleccionada entre 0,0001 a 0,1 (%p/v), preferencialmente 0,0001 a 0,01. É aplicada ao olho humano, como forma de unidade de dosagem tópica, uma quantidade de composto activo entre 50 a 0,05 mg, preferencialmente 50 mg a 5 mg.

O processo desta invenção, para antagonizar receptores de angiotensina II em mamíferos, incluindo humanos, compreende a administração, a um sujeito em necessidade de tal antagonismo, de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I). O processo, desta invenção, para produzir actividade anti-hipertensiva e os



processos de tratar insuficiência cardíaca congestiva, glaucoma, e insuficiência renal compreendem a administração de um composto de fórmula (I), a um sujeito com necessidade da actividade indicada numa quantidade eficaz para produzir a dita actividade.

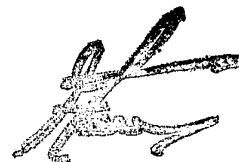
Os exemplos seguintes ilustram a preparação de compostos e composições farmacêuticas desta invenção. Os exemplos não pretendem limitar o âmbito desta invenção como definido acima e como reivindicado abaixo.

Exemplo 1

N-[[1-(2-clorofenil)metil-2-propiltio-
-1H-imidazol-5-il]carbonil]glicina

(i) 5-carboximetil-1-(2-clorofenil)-metil-2-tio-1H-imidazol

Uma solução de 2-clorobenzilamina (13,2 g, 0,1 mol) e trietilamina (13,9 mL, 0,1 mol) em dimetilformamida (100 mL) foi tratada com cloroacetato de metilo (10,9 g, 0,1 mol), e a mistura foi aquecida a 50°C por 3,5 horas. A mistura reaccional arrefecida foi diluída com éter, os sólidos filtrados e o filtrado concentrado foi cromatografado em flash sobre sílica-gel com 6:4 hexano em acetato de etilo para produzir 15,3 g (71%) de 2-[N-(2-clorofenil)metil]aminoacetato de metilo homogéneo. Este produto (15,2 g, 0,071 mol) em xilenos misturados (100 mL) foi tratado com ácido fórmico a 98% (2,74 mL, 0,0711 mol) e a mistura foi refluxada por 2,5 horas com um separador de água Dean-Stark. A evaporação produziu 17,1 g (99%) de 2-[N-(2-clorofenil)metil-N-formil]aminoacetato de metilo. Este produto formilado (17,0 g, 0,071 mol) foi dissolvido em formato de metilo (13,3 mL, 0,215 mol) e adicionado, gota a gota, a uma mistura de metóxido de sódio preparada por adição de sódio metálico (1,79 g, 0,0778 átomo g) a tetra-hidrofurano (325 mL) seguido de adição lenta de metanol (3,15 mL, 0,0778 mol). A mistura combinada foi agitada, à temperatura ambiente, por 17 horas, e depois evaporada até à secura. Este produto bruto foi dissolvido em metanol aquoso a 50% (200 mL), tratado com carvão, filtrado e a solução foi refri-



gerada em gelo. Lentamente foi adicionado, à solução, ácido clorídrico concentrado (14,3 mL 12 N, 0,171 mol) seguido de uma solução de tiocianato de potássio (8,6 g, 0,0884 mol) em água (20 ml). A mistura foi aquecida num banho de óleo mantido a 90°C por 2,5 horas, depois arrefecida a -10°C. O sólido precipitado foi filtrado, lavado com mistura fria etanol-água e seco a 60°C para produzir 14,7 g (74%) de 5-carboximetil-1-(2-clorofenil)metil-2-tio-1H-imidazol; p.f. 72-74°C.

(ii) ácido 1-(2-clorofenil)metil-2-propiltio-1H-imidazol-
-5-carboxílico

Uma mistura 5-carboximetil-1-(2-clorofenil)-metil-2-tio-1H-imidazol (2 g, 7,08 mmol), acetato de etilo (20 mL), solução de carbonato de sódio 5% (40 mL) e brometo de propilo (4 mL, 44 mmol) foi aquecida a 60°C, por 18 horas. A camada orgânica foi separada, seca sobre sulfato de magnésio e concentrada a 2,23 g de produto bruto. Trituração com éter produziu 1,63 g (71%) de 5-carboximetil-1-(2-clorofenil)metil-2-propiltio-1H-imidazol; p.f. 68-71°C (de hexano). O éster foi hidrolisado com hidróxido de sódio aquoso para produzir ácido 1-(2-clorofenil)metil-2-propiltio-1H-imidazol-5-carboxílico; p.f. 158-159,5°C (de etanol).

(iii) N-[[1-(2-clorofenil)metil-2-propiltio-1H-imidazol-
-5-il]carbonil]glicina, éster metílico.

Uma solução de ácido 1-(2-clorofenil)metil-2-tiopropil-1H-imidazol-5-carboxílico (1,0 g, 3,22 mmol) em tetra-hidrofurano seco (10 mL) foi tratada com N-hidroxissuccinimida (0,407 g, 3,54 mmol) seguida de diciclo-hexilcarbodiimida (0,664 g, 3,22 mmol). Após ser agitada por 1 hora, a 25°C, foram adicionados hidrocloreto do éster metílico de glicina, (0,525 g, 4,18 mmol), e trietilamina (0,58 mL, 4,18 mmol), e a mistura foi agitada por 18 horas, a 25°C, à medida que precipitava diciclo-hexil-ureia. A ureia foi filtrada, o filtrado concentrado a um óleo e o produto bruto foi passado através de uma coluna flash carregada com sílica-gel. A eluição com acetato de etilo produziu um produto homogêneo (TLC em sílica-gel com 3:2 acetato de etilo/hexano)



como um sólido de baixo ponto de fusão (1,08 g, 88%), N-[[1-(2-cloro-fenil)metil-2-propiltio-1H-imidazol-5-il]carbonil]glicina, éster metílico.

(iv) N-[[1-(2-clorofenil)metil-2-tiopropil-1H-imidazol-5-il]carbonil]glicina.

A uma solução de N-[[1-(2-clorofenil)metil-2-propiltio-1H-imidazol-5-il]carbonil]glicina, éster metílico (1,0 g, 2,62 mmol) em etanol (20 mL) foi adicionada uma solução de pastilhas de hidróxido de sódio (0,262 g, 6,55 mmol) em água (2 mL). A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por 20 minutos. A TLC em sílica-gel com 1:1 hexano/acetato de etilo e 9:1 cloreto de metileno/metanol contendo 2 gotas de ácido fórmico mostrou um produto novo e nenhum material de partida. A solução foi acidificada com solução diluída de ácido clorídrico a pH 3,5, o produto foi concentrado a um pó branco e este material foi agitado com água e filtrado. O composto mencionado no título (0,535 g, 56%) foi isolado como um sólido branco; p.f. 164-166°C.

Exemplo 2

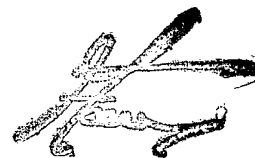
N-[[1-(2-clorofenil)metil-2-propiltio-1H-imidazol-5-il]carbonil]-L-alanina

Foi seguido o procedimento do Exemplo 1 (iii), usando hidrocloreto do éster metílico de L-alanina (0,584 g, 4,18 mmol) em lugar de hidrocloreto do éster metílico de glicina. O composto em título, obtido após hidrólise básica, foi um sólido branco (345 mg, 28% para dois passos); p.f. 173-176°C (de acetato de etilo/etanol).

Exemplo 3

N-[[1-(2-clorofenil)metil-2-propiltio-1H-imidazol-5-il]carbonil]-L-fenilalanina

Foi seguido o procedimento do Exemplo 1 (iii e iv), usando



hidrocloreto do éster metílico de L-fenilalanina em lugar de hidrocloreto do éster metílico de glicina. O composto em título foi isolado como um sólido; p.f. 178-179°C (de etanol); $[\alpha]^{20}_{-46,0^\circ}$ (c=1, metanol).

Exemplo 4

N-[[1-(2-clorofenil)metil-2-propiltio-1H- -imidazol-5-il}carbonil]-D-fenilalanina

Foi seguido o procedimento do Exemplo 1 (iii e iv), usando hidrocloreto do éster metílico de D-fenilalanina em lugar de hidrocloreto do éster metílico de glicina. O composto em título foi isolado como um sólido; p.f. 176-177°C; $[\alpha] +44,5^\circ$ (c=1, metanol).

Exemplo 5

N-[[1-(2-clorofenil)metil-2-propiltio- -1H-imidazol-5-il}carbonil]-L-histidina

Foi seguido o procedimento do Exemplo 1 (iii), usando di-hidrocloreto do éster metílico de L-histidina em lugar de hidrocloreto do éster metílico de glicina. O intermediário N-[[1-(2-clorofenil)-metil-2-propiltio-1H-imidazol-5-il}carbonil]-L-histidina, éster metílico foi purificado numa coluna flash de sílica-gel com um sistema solvente de eluição de acetato de etilo/metanol 9:1, contendo um traço de hidróxido de amônio, para produzir o éster com um rendimento de 74%. O composto em título, obtido após hidrólise básica, foi um sólido branco-sujo; p.f. 130-131,5°C (de etanol/acetato de etilo/éter).

Exemplo 6

N-[[1-(2-clorofenil)metil-2-propiltio- -1H-imidazol-5-il}carbonil]-L-isoleucina

Foi seguido o procedimento do Exemplo 1 (iii), usando hidro-



cloreto do éster metílico de L-isoleucina em lugar de hidrocloreto do éster metílico de glicina . O intermediário N-[[1-(2-clorofenil)metil-2-propiltio-1H-imidazol-5-il]carbonil]-L-isoleucina, éster metílico, foi purificado por cromatografia em coluna flash sobre sílica-gel com hexano/acetato de etilo 7:3, O composto em título, obtido após hidrólise básica, foi um sólido; p.f. 156,5-157,5°C (de acetato de etilo/hexano).

Exemplo 7

N-[[1-(2-clorofenil)metil-2-propiltio-
-1H-imidazol-5-il]carbonil]-L-tirosina

Foi seguido o procedimento do Exemplo 1 (iii), usando hidrocloreto do éster metílico de L-tirosina em lugar de hidrocloreto do éster metílico de glicina . O intermediário N-[[1-(2-clorofenil)metil-2-propiltio-1H-imidazol-5-il]carbonil]-L-tirosina, éster metílico, foi obtido como um óleo com um rendimento de 65% após cromatografia em coluna. O ácido em título foi um sólido branco (60%); p.f. 180-182°C (de etanol/acetato de etilo).

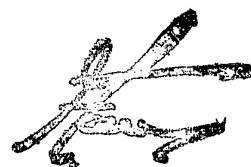
Exemplo 8

N-[[1-(2-clorofenil)metil-2-propiltio-1H-
-imidazol-5-il]carbonil]-α-metil-DL-fenilalanina

Foi seguido o procedimento do Exemplo 1 (iii e iv), usando hidrocloreto do éster metílico de α-metil-DL-fenilalanina em lugar de hidrocloreto do éster metílico de glicina . O composto em título era um sólido branco; p.f. 167-169°C (de hexano/éter etílico).

Exemplo 9

N-[[1-(2-clorofenil)metil-2-propiltio-1H-
-imidazol-5-il]carbonil]-L-fenilalanina



- (i) N-[[1-(2-clorofenil)metil-2-propiltio-1H-imidazol-5-il]metil-carbonil]-L-fenilalanina, éster metílico

Uma solução de ácido 2-[1-(2-clorofenil)metil-2-propiltio-1H-imidazol-5-il]acético (0,52 g, 1,6 mmol) em tetra-hidrofurano (20 mL) foi agitada com N-hidroxissuccinimida (0,203 g, 1,76 mmol) e diciclo-hexilcarbodiimida (0,33 g, 0,16 mmol) por 30 minutos. Depois foram adicionados hidrocloreto do éster metílico de L-fenilalanina (0,449 g, 2,08 mmol) e trietilamina (0,21 g, 2,08 mmol) e a suspensão foi agitada, à temperatura ambiente, por 18 horas. A mistura foi diluída com acetato de etilo, filtrada e o filtrado concentrado foi cromatografado em flash sobre sílica-gel com acetato de etilo/hexano 3:2, para produzir 0,58 g (74%) de N-[[1-(2-clorofenil)metil-2-propiltio-1H-imidazol-5-il]carbonil]-L-fenilalanina, éster metílico, como um óleo.

- (ii) N-[[1-(2-clorofenil)metil-2-propiltio-1H-imidazol-5-il] metilcarbonil]-L-fenilalanina.

O éster metílico do Exemplo 9 (i) (0,58 g, 1,2 mmol) foi dissolvido em etanol (10 mL) e foi adicionada uma solução de hidróxido de potássio (0,223 g, 4 mmol) em água (4 ml). Esta solução foi agitada, à temperatura ambiente, por 1,5 horas. O etanol foi evaporado, o resíduo foi diluído com água (10 mL) e a solução básica foi extraída com éter. A camada aquosa foi acidificada a pH 3,5 com solução de ácido clorídrico a 10%, e a suspensão arrefecida foi então filtrada, lavada com água e seca em vácuo para produzir 0,46 g (82%) de N-[[1-(2-clorofenil)metil-2-propiltio-1H-imidazol-5-il]metil-carbonil]-L-fenilalanina; p.f. 120-121°C.

Exemplo 10

N-[[1-(2-clorofenil)metil-2-propiltio-1H-imidazol-5-il]propil-3-carbonil]-L-fenilalanina

- (i) 4-[1-(2-clorofenil)metil-2-propiltio-1H-imidazol-5-il]butirato de etilo.



Uma solução 2-[1-(2-clorofenil)metil-2-tiopropil-1H-imidazol-5-il]acetato de metilo (2,1 g, 6,2 mmol) em tetra-hidrofurano seco (150 mL) foi arrefecida a -78°C sob uma atmosfera de árgon, e foi adicionado, gota a gota, hidreto de diisobutilalumínio (17,5 mL, 1M, em tolueno, 17,5 mmol). Depois da adição completa, deixou-se a temperatura atingir a temperatura ambiente e depois agitou-se por 18 horas. Cautelosamente adicionou-se metanol, seguido da adição de água e ácido acético diluído. A mistura foi concentrada em vácuo, o produto extraído para cloreto de metileno e a camada orgânica foi lavada com água, solução de carbonato de sódio 5% e salmoura. O produto seco e concentrado foi cromatografado sobre sílica-gel, usando acetato de etilo como eluente, para produzir 1,6 g (84%) de 1-(2-clorofenil)metil-5-(2-hidroxi-2-propiltio-1H-imidazol. Este produto (0,602 g) foi dissolvido em cloreto de tionilo (6 mL), agitado por 0,5 horas, a 25°C , e depois aquecido ao refluxo por 0,5 horas. O solvente foi evaporado, e o resíduo azeotropado com tolueno (3x). Adicionou-se éter ao produto bruto para produzir um precipitado (9,63 g, 89%) de hidrocloreto de 5-(2-cloroetil)-1-(2-clorofenil)-metil-2-propiltio-1H-imidazol; p.f. $135-136^{\circ}\text{C}$.

O hidrocloreto anterior foi convertido na base livre, em éter, com solução de bicarbonato de sódio 5%. A uma suspensão de hidreto de sódio (57 mg, 2,38 mmol) em dimetilformamida (3 mL) mantida a 0°C , sob árgon, foi adicionada uma solução de malonato dietílico (0,4 g, 2,5 mmol) em dimetilformamida (3 mL). A mistura foi agitada, à temperatura ambiente, por 0,5 hora ou até resultar uma solução límpida. Então, foi adicionado 5-(2-cloroetil)-1-(2-clorofenil)metil-2-propiltio-1H-imidazol (0,61 g, 1,85 mmol) em dimetilformamida (5 mL), e a mistura foi aquecida a $95^{\circ}\text{C}-100^{\circ}\text{C}$, por 24 horas. A mistura reaccional sofre partição entre água e acetato de etilo, e a camada orgânica foi lavada com água, seca, concentrada e o resíduo cromatografado para produzir 0,6 g (71%) de 2-[1-(2-clorofenil)metil-2-propiltio-1H-imidazol-5-il]etilmalonato dietílico, como um óleo.

Este produto (0,35 g, 0,773 mmol) foi dissolvido em etanol (30 mL) e foi adicionada uma solução de carbonato de sódio (1,23

g, 11,6 mmol) em água (20 mL). A mistura foi agitada, a 25°C, por 78 horas, deitada sobre água e extraída com éter. A camada aquosa foi acidificada a pH 3,5 com solução diluída de ácido clorídrico, o produto foi extraído para acetato de etilo e o produto lavado, seco e concentrado (0,271 g) foi descarboxilado sem mais purificação.

Este mono-ácido mono-éster foi aquecido num banho de óleo a 160°C, por 2 horas. O resíduo foi cromatografado sobre sílica-gel com um gradiente de metanol em cloreto de metileno para produzir 0,110 g de 4-[1-(2-clorofenil)metil-2-propiltio-1H-imidazol-5-il]butirato de etilo.

(ii) ácido 4-[1-(2-clorofenil)metil-2-propiltio-1H-imidazol-5-il]butírico.

Uma solução de 4-[1-(2-clorofenil)metil-2-propiltio-1H-imidazol-5-il]butirato de etilo (244 mg) foi dissolvida em etanol (5 mL) e foi adicionada uma solução de hidróxido de potássio (950 mg) em água (5 mL). Após ser agitada, à temperatura ambiente, por 2 horas, a solução foi diluída com água, acidificada a pH 3,5 a 4,0 com solução de ácido clorídrico a 10% e o produto precipitado foi filtrado, bem lavado com água e recristalizado a partir de acetonitrilo para produzir 0,144 g (64%) de ácido 4-[1-(2-cloro- fenil)metil-2-propiltio-1H-imidazol-5-il]butírico; p.f. 98-99°C.

(iii) N-[[1-(2-clorofenil)metil-2-propiltio-1H-imidazol-5-il]propil-3-carbonil]-L-fenilalanina, éster metílico.

Foi seguido o procedimento do Exemplo 9 (i), usando ácido 4-[1-(2-clorofenil)metil-2-propiltio-1H-imidazol-5-il]-butírico em lugar de ácido 2-[1-(2-clorofenil)metil-2-propiltio-1H-imidazol-5-il]acético. Após cromatografia em sílica-gel, com acetato de etilo como eluente, o composto em título foi obtido como um óleo com um rendimento de 94%.

- (iv) N-[[1-(2-clorofenil)metil-2-propiltio-1H-imidazol-5-il]propil-3-carbonil]-L-fenilalanina.

Foi seguido o procedimento do Exemplo 9 (ii), usando n-[[1-(2-clorofenil)metil-2-propiltio-1H-imidazol-5-il]propil-3-carbonil]-L-fenilalanina, éster metílico em lugar de N-[[1-(2-clorofenil)-metil-2-propiltio-1H-imidazol-5-il]metilcarbonil]-L-fenilalanina, éster metílico. O composto do título era um sólido amorfo; p.f. 94-98°C.

Exemplo 11

N-[[2-n-Butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-imidazol-5-il]etil-2-carbonil]-L-fenilalanina

- (i) 3-[2-n-butil-1-((2-clorofenil)-metil)-1H-imidazol-5-il]-2-propenoato de metilo

(a) 2-n-butil-1-(2-clorofenil)-metil-1H-imidazol

Converteu-se imidazol no derivado 1-dietoxi-orto-amida pelo método de Curtis e Brown, J. Org. Chem., (1980), 45, 20. Imidazol (12,8 g, 0,19 mol) e 118,4 g (0,8 mol) de ortoformato trietílico foram reagidos em presença de 1 g de ácido p-tolueno-sulfónico para produzir 20,6 (61%), p.e. 65-70°C (0,1 mm) de 1-dietoxiortoamida-imidazol. Este produto (24,0 g, 0,14 mol) foi dissolvido em tetra-hidrofurano seco (250 mL), arrefecido a -40°C e foi adicionado n-butil-lítio (0,14 mol, 56,4 mL, 2,5 M em hexano) a uma temperatura de -40°C a -35°C. Após 15 minutos foi adicionado iodeto de n-butil (31,1 g, 0,169 mol), a -40°C, e o meio reaccional foi agitado, de um dia para o outro, à temperatura ambiente. A mistura reaccional sofreu partição entre éter e ácido clorídrico 0,3 N, e a camada orgânica foi repetidamente extraída com ácido clorídrico diluído. Os extractos aquosos combinados foram neutralizados com solução diluída de bicarbonato de sódio, extraídos com cloreto de



metileno, secos sobre sulfato de magnésio e concentrados. Uma destilação flash num aparelho de Kugelrohr produziu 14,8 g (85%) de 2-n-butilimidazol.

Dissolveu-se 2-n-butilimidazol (9,7 g, 0,078 mol) em metanol (50 mL), e adicionou-se, gota a gota, a uma solução de metóxido de sódio [a partir de hidreto de sódio (2,31 g, 0,0934 mol) em metanol (250 mL)]. Após uma hora a solução foi evaporada até à secura e o sal de sódio foi retomado em dimetilformamida (150 mL) e foi adicionado brometo de 2-clorobenzil (16,3 g, 0,079 mol). A mistura foi aquecida, a 50°C, por 17 horas, sob árgon, deitada sobre água gelada e o produto foi extraído para acetato de etilo. O extracto foi lavado, seco, e concentrado para produzir 18,5 g de produto bruto o qual foi cromatografado sobre sílica-gel com acetato de etilo/hexano 2:1 para produzir 11,9 g (61%) de 2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-imidazol como um óleo. Cromatografia de camada fina em sílica-gel com acetato de etilo/hexano produziu um produto com um valor de R_f de 0,59.

(b) 2-n-butil-1-(2-clorofenil)-5-hidroxi-metil-1H-imidazol

Processo A

Uma mistura de 2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-imidazol (95,5 g, 0,384 mol), formaldeído a 37% (500 mL), acetato de sódio (80 g) e ácido acético (60 mL) foi aquecida ao refluxo, por 40 horas, sob árgon. A mistura reaccional foi concentrada em vácuo, e o resíduo foi agitado com 500 mL de solução de hidróxido de sódio a 20%, por 4 horas, diluído com água e extraído com cloreto de metileno. O extracto foi lavado, seco e concentrado. O produto bruto (117 g) foi cromatografado em flash sobre 600 g de sílica-gel com um gradiente de 100% de acetato de etilo a 10% de metanol em acetato de etilo para produzir 8,3 g de material de partida, 24,5 g de mistura de material de partida e produto, e 44 g (41%) de 2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-5-hidroximetil-1H-imidazol; p.f. 86-88°C (de acetato de etilo). Posterior eluição produziu o derivado bis(4,5-hidroximetil); p.f. 138-140°C (de



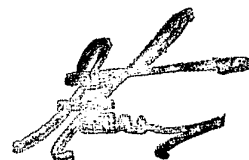
acetato de etilo).

Processo B

Uma mistura de hidrocloreto do éster metílico de valeramidi-
na (250 g, 1,66 mol) e di-hidroxiacetona (150 g, 0,83 mol) dis-
solvida em amoníaco líquido foi deixada, de um dia para o outro,
à temperatura ambiente, num recipiente pressurizado, e depois
aquecida a 65°C, por 4 horas, a 375 psi. O amoníaco foi deixado
evaporar, e o resíduo foi dissolvido em metanol (3 L). A lama
resultante foi refluxada com acetonitrilo adicionado (1 L). A
solução foi decantada do cloreto de amónio sólido, enquanto
quente. Este procedimento foi repetido, e os extractos combina-
dos de acetonitrilo foram tratados com carvão, filtrados a quente
e o filtrado foi concentrado em vácuo para produzir o óleo escu-
ro, 2-n-butil-5-hidroximetilimidazol (253 g, 1,63 mol, 98%).

Este álcool bruto (252 g) foi tratado com anidrido acético
(400 mL), a -15°C, e foi depois deixado aquecer até à temperatura
ambiente, com agitação, seguidamente foi agitado por mais 19
horas. O anidrido acético foi evaporado a pressão reduzida, o
resíduo retomado em cloreto de metileno, e a fase orgânica foi
lavada com solução de bicarbonato de sódio a 5% e água. O ex-
tracto foi seco sobre sulfato de sódio e concentrado para dar 323
g (83%) de 1-acetoxi-4-acetoximetil-2-n-butilimidazol.

Este diacetato foi N-alquilado pelo seguinte procedimento.
A uma solução de anidrido triflico (120 mL, 0,71 mol) em cloreto
de metileno (200 mL), a -78°C sob árgon, foi adicionada uma
solução de diisopropil-etilamina (128 mL, 0,73 mol) e álcool
2-clorobenzílico (104 g, 0,72 mol) em cloreto de metileno (350
mL) durante um período de 20 minutos. Após ter sido agitada por
mais 20 minutos a -78°C, esta solução foi então tratada com
1-acetoxi-4-acetoximetil-2-n-butilimidazol (146 g, 0,61 mol)
dissolvida em cloreto de metileno (300 mL) durante um intervalo
de 20 minutos. A mistura foi então agitada à temperatura
ambiente por 18 horas e os solventes foram evaporados.



O 2-n-butil-5-acetoximetil-1-(2-clorofenil)metil-1H-imidazol residual foi usado sem purificação para a hidrólise do grupo acetato.

Uma solução de 2-n-butil-5-acetoximetil-1-(2-clorofenil)-metil-1H-imidazol bruto (250 g) em metanol (200 mL) foi tratada com solução de hidróxido de sódio a 10% (700 mL) e a mistura foi aquecida num banho de vapor por 4 horas. Após arrefecimento, foi adicionado cloreto de metileno, a fase orgânica foi separada, lavada com água, seca e concentrada. O resíduo foi dissolvido em éter, arrefecido e semeado para produzir o produto bruto. Recristalização a partir de acetato de etilo produziu 176 g de 2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-5-hidroximetil-1H-imidazol; p.f. 86-88°C. Este material é idêntico, em todos os aspectos, ao produto preparado pelo Processo A.

(c) 2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-imidazol-5-
-carboxaldeído

Uma solução de 2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-5-hidroximetil-1H-imidazol (5,4 g, 0,0194 mol) em tolueno (25 mL) foi adicionada, a uma suspensão de dióxido de manganésio activado (27 g) em tolueno (325 mL) a qual foi previamente concentrada com um separador de água Dean-Stark, ao refluxo durante uma hora. A suspensão foi aquecida a 100°C, por 17 horas. Os sólidos foram filtrados e o filtrado concentrado e cromatografado em flash sobre sílica-gel com hexano/acetato de etilo 6:4 para obter 4,16 g (78%) de 2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-imidazol-5-carboxaldeído como um óleo. A RMN e o IR foram consistentes com a estrutura.

(d) metil-[2-n-butil-1-[(2-clorofenil)-metil]-1H-imidazol-
-5-il]-2-propenoato

A uma suspensão de hidreto de sódio (0,492 g, 0,0205 mol) em glima (30 mL) foi adicionado, gota a gota, sob árgon, fosfonoacetato trimetilico (3,73 g, 0,0205 mol). Após uma hora à temperatura ambiente, foi adicionado 2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-



imidazol-5-carboxaldeído (3,78 g, 0,0137 mol), e a mistura foi agitada a 40°C, por uma hora. A reacção foi extinguida com água gelada, o produto extraído para éter e o produto lavado, seco e concentrado cristalizou lentamente até se formar o sólido de baixo ponto de fusão (3,39 g, 83%) (E)-3-[2-n-butil-1-{(2-clorofenil)metil}-1H-imidazol-5-il]-2-propenoato de metilo.

(ii) Éster metílico de N-[[2-n-butil-1-(2-clorofenil)-metil-1H-imidazol-5-il]etil-2-carbonil]-L-fenilalanina.

Foi dissolvido 3-[2-n-butil-1-{(2-clorofenil)-metil}-1H-imidazol-5-il]-2-propenoato de metilo (324 g, 0,973 mmol) em etanol (10 mL), adicionou-se óxido de platina (35 mg) e a suspensão foi agitada, sob uma atmosfera de hidrogénio, por 1,5 horas. O catalisador foi filtrado e o filtrado foi concentrado a 313 mg (96%) de 3-[2-n-butil-1-{(2-clorofenil)metil}-1H-imidazol-5-il]-propanoato de metilo como um óleo.

Uma solução deste éster (313 mg, 0,935 mmol) em etanol (8 mL) foi tratada com uma solução de hidróxido de sódio (112 mg, 2,8 mmol) em água (3 mL), e a solução foi agitada à temperatura ambiente por 1,5 horas. O etanol foi evaporado, adicionou-se ácido clorídrico a 10% até pH 1,5 e o precipitado sólido foi filtrado e lavado com água fria e depois com éter. O sólido branco seco em vácuo (225 mg, 67%) era o sal hidrocloreto de ácido 3-[2-n-butil-1-{(clorofenil)-metil}-1H-imidazol-5-il]propanóico; p.f. 163,5-164,5°C.

Seguindo o procedimento do exemplo 1 (iii), usando 215 mg (0,602 mmol) de ácido 3-[2-n-butil-1-{(2-clorofenil)-metil}-1H-imidazol-5-il]propanóico e 69 mg (0,782 mmol) de hidrocloreto do éster metílico de L-fenilalanina, foram obtidos 420 mg de produto bruto. Este foi dissolvido em acetato de etilo, aplicado numa coluna de cromatografia em flash com enchimento de sílica-gel, e eluído com um gradiente de 100% de acetato de etilo a 10% de metanol, em acetato de etilo, para produzir 270 mg (93%) do N-[[2-n-butil-1-(2-clorofenil)-metil-1H-imidazol-5-il]etil-2-carbonil]-L-fenilalanina, éster metílico.



(ii) N-[{2-n-butil-1-(2-clorofenil)-metil-1H-imidazol-5-il}etil-2-carbonil]-L-fenilalanina.

Seguiu-se o procedimento do exemplo 1 (iv), usando L-N-[{2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-imidazol-5-il}etil-2-carbonil]-L-fenilalanina, éster metílico (290 mg, 0,602 mmol) em lugar de N-[{1-(2-clorofenil)metil-2-propiltio-1H-imidazol-5-il}carbonil]-glicina, éster metílico. O composto em título foi obtido com um rendimento de 69%; p.f. 85-88°C.

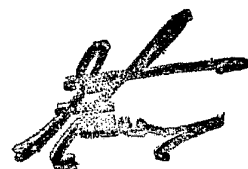
Exemplo 12

N-[{2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-imidazol-5-il}etil-carbonil]glicina.

(i) ácido 2-[2-n-butil-1-[(2-clorofenil)-metil]1H-imidazol-5-il]acético

Uma suspensão de hidrocloreto de pentilimidato de metilo (preparado a partir de pentil-nitrilo, metanol e ácido clorídrico anidro) (28,3 g, 0,187 mol) em éter etílico anidro (500 mL) foi tratada com trietilamina (25 mL, 0,179 mol). A mistura foi agitada, sob árgon, à temperatura ambiente, por 24 horas. Os sólidos foram filtrados, o bolo de filtração foi lavado com éter e o filtrado, concentrado em vácuo para produzir 18,45 g (86%) de pentilimidato de metilo. Este foi imediatamente usado na reação seguinte.

Uma solução de pentilimidato de metilo (18,45 g, 0,16 mol) em tetra-hidrofurano (100 mL) foi tratada, gota a gota, durante 20 minutos, com uma solução de 2-clorobenzilamina (22,7 g, 0,16 mol) em tetra-hidrofurano (100 mL). Esta mistura foi aquecida num banho de vapor, por 24 horas, sob árgon. O solvente foi removido em vácuo e o excesso de 2-clorobenzilamina foi removido a 80°C sob vácuo elevado. Uma RMN do produto mostrou N-(2-cloroben-zil)pentilamidina pura (29,15 g, 81%).



Uma solução de N-(2-clorobenzil)pentilamidina (29,15 g, 0,13 mol) em tetra-hidrofurano (100 mL) foi adicionada, durante 30 minutos, a uma solução agitada de 3-formil-acrilato de etilo (18,28 g, 0,143 mol) em tetra-hidrofurano (500 mL). Após a reacção exotérmica inicial a mistura foi agitada, a 25°C, por 1 hora, refluxada em banho de vapor por 4 horas e então concentrada até uma mistura predominantemente de 2-[2-N-butil-1-{(2-clorofenil)metil}-1H-imidazol-5-il]acetato de etilo e uma pequena quantidade de 2-[2-N-butil-1-{(2-clorofenilo)metil}-1H-imidazol-4-il]acetato de etilo isomérico. Esta mistura de ésteres foi dissolvida em metanol (200 mL) e foi adicionada uma solução de hidróxido de sódio 10% em água (600 mL). A mistura reaccional foi refluxada por 5 horas. O metanol foi removido em vácuo, o produto concentrado foi diluído com água (150 mL) e depois a fase aquosa foi várias vezes extraída com éter e acidificada a pH 1 com ácido clorídrico concentrado. A mistura foi lavada com éter, depois com acetato de etilo. A fase aquosa foi saturada com cloreto de sódio e então extraída com clorofórmio. Os extractos orgânicos foram lavados com salmoura, secos, e concentrados a 31,4 g de um produto bruto. Foi adicionada acetona (50 mL) com aquecimento, a solução foi arrefecida e os cristais precipitados foram filtrados, lavados com acetona fria e secos para produzir 19,54 g (44%) de hidrocloreto de ácido 2-[2-n-butil-1-{(2-clorofenil)metil}-1H-imidazol-5-il]acético; p.f. 165-167°C. A evaporação do filtrado produziu 8,76 g de uma mistura 1:1 dos derivados isoméricos 4- e 5- do ácido acético (TLC em sílica-gel - com clorofórmio/metanol 8,5/1,5 contendo um traço de ácido fórmico).

(ii) N-[[2-n-butil-1-(2-clorofenil)-metil]-1H-imidazol-5-il]metil-carbonil]glicina, éster metílico

Seguiu-se o procedimento do Exemplo 1 (iii), usando 0,5 g (1,63 mmol) de ácido 2-[2-n-butil-1-{(2-clorofenil)metil}-1H-imidazol-5-il]acético, 0,21 g (1,79 mmol) de N-hidroxisuccinimida, 0,37 g (1,79 mmol) de díciclo-hexilcarbodiimida, 0,27 g (2,12 mmol) de hidrocloreto do éster metílico de glicina, trietilamina (0,3 mL, 2,12 mmol) e cloreto de metileno (15 mL), foram obtidos 0,33g (53%) de N-[[2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-imidazol-5-

il}-metilcarbonil]glicina, éster metílico como um óleo.

(iii) N-[{2-n-butil-1-(2-clorofenil)-metil}-1H-imidazol-5-il]-metilcarbonil]glicina

O composto foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 1 (ii) usando N-[{2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-imidazol-5-il}metilcarbonil]glicina, éster metílico, em lugar de N-[[1-(2-clorofenil)-metil-2-propiltio-1H-imidazol-5-il]carbonil]glicina, éster metílico. O composto do título é um composto branco-sujo, e foi obtido com um rendimento de 73%; p.f. 84-88°C (sal hidrocloreto).

Exemplo 13

N-[-2-n-Butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-
-imidazol-5-il]metilcarbonil-L-2-fenilglicina

Seguiu-se o procedimento do Exemplo 12 (ii-iii), usando hidrocloreto do éster metílico de L-fenilglicina em lugar de hidrocloreto do éster metílico de glicina. O intermediário N-[[2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-imidazol-5-il]metilcarbonil]-L-2-fenil-glicina, éster metílico, foi cromatografado em flash, em sílica-gel, com cloreto de metileno/metanol 90:10 e com rendimento de 95% para produzir um óleo que cristalizou lentamente para um sólido de baixo ponto de fusão. Após hidrólise do éster com hidróxido de sódio metanólico aquoso, o composto em título foi isolado como um sólido branco com um rendimento de 59%; p.f. 163-166°C (de metanol/acetato de etilo).

Exemplo 14

N-[-2-n-Butil-1-(2-clorofenil)metil-
-1H-imidazol-5-il]metilcarbonil]-L-fenilalanina

Seguiu-se o procedimento do Exemplo 12 (ii-iii), usando hidrocloreto do éster metílico de L-fenilalanina em lugar de hidrocloreto do éster metílico de glicina. A partir de 5,59 g (16,3 mmol) de hidrocloreto de ácido 2-[2-n-butil-1-[(2-clorofenil)metil]-1H-imidazol-5-il]acético foram obtidos 6,88 g (90%)

do intermediário N-[[2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-imidazol-5-il]metil-carbonil]-L-fenilalanina, éster metílico; p.f. 88-90°C (de etanol/ /água). A hidrólise deste éster produziu o composto em título com um rendimento de 79%; p.f. 168-170°C; $[\alpha]^{25}_D$ (c=1, metanol).

Exemplo 15

N-[[2-n-Butil-1-(2-clorofenil)metil-1H- -imidazol-5-il]metilcarbonil]-D-fenilalanina

Seguiu-se o procedimento do Exemplo 12 (ii-iii), usando hidrocloreto do éster metílico de D-fenilalanina em lugar de hidrocloreto do éster metílico de glicina. O intermediário N-[[2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-imidazol-5-il]metilcarbonil]-D-fenilalanina, éster metílico, é um sólido; p.f. 179-181°C (de metanol/acetato de etilo). O composto em título é um sólido; p.f. 178-181°C (de metanol/acetato de etilo).

Exemplo 16

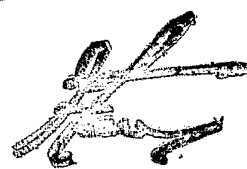
N-[[2-n-Butil-1-(2-clorofenil)metil-1H- -imidazol-5-il]metilcarbonil]-DL-homofenilalanina

Seguiu-se o procedimento do Exemplo 12 (i-iii), usando hidrocloreto do éster metílico de DL-homofenilalanina em lugar de hidrocloreto do éster metílico de glicina. A partir de 1,0 g (3,26 mmol) de hidrocloreto de ácido 2-[2-n-butil-1-((2-clorofenil)metil)-1H-imidazol-5-il]acético, foram obtidos 1,53 g (97%) do intermediário N-[[2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-imidazol-5-il]metilcarbonil]-DL-homofenilalanina, éster metílico. O composto em título foi isolado, após hidrólise básica do éster precursor, como sal hidrocloreto; p.f. 119-120°C.

Exemplo 17

Ácido N-[[2-n-Butil-1-(2-clorofenil)metil-1H- -imidazol-5-il]metilcarbonil]-DL-hidrocinâmico

Seguiu-se o procedimento do Exemplo 12 (ii-iii), usando hidrocloreto do éster metílico de ácido DL-β-hidrocinâmico em



lugar de hidrocloreto do éster metílico de glicina. A partir de 1,0 g (2,91 mmol) de hidrocloreto de ácido 2-[2-n-butil-1-[(2-clorofenil)-metil]-1H-imidazol-5-il]acético, foram obtidos 0,92 g (68%) de intermediário ácido N-[[2-n-butil-1-(2-clorofenilmetil)-1H-imidazol-5-il]metilcarbonil]-DL-β-hidrocínâmico, éster metílico. O composto em título foi isolado, após hidrólise básica do éster, com um rendimento de 70% como sal hidrocloreto; p.f. 208-210°C (de metanol/acetato de etilo).

Exemplo 18

N-[[2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-
-imidazol-5-il]metilcarbonil]-L-(2-tienil)alanina

Seguiu-se o procedimento do Exemplo 12 (ii-iii), usando hidrocloreto do éster metílico de L-(2-tienil)alanina em lugar de hidrocloreto do éster metílico de glicina. O intermediário N-[[2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-imidazol-5-il]metilcarbonil]-L-(2-tienil)alanina, éster metílico é um sólido; p.f. 66-69°C (de etanol/água). A hidrólise básica deste éster, pelo procedimento standardizado [Exemplo 1 (iv)], produziu o composto em título p.f. 122-125°C (a partir de trituração com éter).

Exemplo 19

N-[[2-n-Butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-
-imidazol-5-il]metilcarbonil]-L-isoleucina

Seguiu-se o procedimento do Exemplo 12 (ii-iii), usando hidrocloreto do éster metílico L-isoleucina em lugar de hidrocloreto do éster metílico de glicina. O composto em título foi isolado como sal hidrocloreto; p.f. 163-166°C (de acetato de etilo/éter); $[\alpha]^{25} -2,27^\circ$ (c=1, metanol).

Exemplo 20

N-[[2-n-Butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-
-imidazol-5-il]metilcarbonil]-DL-α-metil-fenilalanina

Seguiu-se o procedimento do Exemplo 12 (ii-iii), usando hidrocloreto do éster metílico de DL-α-metilfenilalanina em

lugar de hidrocloreto do éster metílico de glicina para produzir o composto em título.

Exemplo 21

N-[[2-n-Butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-imidazol-5-il]metilcarbonil]N-metil-L-fenilalanina

Seguiu-se o procedimento do Exemplo 12 (ii-iii), usando hidrocloreto do éster metílico N-metil-L-fenilalanina em lugar de hidrocloreto do éster metílico de glicina para produzir o composto em título.

Exemplo 22

N-[[2-n-Butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-imidazol-5-il]metilcarbonil]-(3-tienil)alanina

O composto em título é preparado seguindo o procedimento do Exemplo 12 (ii-iii), usando hidrocloreto do éster metílico (3-tienil)alanina em lugar de hidrocloreto do éster metílico de glicina.

Exemplo 23

N-[[2-n-Butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-imidazol-5-il]metilcarbonil](5-metil-2-tienil)alanina

O composto em título é preparado seguindo o procedimento do Exemplo 12 (ii-iii), usando hidrocloreto do éster metílico de (5-metil-2-tienil)alanina em lugar de hidrocloreto do éster metílico de glicina.

Exemplo 24

N-[[2-n-Butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-imidazol-5-il]metilcarbonil]-(2-furil)alanina

O composto em título é preparado seguindo o procedimento do Exemplo 12 (ii-iii) usando hidrocloreto do éster metílico de (2-furil)alanina em lugar de hidrocloreto do éster metílico de glicina.



Exemplo 25

N-[[2-n-Butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-
-imidazol-5-il}metilcarbonil]-(4-píridil)alanina

O composto em título é preparado seguindo o procedimento do Exemplo 12 (ii-iii) usando hidrocloreto do éster metílico (4--píridil)alanina em lugar de hidrocloreto do éster metílico de glicina.

Exemplo 26

N-[[2-n-Butil-1-(2-clorofenil)metil-4-fluoro-
-1H-imidazol-5-il}metilcarbonil]fenilalanina

O composto em título é preparado seguindo o procedimento do Exemplo 1 (iii-iv) usando hidrocloreto do éster metílico de fenilalanina em lugar de hidrocloreto do éster metílico de glicina e usando ácido 2-[n-butil-1-(2-clorofenil)-metil-4-fluoro-1H-imidazol-5-il]acético (preparado como na Patente Americana Nº 4 340 598) em lugar de ácido 1-(2-cloro-fenil)metil-2-propiltio-1H-imidazol-5-carboxílico.

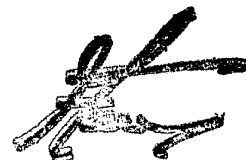
Exemplo 27

N-[[2-n-Butil-1-(2-clorofenil)metil-4-
-cloro-1H-imidazol-5-il}metilcarbonil]fenilalanina

O composto em título é preparado seguindo o procedimento do Exemplo 1 (iii-iv), usando hidrocloreto do éster metílico de fenilalanina em lugar de hidrocloreto do éster metílico de glicina e usando ácido 2-[n-butil-1-(2-clorofenil)-metil-4-cloro-1H-imidazol-5-il]acético (preparado como na Patente Americana Nº 4 340 598) em lugar de ácido 1-(2-clorofenil)metil-2-propiltio-1H-imidazol-5-carboxílico.

Exemplo 28

N-[[2-n-Butil-1-(2-clorofenil)metil-4-fenil-
-1H-imidazol-5-il}-metilcarbonil]fenilalanina



O composto em título é preparado seguindo o procedimento do Exemplo 1 (iii-iv), usando hidrocloreto do éster metílico de fenilalanina em lugar de hidrocloreto do éster metílico de glicina e usando ácido 2-[n-butil-1-(2-clorofenil)-metil-4-fenil-1H-imidazol-5-il]acético (preparado como na Patente Americana Nº 4 340 598) em lugar de ácido 1-(2-clorofenil)metil-2-propiltio-1H-imidazol-5-carboxílico.

Exemplo 29

N-[{2-n-Butil-1-(2-metilfenil)metil-1H-
-imidazol-5-il}metilcarbonil]-L-(2-tienil)alanina

O composto em título é preparado seguindo o procedimento do Exemplo 12 (i-iii) usando brometo de 2-metilbenzilo em lugar de 2-brometo de clorobenzilo e hidrocloreto do éster metílico de L-(2-tienil)alanina em lugar de hidrocloreto do éster metílico de glicina.

Exemplo 30

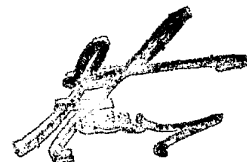
N-[{2-n-Butil-1-(2-metoxifenil)metil-1H-
-imidazol-5-il}metilcarbonil]-L-(2-tienil)alanina

O composto em título é preparado seguindo o procedimento do Exemplo 12 (i-iii) usando brometo de 2-metoxibenzilo em lugar de brometo de 2-clorobenzilo e hidrocloreto do éster metílico de L-(2-tienil)alanina em lugar de hidrocloreto do éster metílico de glicina.

Exemplo 31

N-[{2-n-Butil-1-(3-metoxifenil)metil-1H-
-imidazol-5-il}metilcarbonil]-L-(2-tienil)alanina

O composto em título é preparado seguindo o procedimento do Exemplo 12 (i-iii) usando brometo de 3-metoxibenzilo em lugar de brometo de 2-clorobenzilo e hidrocloreto do éster metílico de L-(2-tienil)alanina em lugar de hidrocloreto do éster metílico de glicina.



Exemplo 32

N-[{2-n-Butil-1-(4-fenilfenil)metil-1H-
-imidazol-5-il}metilcarbonil]-L-(2-tienil)alanina

O composto em título é preparado seguindo o procedimento do Exemplo 12 (i-iii) usando brometo de 4-fenilbenzilo em lugar de brometo de 2-clorobenzilo e hidrocloreto do éster metílico de L-(2-tienil)alanina em lugar de hidrocloreto do éster metílico de glicina.

Exemplo 33

N-[{2-n-Butil-1-(4-metoxi-3-metilfenil)metil-1H-
-imidazol-5-il}metilcarbonil]-L-(2-tienil)alanina

O composto em título é preparado seguindo o procedimento do Exemplo 12 (i-iii) usando brometo de 4-metóxi-3-metilbenzilo em lugar de brometo de 2-clorobenzilo e hidrocloreto do éster metílico de L-(2-tienil)-alanina em lugar de hidrocloreto do éster metílico de glicina.

Exemplo 34

N-[{2-n-Butil-1-(2,3-diclorofenil)metil-1H-
-imidazol-5-il}metilcarbonil]-L-(2-tienil)alanina

O composto em título é preparado seguindo o procedimento do Exemplo 12 (i-iii) usando brometo de 2,3-diclorobenzilo em lugar de brometo de 2-clorobenzilo e hidrocloreto do éster metílico de L-(2-tienil)alanina em lugar de hidrocloreto do éster metílico de glicina.

Exemplo 35

N-[{2-n-Butil-1-(2-nitrofenil)metil-1H-
-imidazol-5-il}metilcarbonil]-L-(2-tienil)alanina

O composto em título é preparado seguindo o procedimento do Exemplo 12 (i-iii) usando brometo de 2-nitrobenzilo em lugar de brometo de 2-clorobenzilo e hidrocloreto do éster metílico de



L-(2-tienil)alanina em lugar de hidrocloreto do éster metílico de glicina.

Exemplo 36

N-[[2-n-Butil-1-(2-trifluorometilfenil)etil-1H-
-imidazol-5-il]etilcarbonil]-L-(2-tienil)alanina

O composto em título é preparado seguindo o procedimento do Exemplo 12 (i-iii) usando brometo de 2-trifluorometilbenzilo em lugar de brometo de 2-clorobenzilo e hidrocloreto do éster metílico de L-(2-tienil)alanina em lugar de hidrocloreto do éster metílico de glicina.

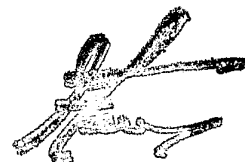
Exemplo 37

N-[[2-(1-Adamantil)etil]-2-n-butil-1H-
-imidazol-5-il]etil-2-carbonil]-L-fenilalanina

Uma mistura de 2-(1-adamantil)etanol e diisopropiletilamina em cloreto de metileno é adicionada a anidrido trifílico em cloreto de metileno, a -78°C, sob árgon. Após agitação da mistura a -78°C por 45 minutos, é adicionado 1-acetil-2-n-butil-5-(acetoximetil)imidazol em cloreto de metileno e a mistura é deixada repousar à temperatura ambiente, por 4 dias, depois concentrada e aquecida num banho de vapor com hidróxido de sódio a 10%, diluída com água, extraída com cloreto de metileno, seca, filtrada e concentrada para produzir um óleo. A cromatografia (sílica-gel) em metanol-clorofórmio produz 5-acetoximetil-1-[2-(1-adamantil)etil]2-n-butilimidazol.

O composto acima preparado é agitado à temperatura ambiente, com hidróxido de potássio em etanol por uma hora. A mistura é concentrada, deitada em água, agitada e filtrada para produzir 1-[2-(1-adamantil)etil-2-n-butil-5-hidroxiacetilimidazol. O grupo hidroxiacetil é oxidado refluxando o composto imidazol com dióxido de manganês em tolueno para produzir 1-[2-(1-adamantil)etil]-2-n-butilimidazol-5-carboxaldeído.

Diisopropilamina é coberta com tetra-hidrofurano e então é



adicionado n-butil lítio 2,5 M, em hexano. A mistura é agitada por 15 minutos, depois é adicionado fosfonopropanoato trimetílico em tetra-hidrofurano. Após 20 minutos, é adicionado 1-[2-(1-adamantil)etil]-2-n-butil-imidazol-5-carboxaldeído em tetra-hidrofurano e a mistura é agitada, por 30 minutos, a -78°C. A mistura é deitada em 40 ml de cloreto de amónio, saturado, em água, extraída com éter, seca sobre sulfato de magnésio, filtrada, concentrada e cromatografada em sílica-gel, eluindo com acetato de etilo e hexano para produzir 3-[1-(2-(1-adamantil)etil)-2-n-butil-1H-imidazol-5-il]-3-hidroxipropanato de metilo. A este composto, em cloreto de metileno, é adicionado 4-dimetilaminopiridina, depois é adicionado anidrido acético, gota a gota. A mistura é agitada por uma hora, depois deitada sobre água e trabalhada para produzir 3-acetóxi-3-[1-(2-(1-adamantil)etil)-2-n-butil-1H-imidazol-5-il]propanoato.

O composto acima preparado é aquecido com 1,8-diazabicyclo-[5,4,0]undec-7-eno em tolueno, a 80°C, com agitação durante uma hora. A mistura é concentrada, depois agitada com éter. A camada de éter é decantada, seca, filtrada, concentrada e cromatografada para produzir 3-[1-(2-(1-adamantil)etil)-2-n-butil-1H-imidazol-5-il]propanoato de metilo.

O composto em título é preparado seguindo o procedimento do Exemplo 11 (ii-iii), usando 3-[1-(2-(1-adamantil)etil)-2-n-butil-1H-imidazol-5-il]propanoato de metilo em lugar de 3-[2-n-butil-1-[(2-clorofenil)metil]-1H-imidazol-5-il]propanoato de metilo.

Alternativamente, o sal de sódio do ácido é directamente isolado da mistura reaccional, antes da neutralização. A mistura reaccional básica não purificada é aplicada a uma coluna flash de fase inversa equilibrada com água. Os inorgânicos são lavados da coluna com água (3 volumes de vazios) e então o produto é eluído com uma mistura 50:50 de acetonitrilo em água. O acetonitrilo é removido em vácuo e então o sal de sódio desejado é obtido após liofilização.



Exemplo 38

N-[[1-(2-clorofenil)metil-2-propeniltio-1H-
-imidazol-5-il}carbonil]-L-fenilalanina

O composto em título é preparado seguindo o procedimento do Exemplo 1 (i-iv) usando brometo de alilo em lugar de brometo de propilo e usando hidrocloreto do éster metílico de L-fenilalanina em lugar de hidrocloreto do éster metílico de glicina.

Exemplo 39

N-[[1-(2-clorofenil)metil-2-pentiltio-1H-
-imidazol-5-il}carbonil]-L-fenilalanina

O composto em título é preparado seguindo o procedimento do Exemplo 1 (i-iv) usando 1-bromopentano em lugar de brometo de propilo e usando hidrocloreto do éster metílico de L-fenilalanina em lugar de hidrocloreto do éster metílico de glicina.

Exemplo 40

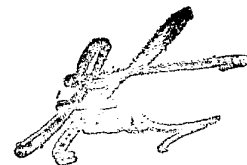
N-[[1-(2-clorofenil)metil-2-benziltio-1H-
-imidazol-5-il}carbonil]-L-fenilalanina

O composto em título é preparado seguindo o procedimento do Exemplo 1 (i-iv) usando brometo de benzilo em lugar de brometo de propilo e usando hidrocloreto do éster metílico de L-fenilalanina em lugar de hidrocloreto do éster metílico de glicina.

Exemplo 41

N-[[1-(2-clorofenil)metil-2-hexiltio-1H-
-imidazol-5-il}carbonil]-L-fenilalanina

O composto em título é preparado seguindo o procedimento do Exemplo 1 (i-iv) usando brometo de ciclo-hexilo em lugar de brometo de propilo e usando hidrocloreto do éster metílico de L-fenilalanina em lugar de hidrocloreto do éster metílico de glicina.



Exemplo 42

N-[[1-(2-clorofenil)metil-2-heptiltio-1H-
-imidazol-5-il}carbonil]-L-fenilalanina

O composto em título é preparado seguindo o procedimento do Exemplo 1 (i-iv), usando 1-bromo-heptano em lugar de brometo de propilo e usando hidrocloreto do éster metílico de L-fenilalanina em lugar de hidrocloreto do éster metílico de glicina.

Exemplo 43

N-[[1-(2-clorofenil)metil-2-hexeniltio-1H-
-imidazol-5-il}carbonil]-L-fenilalanina

O composto em título é preparado seguindo o procedimento do Exemplo 1 (i-iv), usando 6-bromo-1-hexeno em lugar de brometo de propilo e usando hidrocloreto do éster metílico de L-fenilalanina em lugar de hidrocloreto do éster metílico de glicina.

Exemplo 44

N-[[1-(2-clorofenil)metil-2-ciclopropiltio-1H-
-imidazol-5-il}carbonil]-L-fenilalanina

O composto em título é preparado seguindo o procedimento do Exemplo 1 (i-iv), usando brometo de ciclopropilo em lugar de brometo de propilo e usando hidrocloreto do éster metílico de L-fenilalanina éster em lugar de hidrocloreto do éster metílico de glicina.

Exemplo 45

N-[[2-n-Butil-1-(2-clorofenil)metil-4-hidroximetil-1H-
-imidazol-5-il}etil-2-carbonil]-L-(2-tienil)alanina

(i) 2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-4-(t-butildimetil-siloxi)metil-1H-imidazol-5-carboxaldeído

Uma solução de 2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-4,5-bis(hidroxi)metil-1H-imidazol (Exemplo 11, (i) (b)), (310 mg, 1 mmol) em cloreto de metileno (5 mL) foi tratado com 4-dimetilaminopiridina (5,2 mg), trietilamina (1,5 mmol) e cloreto de t-butil-dimetilsilil (192 mg, 1,24 mmol). A mistura foi agitada, a 25°C, por 20 horas, diluída com água e a camada orgânica foi bem lavada com água, seca, concentrada e cromatografada sobre sílica-gel, com um gradiente de acetato de etilo/metanol, para produzir 127 mg (24%) de éter de bis(4,4-t-butildimetilsilil) e 252 mg (59%) de 2-n-butil-1-(2-clorofenil)-metil-4-t-butildimetilsililoximetil-5-hidroximetil-1H-imidazol. Este mono-éter (252 mg) foi oxidado a 5-carboxaldeído usando dióxido de manganésio para produzir 170 mg de 2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-4-(t-butil-dimetilsil-oxi)metil-1H-imidazol-5-carboxaldeído como um óleo.

(ii) (E)-3-[2-n-butil-1-[(2-clorofenil)metil]-4-(t-butil-dimetilsililoxi)metil-1H-imidazol-5-il]-2-propeonato de metilo

Adicionou-se n-butil-lítio (15,5 mmol em hexano) a tetrahydrofurano (80 mL), depois a -78°C e sob argon adicionou-se diisopropilamina (2,4 mL, 17,1 mmol). Foi adicionado propanoato de metilo (15,3 mmol) puro em 5-6 minutos, e a mistura foi agitada mais 30 minutos a -78°C. Uma solução de 2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-4-(t-butildimetilsililoxi)metil-1H-imidazol-5-carboxaldeído (10,2 mmol) em tetra-hidrofurano (10 mL) é adicionada por meio de uma cânula, e a mistura reaccional é agitada por 15 minutos. A mistura reaccional sofre partição entre cloreto de amônio saturado e éter, e a camada de éter é lavada com água, seca e concentrada para produzir produto bruto. Este produto é cromatografado sobre sílica-gel com 20-50% de acetato de etilo em hexano para produzir uma mistura de produtos isoméricos β-hidroxiéster. Uma solução desta mistura (8,54 mmol) em dicloreto de metileno (100 mL) é tratada com 4-dimetilaminopiridina (3 mmol) seguida por anidrido acético (84 mmol), e a solução é agitada, à temperatura ambiente, por 5 horas. A mistura reaccional é deitada sobre água, agitada por 20



minutos e o produto é extraído em éter. Os extractos éter são lavados com solução diluída de ácido clorídrico, água, solução de bicarbonato de sódio e salmoura. A mistura seca e concentrada de produtos β -acetoxiéster é directamente usada na reacção de eliminação. A uma solução do produto β -acetoxiéster (4,5 mmol) em tolueno (60 mL) é adicionada de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU) (10,9 mmol). A mistura reaccional é concentrada a 10 mL, diluída com éter e filtrada em flash, através de um tampão de 14 x 3 cm de sílica-gel, com lavagens de éter para produzir o produto olefínico bruto. Cromatografia sobre sílica-gel, com um acetato de etilo em gradiente de hexano produz (E)-3-[2-n-butil-1-{(2-clorofenil)-metil}-4-(t-butildimetilsililoxi)-metil-1H-imidazol-5-il]-2-propenoato de metilo homogéneo. A eliminação do acetato com DBU produz predominantemente o isómero trans-(E).

(iii) 3-[2-n-butil-1-{(2-clorofenilmetil)-4-(t-butildimetilsililoxi)-metil-1H-imidazol-5-il]propanoato de metilo

O éster insaturado é reduzido ao éster saturado correspondente por hidrogenação catalítica. O composto vinílico é dissolvido em etanol, é adicionado óxido de platina e depois a suspensão é agitada sob uma atmosfera de hidrogénio por 1,5 horas para produzir 3-[2-n-butil-1-{(2-clorofenil)metil}-4-(t-butildimetilsililoxi)metil-1H-imidazol-5-il]propanoato de metilo.

(iv) ácido 3-[2-n-butil-1-{(2-clorofenil)-metil}-4-(t-butildimetilsililoxi)-metil-1H-imidazol-5-il]propanóico

Uma solução de (E)-3-[2-n-butil-1-{(2-clorofenil)metil-4-(t-butildimetilsililoxi)metil-1H-imidazol-5-il]propanoato de etilo (0,287 mmol) em etanol absoluto (3 mL) é tratada, porção a porção, com um equivalente de solução de hidróxido de sódio a 10%. Após ter sido agitada, de um dia para o outro, a 25°C, a mistura reaccional é aquecida a 50°C, por 4 horas, depois concentrada em vácuo. O produto residual é retomado com água, acidificado a pH 5-6 e extraído com cloreto de metileno. O produto isolado e concentrado é triturado com metanol/éter para produzir o composto em título.



- (v) N-[{2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-4-(t-butildimetil-sililoxi)metil-1H-imidazol-5-il}éter-2-carbonil]-L-(2-tienil)alanina, éster metílico.

O composto acima é preparado seguindo o procedimento do Exemplo 1 (iii) usando ácido 3-[2-n-butil-1-[(2-clorofenil)metil]-4-(t-butildimetilsililoxi)metil-1H-imidazol-5-il]propanóico em lugar de ácido 1-(2-clorofenil)metil-2-propiltio-1H-imidazol-5-carboxílico e usando hidrocloreto do éster metílico de L-(2-tienil)alanina em lugar de hidrocloreto do éster metílico de glicina.

- (vi) N-[{2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-4-hidroximetil-1H-imidazol-5-il}etil-2-carbonil]-L-(2-tienil)alanina.

O composto em título é preparado seguindo o procedimento do Exemplo 1 (iv) usando N-{2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-4-(t-butildimetilsililoxi)metil-1H-imidazol-5-il}etil-2-carbonil]-L-(2-tienil)alanina, éster metílico em lugar de N-[[1-(2-clorofenil)-metil-2-propiltio-1H-imidazol-5-il]carbonil]glicina, éster metílico.

Exemplo 46

N-[[2-n-Butil-1-(2-clorofenil)metil-4-formil-1H-imidazol-5-il}etil-2-carbonil]-L-(2-tienil)alanina

O composto em título é preparado por hidrólise, com ácido clorídrico diluído, do grupo 4-t-butildimetilsililoxi do N-[[2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-4-(t-butildimetilsililoxi)metil-1H-imidazol-5-il}etil-2-carbonil]-L-(2-tienil)alanina, éster metílico, preparado no Exemplo 45 (v), seguida de oxidação com dióxido de manganês do grupo 4-hidroximetilo a carboxaldeído e hidrólise do grupo éster a ácido.

Exemplo 47

N-[[2-n-Butil-1-(2-clorofenil)metil-4-carbóxi-1H-

-imidazol-5-il}etil-2-carbonil}-L-(2-tienil)alanina

A N-[{2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-4-hidroximetil-1H-imidazol-5-il}etil-2-carbonil]-L-(2-tienil)-alanina, preparada no Exemplo 45, é esterificada com álcool 4-metoxibenzílico para produzir o éster p-metoxibenzílico. O grupo 4-hidroximetilo no imidazol é oxidado usando uma solução acídica contendo ácido crômico (reagente de Jones) em acetona e o éster é hidrolisado usando hidróxido de sódio 10%, para produzir o composto em título.

Exemplo 48

N-[{2-n-Butil-1-(2-clorofenil)metil-4-carbamoil-1H-imidazol-5-il}etil-2-carbonil}-L-(2-tienil)alanina

O éster 4-metoxibenzílico, preparado no Exemplo 47, é tratado com cloreto de oxalilo, em cloreto de metileno, a 0°C, para produzir o derivado 4-cloroformilimidazol o qual é tratado com hidróxido de amônio para produzir o composto éster de 4-carbamoilo. O éster é hidrolisado para produzir o composto em título.

Exemplo 49

N-[{2-n-Butil-1-(2-clorofenil)metil-4-dimetilcarbamoil-1H-imidazol-5-il}etil-2-carbonil}-L-(2-tienil)alanina

Tratando o 4-cloroformilimidazol, preparado no Exemplo 48, com dimetilamina em vez de hidróxido de amônio produz-se o composto em título.

Exemplo 50

(S)-2-Butil-1-[(2-clorofenil)metil-N-[1-(1H-tetrazol-5-il)-2-(2-tienil)etil]-1H-imidazol-5-acetamida.

O composto em título é preparado seguindo o procedimento do Exemplo (iii-iv) usando ácido 2-[2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-imidazol-5-il]acético, preparado no Exemplo 12 (i), em lugar de ácido 1-(2-clorofenil)metil-2-propiltio-1H-imidazol-5-carboxi-



lico e usando α -(1H-imidazol-5-il)- α -[(2-tienil)metil]-metanamina [preparada pelo procedimento descrito em J. Sciences, 66: 1642-1644 (1977)] em lugar de hidrocloreto do éster metílico de glicina.

Exemplo 51

(S)-2-Butil-1-[(2-clorofenil)metil-N-[2-fenil-
-1-(1H-tetrazol-5-il)etil]-1H-imidazol-5-acetamida

O composto em título é preparado seguindo o procedimento do Exemplo (iii-iv) usando ácido 2-[2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-imidazol-5-il]acético, preparado no Exemplo 12 (i), em lugar de ácido 1-(2-clorofenil)metil-2-propiltio-1H-imidazol-5-carboxílico e usando α -(fenil)metil- α -(1H-tetrazol-5-il)-metanamina [preparada pelo procedimento descrito em J. Pharm. Sciences, 66: 1642-1644 (1977)] em lugar de hidrocloreto do éster metílico de glicina.

Exemplo 52

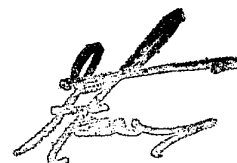
(S)-2-Butil-1-[(2,3-diclorofenil)metil-N-[1-
-(1H-tetrazol-5-il)-2-(2-tienil)etil]-1H-imidazol-5-acetamida

O composto em título é preparado seguindo o procedimento do Exemplo 12 (i-iii) usando brometo de 2,3-diclorobenzilo em lugar de brometo de 2-clorobenzilo e α -(1H-tetrazol-5-il)- α -[(2-tienil)metil]metanamina em lugar de hidrocloreto do éster metílico de glicina.

Exemplo 53

(S)-2-Butil-1-[(2,3-diclorofenil)metil-N-[2-fenil-
-1-(1H-tetrazol-5-il)etil]-1H-imidazol-5-acetamida

O composto em título é preparado seguindo o procedimento do Exemplo 12 (i-iii) usando brometo de 2,3-diclorobenzilo em lugar de brometo de 2-clorobenzilo e α -(fenil)metil- α -(1H-tetrazol-5-il)metanamina em lugar de hidrocloreto do éster metílico de glicina.



Exemplo 54

(S)-2-Butil-1-[(2-nitrofenil)metil-N-[1-(1H-tetrazol-5-il)-2-(2-tienil)etil]-1H-imidazol-5-acetamida

O composto em título é preparado seguindo o procedimento do Exemplo 12 (i-iii) usando brometo de 2-nitrobenzilo em lugar de brometo de 2-clorobenzilo e α -(1H-tetrazol-5-il)- α -[(2-tienil)metil]metanamina em lugar de hidrocloreto do éster metílico de glicina.

Exemplo 55

(S)-2-Butil-1-[(2-nitrofenil)metil-N-[2-fenil-1-(1H-tetrazol-5-il)etil]-1H-imidazol-5-acetamida

O composto em título é preparado seguindo o procedimento do Exemplo 12 (i-iii) usando brometo de 2-nitrobenzilo em lugar de brometo de 2-clorobenzilo e α -(fenil)metil- α -(1H-tetrazol-5-il)-metanamina em lugar de hidrocloreto do éster metílico de glicina.

Exemplo 56

Uma forma de dosagem oral para administração de compostos de Fórmula (I) oralmente activos é produzida por peneiração, mistura e filtração, em cápsulas de gelatina dura, dos ingredientes, por exemplo, nas proporções mostradas abaixo.

Ingredientes

Quantidades

N-[{2-n-butil-1-(2-clorofenil)-metil-1H-imidazol-5-il}metil-carbonil]-L-(2-tienil)alanina	100 mg
estearato de magnésio	10 mg
lactose	100 mg



Exemplo 57

A sacarose, o sulfato de cálcio di-hidrato e os compostos de Fórmula (I) oralmente activos são misturados e granulados com uma solução de gelatina a 10%. Os grânulos húmidos são peneirados, secos, misturados com o amido, o talco e o ácido esteárico, peneirados e comprimidos num comprimido.

Ingredientes

Quantidades

N-[[2-n-butil-1-(2-clorofenil)- metil-1H-imidazol-5-il]metil- carbonil]-L-fenilalanina	75 mg
sulfato de cálcio di-hidrato	100 mg
sacarose	15 mg
amido	8 mg
talco	4 mg
ácido esteárico	2 mg

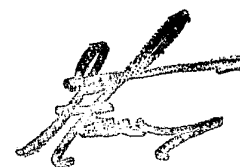
Exemplo 58

N-[[1-(2-clorofenil)metil-2-propiltio-1H-imidazol-5-il]carbonil]-L-fenilalanina, 50 mg, é disperso em 25 ml de solução salina normal para preparar uma preparação injectável.

Exemplo 59

Uma solução tópica oftalmológica para administração de compostos de Fórmula (I) é produzida por mistura, sob condições estéreis, dos ingredientes, por exemplo, nas proporções mostradas abaixo.

71 969
SBC 14482-1



-58-

Ingredientes

Quantidades (mg/mL)

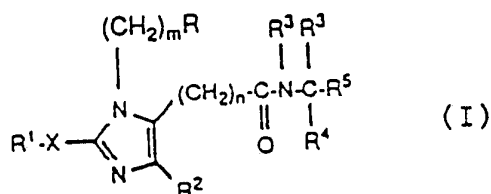
N-[{2-n-butil-1-2-clorofenil}- metil-1H-imidazol-5-il]metil- carbonil]-L-fenilalanina	1,0 mg
fosfato de sódio dibásico	10,4 mg
fosfato de sódio monobásico	2,4 mg
clorobutanol	5,0 mg
hidroxipropanol metilcelulose	5,0 mg
água estéril	9,5 até 1,0 mL
hidróxido de sódio 1,0 N	9,5 até pH 7,4

Deve ser entendido que a invenção não está limitada às concretizações ilustradas acima e é reservado o direito às concretizações ilustradas e a todas as modificações dentro do âmbito das seguintes reivindicações.



REIVINDICAÇÕES

1 - Processo de preparação de um composto de fórmula (I)



na qual

R é adamantilo ou naftilo, bifenilo ou fenilo, sendo cada grupo arilo não substituído ou substituído por um a três substituintes seleccionados entre halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, OH, CN, CO₂R³, tetrazol-5-ilo, SO₃H, SO₂NHR³, NO₂, W, S-alquilo C₁₋₆, SO₂alquilo C₁₋₆, NHSO₂R³, PO(OR³)₂, CONR³R³, NR³R³, NR³COH, NR³COalquilo C₁₋₆, NR³CON(R³)₂, NR³COW ou SO₂W:

R¹ é alquilo C₂₋₁₀, alcenilo C₃₋₁₀, (CH₂)₀₋₈ciclo-alquilo C₃₋₆ ou (CH₂)₀₋₈-fenilo não substituídos ou substituídos por uma a três substituintes seleccionados entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo, OH, NO₂, NR³R³, W, CO₂R³, CN, CONR³R³, NR³COH, tetrazol-5-ilo, NR³COalquilo C₁₋₆, NR³COW, S-alquilo C₁₋₆, SO₂W ou SO₂alquilo C₁₋₆:

X é uma ligação simples, S, NR³ ou O;

m é 0-4;

R² é H, alquilo C₁₋₆, halo, W, CHO, CH₂OH, CO₂R³, CONR³R³, NO₂, CN, NR³R³ ou fenilo;

cada R³ é, independentemente, H ou alquilo C₁₋₆;

R⁴ é H, alquilo C₁₋₈, tienil-Y-, furil-Y-, pirazolil-Y-, imidazolil-Y-, tiazolil-Y-, piridil-Y-, tetrazolil-Y-, pirrolil-Y-, triazolil-Y-, oxazolil-Y-, isoxazolil-Y- ou fenil-Y-, sendo cada grupo arilo ou heteroarilo não substituído.

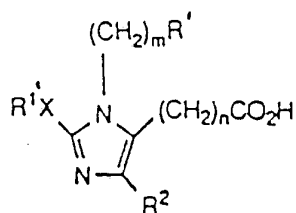
ou substituído por alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo, NR^3R^3 , CO_2R^3 , OH, NO_2 , SO_2NHR^3 , SO_3H , $CONR^3R^3$, W, SO_2W , S-alquilo C_{1-6} , SO_2 alquilo C_{1-6} , $NR^3C(O)H$, $NR^3C(O)W$ ou $NR^3C(O)$ alquilo C_{1-6} ;

R^5 é CO_2R^3 , $CONR^3R^3$ ou tetrazol-5-ilo;

W é C_qF_{q+1} , onde q é 1-4;

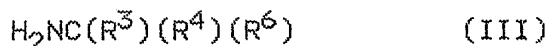
Y é uma ligação simples ou alquilo C_{1-6} , o qual é linear ou ramificado; e

n é 0-5; ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável, caracterizado por se fazer reagir um composto de fórmula (II):



(II)

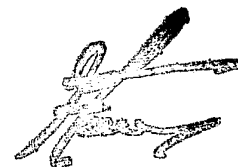
onde R^2 , X, m, e n são definidos como anteriormente e R^3 e $R^{1'}$ são definidos como anteriormente para R e R^1 , respectivamente, com exceção de os substituintes no grupo R^3 e os substituintes da porção fenilo do grupo $R^{1'}$ não incluírem tetrazol-5-ilo, OH, CO_2H ou CO_2R^3 , com um composto de fórmula (III):



onde R^3 e R^4 são definidos como anteriormente e R^6 é CO_2 alquilo C_{1-6} ou 1H-tetrazol-5-ilo, na presença de um reagente formador de amida;

e em seguida, quando necessário:

(i) para compostos de fórmula (I) nos quais o grupo R é substituído por hidroxí ou a porção fenilo do grupo R^1 é substituída por hidroxí, se desprotegerem os compostos de fórmula (I) nos quais o grupo R ou a porção fenilo do grupo R^1 é



substituída por alcoxi C_{1-6} ;

(ii) para compostos de fórmula (I) nos quais o grupo R é substituído por carboxi ou a porção fenilo do grupo R^1 é substituída por carboxi, se hidrolisarem os compostos de fórmula (I) nos quais o grupo R ou a porção fenilo do grupo R^1 é substituída por CO_2 alquilo C_{1-6} ;

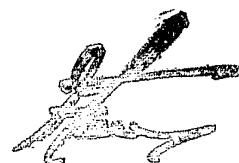
(iii) para compostos de fórmula (I) nos quais o grupo R é substituído por $CONR^3R^3$ ou a porção fenilo do grupo R^1 é substituída por $CONR^3R^3$ onde R^3 é hidrogénio ou alquilo C_{1-6} , se tratarem os compostos de fórmula (I) nos quais o grupo R ou a porção fenilo do grupo R^1 é substituída por CO_2H , com um agente halogenante, e em seguida se fazerem reagir com uma amina apropriadamente substituída;

(iv) para compostos de fórmula (I) nos quais o grupo R é substituído por tetrazol-5-ilo ou a porção fenilo do grupo R^1 é substituída por tetrazol-5-ilo, se fazerem reagir os compostos de fórmula (I) nos quais o grupo R ou a porção fenilo do grupo R^1 é substituída por ciano, com azida;

(v) para compostos de fórmula (I) nos quais R^5 é carboxi, se hidrolisarem compostos de fórmula (I) nos quais R^5 é CO_2 alquilo C_{1-6} ;

(vi) para compostos de fórmula (I) nos quais R^5 é $CONR^3R^3$ onde R^3 é hidrogénio ou alquilo C_{1-6} , se tratarem os compostos de fórmula (I) nos quais R^5 é CO_2H , com um agente halogenante, e em seguida se fazerem reagir com uma amina apropriadamente substituída; ou

(vii) para compostos de fórmula (I) nos quais R^5 é tetrazol-5-ilo, se tratarem os compostos de fórmula (I) nos quais R^5 é $CONH_2$ com cloreto de oxalilo/dimetilformamida, seguindo-se reacção com azida; e em seguida, opcionalmente se formar, um sal farmaceuticamente aceitável.



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

R é fenilo não substituído ou substituído por um a três substituintes seleccionados de entre cloro, fluoro, nitro, carboxi, trifluorometilo, metilo, metoxi, hidroxí, sulfamilo, ciano, carboalcoxiC₁₋₆, carbamoilo ou tetrazol-5-ilo;

R¹ é alquilo C₂₋₈;

X é uma ligação simples ou S;

m é 0, 1 ou 2;

R² é hidrogénio, cloro, fluoro ou trifluorometilo;

cada R³ é, independentemente uns dos outros, hidrogénio ou metilo;

R⁴ é hidrogénio, alquilo C₁₋₄, fenil-(CH₂)₀₋₂ ou tienil-CH₂;

R⁵ é CO₂R³ ou tetrazol-5-ilo; e

n é 0-3 ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável.

3 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o composto preparado ser N-[[2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-imidazol-5-il]-metilcarbonil]-L-(2-tienil)alanina ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

4 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o composto preparado ser N-[[2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-imidazol-5-il]metilcarbonil]-L-fenilalanina ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

5 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o composto preparado ser:

71 969
SBC 14482-1

-63-

N-[[1-(2-clorofenil)metil-2-propiltio-1H-imidazol-5-il]-metilcarbonil]-L-fenilalanina;

N-[[2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-imidazol-5-il]metilcarbonil]glicina;

N-[[1-(2-clorofenil)metil-2-propiltio-1H-imidazol-5-il]metilcarbonil]-L-homofenilalanina;

N-[[2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-imidazol-5-il]etil-2-carbonil]-L-fenilalanina;

N-[[2-n-butil-1-(2-clorofenil)metil-1H-imidazol-5-il]metilcarbonil]-L-isoleucina;

N-[[1-(2-clorofenil)metil-2-propiltio-1H-imidazol-5-il]carbonil]-D-fenilalanina; ou

N-[[1-(2-clorofenil)metil-2-propiltio-1H-imidazol-5-il]carbonil]glicina;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

6 - Processo de preparação de uma composição farmacêutica caracterizado por se associar um composto definido como nas reivindicações 1 a 5 com um portador farmaceuticamente aceitável.

Lisboa, 28. DEZ. 1990

Por SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

- O AGENTE OFICIAL -

