

(11) *Número de Publicação:* PT 89400 B

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

C07D249/02 A C07D403/10 B

C07D249/08 B C07D231/12 B

C07D231/14 B C07D207/34 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) *Data de depósito:* 1989.01.06

(30) *Prioridade:* 1988.01.07 US 141669
1988.12.06 US 279193

(43) *Data de publicação do pedido:*
1990.02.08

(45) *Data e BPI da concessão:*
03/93 1993.03.23

(73) *Titular(es):*

E.I. DU PONT DE NEMOURS AND CO.
- ESTADO DE DELAWARE US

(72) *Inventor(es):*

DAVID JOHN CARINI US
JOHN JONAS VYTAUTAS US
GREGORY JAMES WELLS US

(74) *Mandatário(s):*

ANTÓNIO LUÍS LOPES VIEIRA DE SAMPAIO
RUA DE MIGUEL LUPI 16 R/C 1200 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS SUBSTITUÍDOS COMPORTANDO UM NÚCLEO PIRRÓLICO, PIRAZÓLICO OU TRIAZÓLICO E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM

(57) *Resumo:*

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 89 400

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

EPÍGRAFE: " PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS SUBSTITUÍDOS COMPORTANDO UM NÚCLEO PIRRÓLICO, PIRAZÓLICO OU TRIAZÓLICO E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTEM "

INVENTORES: David John Carini, John Jonas Vytautas Dun-
cia e Gregory James Wells.

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 07 de Janeiro de 1988? sob o n.º. 141,669 e em 06 de Dezembro de 1988, sob o n.º. 279 193.

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 89.400

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

EPÍGRAFE: "Processo para a preparação de novos compostos
heterocíclicos substituídos comportando um nú-
cleo pirrólico, pirazólico ou triazólico e de
composições farmacêuticas que os contêm"

INVENTORES: David John Carini,
John Jonas Vytautas Duncia,
Gregory James Wells,

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

U.S.A., 07 de Janeiro de 1988, sob o Nº 141,669
U.S.A., 06 de Dezembro de 1988, sob o Nº 279,193

4.

E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS COMPOSTOS
HETEROCÍCLICOS SUBSTITUÍDOS COMPORTANDO UM NÚCLEO
PIRROLÍCO, PIRAZÓLICO OU TRIAZÓLICO E DE
COMPOSIÇÕES FARMACEÚTICAS QUE OS CON
TÊM"

Patentes de invenção relacionadas
citadas a título de referência

Esta patente de invenção é uma continuação, em parte, do pedido de patente de invenção norte-americano Nº S. N. 07/141.669 concedido em 7 de Janeiro de 1988.

Os pedidos de patentes de invenção norte-americanos Nºs. S. N. 142.580 concedido em 7 de Janeiro de 1988, S. N. 050.341 concedido em 22 de Maio de 1987 e S.N. 884.920 concedido em 11 de Julho de 1986, dizem respeito a imidazóis capazes de bloquear o receptor da angiotensina II. A patente de invenção norte-americano S.N. 07/142.053 concedido em 7 de Janeiro de 1988, diz respeito a benzimidazóis que bloqueiam o receptor da angiotensina II

Antecedentes da invenção

Campo da invenção

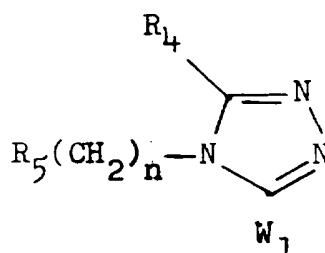
A presente invenção diz respeito a novos compostos heterocíclicos substituídos comportando um núcleo pirrolíco, pirazólido ou triazólico, a processos para a sua preparação, a composições farmacêuticas que os contêm, à sua utilização como agentes anti-hipertensivos e a um tratamento da in

suficiência cardíaca congestiva nos mamíferos.

Antecedentes incluindo trabalhos científicos anteriores

Os compostos de acordo com a presente invenção inibem a acção da hormona angiotensina II (AII) e consequentemente são úteis no tratamento da hipertensão induzida pela angiotensina. O enzima renina actua sobre a α -globulina do plasma sanguíneo, o angiotensinogénio, dando origem à angiotensina I que é depois convertida pelo enzima conversor da angiotensina em AII. Esta última substância é um agente vasopressor poderoso que se pensa ser um agente capaz de provocar pressão sanguínea elevada em diversas espécies de mamíferos tais como o rato, o cão e o homem. Os compostos de acordo com a presente invenção inibem a acção da AII nos seus receptores colocados nas células a atingir e assim evitam o aumento da pressão sanguínea provocada por esta interacção hormona-receptor. Administrando um composto de acordo com a presente invenção a uma espécie de mamíferos com hipertensão devida a AII, reduz-se a pressão sanguínea. Os compostos de acordo com a presente invenção também são úteis no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva.

M. Gall na patente de invenção norte-americana Nº 4.577.020 concedida em 18 de março de 1986 refere compostos triazólicos anti-psicóticos de fórmula geral,



ou um seu enantiómero ou estereoisómero

na qual

R_4 representa um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo C_{1-3} , $-CH_2OH$, $-CH_2OCOCH_3$, $-SCH_2CH_3$ ou um grupo de fórmula geral $-S(O)_qCH_3$ ou $-R_{15}$ em que R_{15} representa

(a) eventualmente um grupo fenilo comportando 0 a 2 substituintes escolhidos entre átomos de cloro, flúor ou bromo ou um grupo alquilo C_{1-3} , nitro ou alcoxi C_{1-3} , ou

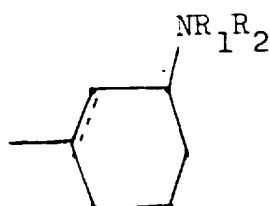
(b) um grupo fenilo comportando como substituinte um grupo trifluorometilo e eventualmente um dos substituintes fenílicos citados antes, e q representa zero ou o número inteiro 1 ou 2 inclusive;

R_5 tem o significado definido antes para o símbolo R_{15} podendo ser igual ou diferente;

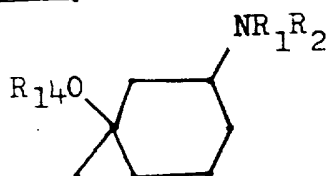
n representa zero ou um número inteiro de 1 a 3 inclusive;
e

W_1 representa um grupo de fórmula geral

$cis-C(R_3)=CH-CH_2NR_1R_2$, $trans-C(R_3)=CH-CH_2NR_1R_2$,
 $-C(CH_3)(OR_{14})-CH_2-CH_2NR_1R_2$,

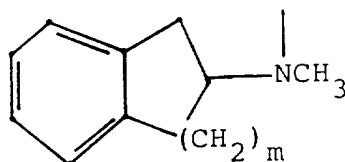


III

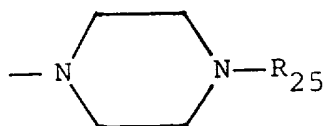


IV

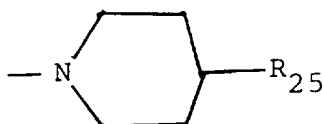
em que $-NR_1R_2$ representa um grupo de fórmula geral
 $-N(CH_3)-CH_2(CH_2)_m-R_{25}$, $-NH-CH_2(CH_2)_mR_{25}$,



V



VI



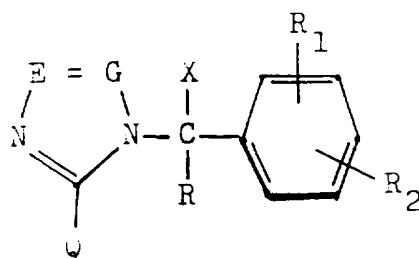
VII

ou $-N(CH_3) - (CH_2)_3 - CH(R_{51})_2$ em que R_{25} tem o significado definido antes para o símbolo R_5 e R_{15} podendo estes ser iguais ou diferentes, n representa o número inteiro 1 ou 2 e R_{51} representa um grupo fenilo, p-fluorofenilo ou p-clorofenilo, R_3 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo; R_{14} representa um átomo de hidrogénio ou um grupo $-COCH_3$ ou $-COCH_2CH_3$; e a linha a tracejado representa uma ligação simples ou dupla;

ou os seus sais de adição de ácido aceitáveis sob o ponto de vista farmacológico ou os seus hidratos ou produtos de solvatação.

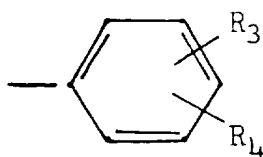
Hirsch, et al, no pedido de patente de invenção europeia Nº 165.777 concedida em 14 de Junho de 1985 descreve compostos triazólicos e amidazólicos N-substituídos utilizados na preparação de medicamentos que inibem a aromatase ou impedem ou tratam doenças dependentes de estrogénios. Estes compostos exi

bem a seguinte fórmula:



na qual

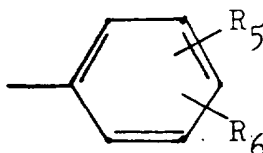
R representa um átomo de hidrogénio, um grupo cicloalquilo C_{3-8} , alquilo C_{1-4} ou acetenilo ou um grupo de fórmula geral



(B)

na qual

R_3 representa um átomo de hidrogénio, flúor ou cloro ou um grupo trifluorometilo, metoxi ou nitro e R_4 representa um átomo de hidrogénio, cloro ou flúor; X representa um átomo de hidrogénio, um grupo piridilo ou 5-pirimidilo ou um grupo de fórmula geral



(C)

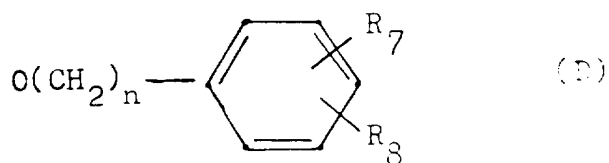
na qual

R_5 e R_6 representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogénio, cloro ou flúor, ou R e X representam, considerados conjuntamente, um grupo $=CH_2$ ou representam, considerados conjuntamente com o átomo do carbono ao qual se encontram ligados, um

núcleo cicloalquílico com 5 a 8 átomos de carbono;

Q representa um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo;

R₁ representa um átomo de hidrogénio, flúor, cloro ou bromo, um grupo metoxi, etoxi, fenilo, metiltio, metilo, etilo, nitro ou trifluorometilo ou um grupo de fórmula geral



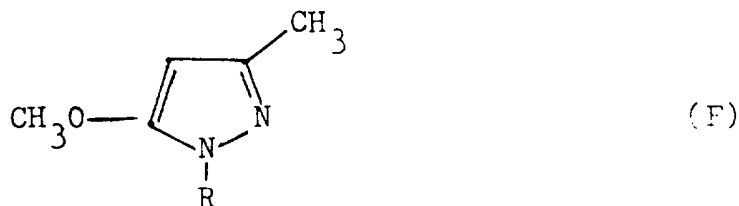
na qual

R₇ e R₈ representam cada um, independentemente, um átomo de hidrogénio, cloro ou flúor e n representa o número inteiro 1 ou 2;

R₂ representa um átomo de hidrogénio, cloro ou flúor ou R₁ e R₂ considerados conjuntamente com o núcleo benzénico ao qual se encontram ligados formam um núcleo napoliteno; e

E e G representam cada um, independentemente, um átomo de azoto ou um grupo CH com a condição de E e G não representarem simultaneamente um átomo de azoto.

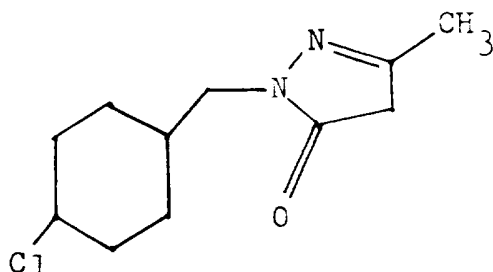
A patente de invenção japonesa J4 9101-372 diz respeito a compostos pirazólicos anti inflamatórios de fórmula geral



na qual

R representa um grupo toliilo, p-nitrofenilo, benzilo e fenetilo.

A patente de invenção japonesa J4 9042-668 diz respeito à preparação da 1-p-clorobenzil-3-metil-2-pirazolin-5-ona.



(G)

Pals et al., em Circulation Research, 29, 673 (1971) afirmam que a introdução de um resto de sarcosina na posição 1 e de alanina na posição 8 da hormona vasoconstritora endógena AII dá origem a um octapeptido que bloqueia a acção da AII sobre a pressão sanguínea de ratos nos quais se destruiu parte ou a totalidade do sistema nervoso central. Verificou-se ser este análogo, $[Sar^1; Ala^8]$ AII, inicialmente denominado "P-113" e depois "Saralasin", um dos antagonistas competitivos mais potentes das acções de AII, embora tal como a maior parte dos chamados antagonistas peptídicos da AII exiba também ele próprio, acção agonista. O análogo "Saralasin" tem demonstrado capacidade para diminuir a pressão arterial nos mamíferos incluindo o homem quando a pressão (elevada) depende da AII que se encontra em circulação (Pal et al., Circulation Research, 29, 673 (1971)); Streeten e Anderson, Andbook of Hypertension. Vol. 5, Clinical Pharmacology of Antihypertensive Drugs, A. E. Doyle (Editor), Elsevier Science Publishers B. V., p. 246 (1984). Contudo, devido ao seu carácter agonista a saralasin provoca, na generalidade, efeitos vasoconstritores quando a pressão não tem origem na AII. Sendo um péptido, os efeitos farmacológicos devidos à saralasin são de duração relativamente curta e só se

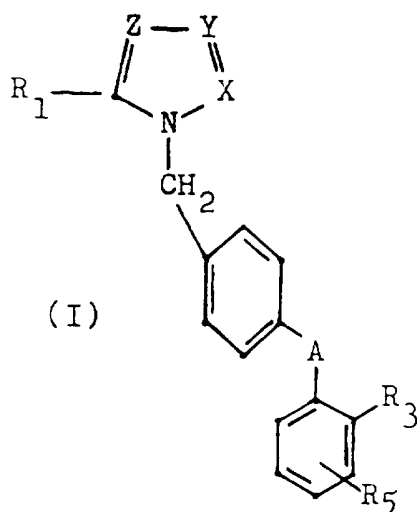
manifestam após administração parentérica, sendo ineficazes as doses administradas por via oral. Posto que a utilização terapêutica dos péptidos bloqueadores da AII, tal como a saralasin, estão muito limitados devido à sua ineficácia por via oral e à acção de curta duração, a sua utilização principal é como padrão farmacêutico.

Não se conhecem até ao momento antagonistas não peptídicos da AII úteis quando administrados por via oral ou respeitando, in vitro, os limites CI_{50} observados, além dos descritos nos pedidos de patente de invenção copendentes citados antes.

Sumário Da Invenção

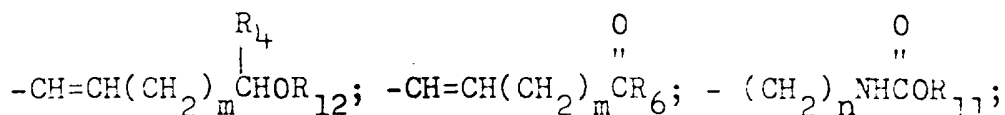
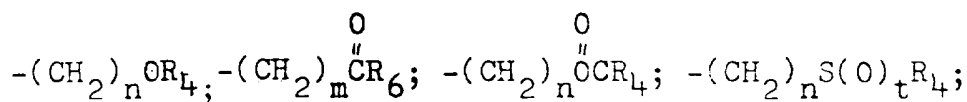
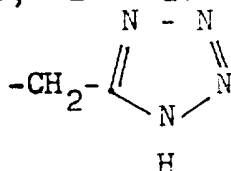
A presente invenção inclui novos compostos triazólicos, pirazólicos substituídos, processos para a sua preparação composições farmacêuticas que os contêm e a sua utilização como agentes anti-hipertensivos e um tratamento da insuficiência cardíaca congestiva nos mamíferos.

Os compostos heterocíclicos de acordo com a presente invenção ou os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico exibem a fórmula geral



na qual

X, Y e Z representam, cada um, independentemente, um átomo de azoto ou um grupo de fórmula geral CF_2 na qual R_2 representa um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo com 2 a 6 átomos de carbono, alcenilo ou alcinilo com 3 a 6 átomos de carbono ou



$-(\text{CH}_2)_n\text{NHSC}_2\text{R}_{11}$ ou $-(\text{CH}_2)_n\text{F}$ em que m representa zero ou um número inteiro de 1 a 6, n representa um número inteiro de 1 a 6, t representa zero ou o número inteiro 1 ou 2, R_4 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, R_6 representa um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo com 1 a 6 átomos de carbono ou cicloalquilo com 3 a 6 átomos de carbono ou um grupo de fórmula geral $(\text{CH}_2)_m\text{C}_6\text{H}_5$, OR_7 ou NR_8R_9 em que m tem o significado definido antes, R_7 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo com 1 a 5 átomos de carbono, cicloalquilo com 3 a 6 átomos de carbono, fenilo ou benzilo e R_8 e R_9 representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, fenilo ou benzilo ou R_8 e R_9 , considerados conjuntamente com o átomo de azoto adjacente, representam um núcleo de fórmula geral, .

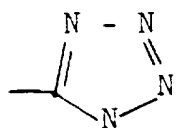
$(CH_2)_r$
 N Q na qual r representa zero ou o número
 inteiro 1 e Q representa um grupo CH_2 ou um grupo de
 fórmula geral NR_{10} na qual R_{10} representa um átomo de
 hidrogénio ou um grupo alquilo C_{1-4} ou fenilo, R_{11} re-
 presenta um grupo alquilo com 1 a 6 átomos de carbono
 ou perfluoroalquilo com 1 a 6 átomos de carbono ou um
 grupo de fórmula geral $(CH_2)_pC_6H_5$ na qual p representa
 zero ou um número inteiro de 1 a 3, e R_{12} representa
 um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo com 1 a 4 áto-
 mos de carbono ou acilo com 1 a 4 átomos de carbono, com
 a condição de (1) apenas um dos símbolos X, Y ou Z repre-
 sentar um grupo de fórmula geral CR_2 quando R_2 não re-
 presenta um átomo de hidrogénio; (2) Y e X não represen-
 tarem um grupo de fórmula geral CR_2 quando Z representa
 um átomo de azoto, ou (3) Z e X não representarem um
 grupo de fórmula geral CR_2 quando Y representa um átomo
 de azoto; e (4) Z não representar um átomo de azoto
 quando X e Y representarem um átomo de azoto; (5) em re-
 lação a Y, R_2 não representar um grupo alquilo com 3 a
 4 átomos de carbono ou alcenilo com 4 átomos de carbono
 e em relação a Z R_2 não representar um átomo de hidrogénio
 ou de cloro e R_1 não representar um grupo de fórmula ge-
 ral $(CH_2)_nOR_4$ se n representar o número inteiro 1 e R_4
 representar um grupo alquilo com um átomo de carbono, A
 não representar uma ligação simples carbono-carbono, R_3 não representa
 um grupo CO_2H e R_5 não representar um átomo de hidrogénio quando
 X representar um átomo de azoto e Y e Z representam, cada um, um

grupo de fórmula geral CR_2 definida antes;

A representa uma ligação simples carbono-carbono, um átomo de oxigénio ou um grupo CO, NHCO ou OCH_2 ;

R_1 representa um grupo alquilo com 2 a 6 átomos de carbono ou alcenilo ou alcinilo com 3 a 6 átomos de carbono ou um grupo de fórmula geral $(CH_2)_nOR_4$ na qual n e R_4 têm o significado definido antes, com a condição de R_2 representar um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo com 2 a 6 átomos de carbono ou alcenilo ou alcinilo com 3 a 6 átomos de carbono quando R_1 representa um grupo de fórmula geral $(CH_2)_nOR_4$;

R_3 representa um grupo $-CO_2H$, $-NHSO_2CF_3$ ou



ou um grupo de fórmula geral $(CH_2)_nSH$ na qual n tem o significado definido antes; e

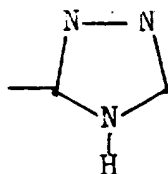
R_5 representa um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um grupo NO_2 , metoxi ou alquilo com 1 a 4 átomos de carbono.

Preferidos são os compostos de fórmula geral (I) na qual

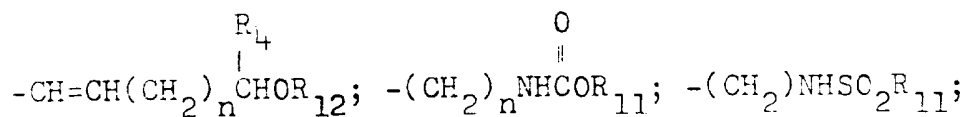
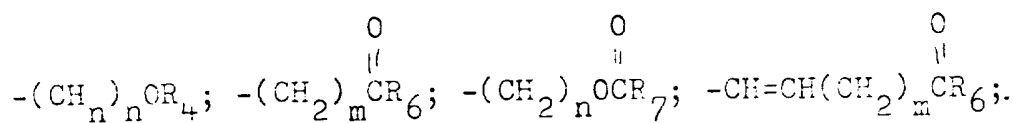
A representa uma ligação simples carbono-carbono ou um grupo NHCO;

R_1 representa um grupo alquilo, alcenilo ou alcinilo comportando cada um 3 a 5 átomos de carbono;

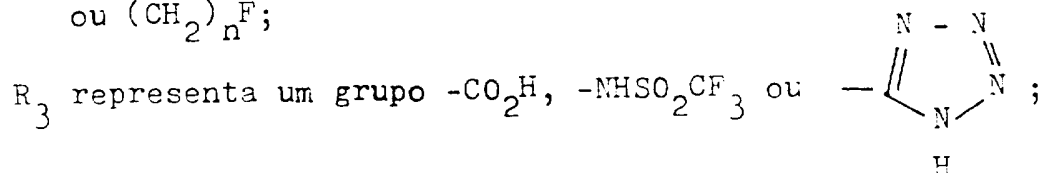
R_2 representa um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo, alcenilo ou alcinilo comportando cada um 3 a 5 átomos de carbono ou



ou um grupo de fórmula geral



ou $(CH_2)_n F$;



R_4 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo CH_3 ;

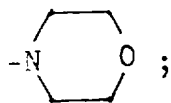
R_5 representa um átomo de hidrogénio;

R_6 representa um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo com 1 a 6 átomos de carbono ou um grupo de fórmula geral

OR_7 ou NR_8R_9 ;

R_7 representa um grupo alquilo com 1 a 6 átomos de carbono;

R_8 e R_9 representam cada um, independentemente, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_{1-4} ou considerados conjuntamente com o átomo de azoto formam um núcleo



R_{11} representa um grupo CF_3 , alquilo com 1 a 4 átomos de carbono ou fenilo;

m representa zero ou um número inteiro de 1 a 3;

n representa um número inteiro de 1 a 3,

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

Mais preferidos são os compostos de fórmula geral (I) na qual

A representa uma ligação simples carbono-carbono;

R_1 representa um grupo alquilo ou alcenilo com 3 a 5 átomos de carbono ou um grupo de fórmula geral CH_2OR_4 ; com a condição de R_2 representar um grupo alquilo ou alcenilo com 3 a 5 átomos de carbono quando R_1 representa um grupo de fórmula geral CH_2OR_4 ;

R_2 representa um grupo alquilo ou alcenilo com 3 a 5 átomos de carbono ou um grupo de fórmula geral CH_2OR_4 ,

COR_6 ,

$CH_2\overset{O}{\parallel}CR_6$; $CH_2\overset{O}{\parallel}OCR_7$ ou $CH_2NH\overset{O}{\parallel}COR_{11}$

R_6 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo hidroxil ou alquilo com 1 a 4 átomos de carbono;

R_7 representa um grupo alquilo com 1 a 4 átomos de carbono;

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

Compostos especificamente preferidos devido à sua acção anti-hipertensiva são:

3-metoximetil-5-propil n.-4-/(2'-(1H-tetrazol-5-il))-bifenil-4-il)-metil /-1,2,4-triazol ;

3-metoximetil-5-butil-n.-1-/(2'-carboxibifenil-4-il)-metil /-pirazol ;

5-butil-n.-1-/(2'-carboxibifenil-4-il)-metil /-1,2,3-triazol ;

5-metoximetil-3-propil-n.-1-/(2'-carboximetil-4-il)-metil /-pirazol;

3-carboxi-5-propil-n.-1-/(2'-carboxibifenil-4-il)-metil /-pirazol ;

ácido 5-propil-n.-1-/(2'-carboxibifenil-4-il)-metil /-pirrol -2-carboxílico

ou os seus sais apropriados sob o ponto de vista farmacêutico.

Sais apropriados sob o ponto de vista farmacêutico incluem quer os sais orgânicos quer os sais metálicos (inorgânicos); uma lista destes sais é fornecida por Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª Edição, pág 1418 (1985).

Os entendidos na matéria sabem que um sal apropriado é escolhido tendo em atenção a sua estabilidade química e física, a sua capacidade de expressão, higroscopicidade e solubilidade. Sais preferidos de acordo com a presente invenção pelas razões citadas antes, incluem os sais de potássio, sódio, cálcio e amónio.

Descrição Detalhada da Invenção

Os novos compostos de fórmula geral (I) podem preparar-se utilizando as reacções e técnicas descritas neste capítulo. Estas reacções realizam-se no seio de um dissolvente apropriado para os reagentes e materiais utilizados e apropriados para a transformação que se pretende realizar. Os entendidos em síntese orgânica devem ter em atenção que a funcionalidade presente no heterociclo ou outras fracções da molécula deve estar de acordo com as transformações químicas propostas. Na generalidade é necessário decidir a ordem das fases de síntese, os grupos protectores necessários, as condições de desprotecção e a activação de uma posição benzílica capaz de se ligar ao átomo de azoto no núcleo heterocíclico. No capítulo seguinte nem todos os compostos de fórmula geral (I) incluídos numa dada classe se podem necessariamente preparar utilizando todos os métodos descritos para essa classe. Grupos substituintes fazendo parte

dos materiais iniciais podem ser incompatíveis com algumas das condições reaccionais necessárias em alguns dos métodos descritos. Os entendidos na matéria compreendem facilmente estas restrições quanto aos substituintes compatíveis com as condições reaccionais pelo que devem utilizar os métodos alternativos descritos.

As tentativas descritas para cada classe de heterociclos englobam, na generalidade, duas estratégias principais. A primeira envolve a N-alquilação de um heterociclo mono- ou insubstituído formado inicialmente com um halogeneto de benzilo comportando funções apropriadas. A segunda envolve uma cicloadição ou ciclocondensação de dois ou três componentes estrategicamente preparados para dar origem directamente ao heterociclo que possui a funcionalidade necessária para produzir os produtos finais seguindo-se transformações relativamente de menor importância, por exemplo, a formação de uma ligação éter ou amida, ou uma desprotecção. A técnica utilizada para um dado exemplo dependerá da disponibilidade de materiais iniciais e da compatibilidade da funcionalidade envolvida com as condições reaccionais exigidas.

Nos casos em que durante a síntese se conseguiu mais do que um regio-isómero, por exemplo, 1,2,3-triazóis ou pirazóis, conseguiu-se uma identificação inequívoca para cada um desses regio-isómeros através do Nuclear Overhauser Effect (NOE) espectro de RMN.

A maior parte das fases reaccionais principais que conduzem à formação dos compostos 1,2,3-triazólicos envolvem azidas, tendo-se publicado um grande número de trabalhos científicos nesta área, como G. L'abbe', Chem. Rev. 69. 345 (1969);

Te Srodsky, em "The Chemistry of the Azido Group", Wiley, New York (1971), pág. 331. A via mais comum e versátil é a cicloadição térmica de azidas a alcinos, H. Wamhoff in "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", S. R. Katritzky (Ed.), Pergamon Press, New York (1984), Vol. 5, p. 705; K. T. Finley, Chem. Heterocycl. Compd. **32**, 1 (1980). A reacção de cicloadição térmica permite um grande número de funções quer nos alcinos quer nas azidas estabelecendo-se a via para conseguir um composto específico na generalidade pela disponibilidade dos precursores necessários. Assim, os compostos 1,2,3-triazólicos insubstituídos, tais como o composto de fórmula geral 4 no Esquema 1, podem preparar-se aquecendo um alcino terminal de fórmula 1 com uma azida como por exemplo a de fórmula geral 3. Embora o isómero 1,4- se obtenha muitas vezes regio-especificamente, pode obter-se uma mistura de regio-isómeros 1,4- e 1,5-. Alternativamente pode N-alquilar-se um 1,2,3-triazol substituído na posição 4(5) com um halogeneto de benzilo comportando uma função apropriada como por exemplo o composto de fórmula geral 5. Nesta técnica todos ou qualquer um dos três átomos de azoto do núcleo pode competir na reacção de alquilação o que depende da natureza dos substituintes em qualquer um dos componentes e das condições reaccionais específicas, H. Gold, Liebigs Ann. Chem., **688**, 205 (1965); T. L. Gilchrist, et al., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1 (1975). Deste modo pode também obter-se um composto de fórmula geral 6.

Como se pode observar no Esquema 2 os compostos de fórmula geral 15 na qual A representa um grupo NHCO podem preparar-se a partir do precursor da anilina de fórmula geral 11 o qual

se obtém por redução do derivado nitrobenzílico correspondente de fórmula geral 9. Este composto intermédio de fórmula geral 9 pode preparar-se por ciclo-adição ou reacções de alquilação como as descritas anteriormente para o Esquema 1. Compostos de fórmula geral 15 na qual R_3 representa um grupo CO_2H podem preparar-se fazendo reagir anilinas de fórmula geral 11 com um derivado do anidrido ftálico no seio de um dissolvente apropriado tal como o benzeno, o clorofórmio, o acetato de etilo, etc. Muitas vezes os ácidos ftalâmicos de fórmula geral 14 precipitam a partir de soluções contendo os reagentes restantes como descreveu M. L. Sherrill, et al., em J. Amer. Chem. Soc., 50, 474 (1928). Os compostos de fórmula geral 15 na qual R_3 representa um grupo $NHSO_2CF_3$ ou tetrazolilo podem também preparar-se fazendo reagir os cloretos de ácido adequados de fórmula geral 13 com anilinas de fórmula geral 11 utilizando quer a técnica de Schotten-Baumann quer mediante uma simples agitação dos reagentes no seio de um dissolvente tal como o cloreto de metileno na presença de uma base como, por exemplo, o carbonato de hidrogénio e sódio, a piridina ou a trietilamina. Do mesmo modo anilinas de fórmula geral 11 podem acoplar-se com um ácido carboxílico apropriado via um grande número de reacções capazes de formar ligações amida tais como reacções de acoplamento com dicitclohexil-carbodiimida, reacções de acoplamento com azida, sínteses com anidrido misto ou outras técnicas de acoplamento familiares aos entendidos na matéria.

O Esquema 3 ilustra a via utilizada quando o símbolo A representa um grupo OCH_2 nos compostos de fórmula geral 22. A hidrólise do éter metílico de fórmula geral 18 ou éter benzí

lico de fórmula geral 19 permite a obtenção de compostos hidro-
xilados de fórmula geral 20 que se podem alquilar com halogena-
tos benzílicos apropriados de fórmula geral 21 para se obter
compostos de fórmula geral 22. No caso de éteres metílicos de
fórmula geral 18 a hidrólise pode realizar-se mediante aqueci-
mento do éter a uma temperatura compreendida entre 50 e 150°C
durante 1 a 10 horas no seio de ácido bromídrico entre 20 e 60 %
ou mediante aquecimento a uma temperatura compreendida entre
50 e 90°C no seio de acetonitrilo com 1 a 5 equivalentes de
iodeto de trimetilsililo durante 10 a 50 horas seguido de tra-
tamento com água. Esta hidrólise pode também realizar-se medi-
ante tratamento com 1 ou 2 equivalentes de tribrometo de boro
no seio de cloreto de metileno a uma temperatura compreendida
entre 10 e 30°C durante 1 a 10 horas seguido de tratamento com
água ou mediante tratamento com ácido de Lewis tal como cloreto
de alumínio e 3 a 10 equivalentes de tiofenol, etanoditiol ou
dimetil-dissulfureto no seio de cloreto de metileno a uma tempe-
ratura compreendida entre 0 e 30°C durante 1 a 20 horas seguido
de tratamento com água ou mediante tratamento com cloreto de
alumínio e 3 a 10 equivalentes de tiofenol, etanoditiol ou di-
metil-dissulfureto no seio de cloreto de metileno a uma tempera-
tura compreendida entre 0 e 30°C durante 1 a 20 horas seguido de
tratamento com água. A hidrólise de éteres benzílicos de fórmu-
la geral 19 pode conseguir-se mediante aquecimento sob refluxo
no seio de ácido trifluoroacético entre 12 minutos a uma hora
ou mediante hidrogenólise catalítica na presença de um catalisa-
dor apropriado como por exemplo paládio a 10 % sobre carvão e
uma atmosfera de hidrogénio. A desprotonação do composto de

fórmula geral 20 com uma base tal como o metóxido de sódio ou o hidreto de sódio no seio de um dissolvente como, por exemplo, a dimetilformamida (DMF) ou o dimetilsulfóxido (DMSO) à temperatura ambiente seguida de alquilação com um halogeneto de benzilo apropriado à temperatura de 25°C durante 2 a 20 horas fornece compostos de fórmula geral 22.

Como se pode observar no Esquema 4 as azidas benzílicas comportando diversas funções de fórmula geral 25 podem preparar-se a partir de halogenetos benzílicos correspondentes de fórmula geral 24 mediante deslocamento com um sal de azida como por exemplo azida sódica no seio de um dissolvente polar tal como a dimetilformamida, o dimetilsulfóxido ou sob condições de transferência de fases à temperatura ambiente durante 18 a 48 horas. Os brometos de benzilo de fórmula geral 24 podem preparar-se utilizando um grande número de métodos de halogenação benzílica familiares aos entendidos na matéria; por exemplo a bromação benzílica de derivados de tolueno de fórmula geral 23 ocorre no seio de um dissolvente inerte tal como tetracloreto de carbono na presença de um iniciador de radicais tal como o peróxido de benzoílo a temperaturas que não ultrapassam a temperatura de refluxo.

O Esquema 5 ilustra as técnicas preferidas que permitem incorporar um agente de ligação designado pelo símbolo A sob a forma de uma ligação simples (composto de fórmula geral 31), um éter (composto de fórmula geral 34) ou um carbonilo (composto de fórmula geral 37). Os compostos bifenílicos de fórmula geral 31 preparam-se utilizando a técnica de acoplamento de Ullman entre os compostos de fórmula geral 29 e 30 como se des-

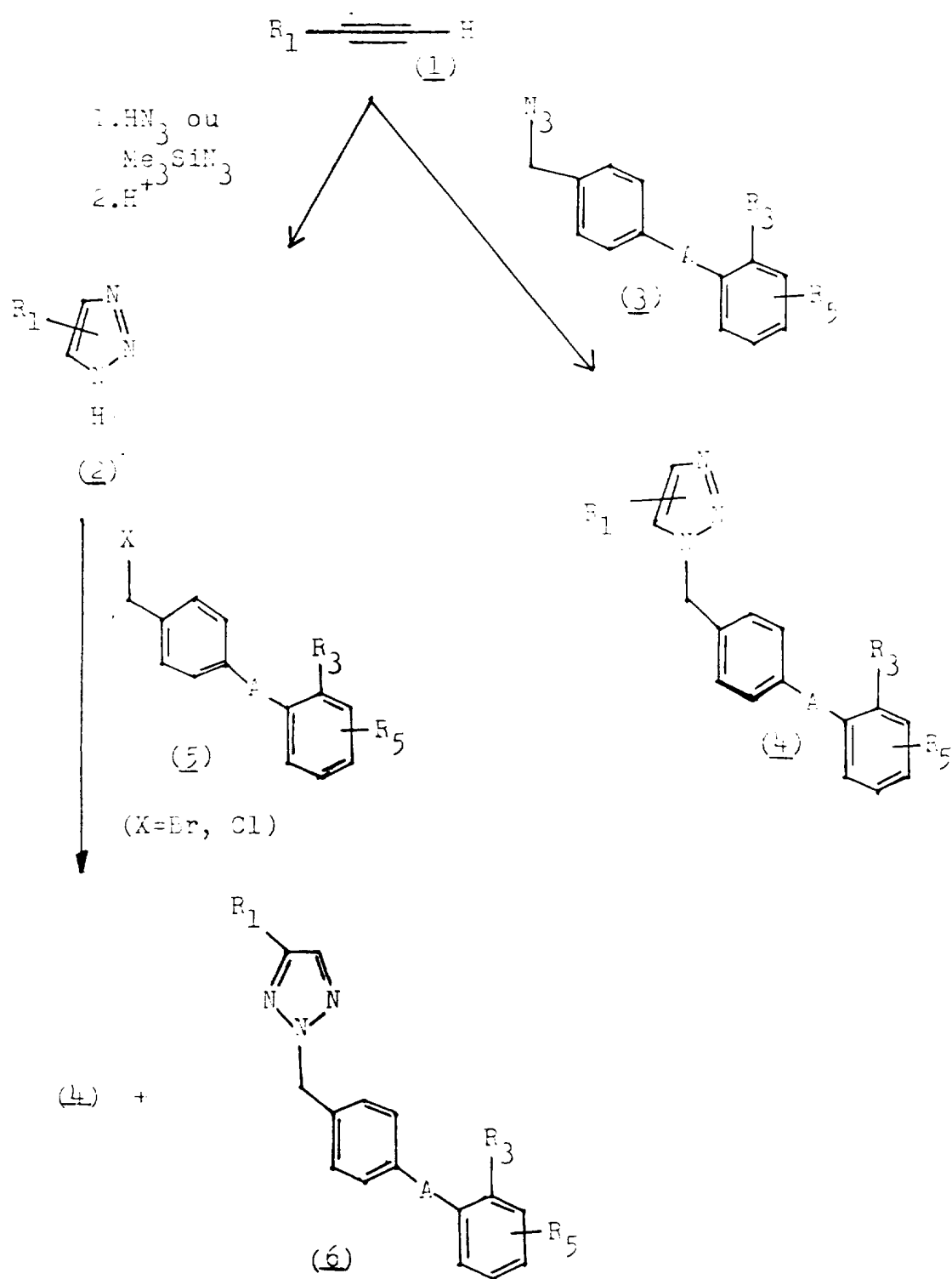
creve em "Organic Reactions", 2,6 (1944). Os éteres de fórmula geral 34 podem preparar-se de um modo análogo utilizando uma técnica ou uma reacção de condensação de éteres de Ullman entre fenóis de fórmula geral 32 e halogenetos de fórmula geral 33 como se descreve na Russian Chemical Reviews, 43, 679 (1974). As benzo fenonas intermédias de fórmula geral 37 obtêm-se na generalidade realizando a acilação clássica de Friedel-Crafts entre o tolueno de fórmula 35 e um halogeneto de benzóilo apropriado de fórmula geral 36, G. Olah, "Friedel-Crafts and Related Reactions", Interscience New York (1963-1964).

Alternativamente o precursor bifenílico substituído de fórmula 40 e os ésteres correspondentes de fórmula geral 41 podem preparar-se fazendo reagir a metoxi-oxazolina de fórmula 39 com reagentes tofílicos de Grignard, S.I. Meyers and E. D. Mikulich, J. Am. Chem. Soc. 97, 7383 (1975), como se pode observar no Esquema 6.

Os compostos tetrazólicos bifenílicos substituídos (de fórmula geral 31 na qual R_3 representa um grupo CN_4H) podem preparar-se a partir dos precursores de nitrilo em que o símbolo R_3 representa um grupo CN mediante um grande número de métodos que utilizam ácido hidrazóico (Esquema 7, equação b). Por exemplo, o nitrilo de fórmula geral 31 pode aquecer-se com azida sódica e cloreto de amónio no seio de dimetilformamida a temperaturas compreendidas entre 30°C e a temperatura de refluxo durante um a dez dias, J. P. Hurwitz and A. J. Thomson, J. Org. Chem., 26, 3392 (1961). Os compostos tetrazólicos preparam-se de preferência mediante ciclo-adições 1,3-dipolares de azidas de triálquil estanho ou de triaril estanho aos nitrilos apropriadamente subs

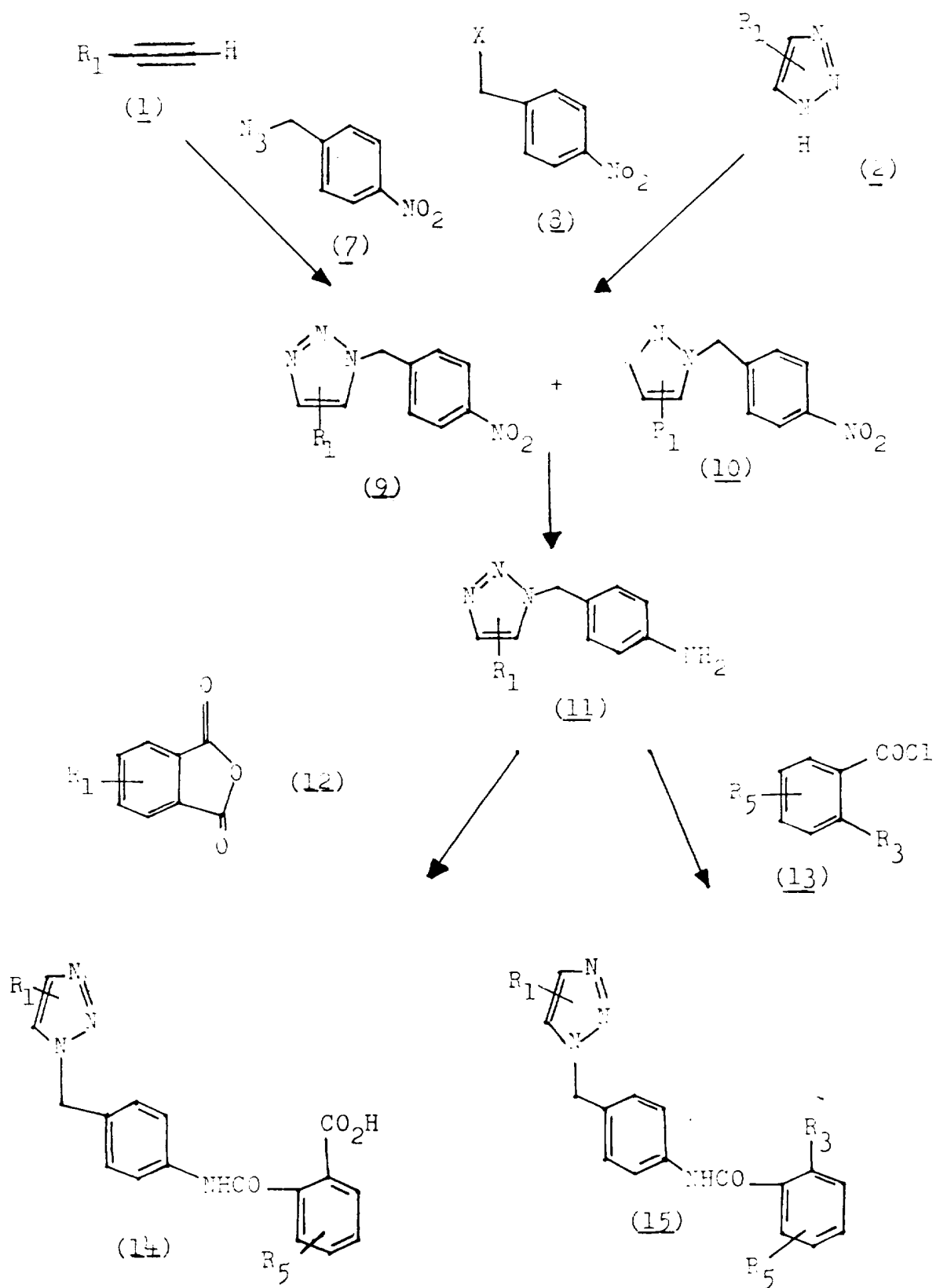
tituídos de fórmula geral 31 como se pode observar no (Esquema 7, equação a) técnica descrita por S. Kozuma, et al., J. Organometallic Chem., 337 (1971). As azidas triálquil- ou triaril estanho preparam-se a partir dos cloretos triálquil- ou triaril estanho correspondentes e azida sódica. Elimina-se o grupo estanho pendente no composto de fórmula geral 42 por hidrólise ácida ou alcalina podendo proteger-se o composto tetrazólico livre resultante com o grupo tritilo mediante reacção com cloreto de tritilo e trimetilamina obtendo-se o composto de fórmula geral 43. Mediante uma bromação como a que se descreveu antes obtém-se o composto de fórmula 24. Em vez do grupo tritilo pode utilizar-se outros grupos protectores tais como p-nitrobenzilo e 1-etoxietilo para proteger o grupo tetrazol quando necessário. Estes grupos protectores, entre outros, podem produzir-se e eliminar-se por técnicas descritas por exemplo por T. W. Greene, em Protective Groups in Organic Chemistry, Wiley-Interscience (1980).

Esquema 1

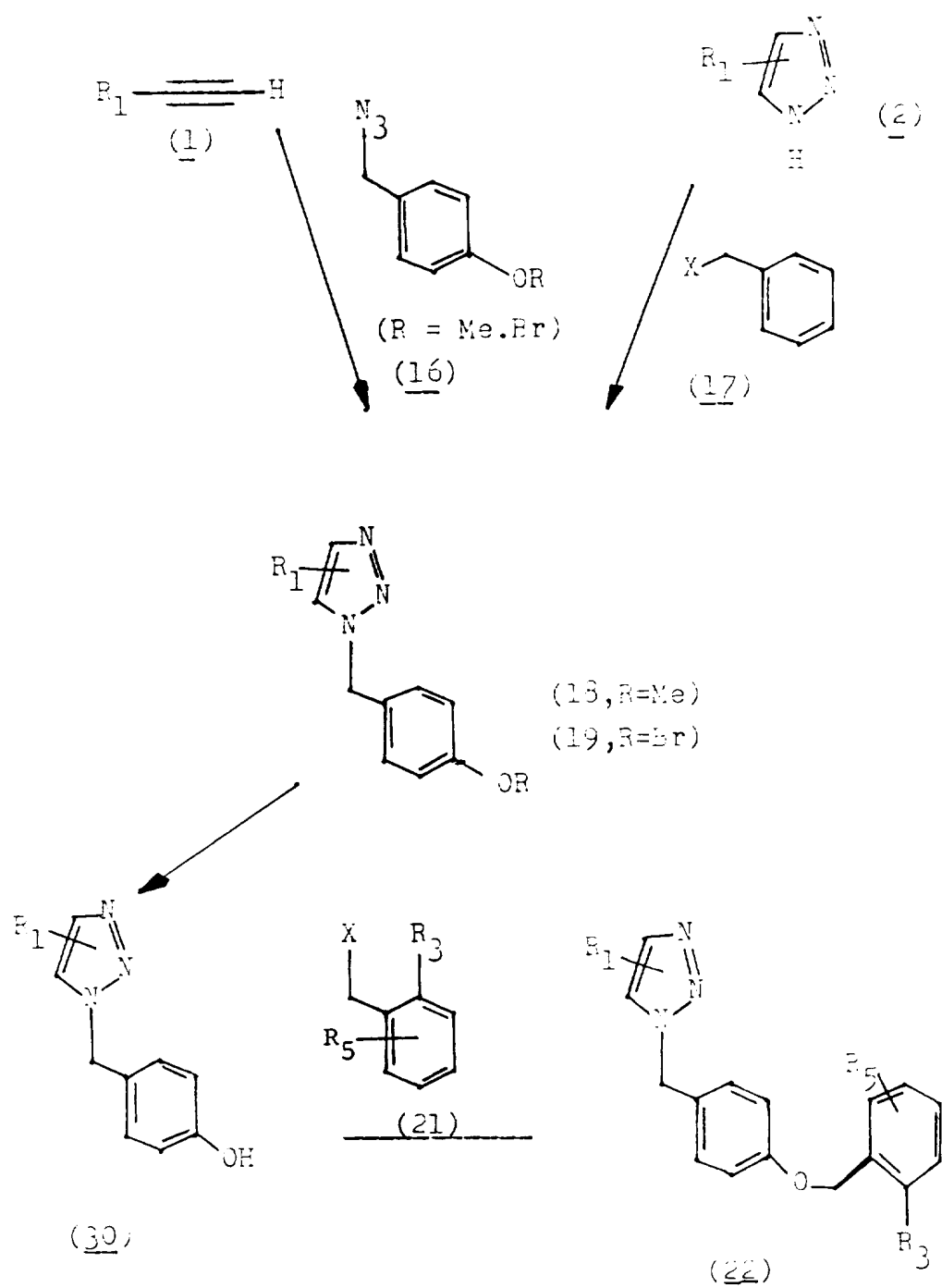


(A = ligação simples, O, CO)

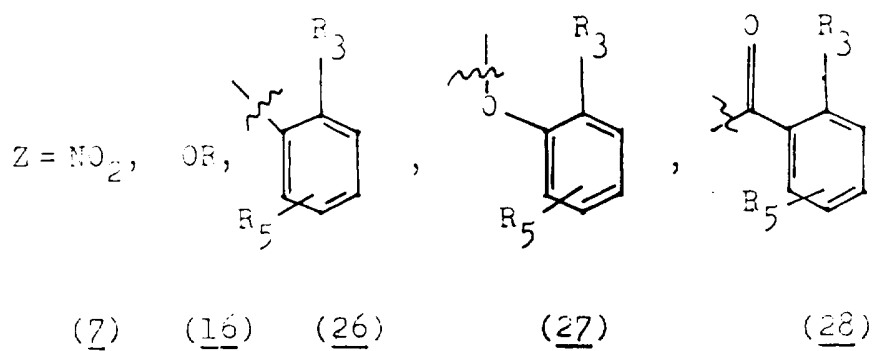
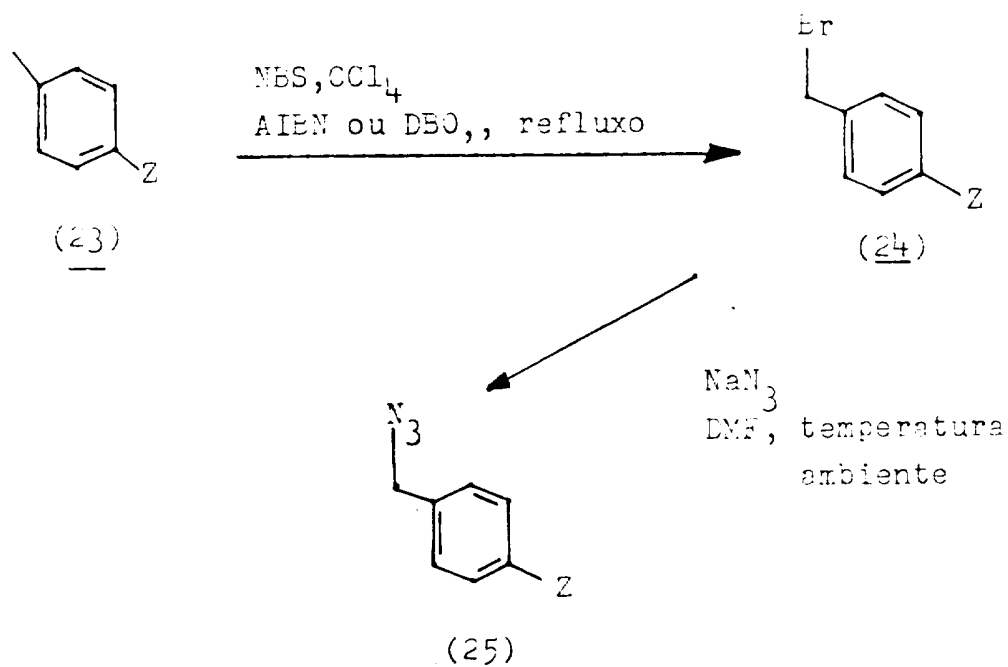
Esquema 2

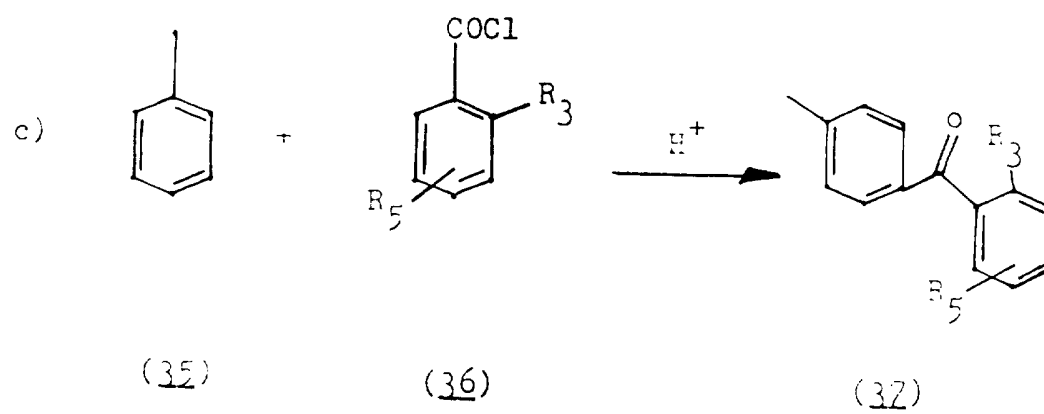
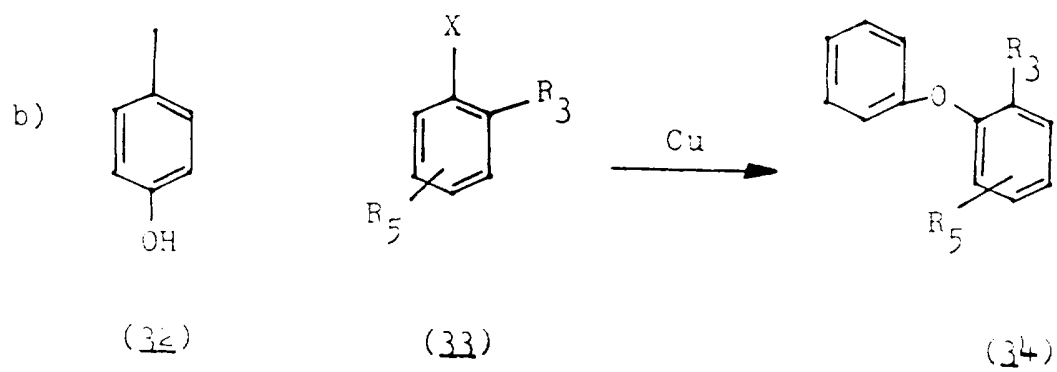
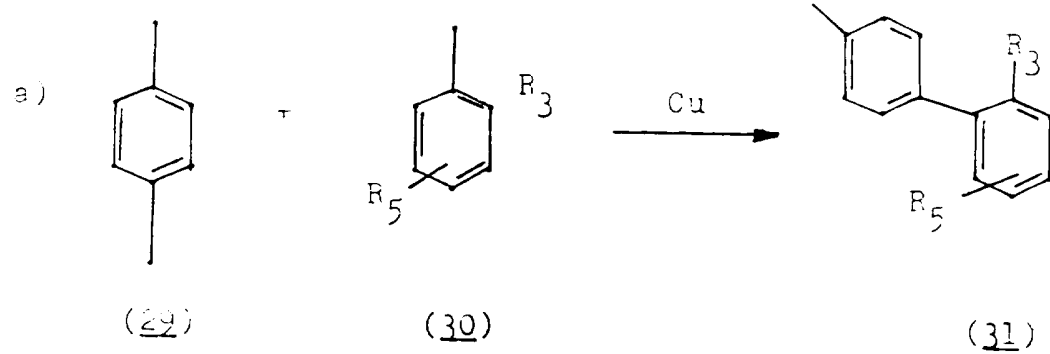


Esquema 3

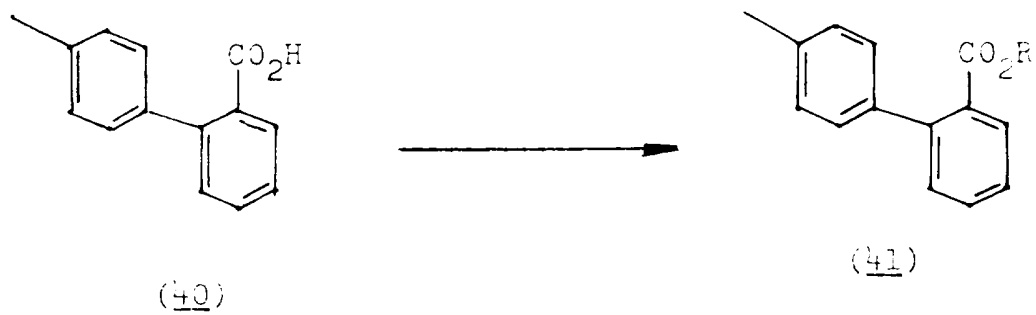
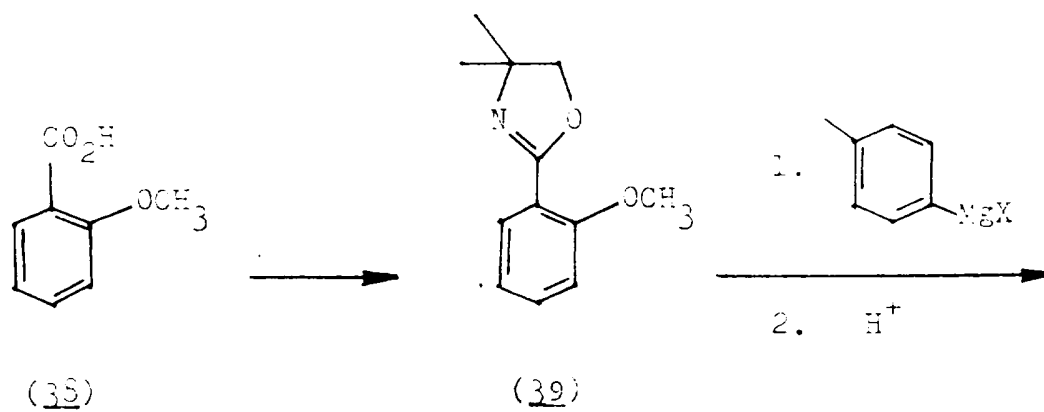


Esquema 4



Esquema 5

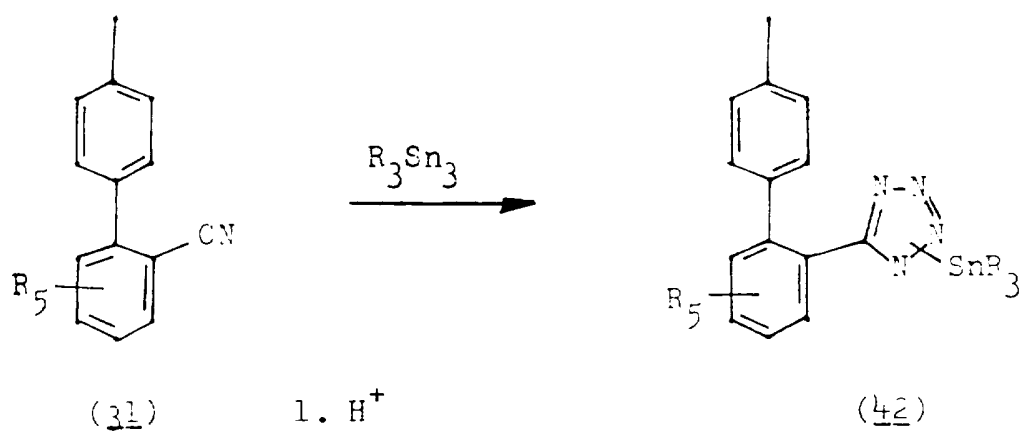
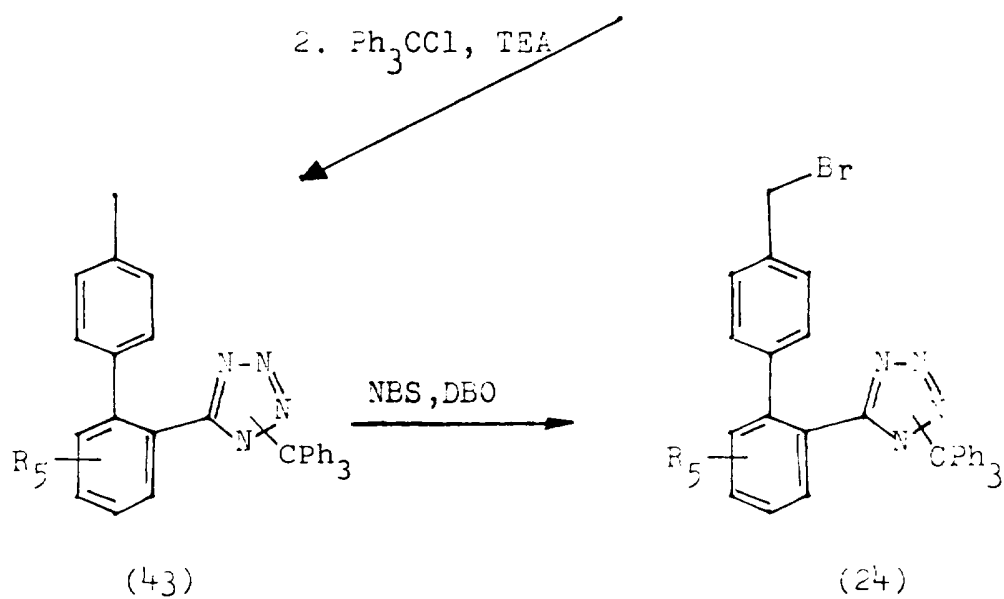
Esquema 6



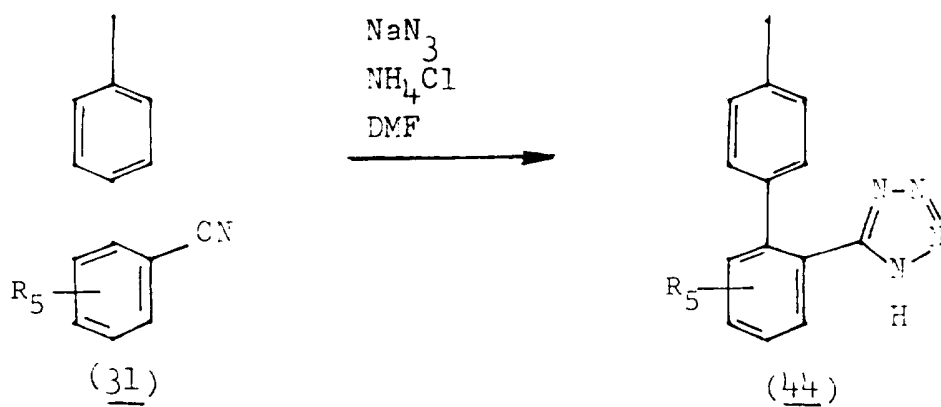
$\text{R} = \text{CH}_3, 1\text{-Bu}$

Esquema 7

a)

1. H^+ 2. Ph_3CCl , TEA

a)



As síntese mais comuns e inequívocas dos compostos 1, 2,4-triazólicos a partir de precursores acíclicos envolvem na generalidade derivados de hidrazina, porque a capacidade para formar ligações C-N e C=N ultrapassa a relativa dificuldade de formar ligações N-N, J. B. Palya em Comprehensive Heterocyclic Chemistry, A. R. Katritzky (Ed.), Pergamon Press, New York (1984), Vol. 5, pág 762. A síntese de compostos com substituintes no átomo de azoto em posição 4 pode realizar-se de acordo com os métodos apresentados no Esquema 8. A reacção de uma mistura íntima de orto-ésteres de fórmula geral 45, acil-hidrazinas de fórmula geral 46 e aminas de fórmula geral 47 no seio de um dissolvente apropriado como por exemplo xileno ou um qualquer álcool inferior a uma temperatura próxima da temperatura de refluxo durante 1 a 24 horas permite a obtenção de compostos 1,2,4-triazólicos de fórmula geral 48; P. J. Nelson and K. T. Potts, J. Org. Chem. 27, 3243 (1962); Y. Kurasawa et al., J. Heterocyclic Chem; 23, 633 (1986). Uma técnica alternativa para se conseguir estas estruturas pode também realizar-se mediante condensação de N,N'-diacil-hidrazinas de fórmula geral 49 com aminas de fórmula geral 47 ou mediante ciclocondensação de amidrazonas apropriadamente substituídas tais como as de fórmula geral 50; Comp. Het. Chem., Vol 5, p. 763.

A versatilidade desta técnica pode observar-se no Esquema 9. Grupos R_1 e R_2 podem introduzir-se quer utilizando orto ésteres de fórmula geral 45 ou 52 ou acil-hidrazinas de fórmula geral 46 ou 51 o que depende da sua disponibilidade.

Experimentalmente faz-se reagir primeiro o ortoéster e a acil-hidrazina para se obter presumivelmente 1,2,4-oxadiazóis

de fórmula geral 53 que se podem separar, quando estáveis, mas que na generalidade se fazem reagir in situ com aminas de fórmula geral 47, 58 ou 64 (Esquemas 10 e 11) para se obter compostos de fórmula geral 48. Alternativamente podem transformar-se os oxadiazóis de fórmula geral 53 em simples triazóis de fórmula geral 54 mediante tratamento com uma solução de amoníaco. A alquilação destas espécies dá origem a uma mistura de produtos N-substituída em posição 1 e 2 de fórmula geral 55; K. T. Potts, Chem. Rev., 61, 87 (1961); K. Schofield, M. R. Grimmett and B. R. T. Keene; Heteroaromatic Nitrogen Compounds: The Azoles, Cambridge University Press, Cambridge (1976), p. 81. A N-alquilação em posição 4 de simples compostos 1,2,4-triazólicos só se observou raramente, M. R. Atkinson e J. B. Palya, J. Chem. Soc., 141 (1954). Uma alternativa para se obter estes compostos triazólicos N-substituídos em posição 1 e 2 consegue-se fazendo reagir um composto de fórmula geral 56 e benzil-hidrazinas de fórmula geral (57). Na fórmula geral 56 as linhas ponteadas indicam a eventual presença de uma ligação aberta permitindo assim a utilização de possíveis reagentes como (R_1COX , R_2COX e NH_3) ou (R_1CONH_2 e R_2COX) ou (R_1COX e R_2CONH_2) ou ($R_1CONHCOR_2$); X representa um grupo eliminável apropriado tal como um átomo de cloro ou um grupo hidroxil ou H_2O .

Para compostos em que A representa um grupo $NHCO$, a técnica utiliza 4-nitrobenzilaminas de fórmula geral 58 que se podem adquirir no comércio em vez de benzilaminas de fórmula geral 47 mais adaptáveis. Estas fornecem nitrobenziltriazóis N-substituídas em posição 4 de fórmula geral 59, os quais se podem acrescentar ainda a sistemas acoplados a amidas como nos compostos de

37

fórmula geral 62 e 63 utilizando uma técnica similar à descrita antes (Esquema 2). Como alternativa pode obter-se um composto de fórmula geral 59 através de N,N'-diacil-hidrazinas de fórmula geral 49 ou amidrazonas de fórmula geral 60 utilizando a técnica descrita antes no esquema 8. Os sistemas relacionados N-substituídos em posição 1 ou 2 podem obter-se por alquilação de um composto de fórmula geral 54 com brometo de 4-nitro benzilo de fórmula geral 24 utilizando a técnica descrita no Esquema 9.

De igual modo, para compostos em que A representa um grupo OCH_2 , o Esquema 11 mostra como a utilização de 4-metoxi- ou 4-benziloxibenzilaminas de fórmula geral 64 disponíveis no mercado pode dar origem a compostos de fórmula geral 65 que se podem desproteger ou nos quais se podem introduzir funções como se descreveu previamente no Esquema 3.

Ortoésteres tais como os compostos de fórmula geral 45 e 52 (Esquema 12) podem, na maior parte dos casos obter-se através de alcoólise de cloridratos de ésteres imídicos de fórmula geral 70 que se preparam normalmente a partir dos nitrilos correspondentes de fórmula geral 69 mediante adição de álcoois normalmente metanol ou etanol na presença de ácido clorídrico anidro, R. H. De Wolfe, Carboxylic Ortho Acid Derivatives: Preparation and Synthetic Applications, Academic Press, New York, p.p. 1 a 54. Na generalidade, esta síntese consiste num processo de duas fases, constituindo a primeira na preparação e separação do cloridrato de éster imídico de fórmula geral 70. Os membros alifáticos inferiores dessa classe preparam-se muitas vezes mediante adição de um ligeiro ácido clorídrico anidro a uma so-

lução gelada do nitrilo no seio de um álcool ligeiramente em excesso. Adiciona-se depois um dissolvente inerte apropriado tal como éter, benzeno, clorofórmio, nitrobenzeno ou 1,4-dioxano, conserva-se a mistura resultante em descanso a uma temperatura aproximada de 60°C durante um período compreendido entre diversas horas a uma semana e separa-se o produto mediante filtração por sucção e lava-se de seguida libertando-se do dissolvente e do ácido clorídrico residual, S. M. McElvain e J. W. Nelson, J. Amer. Chem. Soc., 64, 1825 (1942). S. W. McElvain e J. P. Schroeder, J. Amer. Chem. Soc., 71, 40 (1949). Convertem-se estes cloridratos de ésteres imídicos em ortoésteres mediante agitação com um álcool em excesso (geralmente o mesmo álcool em excesso (geralmente o mesmo álcool utilizado antes) até 6 semanas ou, mais eficientemente, mediante aquecimento à temperatura de refluxo do cloridrato de éster imídico com uma quantidade cinco a dez vezes superior de álcool no seio de éter, até 2 dias. Podem obter-se rendimentos superiores mediante agitação do éster imídico à temperatura ambiente no seio de uma mistura de álcool e éter de petróleo, S. M. McElvain and C. L. Aldridge, J. Am. Chem. Soc., 75 3987 (1953); Ibid, 80, 3915 (1958). Os ortoésteres preparados pelo método descrito antes podem incorporar um número bastante maior de funções incluindo átomos de halogénio ou grupos alifáticos, alcenílicos, alcínílicos, aromáticos, ésteres ésteres, amino, nitro, tio (nos diversos estados de oxidação), amidas ou uretanos. Outra técnica menos vulgarizada envolve electrólise de compostos tri-halogenometílicos de fórmula geral 71 ou ésteres halogenados em posição α embora esta técnica esteja limitada a halogenetos que não exibam átomos de hidrogénio

em posição α e se aplique na generalidade à síntese de tri-
alquil-ortobenzoatos; H. Kevart and M. B. Price, J. Amer.
Chem. Soc., 82, 5123 (1960); R. A. McDonald and R. S. Krueger,
J. Org. Chem., 31, 488 (1966).

Hidrazinas de acilo de fórmula geral 46 e 51 podem pre-
parar-se de um modo directo fazendo reagir os ésteres correspon-
dentes de fórmula geral 72 na qual X representa um grupo de
fórmula geral OR, com hidrazina ou mono-hidrato de hidrazina no
seio de um dissolvente apropriado como, por exemplo o álcool, o
acetonitrilo, a dimetilformamida ou a pirrolina a uma temperatu-
ra compreendida entre 0°C e a temperatura de refluxo durante 1
a 18 horas (Esquema 13). Pode também utilizar-se um dos compos-
tos seguintes relacionados: um ácido em que X representa um
grupo hidroxil; um anidrido em que X representa um grupo COOR,
uma amida em que X representa um grupo NH₂ ou um halogeneto
de ácido em que X representa um átomo de cloro ou de bromo,
mas os derivados de ácido mais reactivos, por exemplo, halogene-
tos de ácido, utilizam-se na generalidade para preparar N,N'-
-diacil-hidrazinas de fórmula geral 49 exceto nas situações em
que os grupos R₁ (2) de dimensões mais amplas conduzem a espé-
cies relativamente menos reactivas.

N,N'-diacil-hidrazinas simétricas de fórmula geral 49
preparam-se melhor fazendo reagir dois equivalentes de um halo-
geneto de acilo de fórmula geral 72, na qual X representa um
átomo de cloro ou de bromo com hidrazina ou, alternativamente,
mediante oxidação da monoacil-hidrazina correspondente. N,N'-
-diacil-hidrazinas "mistas" de fórmula geral 49 obtêm-se utili-
zando um processo de duas fases mediante o qual se prepara pri-

meiro uma monoacil-hidrazina de fórmula geral 46 ou 51 e depois se faz reagir esta com um halogeneto de acilo apropriado de fórmula geral 72 na qual X representa um átomo de cloro ou de bromo.

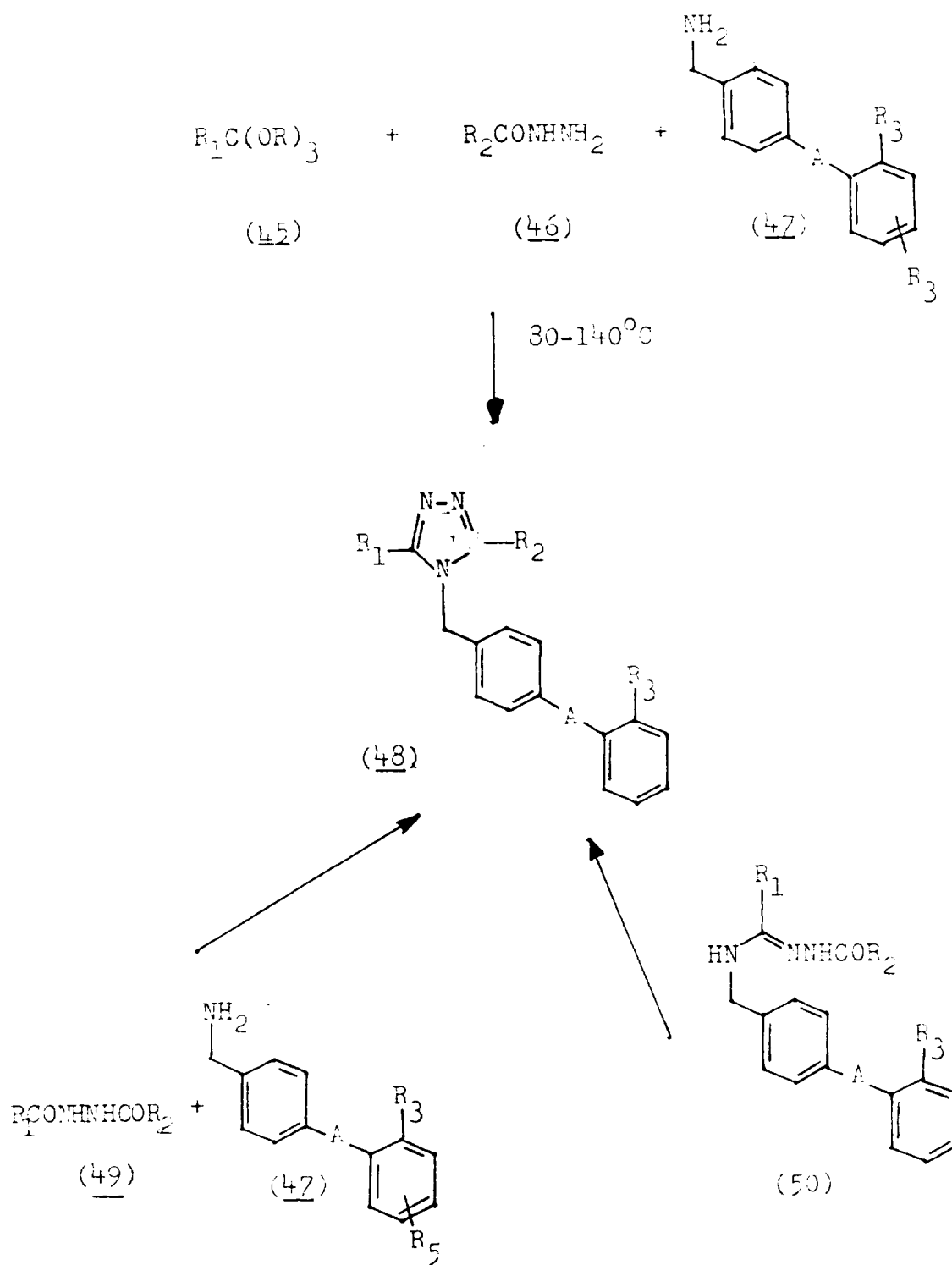
Benzil-hidrazinas de fórmula geral 57 ou 77 podem preparar-se utilizando uma variação de processo de Raschig para a hidrazina substituindo a solução de amoníaco por benzilaminas e aminando estas últimas com cloramina ou ácido hidroxilamino-O-sulfônico, W. W. Schienl, *Aldrichimica Acta*, 13, 33 (1980) de acordo com a técnica ilustrada no Esquema 14, alínea b. As alquil-hidrazinas também se podem preparar a partir de halogenetos ou sulfatos de alquilo. Embora a tendência nesta situação seja a de realizar uma polialquilação, a monoalquilação é favorecida pelos grupos de grandes dimensões, por exemplo, o grupo benzílico de fórmula 24, ou pela utilização de hidrazina em excesso, S. N. Kast, et al., *Zh. Obsch. Khim*, 33, 867 (1963); C. A. 59, 8724 e (1963).

As benzilamidas de fórmula geral 76 podem preparar-se utilizando um grande número de métodos estando alguns dos mais comuns ilustrados no Esquema 14 alínea a). O processo mais directo, aminólise de halogenetos, é muitas vezes acompanhado pela formação de aminas secundárias, terciárias e mesmo quaternárias, *J. Amer. Chem. Soc.* 54, 1499, 3441 (1932).

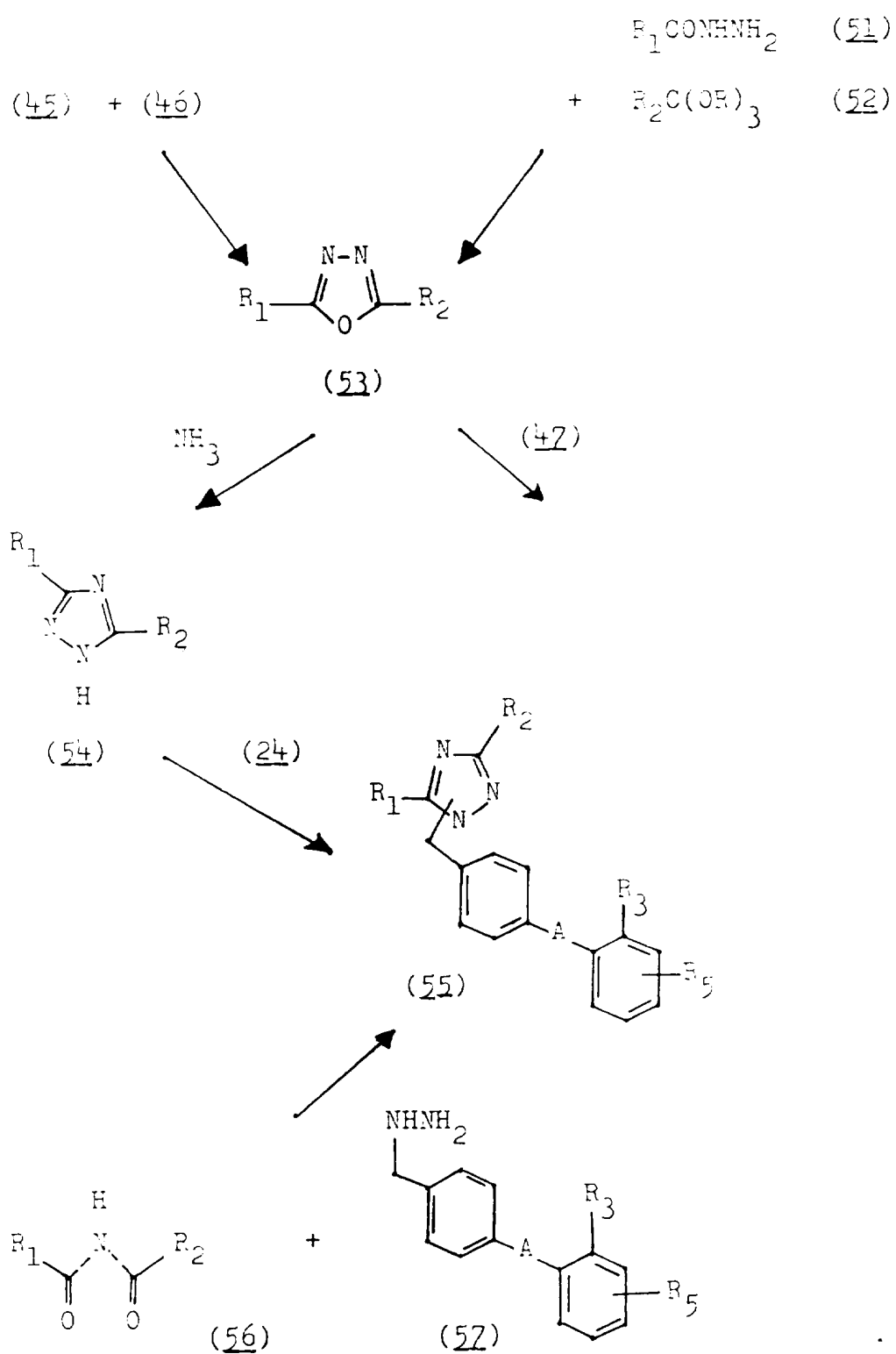
Uma técnica mais eficiente envolve a redução das benzilazidas correspondentes de fórmula geral 25 mediante redução catalítica, utilizando como reagentes hidretos, trifenilfosfina ou cloreto estanhoso entre outros, S.N. Maiti, et. al., *tetrahedron Letters*, 1423 (1986). A reacção de halogenetos de ben-zilo de fórmula 24 com ftalimida potássica ou sódica seguida

de hidrólise ou hidrazinólise da N-benzilftalimidas intermédias de fórmula geral 73 constitui a síntese de Gabriel das aminas primárias e é muito atractiva do ponto de vista do grande número de grupos funcionais tolerados e suavidade das condições de ambas as fases, M. S. Gibson and R. W. Bradshaw, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 7,919 (1968). A aminação redutora dos benzaldeídos de fórmula geral 75 com uma solução de amoníaco e hidrogénio utilizando como catalisador o níquel, é outra técnica comum, Organic Reactions, 4, 174 (1948). A redução de benzonitrilos de fórmula geral 74 utilizando hidretos metálicos ou hidrogenação catalítica também é utilizada na generalidade, J. Chem. Soc. 426 (1942); J. Amer. Chem. Soc., 82, 681, 2386 (1960); Organic Reactions, 6, 469 (1951). Têm-se utilizado outros reagentes para a conversão de compostos intermédios de fórmulas 24, 74 e 75 a 76, J. T. Harrison and S. Harrison, Compendium of Organic Synthetic Methods, John Wiley and Sons, New York, Vol. 1 a 5 (1971-1984).

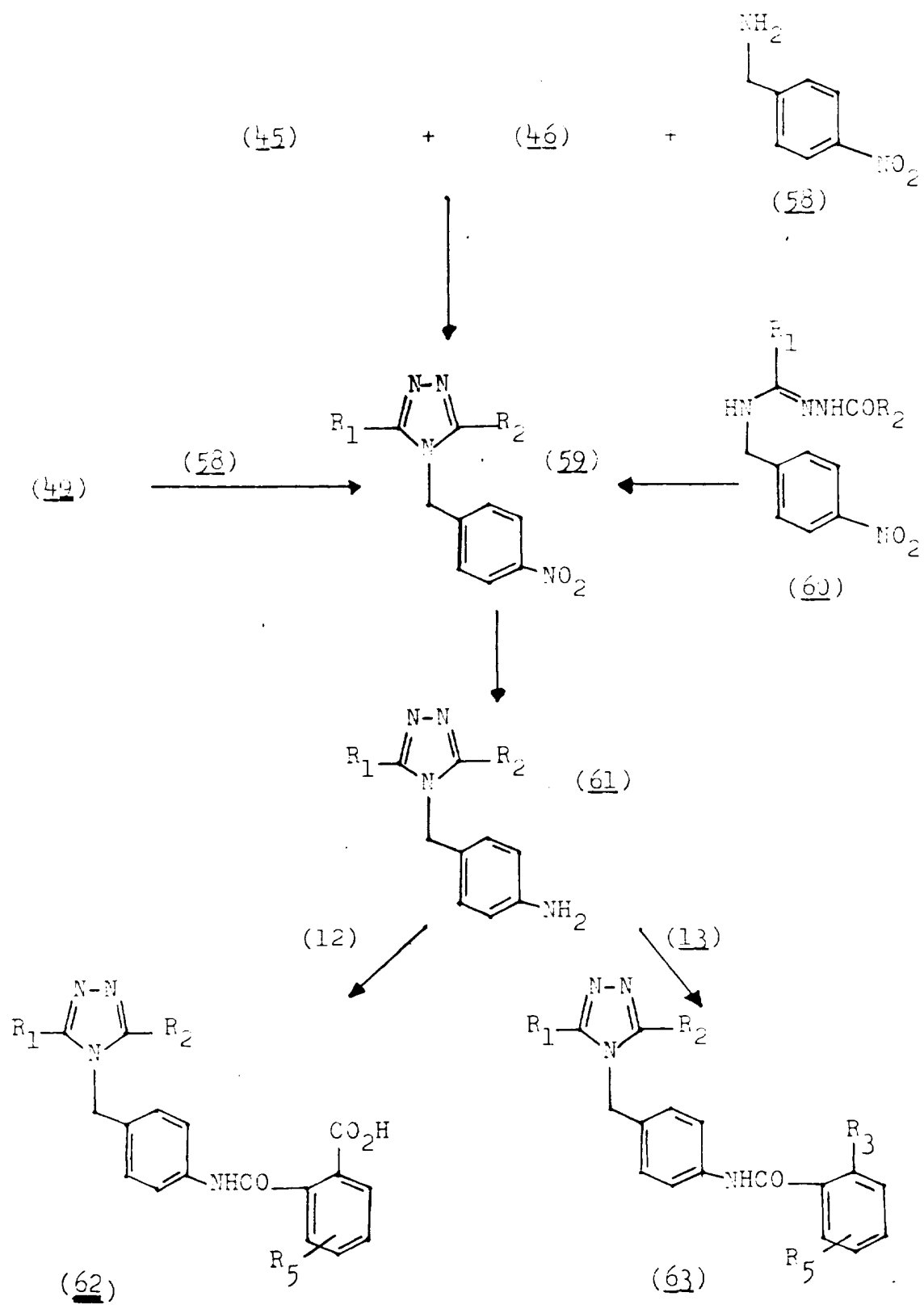
Esquem 8



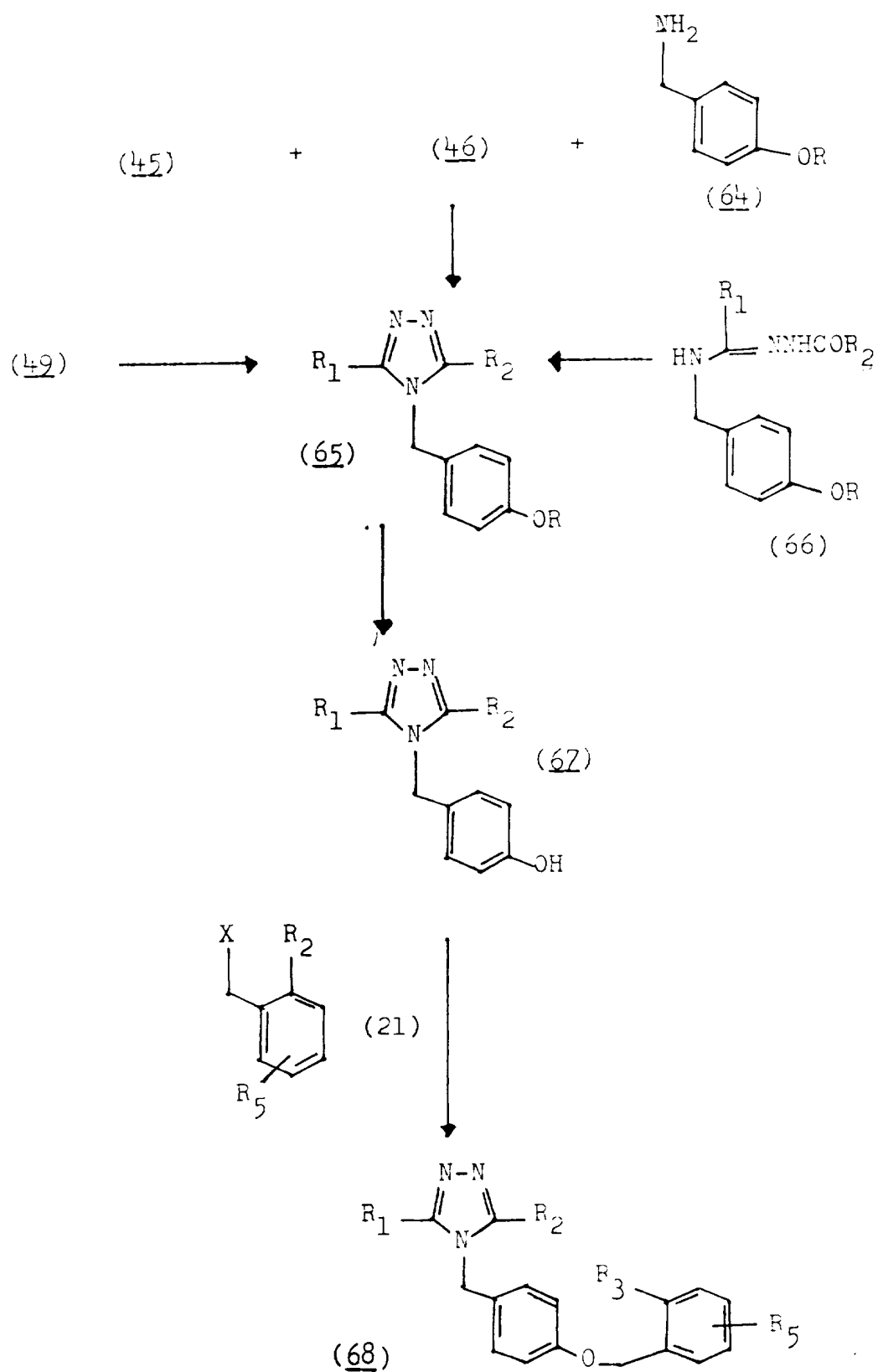
(A = ligação simples, O, CO)

Esquema 9

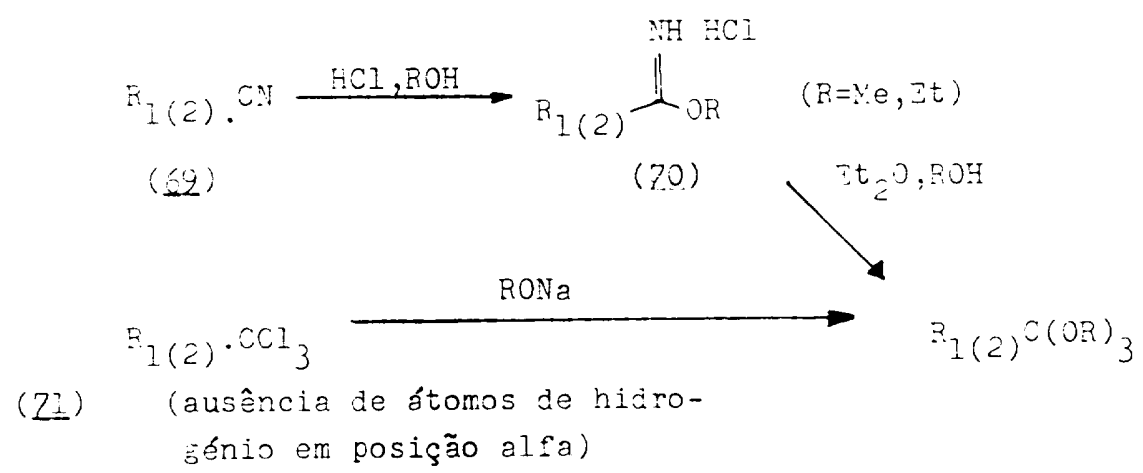
Esquema 10



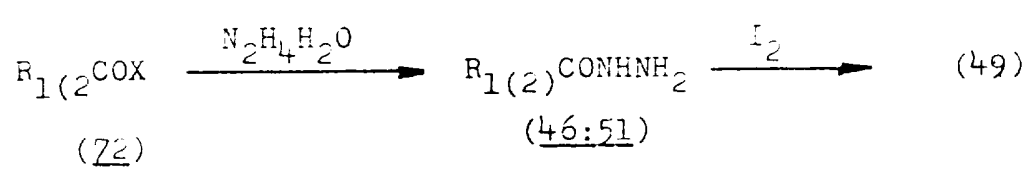
Esquema 11



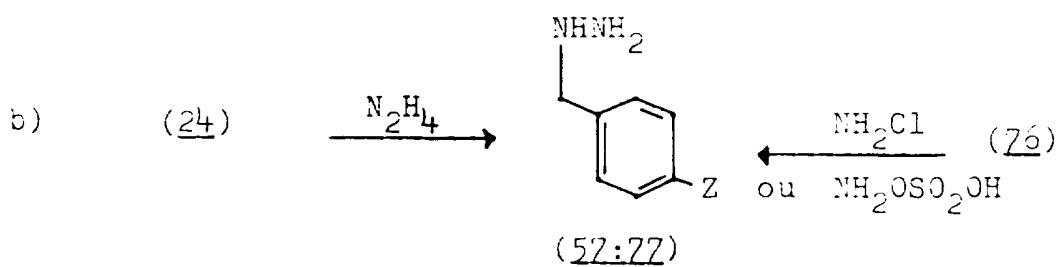
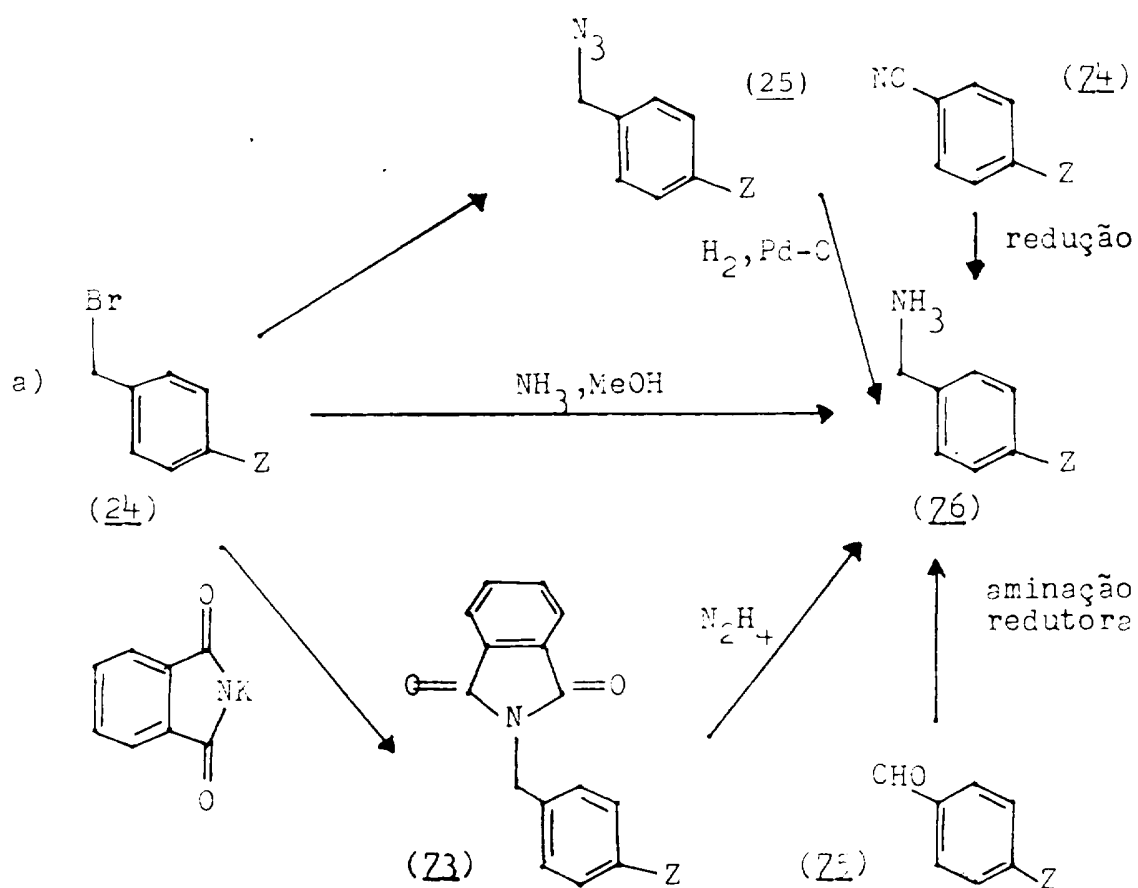
Esquema 12



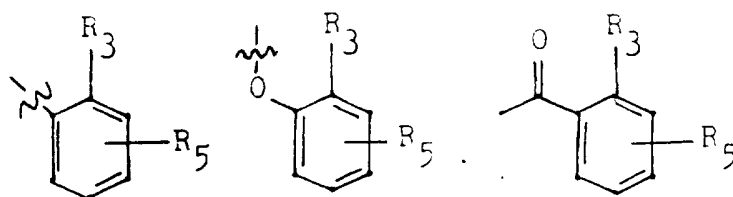
Esquema 13



Esquema 14



Z=OR. NO₂.



Um método geral e versátil para preparar compostos pirazólicos envolve a condensação de um composto 1,3-difuncional (geralmente um composto dicarbonílico) com hidrazina ou os seus derivados, como se demonstra no Esquem 15 para os compostos pirazólicos de fórmula geral 30, técnica essa revista por G. Corspeau and J. Elguerv, Bull. Soc. Chim. Fr. 2717 (1970). Compostos pirazólicos em que a ligação N-N constitui a última fase do fecho do núcleo raramente foram preparadas, J. Elguerv em Comprehensive Heterocyclic Chemistry, S. R. Katritzky (Ed.) Pergamon Press, New York, Vol. 5 (1984), pag. 274; J. Barluenga, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2275 (1983).

Por exemplo, quando o símbolo A representa um grupo NHCO ou OCH_2 os compostos de fórmula geral 84 e 87 podem preparar-se via compostos intermédios nitrobenzílicos de fórmula geral 81 e alcóxiben-zílicos de fórmula geral 85 como se ilustra nos Esquemas 16 e 17, respectivamente de acordo com a técnica descrita para a série triazólica (Esquemas 2 e 3).

A condensação de compostos 1,3-dicarbonílicos com hidrato de hidrazina ou derivados de benzil-hidrazina realiza-se na generalidade misturando os dois componentes no seio de um dissolvente apropriado como, por exemplo, um álcool inferior, um éter ou tetrahidrofurano a uma temperatura compreendida entre 0°C e a temperatura de refluxo durante uma a dezoito horas.

A alquilação de compostos pirazólicos de fórmula geral 79 pode realizar-se fazendo reagir um sal de sódio ou de potássio preparado previamente, de pirazol com um halógeneto de benzilo apropriadamente substituído de fórmula geral 5 no seio de um dissolvente polar como, por exemplo, a dimetilformamida ou o dimetilsulfóxido a uma temperatura compreendida entre 0°C e a

temperatura ambiente ou mediante reacção entre compostos pirazólicos livres de fórmula geral 79 e 5 no seio de dissolvente semelhante e de um expurgador da função ácido como por exemplo o carbonato de hidrogénio e sódio ou o carbonato de potássio de acordo com a técnica descrita para a série de compostos triazólicos.

Em qualquer das técnicas se obtém misturas de compostos pirazólicos N-substituídos em posição 1 ou 2 de fórmulas gerais 80, 81 ou 85 em proporções diversas que se podem preparar utilizando métodos cromatográficos convencionais.

A síntese dos compostos 1,3-dicarbonílicos tem recebido considerável atenção na literatura e a maior parte das técnicas principais respeitantes às 1,3-dicetonas de fórmula geral 78 de interesse na presente invenção podem observar-se no Esquema 18.

Ésteres de fórmula geral 72 na qual X representa um grupo de fórmula geral OR podem fazer-se reagir com metilcetonas de fórmula geral 88 utilizando bases como por exemplo etóxido de sódio hidreto de sódio ou amida sódica no seio de um dissolvente apropriado tal como um álcool, a dimetilformamida o dimetilsulfóxido ou o benzeno a uma temperatura compreendida entre 0°C e a temperatura de refluxo durante 4 a 18 horas com um rendimento de 30 a 70 %, J. M. Sprague, L. J. Beckham and H. Adkins, J. Amer. Chem. Soc., 56, 2665 (1934). A introdução de metal em hidrazinas de fórmula geral 89 com n-butil-lítio seguida por uma reacção com cloretos de ácido carboxílico de fórmula geral 72 na qual X representa um átomo de cloro e hidrólise posterior fornece um composto de fórmula geral 78; D. Enders e P. Wenster, Tetrahedron Lett., 2853 (1978). A introdu-

ção de metal num composto de fórmula geral 88 com mesitil-lítio não nucleofílico seguida de acilação fornece também um composto de fórmula geral 78; A. K. Beck, M. S. Hoelstein and D. Seebach, Tetrahedron Lett., 1187 (1977); D. Seebach, Tetrahedron Lett. 4839 (1976).

Como se mostra no (Esquema 18 alínea b), a adição de reagentes de Grignard a cloretos de ácido β -cetocarboxílico pode estar limitada a uma monoadição a baixas temperaturas obtendo-se um composto de fórmula geral 78; C. D. Hund G. D. Kelso, J. Amer. Chem. Soc. 62, 1548 (1940); F. Sato, M. Trone, K. Oyuro, and M. Sato, Tetrahedron Lett., 4303 (1979).

Utilizaram-se também reagentes de lítio dialquil-cobre (R_2CuLi); Luong-Thi e Riviero, J. Organomet. Chem. 77, C52 (1974). Analogamente a adição de reagentes de alquil-lítio (R_2Li) a monoaniões de β -cetoésteres de fórmula geral 91 também dá origem a 1,3-dicetonas; S. N. Huckin e L. Weiler, Can. J. Chem. 52, 1379 (1974).

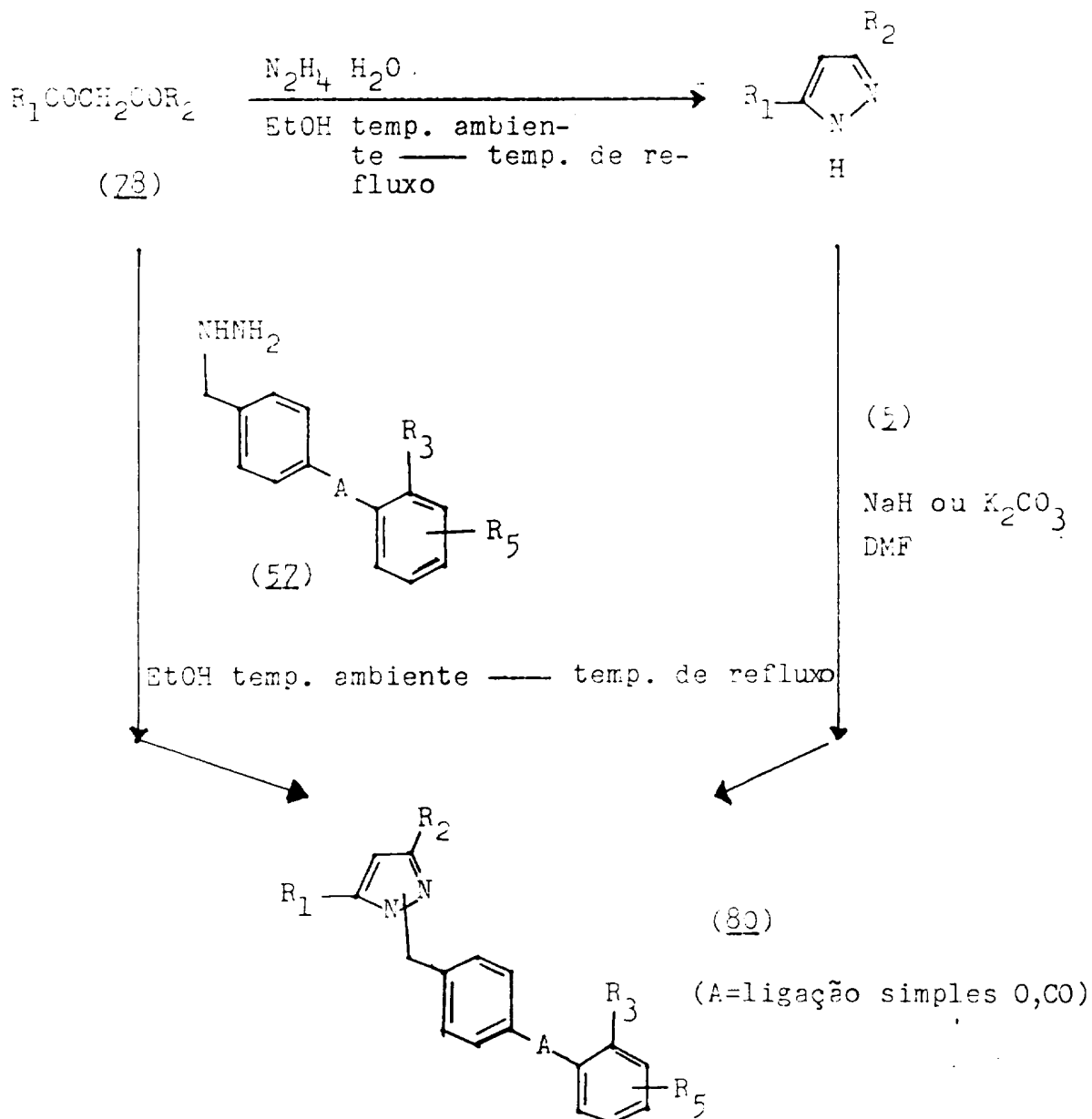
Eschenmoser realizou a síntese de β -dicetonas mediante realização de uma reacção de extrusão do átomo de enxofre dos ceto-tioésteres de fórmula geral 92 com tributílfosfina, trietilamina e perclorato de lítio; S. Eschenmoser, Helv. Chim. Acta., 54, 710 (1971).

O rearranjo de α , β -epoxi-cetonas de fórmula geral 93 até obtenção de β -dicetonas de fórmula geral 78 catalisado por paládio foi relatado por R. Noyori, J. Amer. Chem. Soc. 102, 2095 (1980).

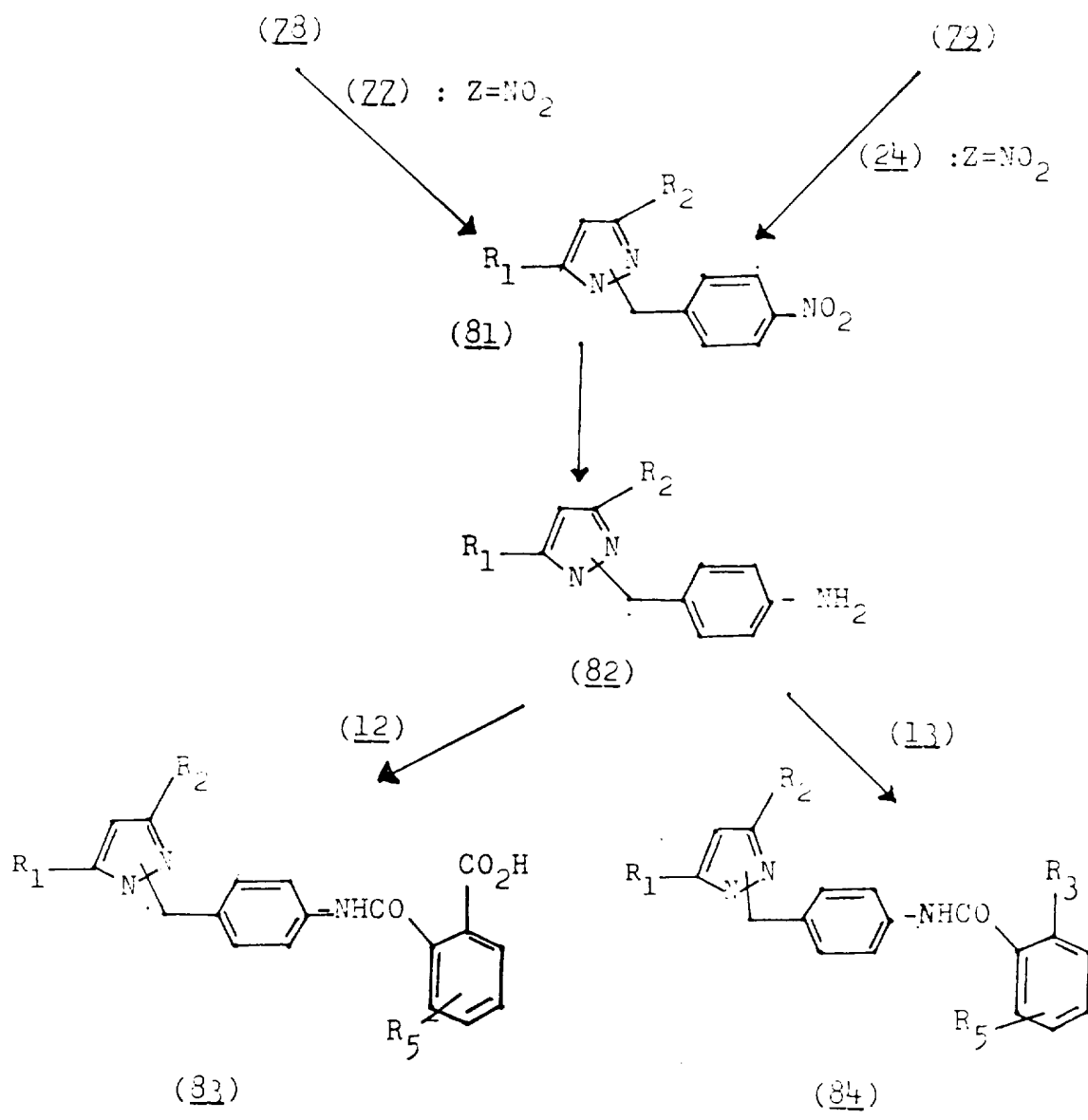
Anidridos mistos tais como os de fórmula geral 95 que se obtêm a partir de ácidos carboxílicos de fórmula geral 94

e anidrido trifluoroacético têm-se utilizado para acilar alci-
nas de fórmula geral 1 obtendo-se o trifluoroacetato enólico
de uma β -dicetona de fórmula geral 97. A transesterificação
mediante aquecimento à temperatura de refluxo com metanol li-
berta a β -dicetona de fórmula geral 78; A. L. Henne e J. M.
Tendder, J. Chem. Soc. 3628 (1953).

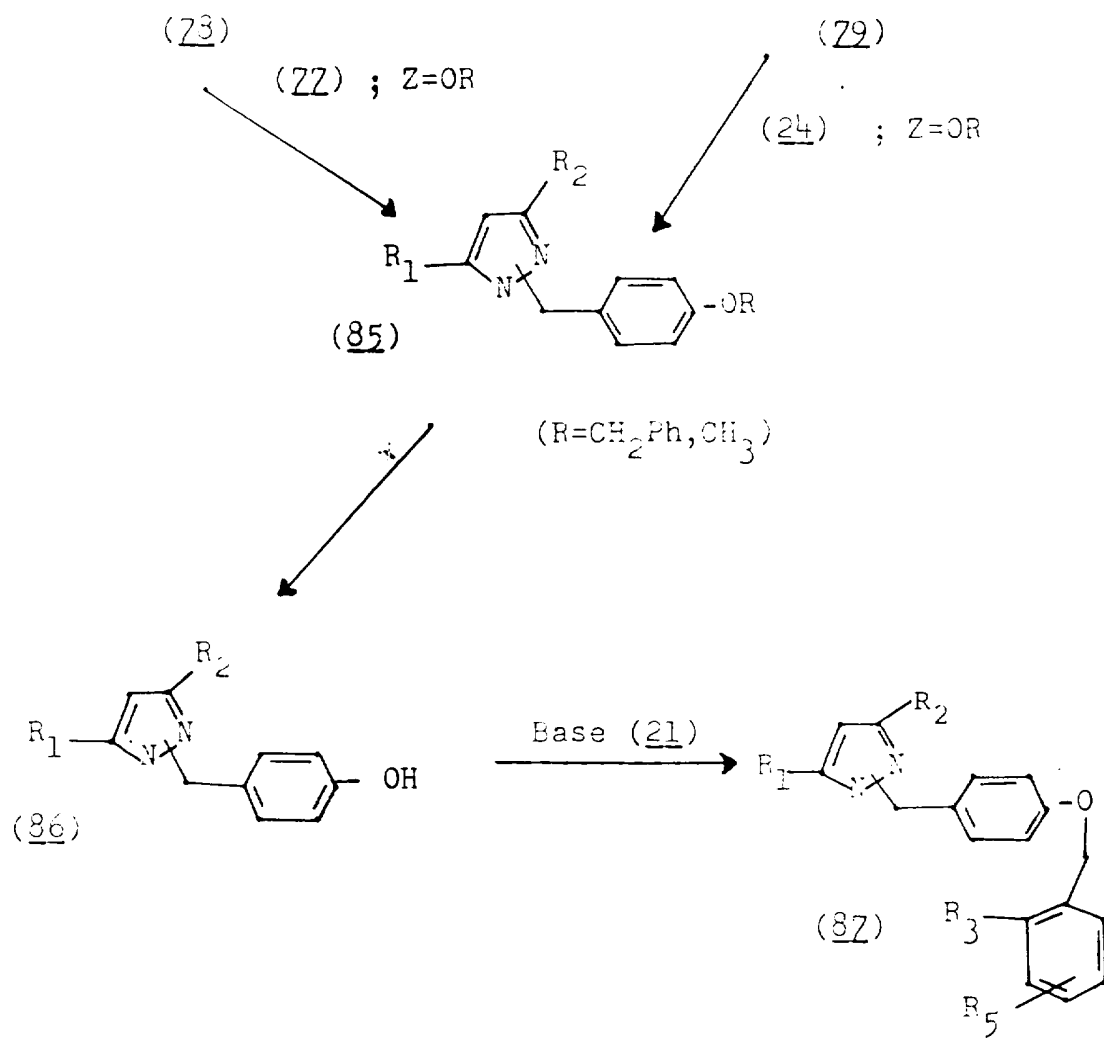
Esquema 15



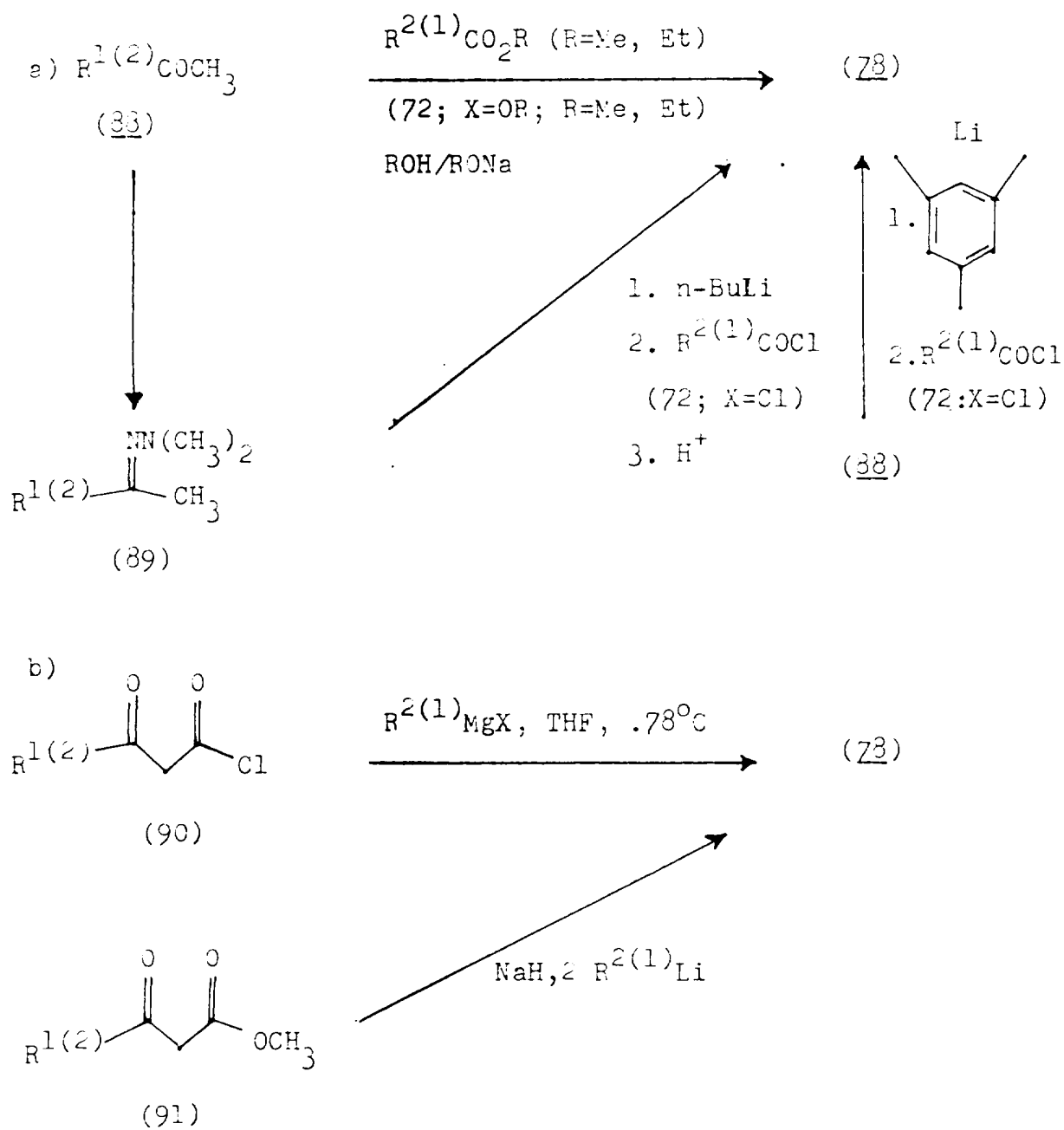
Esquema 16



Esquema 17

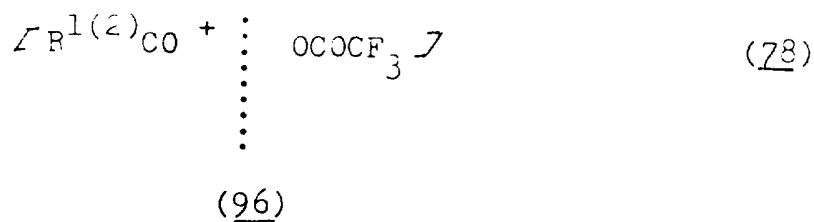
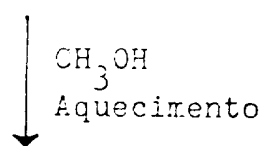
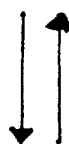
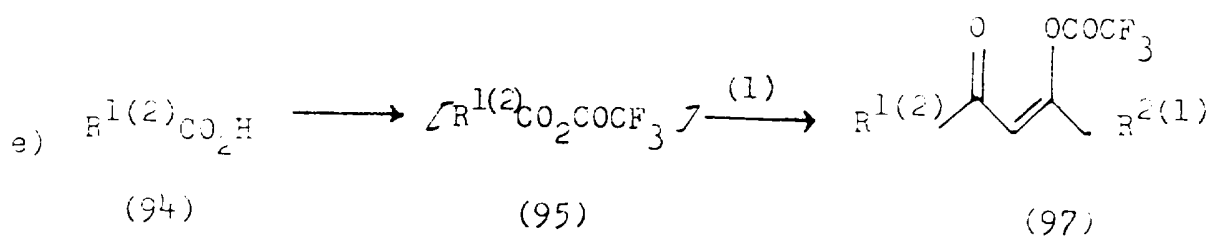
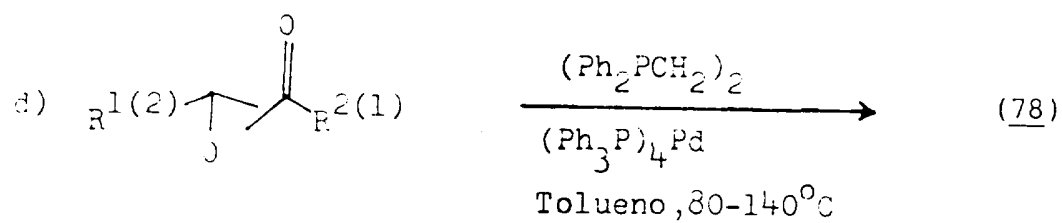
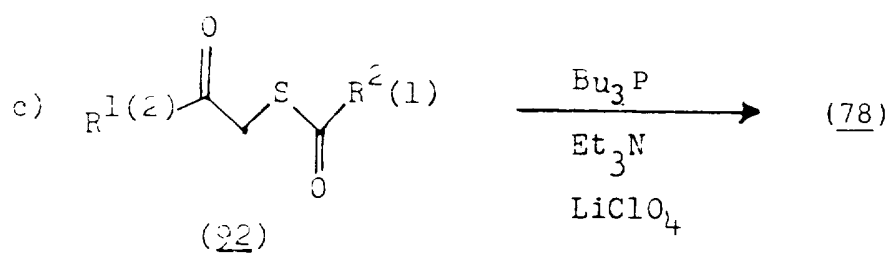


Esquema 13



Esquema 18

(Continuação)



As tentativas para sintetizar compostos pirrólicos têm sido alvo de considerável atenção na literatura da especialidade mais do que qualquer outro composto heterocíclico tendo-se publicado numerosos métodos destinados à sua preparação. R. J. Sandberg em "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", A. R. Katritzky (Ed.), Pergamon Press, New York (1984), Vol. 4, pág. 705; Synthesis, 1964, 281. O debate seguinte diz respeito aos métodos mais comuns e seguros utilizados na síntese de compostos pirrólicos e que se podem incluir no âmbito da presente invenção.

A condensação que permite a ciclização dos compostos 1,4-dicarbonílicos com amónia, aminas primárias ou compostos relacionados, a reacção de Paal-Knorr, é uma das sínteses pirrólicas mais gerais e mais largamente aplicadas, R. A. Jones e G.P. Egan, "The Chemistry of pyrroles", Academic Press, London, 1977; p.77-81. O modo como decorre este processo é fundamentalmente determinado pela eficácia dos precursores dicarbonílicos de fórmula geral 98 como se pode observar no Esquema 19. Mediante aquecimento dessas dicetonas com amónia ou com aminas no seio de um dissolvente tal como o benzeno, o tolueno ou o cloreto de metileno com um catalisador, como, por exemplo, o ácido sulfúrico, o ácido acético, o ácido p-tolueno-sulfónico, a alumina ou mesmo o tetracloreto de titânio, podem preparar-se compostos pirrólicos de fórmula geral 99. Escolhendo a arilmetilamina apropriada (ver Esquema 14 fórmula 76) e utilizando métodos citados antes (Esquemas 1 a 3) pode incorporar-se por fim os diversos radicais que se ligam através dos grupos representados pelo símbolo A constituindo os compostos pirrólicos de fórmula geral 100 na sua forma final. Alternativamente pode alquilar-se os compostos pirrólicos dissubstituí-

dos de fórmula geral 99a com halogenetos de benzilo de fórmula 24 sob condições citadas antes no Esquema 1, 9 ou 15 obtendo-se os mesmos compostos de fórmula geral 100.

A ciclização de diinos de fórmula geral 101 com aminas na presença de cloreto cuproso tem sido descrita (Esquema 20, equação a), mas este método só se utiliza, na generalidade, para a preparação de compostos pirrólicos simetricamente substituídos uma vez que os diinos são normalmente preparados por reacção de acoplação oxidativa de alcinos, K. E. Schulte, J. Reish, e H. Walker, Chem. Ber. 98 (1965); A. J. Chalk, Tetrahedron Lett. 3487, (1972).

Os furanos de fórmula geral 103 têm sido convertidos directamente em compostos pirrólicos mediante tratamento com aminas, mas as condições violentas necessárias (400°C/óxido de alumínio) impedem a maioria destas reacções. Usualmente têm-se utilizado como equivalentes do furano (ou 1,4-dicarbonilos) os 2,5-dialcoxi-tetrahidrofuranos de fórmula geral 105 que se têm feito reagir facilmente com aminas aromáticas ou alifáticas (e mesmo sulfonamidas fracamente nucleofílicas) para se obter compostos pirrólicos de acordo com o Esquema 20 fase b), J. W. F. Wasley e K. Chem, Synth. Commun. 3, 303 (1973). Embora se possam adquirir no comércio os 2,5-dialcoxi-tetrahidrofuranos de fórmula geral 105 na qual R_1 e R_2 representem, cada um, um átomo de hidrogénio estes dão na generalidade origem a compostos pirrólicos 1-substituídos, podendo obter-se os sistemas de maior grau de substituição mediante a realização de uma alcoólise de três passos dos furanos apropriados de fórmula geral 103 até à obtenção de 2,5-dialcoxi-tetrahidrofuranos de fórmula geral 105

com grau de substituição mais elevado como se pode observar no Esquema 20 equação b), N. I. Weinberg e H. B. Weinberg, Chem. Rev., **68**, 449 (1968); N. Elming, Adv. Org. Chem., **2**, 67 (1960).

A síntese de Hantzsch utiliza a condensação de α -halogenocetonas de fórmula geral 106 e de β -cetoésteres de fórmula geral 107 na presença de amônia ou de uma amina primária obtendo-se compostos pirrólicos como por exemplo os de fórmula geral 108 como se pode observar no Esquema 21 equação a). A. Hantzsch, Chem. Ber., **23**, 1474 (1890); D. C. von Beelen, J. Walters, e S. von der Gen, Rec. Trav. Chin. **98**, 437 (1979). Entre as numerosas modificações relatadas ao largo dos anos, a substituição de compostos de fórmula geral 106 por α -hidroxialdeídos ou nitroalcenos que se obtêm facilmente tem permitido a utilização da versatilidade bem como da generalização deste importante método D. M. McKinnon, Can. J. Chem. **43**, 2628 (1965); H. George e H. J. Roth, Arch. Pharm. **307**, 699 (1974); C. A. Grok e K. Camenisch, Helv. Chem. Acta, **36**, 49 (1953).

A reação de condensação de Knorr descrita com exactidão envolve a reação entre compostos aminocarbonílicos (ou os seus precursores) e compostos carbonílicos (ou dicarbonílicos), J. M. Patterson, Synthesis, 282 (1976). No Esquema 21, equações b) e c) pode observar-se métodos representativos para preparar compostos pirrólicos 2,3- ou 2,5-dissubstituídos de fórmula geral 111 e 114: S. Umio et al., patente japonesa 7018653, Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd., 1970 (C. A. **73**, 77039, 1970); K. Tanaka, K. Kariyone, S. Umio, Chem. Pharm. Bull., (Tokyo), **17**, 611 (1969).

A elaboração de um composto pirrólico adaptado de um

21

modo apropriado é um outro método que permite preparar compostos pirrólicos de fórmula geral I. O 5-formil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo ou etilo de fórmula geral 119 é um composto intermédio particularmente útil no que respeita aos compostos pirrólicos reivindicados na presente invenção e tem sido preparado utilizando diversos métodos como se pode observar no Esquema 22 fase a), W. A. Davies, A. B. Pinder e I. J. Morris, Tetrahedron **18**, 405 (1962), Org. Syn. Vol. 36, pag. 74; Org. Syn. Vol. 51

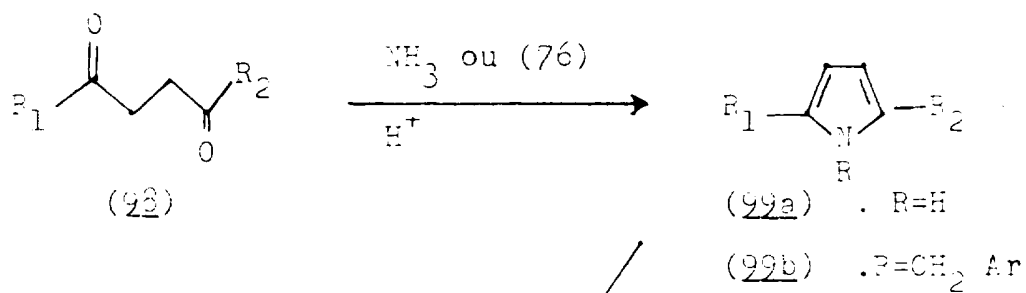
Mais recentemente Ullrich alargou a formulação de compostos pirrólicos de Vilsmeier-Haas de modo a incluir sistemas vinílicos tais como os de fórmula geral 122 mediante a utilização de 3-(N,N-dimetilamino)-acroleína de fórmula 121 como um derivado vinílico da N,N-dimetilformamida, como se pode observar no Esquema 22 equação b), F. W. Ullrich e E. Breitmaier, Synthesis, 641, (1983); W. Heinz, et al., Tetrahedron, **42**, 3753 (1986).

Recentemente foi descrito um método especialmente atractivo para preparar compostos pirrólicos de acordo com a presente invenção, por meio do qual a litiação do dímero 6-dimetilamino-1-fulveno de fórmula 125 seguida de um tratamento com um electrófilo apropriado e hidrólise subsequente conduz à preparação dos pirrol-2-carboxaldeídos substituídos na posição 5 de fórmula geral 99a na qual R₂ representa um grupo CHO como se pode observar no Esquema 23, J. M. Muchowski e P. Hess, Tetrahedron Lett., **29**, 777 (1988).

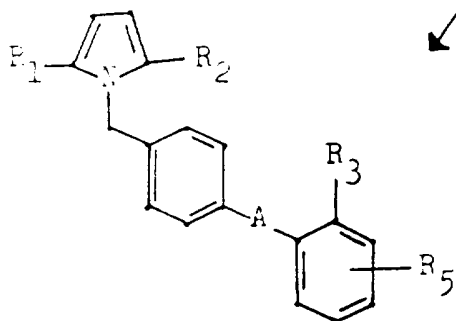
O Esquema 23a ilustra como, na generalidade a N-alkilação de compostos de fórmula geral 99a com halogenetos de ben-

- . zilo apropriados (como os citados antes nos Esquemas 1, 9 ou (15) seguida de uma manipulação convencional dos grupos pendentes utilizando métodos familiares aos entendidos na matéria, podem produzir compostos pirrólicos de fórmula geral I (neste caso particular de fórmula geral 100).

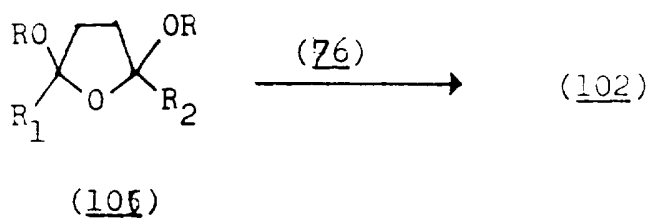
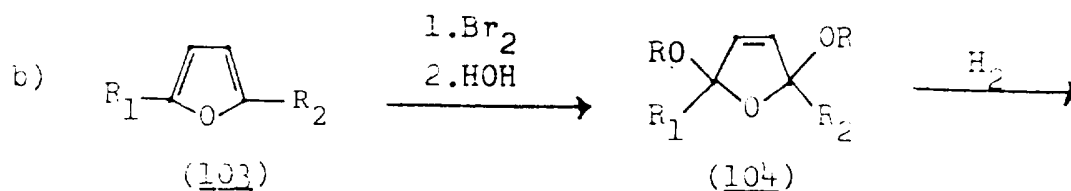
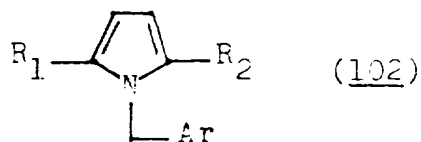
Esquema 19

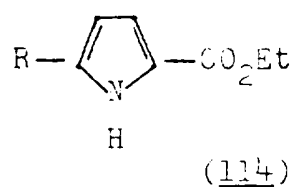
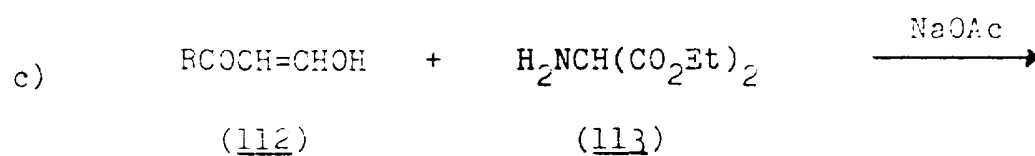
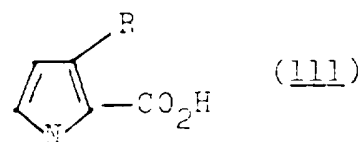
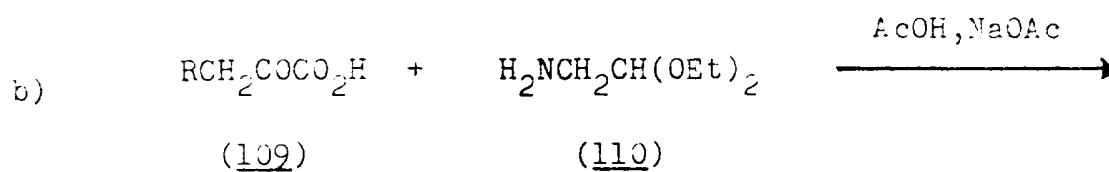
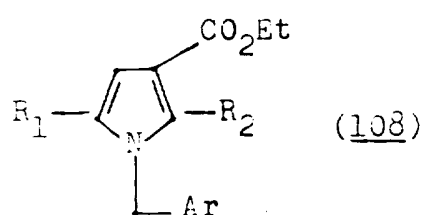
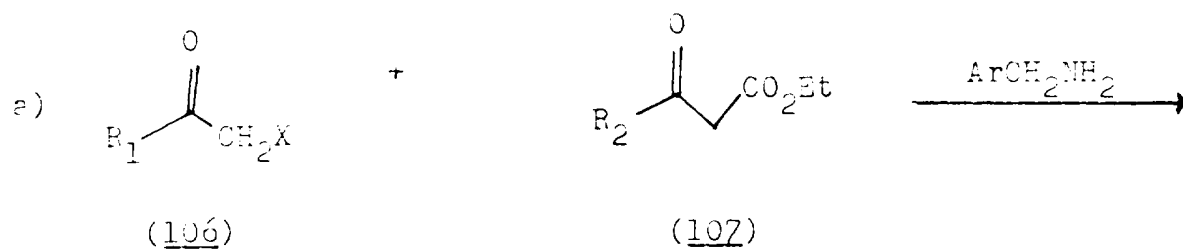


(24) (sobre 99a)
 K_2CO_3 , DMF, 65°C

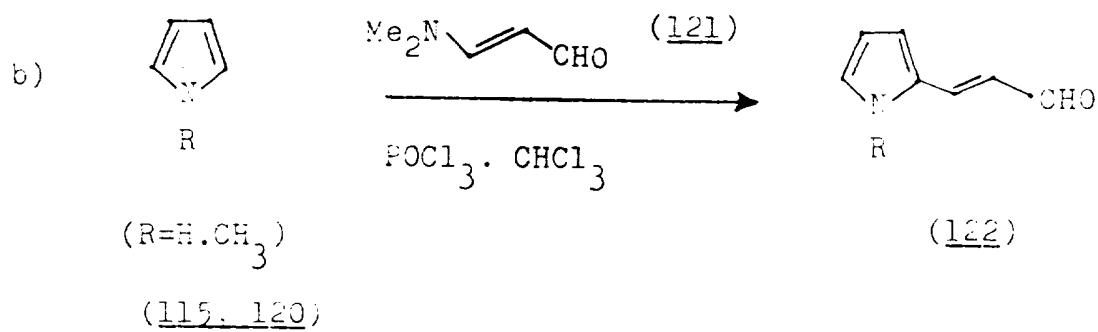
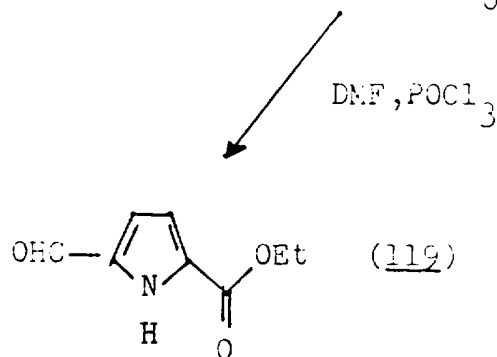
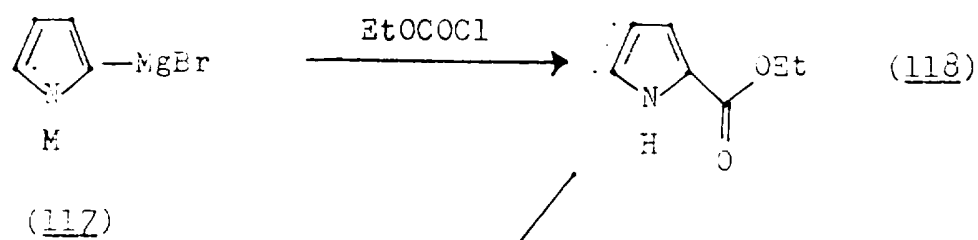
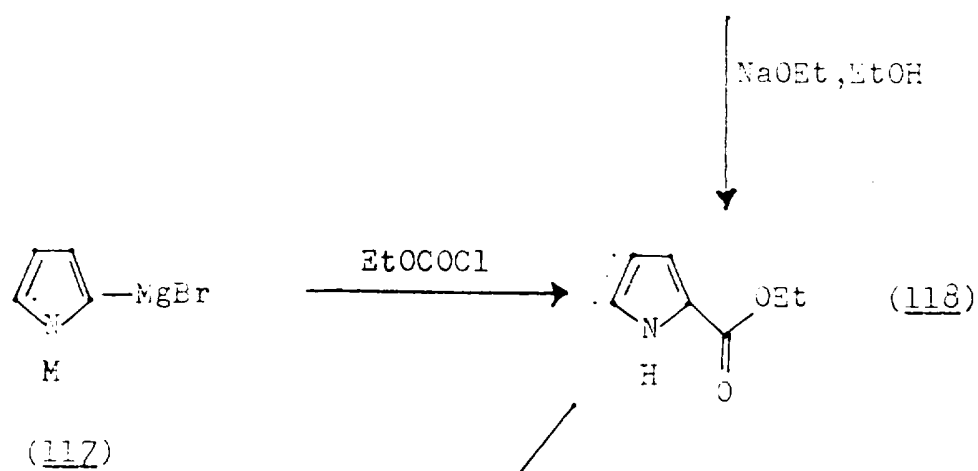
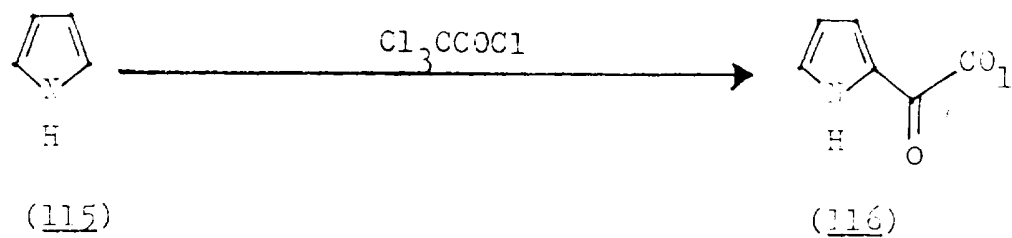


Esquema 20

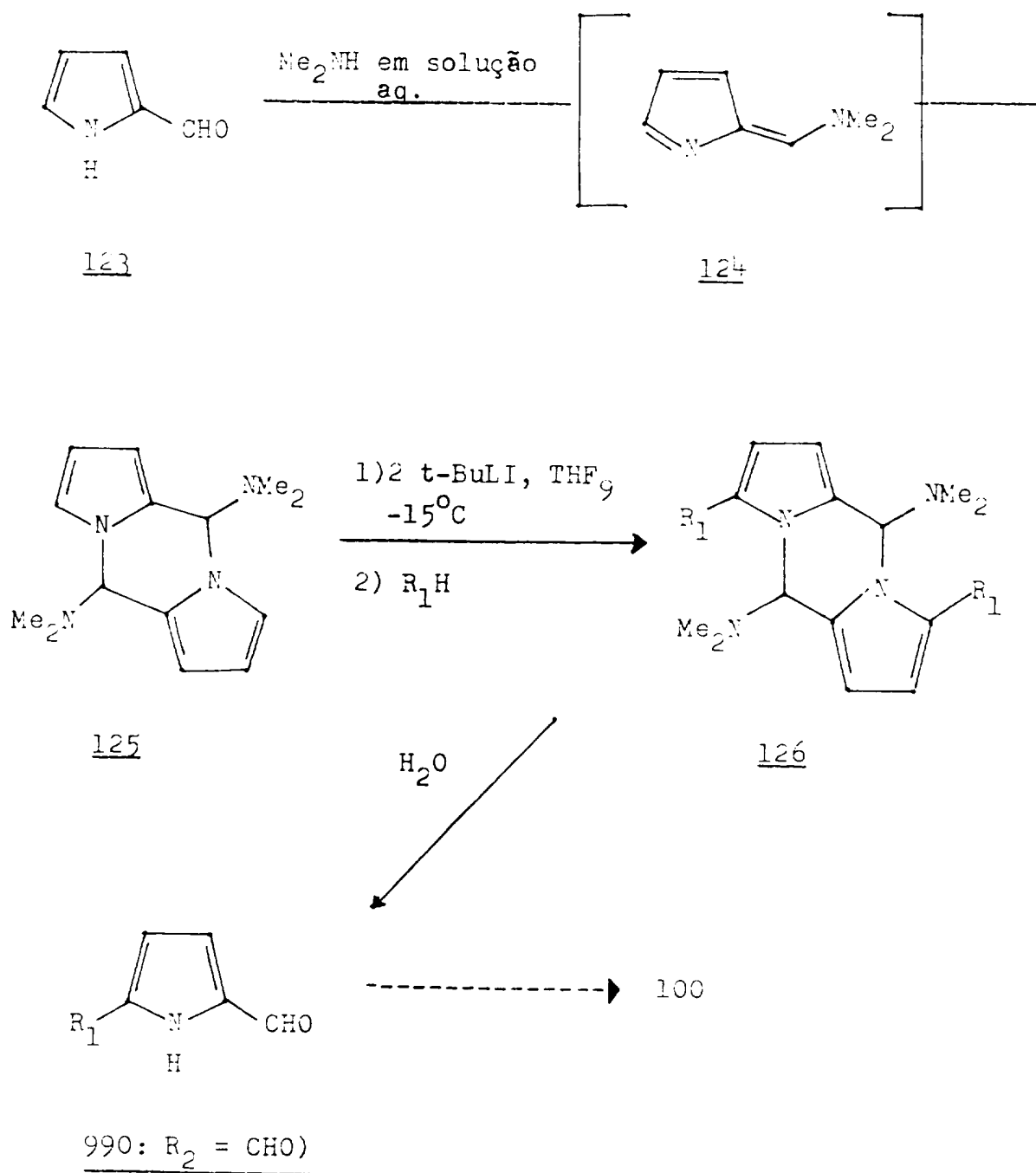


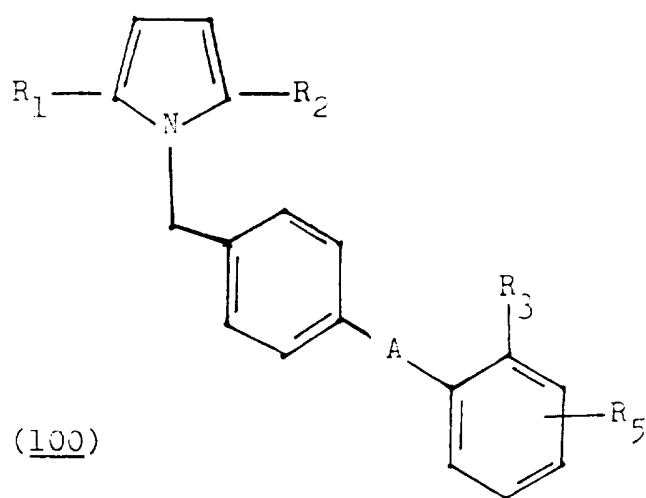
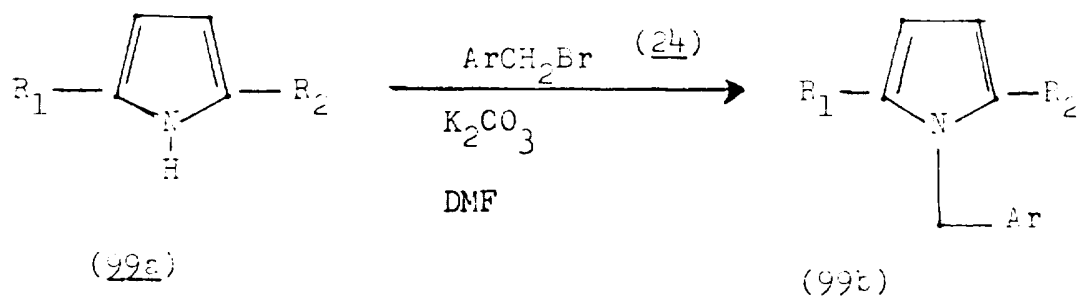
Esquema 21

Esquema 22



Esquema 23



Esquema 23a

Nesta memória descritiva descrevem-se métodos gerais que permitem a preparação de grupos funcionais específicos representados pelos símbolos R_1 e R_2 e reivindicados na presente invenção. Tal como antes os entendidos em síntese orgânica compreendem que todos os grupos funcionais presentes devem estar de acordo com as transformações químicas propostas.

Como se pode observar no Esquema 24, Equação a), os heterociclos benzílicos de fórmula geral 125 na qual R_1 ou R_2 representam, um grupo CH_2OH podem converter-se no halogeneto, mesilato ou tosilato correspondente utilizando um grande número de métodos convencionais. De preferência, converte-se um álcool de fórmula geral 125 num cloreto de fórmula geral 126, utilizando cloreto de tionilo no seio de um dissolvente inerte a uma temperatura compreendida entre $20^{\circ}C$ e a temperatura de refluxo do dissolvente.

O ião clorêto que se encontra na fórmula geral 126 pode ser deslocado por um grande número de nucleófilos. Por exemplo para preparar derivados cianometílicos de fórmula geral 127 pode utilizar-se cianeto de sódio em excesso no seio de dimetilsulfóxido a uma temperatura compreendida entre 20 e $100^{\circ}C$. Estes nitrilos de fórmula geral 127 podem hidrolisar-se obtendo-se ácidos carboxílicos de fórmula geral 128 mediante tratamento com um ácido ou uma base forte. De preferência, pode utilizar-se um tratamento com uma mistura em volume (1:1) de ácido clorídrico em solução aquosa concentrada/ácido acético glacial à temperatura de refluxo durante 2 a 96 horas, ou mediante tratamento com hidróxido de sódio 1N no seio de um dissolvente, como

por exemplo, um álcool tal como o etanol ou o etilenoglicol durante 2 a 96 horas, a uma temperatura compreendida entre 20°C e a temperatura de refluxo. Alternativamente pode hidrolisar-se o grupo nitrilo em dois passos agitando primeiramente no seio de ácido sulfúrico para se obter a amida e depois realizando uma hidrólise ácida ou alcalina se obter ácidos carboxílicos de fórmula geral 128.

Estes ácidos carboxílicos de fórmula geral 128 podem esterificar-se obtendo-se ésteres de fórmula geral 129 mediante a utilização de métodos convencionais como, por exemplo, agitando um ácido carboxílico de fórmula geral 128 com álcool no seio de um dissolvente inerte apropriado contendo ácido clorídrico ou um catalisador similar ou convertendo inicialmente um ácido carboxílico de fórmula geral 128 no cloreto de ácido correspondente com cloreto de tionilo ou cloreto de oxalilo, tratando depois com um álcool apropriado. Compostos carboxílicos de fórmula geral 128 podem também reduzir-se até à obtenção de compostos hidroximetílicos correspondentes de fórmula geral 130 utilizando agentes reductores como o tetraidreto de alumínio e lítio ou o hidreto de boro, estabelecendo, deste modo, uma confirmação total do processo de preparação dos compostos de fórmula geral 125 e 130.

Os derivados alcoólicos de fórmula geral 125 ou 130 podem acilar-se obtendo-se ésteres de fórmula geral 131 mediante a utilização de diversas técnicas. Como se demonstra no Esquema 24 (equação b), esta acilação pode conseguir-se utilizando 1 a 3 equivalentes de um anidrido ou halogeneto de acilo no seio de um dissolvente apropriado tal como éter etílico ou tetraidrofurano na presença de uma base como, por exemplo, a piridina ou a tri-

etilamina. Alternativamente pode acilar-se álcoois de fórmula geral 125 ou 130 mediante reacção com ácido carboxílico e diciclo-hexilcarbodiimida (DCC) na presença de uma quantidade catalítica de 4-(N,N-dimetilamino)-piridina (DMAP) via técnica descrita por A. Hasmer, tetrahedron Lett, 46, 4475 (1978). O tratamento de um composto de fórmula geral 125 ou 130 com uma solução de um anidrido de ácido carboxílico no seio de piridina utilizando eventualmente uma quantidade catalítica de 4-(N,N-amino)-piridina (DMAP) a uma temperatura compreendida entre 20 e 100°C durante 2 a 48 horas é o método preferido.

A partir de álcoois de fórmula geral 125 podem preparar-se éteres de fórmula geral 132 como se pode observar no Esquema 24 equação c), mediante tratamento de um composto de fórmula geral 125 no seio de um dissolvente tal como a dimetilformamida ou o dimetilsulfóxido com butóxido terc. de potássio ou hidreto de sódio seguindo-se um tratamento com um composto de fórmula geral R_4L na qual L representa um átomo de halogéneo ou um grupo mesilato ou tosilato à temperatura de 25°C, durante 1 a 20 horas. Alternativamente, o tratamento de cloretos de fórmula geral 126 com 1 a 3 equivalentes de um composto de fórmula geral R_4OM na qual M representa um átomo de sódio ou de potássio, durante 2 a 10 horas à temperatura de 25°C quer no seio de um composto de fórmula geral R_4OH como dissolvente quer no seio de um dissolvente polar tal como a dimetilformamida fornecerá também éteres de fórmula geral 132. Estes éteres de fórmula geral 132 podem preparar-se também, por exemplo, aquecendo um composto de fórmula geral 125, durante 3 a 15 horas a uma temperatura compreendida entre 60 e 160°C no seio de um dissolvente de fórmula geral R_4OH contendo

um ácido inorgânico tal como o ácido clorídrico ou o ácido sulfúrico.

Como se pode observar no Esquema 24 equação d) podem preparar-se amidas a partir de ácidos carboxílicos de fórmula geral 128 utilizando um grande número de métodos convencionais como os descritos antes no Esquema 2.

O Esquema 25 equação a), mostra como se podem obter aminas de fórmula geral 134 a partir de cloretos de fórmula geral 126 mediante deslocamento com amónia ou realizando uma síntese de Gabriel ou mediante deslocamento com azida sódica seguido por redução como se descreveu antes no Esquema 14. Aminas homólogas de fórmula geral 134 podem obter-se mediante redução de nitrilos de fórmula geral 127 com, por exemplo, reagentes tais como hidretos metálicos de que é exemplo o tetrahidreto de alumínio e lítio ou via hidrogenação catalítica. Estas aminas de fórmula geral 134 podem converter-se em sulfonamidas de fórmula geral 135 e carbamatos de fórmula geral 136 utilizando técnicas convencionais familiares aos entendidos na matéria.

O Esquema 25 equação b), ilustra a preparação de tioéteres de fórmula geral 137 a partir de cloretos de fórmula geral 126 mediante deslocamento com o sal sódico ou potássico de mercaptanos alquílicos. Sulfuretos de fórmula geral 137 podem oxidar-se obtendo-se os derivados sulfónicos de fórmula geral 138 e sulfóxidos correspondentes utilizando um grande número de oxidantes, por exemplo, o peróxido de hidrogénio, o periodato de sódio, o hipocloreto de butilo ter ., o perborato de sódio ou ácidos peroxicarboxílicos, S. Palai, The Chemistry of Functional Groups, Supplement E. pt 1, pag. 539-608, Wiley, New York (1980).

64

A introdução alternativa de enxofre pode conseguir-se mediante conversão do grupo hidroxí dos compostos de fórmula geral 139 em derivados do ácido tiolacético de fórmula geral 141, J. Y. Gauthier, Tetrahedron Lett, 15 (1996) e subsequentemente em mercaptanos de fórmula geral 142 por hidrólise como se pode observar no Esquema 25 equação c).

Também como se pode observar no Esquema 25 equação c) o grupo hidroxí pode converter-se no composto fluorado correspondente de fórmula geral 140 utilizando diversos agentes de fluoração tal como o DAST .

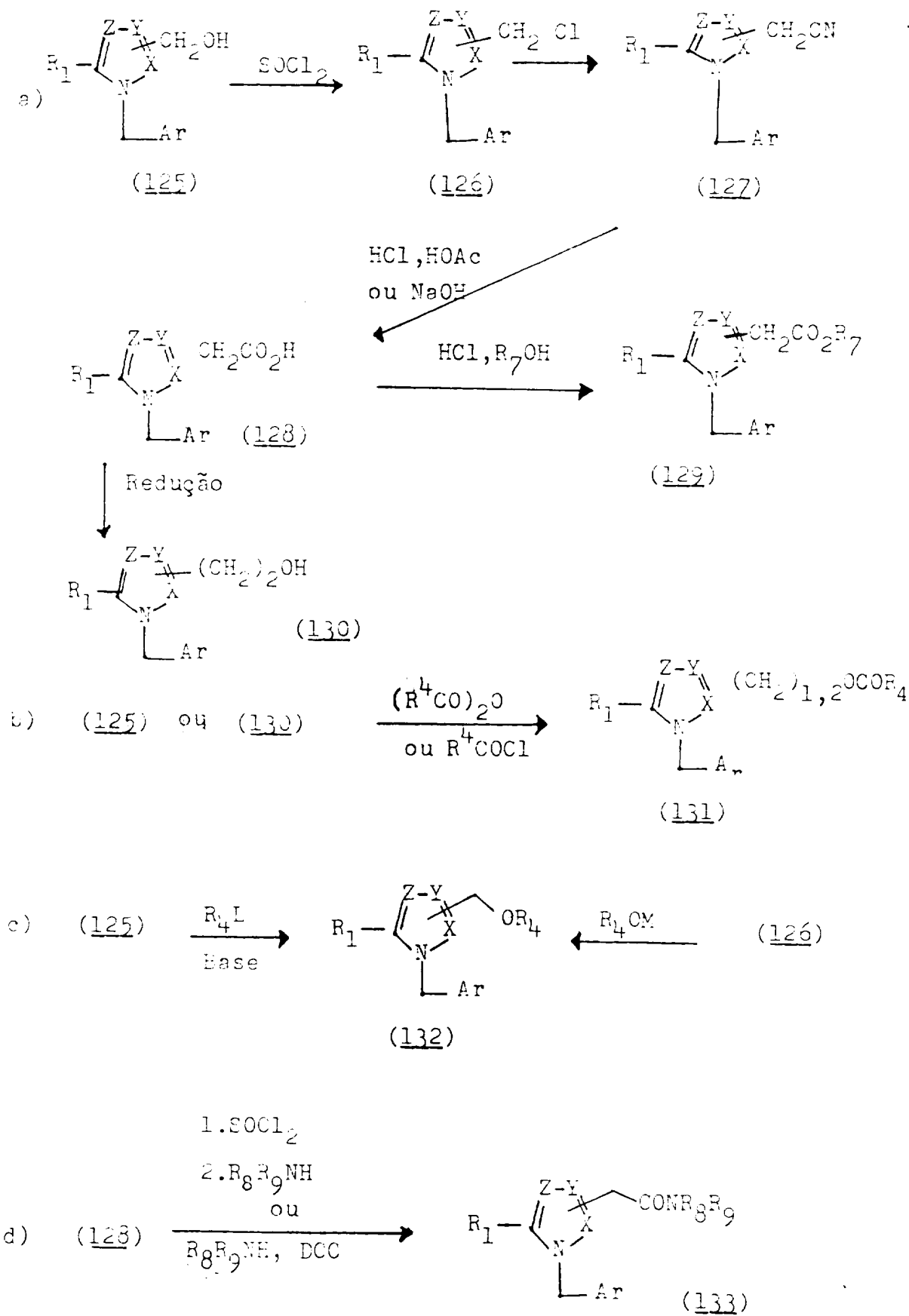
Os nitrilos de fórmula geral 127 podem converter-se nos derivados tetrazólicos correspondentes de fórmula geral 143 realizando um grande número de métodos que utilizam ácido hidrazólico como se pode observar no Esquema 25 Equação d). Por exemplo, pode aquecer-se o nitrilo com azida sódica e cloreto de amônio no seio de dimetilformamida a uma temperatura compreendida entre 30°C e a temperatura de refluxo durante 1 a 10 dias, J. P. Hurwitz e A. J. Tomson, J. Org. Chem., 26, 3392 (1961). Prepara-se o composto tetrazólico, de preferência, mediante uma cicloadição 2,3-dipolar de azidas de triálquilestano ou triarilestano ao nitrilo substituído de um modo apropriado como se descreveu antes no Esquema 7.

Como se pode observar no Esquema 26 Equação a), pode oxidar-se o grupo hidroximetilo de um composto de fórmula geral 125 até à obtenção de um aldeído correspondente de fórmula geral 144 utilizando um agente de oxidação suave tal como o dióxido de manganésio ou o nitrato de amónio cérico. Estes aldeídos podem submeter-se a prolongamentos de cadeia característicos, via reacções

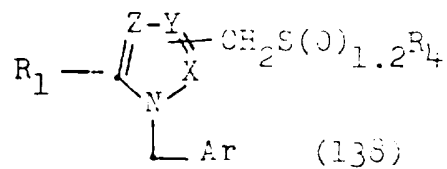
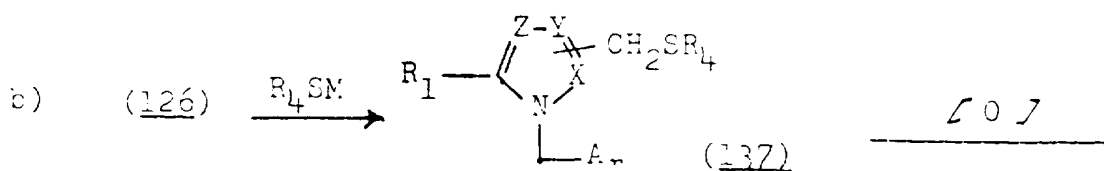
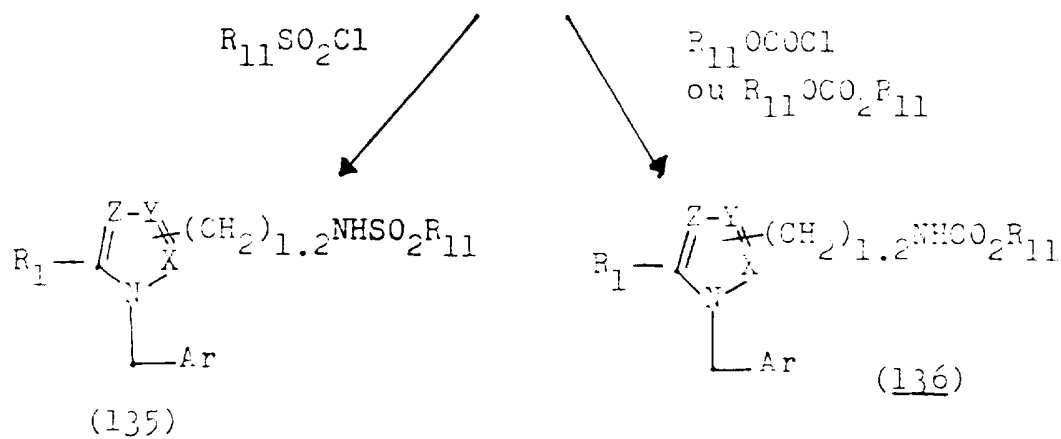
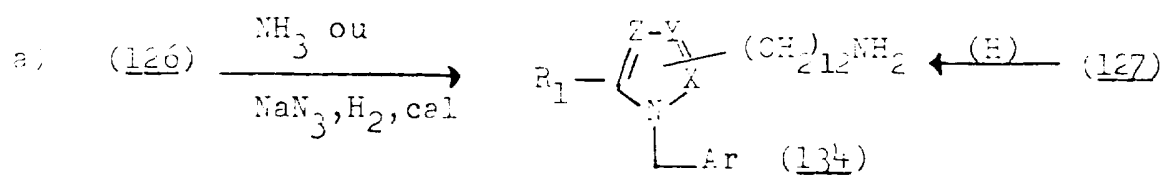
de Wittig e de Wittig-Horner-Emmons obtendo-se directamente compostos alcenílicos de fórmula geral 146 ou mediante reacção com reagentes de lítio e de Grignard obtendo-se álcoois de fórmula geral 145. Estes álcoois podem submeter-se a uma desidratação até à formação dos compostos alcenílicos correspondentes de fórmula geral 146 utilizando métodos convencionais como por exemplo, convertendo primeiramente estes álcoois de fórmula geral 145 nos mesilatos, tosilatos ou derivados halogenados correspondentes, seguindo-se depois a eliminação utilizando uma base apropriada tal como a 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), a trietilamina ou o butóxido ter: de potássio.

Alternativamente podem obter-se heterociclos alcenil substituídos via os alquil-heterociclos correspondentes de fórmula geral 147 como se ilustra no Esquema 26 Equação b). A bromação do radical livre dos compostos de fórmula geral 147 por acção de radiações UV durante 1 a 4 horas na presença de N-bromossuccinimida no seio de um dissolvente inerte tal como o tetracloreto de carbono à temperatura de 25°C fornece brometos de fórmula geral 148. O tratamento destes compostos intermédios de fórmula geral 148 com uma base apropriada tal como a 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), a trietilamina ou o butóxido ter . de potássio fornece, predominantemente ou exclusivamente trans-alcenil-heterociclos de fórmula geral 149. Os derivados cis-alcenílicos correspondentes de fórmula geral 151 podem preparar-se de acordo com a técnica descrita antes para o composto de fórmula geral 146 ou a partir de compostos trans-alcenílicos de fórmula geral 149 por cisão oxidativa com tetróxido de ósmio e periodato de sódio obtendo-se aldeídos de fórmula geral 150 que se submetem depois a uma reacção de wittig.

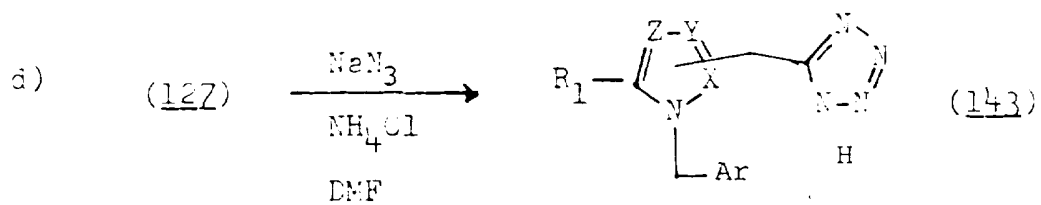
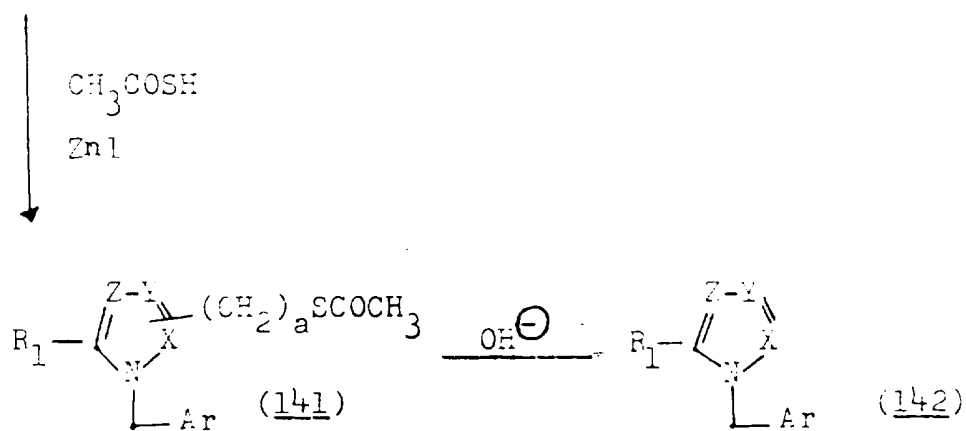
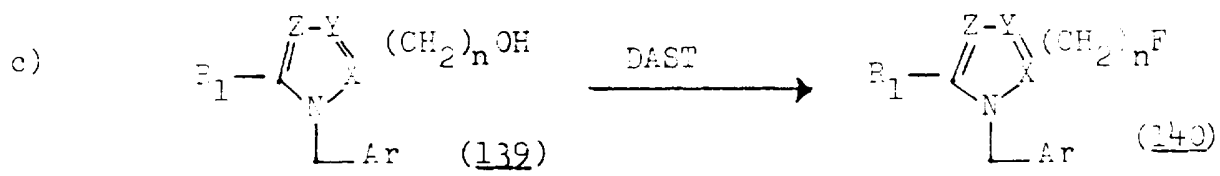
Esquema 24



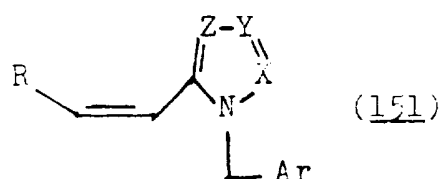
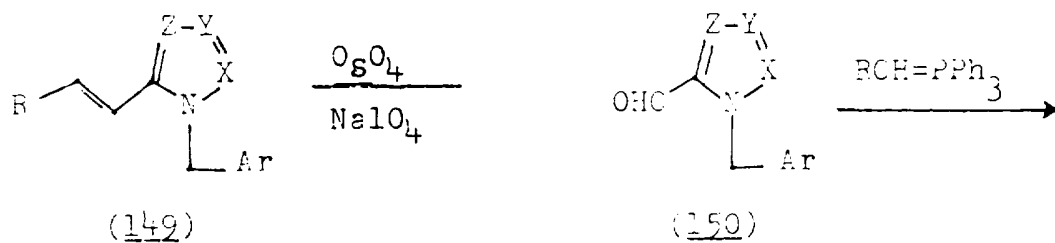
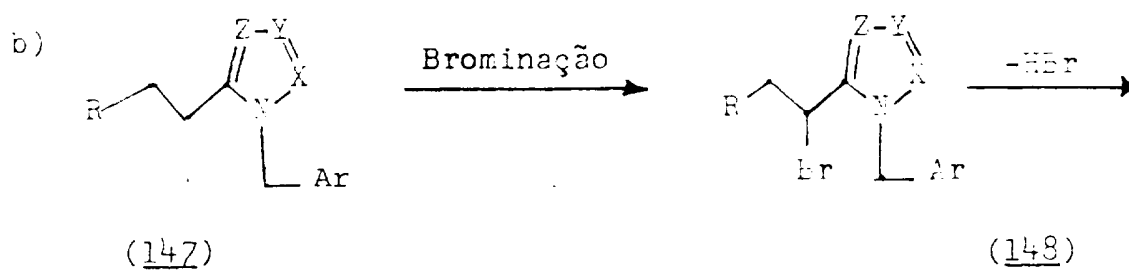
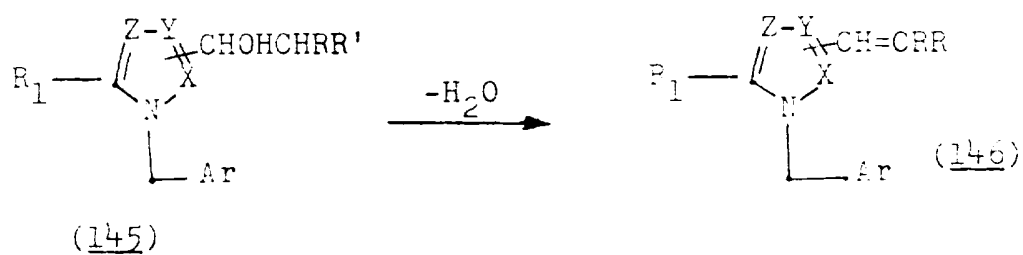
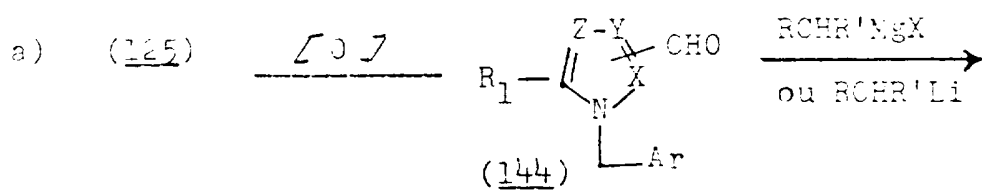
Esquema 25



Esquema 25
(Continuação)



Esquema 26



Nesta memória descritiva descrevem-se os métodos gerais que permitem a preparação de grupos funcionais específicos representados pelos símbolos R_1 e R_2 e reivindicados na presente invenção. Tal como antes os entendidos em síntese orgânica compreendem que todos os grupos funcionais presentes devem estar de acordo com as transformações químicas propostas.

Os exemplos seguintes permitem uma melhor compreensão dos compostos de acordo com a presente invenção e da sua preparação mas não são limitativos.

Exemplo 1

Parte A : 4'-azidometilbifenil-2-carboxilato de metilo

A uma solução de 5,0 g (16,4 mmoles) de 4'-bromometilbifenil-2-carboxilato de metilo em 40 ml de dimetilformamida (DMF) adicionaram-se 2,7 g (41 mmoles) de azida sódica. Agitou-se a mistura durante toda a noite à temperatura ambiente, filtrou-se e dividiu-se o filtrado entre água e 100 ml de acetato de etilo. Extraíu-se a fase aquosa uma vez mais com 100 ml de acetato de etilo e lavou-se a fase orgânica reunida com 3×100 ml de água e 100 ml de uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio antes de se secar sobre sulfato de magnésio, de se filtrar e de se concentrar até se obterem 3,9 g de um resíduo oleoso que se utilizou, tal e qual, na reacção subsequente.

R.M.N. (200 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ : 7,9-7,2 (m, 8H), 4,37 (s, 2H), e 3,60 (s, 3H).

Parte B : 4- e 5-butil-1-[2'-carbometoxibifenil-4-il)-metil 1,2,3-triazóis

Durante dois dias aqueceu-se sob refluxo, isto é, a uma temperatura compreendida entre 70 e 71°C, uma solução de 2,0 g (9,7 mmoles) de 4'-azidometilbifenil-2-carboxilato de metilo e 10 ml de 1-hexino. Mediante concentração sob vácuo obtiveram-se 2,2 g de um resíduo oleoso amarelo a partir do qual se isolaram os dois isómeros mediante a realização de uma cromatografia rápida utilizando 150 g de alumina neutra (actividade 1) e como agente de eluição uma mistura de acetato de etilo a 20 % e hexano.

Isolou-se 0,58 g do 4-isómero de Rf elevado e 0,47 g do 5-isómero de Rf baixo.

R.M.N. do 4-isómero (200 MHz; CDCl₃, TMS) δ : 7,86-7,20 (m, 9H), 5,55 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,72 (t, J=7Hz, 2H), 1,69-1,61 (m, 2H), 1,43-1,26 (m, 2H), 0,92 (t, J=7,5Hz, 3H).

R.m.N. do 5-isómero (200 MHz; CDCl₃, TMS) similar ao do 4-isómero excepto que o tripleto a 2,72 p.p.m. sofreu um desvio para 2,54 p.p.m.

Parte C : 4-butil-1-[2'-carboxifenil-4-il)-metil 1,2,3-triazol

A uma solução de 480 mg (1,37mmole) de 4-butil-1-[2'-carbometoxibifenil-4-il)-metil 1,2,3-triazol em 20 ml de metanol adicionaram-se 20 ml de hidróxido de sódio 4N. Agitou-se a pasta resultante e aqueceu-se simultâneamente à temperatura

de refluxo durante 2 a 6 horas até se obter uma solução homogênea. Eliminou-se o metal por evaporação rotativa e diluiu-se o resíduo até um volume de 35 ml com água. Uma titulação com ácido clorídrico diluído até pH = 4 forneceu um precipitado viscoso que se extraiu com acetato de etilo, secou-se a camada orgânica sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se até se obterem 438 mg de um sólido branco; P. F. 90-95°C.

R.M.N. (200 MHz; CDCl₃, CD₃OD, TMS) δ : 7,93-7,24 (m, 9H), 5,52 (s, 2H), 2,69 (t, J=7,5Hz, 2H), 1,67-1,59 (m, 2H), 1,42-1,37 (m, 2H), 0,92 (t, J=7Hz, 3H).

Exemplo 2

5-butil-1- γ -(2'-carboxibifenil-4-il)-metil γ -1,2,3- -tiazol

A partir de 458 mg (1,3 mmole) de 5-butil-1- γ -(2'-carboximetilbifenil-4-il)-metil γ -1,2,3-triazol obtiveram-se 363 mg do composto em título utilizando a técnica descrita no exemplo 1 parte C; P. F. 50-56°C.

R.M.N. (200 MHz; CDCl₃, TMS) δ : 7,96-7,13 (m, 9H), 5,53 (s, 2H), 2,52 (t, J=7Hz, 2H), 1,60-1,45 (m, 9H), 1,40-1,25 (m, 2H), 0,85 (t, J=7Hz, 3H).

Exemplo 3

Parte A: 4'-azidometil-2-(1-trifenilmetiltetrazol-5-bifenil

Preparou-se este composto utilizando a técnica descrita

no exemplo 1- Parte A. A partir de 5,0 g (9 mmoles) de 4'-bromometil-2-(1-trifenilmetil-2-tetrazol-5-il)-bifenilo obtiveram-se 4,5 g do composto em título sob a forma de um sólido branco R.M.N. (200 MHz; CDCl_3 , TMS) δ : 7,93-6,88 (m, 23H), 4,24 (s, 2H).

Parte B: 4- e 5-butil-1- $\angle$ 2'-(1-trifenilmetiltetrazol-5-il)-
-bifenil-4-il-metil $\angle$ -1,2,3-triazóis

Prepararam-se estes compostos utilizando a técnica descrita no exemplo 1 - Parte B. A partir de 4,5 g (8,7 mmoles) de 4'-azidometil-2-(1-trifenilmetiltetrazol-5-il)-bifenil, obtiveram-se 5,4 g de isômeros brutos os quais foram purificados por cromatografia sobre 300 g de gel de sílica utilizando como agente de eluição uma mistura de éter etílico a 50 % e hexano.

Obtiveram-se 1,81 g do isômero 4-butílico:

R.M.N. (200 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 8,0-6,87 (m, 24H), 5,35 (s, 2H), 2,60 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 2H), 1,59-1,51 (m, 2H), 1,38-1,27 (m, 2H), 0,89 (t, $J=7\text{ Hz}$, 3H).

Obtiveram-se também 1,49 g do isômero 5-butílico que exibiu um espectro de R.M.N muito similar, com pequenas alterações na forma de cisão na região aromática e um desvio no tripleto de 2,60 p.p.m. para 2,40 p.p.m.

Parte C : 4-butil)-1- $\angle$ 2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-il $\angle$ -metil-
-1,2,3-triazóis

A uma pasta contendo 1,45 g (2,4 mmoles)-1- $\angle$ 2'-(1-trifenilmetiltetrazol-5-il)-bifenil-4-il $\angle$ -metil-1,2,3-triazol em 15 ml de água adicionaram-se, gota a gota, durante vários minutos

89 400

74

30 ml de uma solução de ácido trifluoroacético em água (1:1). Agitou-se a pasta durante trinta minutos antes de se alcalinizar com 50 ml de hidróxido de sódio 4N. Extraiu-se a mistura com 2 x 100 ml de éter e acidificou-se a fase aquosa até pH = 4 com ácido clorídrico 4N obtendo-se um precipitado branco que se filtrou por sucção, se lavou com água e hexano e se secou sob vácuo obtendo-se 754 mg (rendimento 87 %) de um sólido branco. R.M.N. (200 MHz; CDCl₃, TMS) δ : 7,91-7,00 (m, 9H), 5,40 (s, 2H), 2,53 (t, J=7Hz, 2H), 1,56-1,48 (m, 9H), 1,33-1,22 (m, 2H), 0,86 (t, J=7Hz, 3H).

Exemplo 4

5-Butil-1- γ 2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il γ -1,2,3-triazol

Este composto obteve-se utilizando a mesma técnica que se encontra descrita no exemplo 3 - Parte C.

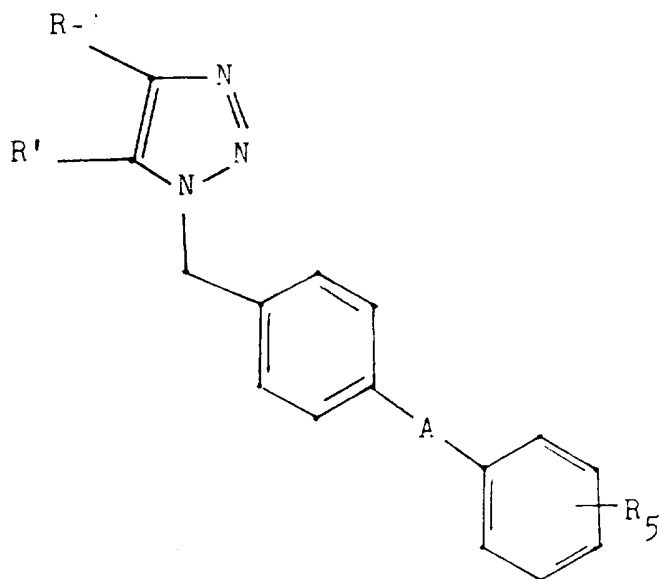
Neste caso a acidificação da fase aquosa originou um precipitado gomoso que se extraiu com acetato de etilo. Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se obtendo-se o composto em título sob a forma de um sólido branco. A partir de 1,4 g (2,3 mmoles) de 5-butil-1- γ 2'-(1-trifenilmetiltetrazol-5-il)-bifenil-4-il-metil γ -1,2,3-triazol obteve-se 600 mg do composto em título (rendimento: 71 %).

R.M.N. (200 MHz; CDCl₃, CD₃OD, TMS) δ : 7,78-7,06 (m, 9H), 5,47 (s, 2H), 2,60-2,52 (t, J=8Hz, 2H), 1,65-1,50 (m, 2H), 1,41-1,30 (m, 2H), 0,91 (t, J=7Hz, 3H).

Os 1,2,3-triazóis apresentados no quadro I são exemplos de compostos de acordo com a presente invenção, que se preparam ou se podem preparar utilizando as técnicas descritas nos exemplos de 1 a 4 ou utilizando técnicas citadas antes na presente invenção.

76

Quadro I: 1,2,3-Triazois



Exem.

Nº	R_1	R_2	R_3	R_5	A	P.F. (°C)
1	H	butilo n.	CO_2H	H	Ligação simples	90-95
2	butilo n.	H	CO_2H	H	Ligação simples	50-56
3	H	butilo n.	CN_4H	H	Ligação simples	133-136
4	butilo n.	H	CN_4H	H	Ligação simples	(amorfo)
5	H	C_2H_5	CO_2H	H	Ligação simples	
6	C_2H_5	H	CO_2H	H	Ligação simples	
7	H	propilo n.	CO_2H	H	Ligação simples	
8	propilo n.	H	CO_2H	H	Ligação simples	
9	H	C_5H_{11} n.	CO_2H	H	CO	

Quadro 1: 1,2,3-Triazois
(Continuação)

Exem. Nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	A	P.F. (°C)
10	C ₅ H ₁₁ n.	H	CO ₂ H	H	CO	
11	H	C ₆ H ₁₃ n.	CO ₂ H	H	CO	
12	C ₆ H ₁₃ n.	H	CO ₂ H	H	CO	
13	H	CH=CHCH ₃	NHSO ₂ CF ₃	H	OCH ₂	
14	CH=CHCH ₃	H	NHSO ₂ CF ₃	H	OCH ₂	
15	H	CH=CHCH ₂ CH ₃	NHSO ₂ CF ₃	H	OCH ₂	
16	CH=CHCH ₂ CH ₃	H	NHSO ₂ CF ₃	H	OCH ₂	
17	H	CH=CH(CH ₂) ₂ CH ₃	NHSO ₂ CF ₃	H	ligação simples	
18	CH=CH(CH ₂) ₂ CH ₃	H	NHSO ₂ CF ₃	H	ligação simples	
19	H	CH=CH(CH ₂) ₃ CH ₃	NHSO ₂ CF ₃	H	ligação simples	
20	CH=CH(CH ₂) ₃ CH ₃	H	NHSO ₂ CF ₃	H	ligação simples	
21	H	C≡CCH ₃	CO ₂ H	H	O	
22	C≡CCH ₃	H	CO ₂ H	H	O	
23	H	C≡CCH ₂ CH ₃	CO ₂ H	H	O	
24	CH≡CCH ₂ CH ₃	H	CO ₂ H	H	O	
25	H	C≡C(CH ₂) ₂ CH ₃	CO ₂ H	H	O	
26	C≡(CH ₂) ₂ CH ₃	H	CO ₂ H	H	O	
27	H	C≡C(CH ₂) ₃ CH ₃	CO ₂ H	H	O	
28	C≡C(CH ₂) ₃ CH ₃	H	CO ₂ H	H	O	
29	H	CH ₂ OH	CO ₂ H	H	ligação simples	
30	CH ₂ OH	H	CO ₂ H	H	ligação simples	

Quadro 1: 1,2,3-Triazois
(Continuação)

Exem. Nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	A	P.F. (°C)
31	H	(CH ₂) ₂ OCH ₃	CO ₂ H	H	ligação simples	
32	(CH ₂) ₂ OCH ₃	H	CO ₂ H	H	ligação simples	
33	H	(CH ₂) ₃ OCH ₃	CO ₂ H	H	ligação simples	
34	(CH ₂) ₃ OCH ₃	H	CO ₂	H	ligação simples	
35	H	(CH ₂) ₄ OCH ₃	CO ₂	H	ligação simples	
36	(CH ₂) ₄ OCH ₃	H	CO ₂ H	H	ligação simples	
37	H	(CH ₂) ₅ OCH ₃	CO ₂ H	H	ligação simples	
38	(CH ₂) ₅ OCH ₃	H	CO ₂ H	H	ligação simples	
39	H	(CH ₂) ₆ OCH ₃	CO ₂ H	H	ligação simples	
40	(CH ₂) ₆ OCH ₃	H	CO ₂ H	H	ligação simples	
41	H	CH ₂ OCH ₂ CH ₃	CO ₂ H	H	ligação simples	
42	CH ₂ OCH ₂ CH ₃	H	CO ₂ H	H	ligação simples	
43	H	CH ₂ O(CH ₂) ₂ CH ₃	CO ₂ H	H	ligação simples	
44	CH ₂ O(CH ₂) ₂ CH ₃	H	CO ₂ H	H	ligação simples	
45	H	CH ₂ O(CH ₂) ₃ CH ₃	CO ₂ H	H	ligação simples	
46	CH ₂ O(CH ₂) ₃ CH ₃	H	CO ₂ H	H	ligação simples	

Quadro 1: 1,2,3-triazóis

(Continuação)

Exem. Nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	A	P.F. (°C)
47	H	propilo n.	CO ₂ H	CH ₃	NHCO	
48	propilo n.	H	CO ₂ H	CH ₃	NHCO	
49	H	propilo	CO ₂ H	Et	NHCO	
50	propilo n.	H	CO ₂ H	Et	NHCO	
51	H	propilo n.	CO ₂ H	i-propilo	NHCO	
52	propilo n.	H	CO ₂ H	i-propilo	NHCO	
53	H	propilo n.	CO ₂ H	butilo sec.	NHCO	
54	propilo n.	H	CO ₂ H	butilo sec.	NHCO	
55	H	propilo n.	CO ₂ H	OCH ₃	NHCO	
56	propilo n.	H	CO ₂ H	OCH ₃	NHCO	
57	H	propilo n.	CO ₂ H	F	NHCO	
58	propilo n.	H	CO ₂ H	F	NHCO	
59	H	propilo n.	NHSO ₂ CF ₃	Cl	NHCO	
60	propilo n.	H	NHSO ₂ CF ₃	Cl	NHCO	
61	H	propilo n.	NHSO ₂ CF ₃	Br	NHCO	
62	propilo n.	H	NHSO ₂ CF ₃	Br	NHCO	
63	H	propilo n.	NHSO ₂ CF ₃	I	NHCO	
64	propilo	H	NHSO ₂ CF ₃	I	NHCO	
65	H	propilo n.	CO ₂ H	NO ₂	NHCO	
66	propilo n.	H	CO ₂ H	NO ₂	NHCO	

Exem-

Exemplo 67

Parte A : Cloridrato do 4'-aminometilbifenil-2-carboxilato
de metilo

Num recipiente de Parr colocou-se, sob atmosfera de hidrogénio à pressão de 50 psi, durante toda a noite e à temperatura ambiente, uma mistura de 111 g (0,42 mole) de 4'-azidometilbifenil-2-carboxilato de metilo, preparado de acordo com a parte A do exemplo 1 e 20 g de paládio a 5 % sobre carvão em 1 litro de metanol. Filtrou-se a mistura sobre celite e concentrou-se o filtrado até à obtenção de 88 g de um resíduo viscoso. Dissolveu-se a amina bruta resultante e 500 ml de acetato de etilo, arrefeceu-se até à temperatura de 0°C e titulou-se à temperatura de 0°C com uma solução de acetato de etilo saturada com ácido clorídrico até precipitação total (cerca de 110 ml)

Separou-se o precipitado por filtração sob vácuo, obtendo-se 48,5 g (rendimento. 42 %). P. F. 200-203°C.

R.M.N. (200 MHz, CDCl₃, CD₃OD, TMS) δ : 7,90-7,25 (m, 8H), 4,15 (s, 2H), 4,10-3,80 (br, 3H); permutas D₂O), 3,55 (s, 3H).

O nitrilo correspondente foi preparado de um modo similar. A partir de 22,8 g (97,3 mmoles) de 4'-azidometilbifenil-2-nitrilo (ver ex. 1 - parte A) obtiveram-se 15,4 g (rendimento: 68 %) do cloridrato de amina correspondente. P. F. 230°C. (com decomposição).

R.M.N. (200 MHz; CDCl₃, CD₃OD, TMS) δ : 7,81-7,47 (m, 8H), 4,19 (s, 2H), 4,0 (br, 3H; permutas D₂O).

Parte B: 3-butyl-5-metoximetil-4-[(2'-carboximetilbifenil-
-4-il)-metil]-1,2,4-triazol

Uma solução de 3,3 g (16,2 mmoles) de ortovalerato de trietilo, 1,7 g (16,2 mmoles) de metoxiacetil-hidrazida e 1,8 g (11,3 mmoles) de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU) em 50 ml de xileno aqueceu-se sob refluxo durante duas horas e arrefeceu-se até à temperatura ambiente depois do que se adicionaram 3,0 g (10,0 moles) de cloridrato do 4'-aminometilbifenil-2-carboxilato de metilo. Aqueceu-se a reacção novamente sob refluxo durante mais 24 horas. Arrefeceu-se a mistura até à temperatura ambiente depois do que se diluiu com 150 ml de acetato de etilo e se lavou com 100 ml de água, se saturou com uma solução aquosa de cloreto de sódio e secou sobre sulfato de magnésio. A filtração e a evaporação dos dissolventes forneceu 4,8 g de um óleo amarelo que se purificou por cromatografia rápida sobre 150 g de gel de sílica utilizando como agente de eluição uma mistura de acetato de etilo entre 5 e 10 % e hexano, obtendo-se 3,4 g (rendimento: 78 %) do composto em título sob a forma de um óleo viscoso amarelo.

R.M.N. (200MHz; CDCl₃, TMS) δ : 7,87-7,05 (m, 8H), 5,25 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 2,68 (t, J=8Hz, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 0,90 (t, J=9Hz, 3H).

Parte C: 3-butyl-5-metoximetil-4-[(2'-carboxibifenil-4-il)-
-metil]-1,2,4-triazol

A hidrólise dos ésteres 1,2,4-triazólicos realizou-se utilizando uma técnica similar à descrita no ex. 1- parte C.

para os 1,2,3-triazóis.

A partir de 273 mg (0,69 mmole) de 3-butil-5-metoximetil-4- $\angle$ (2'-carbometoxibifenil-4-il)-metil $\angle$ -1,2,4-triazol obtiveram-se 218 mg (rendimento: 83%) do composto em título sob a forma de um sólido branco. P. F. 229-232°C (com decomposição). R.M.N. (200MHz; CDCl₃, CD₃OD, TMS) δ : 7,90-7,04 (m, 8H), 5,24 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,69 (t, J=8Hz, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,37 (m, 2H), 0,90 (t, J=7Hz, 3H).

Exemplo 68

Parte A: 3-butil-4- $\angle$ (2'-carbometoxibifenil-4-il)-metil $\angle$ -1,2,4-triazol

Este composto preparou-se: utilizando o método descrito no exemplo 67 - parte B.

A partir de 2,7 ml (16,2 mmoles) de ortoformato e trietilo, 1,9 g (16,2 mmoles) de valeril-hidrazida, 1,8 ml (11,9 mmoles) de 1,8-diazabicyclo $\angle$ 5,4,0 $\angle$ undec.-7-eno (DBU) e 3,0 g (10,8 mmoles) de cloridrato de 4'-aminometilbifenil-2-carboxilato de metilo em 50 ml de xileno aquecido sob refluxo obtiveram-se 2,14 g (rendimento 56 %) do composto em título sob a forma de um óleo amarelo pálido que se submeteu depois a uma cromatografia rápida.

R.M.N. (200MHz, CDCl₃, TMS) δ : 8,10 (s, 1H), 7,89-7,11 (m, 8H), 5,14 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,71 (t, J=7Hz, 2H), 1,78-1,66 (m, 2H), 1,45-1,34 (m, 2H), 0,92 (t, J=7Hz, 3H).

...

Parte B: 3-butyl-4- $\text{-(2'-carboxibifenil-4-il)}$ -metil 1,2,4-
-triazol

Este composto preparou-se de acordo com o método descrito no ex. 1 - parte C.

A partir de 308 mg (0,88 mmole) 1,2,4-triazol foram obtidos 219 mg (rendimento: 74 %) do composto em título sob a forma de um sólido branco. P. F. 199-201°C (com decomposição).

R. M. N. (200 MHz; CDCl_3 , CD_3OD , TMS) δ : 8,10 (s, 1H), 7,95-7,12 (m, 8H), 5,11 (s, 2H), 2,72 (t, $J=8\text{Hz}$, 2H), 1,72-1,68 (m, 2H), 0,92 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H).

Exemplo 69

Parte A: 3-metoximetil-5-propil-4- $\text{-(2'-carbometoxibifenil-}$
-4-il)-metil 1,2,4-triazol

Este composto foi preparado de acordo com o método descrito no ex. 67 - parte B.

A partir de 3,1 g (16,2 mmoles) de ortobutirato de trietilo, 1,7 g (16,2 mmoles) de metoxiacetil-hidrazida, 1,8 ml (11,9 mmoles) de 1,8-diazabicyclo 5,4,0 undec-7-eno (DBU) e 3,0 g (10,8 mmoles) de cloridrato do 4'-aminometilbifenil-2-carboxilato de metilo em 50 ml de xileno aquecido sob refluxo obtiveram-se 2,3 g (rendimento: 56 %) do composto em título sob a forma de um óleo incolor que se submeteu depois a uma cromatografia rápida.

R.M.N. (200 MHz; CDCl_3 , TMS) δ : 7,88-7,04 (m, 8H), 5,25 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,34 (s, 3H),

2,66 (t, J=7Hz, 2H), 1,78 (m, 2H), 0,98 (t, J=7Hz, 3H).

Parte B: 3-metoximetil-5-propil-4- $\text{-(2'-carboxibifenil-4-il)}$ -
-metil 1,2,4-triazol

Este composto foi preparado de acordo com o método descrito no ex. 1 - parte C.

A partir de 2,1 g (5,5 mmoles) de 3-metoximetil-5-propil-4- $\text{-(2'-carbometoxibifenil-4-metil 1,2,4-triazol}$ foram obtidas 1,84 g (rendimento 91 %) do composto em título sob a forma de um sólido branco. P. F. 225-227°C (com decomposição)

R.M.N. (200 MHz; CDCl_3 , CD_3OD , TMS) δ : 7,93-7,03 (m, 8H), 5,24 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,65 (t, J=7Hz, 2H), 1,73 (m, 2H), 0,96 (t, J=7Hz, 3H).

Exemplo 70

Parte A: 3-etil-5-metoximetil- $\text{-(2'-carbometoxibifenil-4-il)}$ -
-metil 1,2,4-triazol

Este composto foi preparado de acordo com o método descrito no ex. 67 - parte B.

A partir de 2,86 g (1,2 mmoles) de ortopropionato de etilo, 1,7 g (16,2 mmoles) de metóxiacetil-hidrazida, 1,8 ml (11,9 mmoles) de 1,8-diazabicyclo 5,4,0 1,2,3,4 undec-7-eno (DBU) e 3,0 g (10,8 mmoles) de 4'-aminometilbifenil-2-carboxilato de metilo em 50 ml de xileno aquecido a refluxo foram obtidos 2,4 g (rendimento: 64 %) do composto em título sob a forma de um óleo amarelo pálido que se submeteu a cromatografia rápida.

R.M.N. (200 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 7,88-7,05 (m, 8H), 5,24 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 2,67 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 1,32 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H).

Parte B: 3-etil-5-metoximetil-4- Z (2'-carboxibifenil-4-il)-metil Z -1,2,4-triazol

A partir de 2,2 g (6,0 mmoles) de 3-etil-5-metoximetil-4- Z (2'-carbometoxibifenil-4-il)-metil Z -1,2,4-triazol foi obtido 1,81 g (rendimento: 86 %) do composto em título sob a forma de um sólido branco. P. F. $234-235^\circ\text{C}$ (com decomposição).

R.M.N. (200 MHz, CDCl_3 , CD_3OD , TMS) δ : 7,93-7,04 (m, 8H), 5,24 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,69 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 1,29 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H).

Exemplo 71

Parte A: 3,5-dibutil-4- Z (2'-carbometoxibifenil-4-il)-metil Z -1,2,4-triazol

Este composto foi preparado de acordo com os métodos descritos no ex. 67 - parte B.

A partir de 3,3 g (16,2 mmoles) de ortovalerato de tri-etilo, 1,9 g (16,2 mmoles) de valeril-hidrazida, 1,8 ml (11,9 mmoles) de 1,8-diazabicyclo Z 5,4,0 Z undec-7-eno (DBU) e de 3,0 g (10,8 mmoles) de 4'-aminometilbifenil-2-carboxilato de metilo em 50 ml de xileno aquecido sob refluxo foram obtidos 2,5 g (rendimento: 57 %) do composto em título sob a forma de um óleo amarelo pálido.

R.M.N. (200 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 7,88-6,98 (m, 8H), 5,11 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,66 (t, $J=7\text{Hz}$, 4H), 1,79-1,63 (m, 4H), 1,48-1,33 (m, 4H), 0,89 (t, $J=7\text{Hz}$, 6H).

Parte B: 3,5-dibutil-4- $\angle$ (2'-carboxibifenil-4-il)-metil $\angle$ -1,2,4-triazol

Este composto foi preparado de acordo com os métodos descritos no ex. 1 - parte C.

A partir de 2,4 g (5,92 mmoles) de 3,5-dibutil-4- $\angle$ (2'-carbometoxibifenil-4-il)-metil $\angle$ -1,2,4-triazol foi obtido 1,88 g (rendimento 81 %) do composto em título sob a forma de um sólido branco. P. F. 207-209°C.

R.M.N. (200 MHz, CDCl_3 , CD_3OD , TMS) δ : 7,93-6,96 (m, 8H), 5,12 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 2,66 (t, $J=7\text{Hz}$, 4H), 1,74-1,59 (m, 4H), 1,45-1,27 (m, 4H), 0,89 (t, $J=7\text{Hz}$, 6H).

Exemplo 72

Parte A: 3-metoximetil-5-propil-4- $\angle$ (2'-cianobifenil-4-il)-metil $\angle$ -1,2,4-triazol

Este composto foi prepara do de acordo com os métodos descritos no ex. 67 - Parte B.

A partir de 2,3 g (12,3 mmoles) de ortobutirato de tri-etilo, 1,4 g (12,3 mmoles) de metoxiacetil-hidrazida, 1,4 ml (8,9 mmoles) de 1,4-diazabicclo- $\angle$ 5,4,0 $\angle$ undec-7-eno (DBU) e 2,0 g (8,2 mmoles) de 4'-aminometilbifenil-2-nitrilo em 50 ml de xileno aquecido sob refluxo foi obtido 1,6 g (rendimento: 57 %)

do composto em título sob a forma de um óleo viscoso que, conservado à temperatura ambiente, cristalizou lentamente.

R.M.N. (200 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 7,80-7,12 (m, 8H), 5,28 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,65 (t, J=7Hz, 2H), 1,78 (m, 2H), 0,99 (t, J=7Hz, 3H).

Parte B: 3-metoximetil-5-propil-4- $\angle$ (2'-(1H-tetrazol-5-il))-
-bifenil-4-il)-metil $\angle$ -1,2,4-triazol

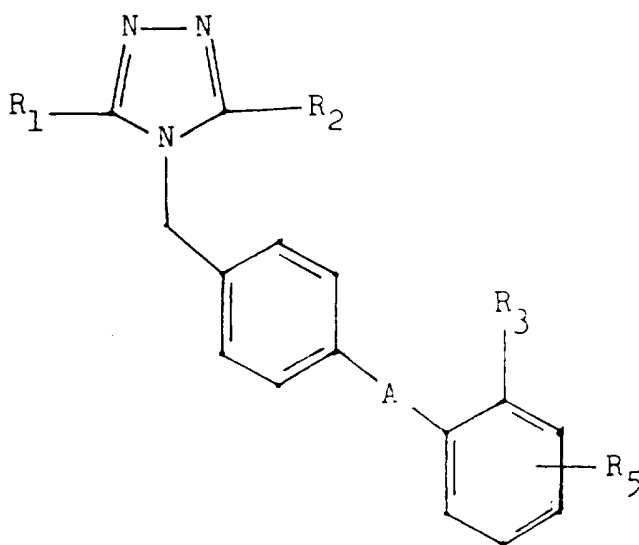
A uma solução de 1,5 g (4,33 mmoles) de 3-metoximetil-5-propil-4- $\angle$ (2'-cianobifenil-4-il)-metil $\angle$ -1,2,4-triazol em 35 ml de DMF adicionou-se 0,84 g (13 mmoles) de azida sódica e 0,69 g (13 mmoles) de cloreto de amónia. Agitou-se a mistura a uma temperatura de 100°C durante quatro dias depois do que se adicionou mais 0,3 g de azida sódica e 0,23 g de cloreto de amónia. A agitação continuou durante dois dias à temperatura de 100°C. Eliminou-se o dissolvente por evaporação rotativa e dividiu-se o residuo entre 100 ml de acetato de etilo e 100 ml de água. Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se até à obtenção de 1,5 g de um óleo castanho luminoso que se purificou por cromatografia rápida sobre gel de sílica obtendo-se 350 mg (rendimento: 21 %) de um sólido esbranquiçado P. F. 201-205°C, (com decomposição).

R.M.N. (200 MHz, CDCl_3 , CD_3OD , TMS) δ : 7,75-6,93 (m, 8H), 5,19 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,62 (t, J=7Hz, 2H), 1,78-1,66 (m, 2H), 0,95 (t, J=7Hz, 3H).

O quadro 2 apresenta exemplos de 1,2,4-triazóis de acordo com a presente invenção que se prepararam ou se podem prepa-

rae pelos processos descritos nos exemplos de 67 a 72 ou por processos citados antes.

Quadro 2: 1,2,4-Triazóis



Exem.

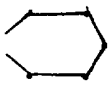
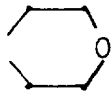
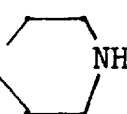
Nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	A	P.F. (°C)
67	Butilo <u>n</u> .	CH ₂ OCH ₃	CO ₂ H	H	ligação simples	229-231 (dec.)
68	butilo <u>n</u> .	H	CO ₂ H	H	ligação simples	199-201 (dec.)
69	propilo <u>n</u> .	CH ₂ OCH ₃	CO ₂ H	H	ligação simples	225-227,5 (dec.)
70	CH ₂ H ₅	CH ₂ OCH ₃	CO ₂ H	H	ligação simples	234-235,5 (dec.)
71	butil <u>n</u> .	<u>n</u> .butil	CO ₂ H	H	ligação simples	207-209 (dec.)
72	propilo <u>n</u> .	CH ₂ OCH ₃	CN ₄ H		ligação simples	201-205
73	propilo <u>n</u> .	CH ₂ OH	CN ₄ H	H	ligação simples	
74	propilo <u>n</u> .	CHO	CN ₄	H	ligação simples	

Quadro 2: 1,2,4-Triazóis
(Continuação)

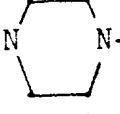
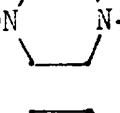
Exem.

Nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	A	P.F. (°C)
75	Propilo <u>n</u> .	CO ₂ CH ₃	CN ₄ H	H	ligação simples	
76	propilo <u>n</u> .	CO ₂ C ₂ H ₅	CN ₄ H	H	ligação simples	
77	propilo <u>n</u> .	CO ₂ - <u>n</u> -C ₃ H ₇	CN ₄ H	H	ligação simples	
78	propilo <u>n</u> .	CO ₂ - <u>n</u> -C ₄ H ₉	CN ₄ H	H	ligação simples	
79	propilo <u>n</u> .	CO ₂ - <u>n</u> -C ₅ H ₁₁	CN ₄ H	H	ligação simples	
80	propilo <u>n</u> .	CO ₂ - <u>c</u> -C ₃ H ₅	CN ₄ H	H	ligação simples	
81	propilo <u>n</u> .	CO ₂ - <u>c</u> -C ₄ H ₇	CN ₄ H	H	ligação simples	
82	propilo <u>n</u> .	CO ₂ - <u>c</u> -C ₅ H ₉	CN ₄ H	H	ligação simples	
83	propilo <u>n</u> .	CO ₂ - <u>c</u> -C ₆ H ₁₁	CN ₄ H	H	ligação simples	
84	propilo <u>n</u> .	CO ₂ Ph	CN ₄ H	H	ligação simples	
85	propilo <u>n</u> .	CO ₂ CH ₂ Ph	CN ₄ H	H	ligação simples	
86	propilo <u>n</u> .	CH ₂ COPh	CO ₂ H	H	ligação simples	
87	propilo <u>n</u> .	CH ₂ COCH ₂ Ph	CO ₂ H	H	ligação simples	
88	propilo <u>n</u> .	CH ₂ CO(CH ₂) ₂ Ph	CO ₂ H	H	ligação simples	
89	propilo <u>n</u> .	CH ₂ CO(CH ₂) ₃ Ph	CO ₂ H	H	ligação simples	
90	propilo <u>n</u> .	(CH ₂) ₄ COCH ₂ Ph	CO H	H	ligação simples	

Quadro 2: 1,2,4-Triazóis
(Continuação)

Exem.						
Nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	A	P.F.(°C)
91	propilo <u>n</u> .	(CH ₂) ₅ COCH ₂ Ph	CO ₂ H	H	ligação simples	
92	propilo <u>n</u> .	(CH ₂) ₆ COCH ₂ Ph	CO ₂ H	H	ligação simples	
93	propilo <u>n</u> .	CONH ₂	CO ₂ H	H	ligação simples	
94	propilo <u>n</u> .	CONHCH ₃	CO ₂ H	H	ligação simples	
95	propilo <u>n</u> .	CON(CH ₃) ₂	CO ₂ H	H	ligação simples	
96	propilo <u>n</u> .	CONHEt	CO ₂ H	H	ligação simples	
97	propilo <u>n</u> .	CONH- <u>n</u> -Pr	CO ₂ H	H	ligação simples	
98	propilo <u>n</u> .	CONH- <u>n</u> -Bu	CO ₂ H	H	ligação simples	
99	propilo <u>n</u> .	CONHOh	CO ₂ H	H	ligação simples	
100	propilo <u>n</u> .	CONHCH ₂ Ph	CO ₂ H	H	ligação simples	
101	propilo <u>n</u> .	CON 	CO ₂ H	H	ligação simples	
102	propilo <u>n</u> .	CON 	CO ₂ H	H	ligação simples	
103	propilo <u>n</u> .	CON 	CO ₂ H	H	ligação simples	
104	propilo <u>n</u> .	CON 	CO ₂ H	H	ligação simples	
105	propilo <u>n</u> .	CON 	CO ₂ H	H	ligação simples	

Quadro 2: 1,2,4-Triazóis
(Continuação)

Exem. Nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	A	P.F. (°C)
106	propilo <u>n</u> .	CON  N-Et	CO ₂ H	H	ligação simples	
107	propilo <u>n</u> .	CON  N- <u>n</u> -Pr	CO ₂ H	H	ligação simples	
108	propilo <u>n</u> .	CON  N- <u>n</u> -BU	CO ₂ H	H	ligação simples	
109	propilo <u>n</u> .	CON  N-Ph	CO ₂ H	H	ligação simples	
		O				
110	propilo <u>n</u> .	CH ₂ OCCH ₃	CN ₄ H	H	ligação simples	
111	propilo <u>n</u> .	CH ₂ SCH ₃ O	CO ₂ H	H	ligação simples	
112	propilo <u>n</u> .	CH ₂ SCH ₃ O	CO ₂ H	H	ligação simples	
113	propilo <u>n</u> .	CH ₂ SCH ₃ O	CO ₂ H	H	ligação simples	
114	propilo <u>n</u> .	CH=CHCH ₂ OH	CO ₂ H	H	ligação simples	
115	propilo <u>n</u> .	CH=CHCH ₂ OCH ₃	CO ₂ H	H	ligação simples	
116	propilo <u>n</u> .	CH=CHCH ₂ OC ₂ H ₅	CO ₂ H	H	ligação simples	
117	propilo <u>n</u> .	CH=CHCH ₂ O- <u>n</u> -C ₃ H ₇	CO ₂ H	H	ligação simples	
118	propilo <u>n</u> .	CH=CHCH ₂ O- <u>n</u> -C ₄ H ₉	CO ₂ H	H	ligação simples	

Quadro 2: 1,2,4-Triazóis
(Continuação)

Exem. Nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	A	P.F. (°C)
		O				
119	propilo <u>n</u> .	CH=CHCH ₂ OCH O	CO ₂ H	H	ligação simples	
120	propilo <u>n</u> .	CH=CHCH ₂ OCCH ₃ O	CO ₂ H	H	ligação simples	
121	propilo <u>n</u> .	CH=CHCH ₂ OCC ₂ H ₅ O	CO ₂ H	H	ligação simples	
122	propilo <u>n</u> .	CH=CHCH ₂ OC- <u>n</u> -C ₃ H ₇ O	CO ₂ H	H	ligação simples	
123	propilo <u>n</u> .	CH=CHCH ₂ OC- <u>n</u> -C ₄ H ₉ O	CO ₂ H	H	ligação simples	
124	propilo <u>n</u> .	CH=CHCCH ₃	CO ₂ H	H	ligação simples	
125	propilo <u>n</u> .	CO ₂ NHCO ₂ CH ₃	CO ₂ H	H	ligação simples	
126	propilo <u>n</u> .	CH ₂ NHCO ₂ C ₂ H ₅	CO ₂ H	H	ligação simples	
127	propilo <u>n</u> .	CH ₂ NHCO ₂ - <u>n</u> -C ₃ H ₇	CO ₂ H	H	ligação simples	
128	propilo <u>n</u> .	CH ₂ NHCO ₂ - <u>n</u> -C ₄ H ₉	CO ₂ H	H	ligação simples	
129	propilo <u>n</u> .	CH ₂ NHCO ₂ - <u>n</u> -C ₅ H ₁₁	CO ₂ H	H	ligação simples	
130	propilo <u>n</u> .	CH ₂ NHCO ₂ - <u>n</u> -C ₆ H ₁₃	CO ₂ H	H	ligação simples	
131	propilo <u>n</u> .	CH ₂ NHCO ₂ CH ₂ Ph	CO ₂ H	H	ligação simples	
132	propilo <u>n</u> .	CH ₂ NHCO ₂ CF ₃	CO ₂ H	H	ligação simples	

Quadro 2: 1,2,4-Triazóis
(Continuação)

Exem.	Nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	A	P.F. (°C)
	133	propilo n.	CH ₂ NHSO ₂ CH ₃	CO ₂ H	H	ligação simples	
	134	propilo n.	CH ₂ NHSO ₂ CF ₃	CO ₂ H	H	ligação simples	
	135	propilo n.	CH ₂ NHSO ₂ C ₂ F ₅	CO ₂ H	H	ligação simples	
	136	propilo n.	CH ₂ NHSO ₂ -n-C ₃ F ₇	CO ₂ H	H	ligação simples	
	137	propilo n.	CH ₂ NHSO ₂ -n-C ₄ F ₉	CO ₂ H	H	ligação simples	
	138	propilo n.	CH ₂ NHSO ₂ -n-C ₅ F ₁₁	CO ₂ H	H	ligação simples	
	139	propilo n.	CH ₂ NHSO ₂ -n-C ₆ F ₁₃	CO ₂ H	H	ligação simples	
	140	propilo n.	CH ₂ NHSO ₂ CH ₂ Ph	CO ₂ H	H	ligação simples	
	141	propilo n.	CH ₂ F	CO ₂ H	H	ligação simples	
	142	propilo n.	CH ₂ CN ₄ H	CO ₂ H	H	ligação simples	
	143	propilo n.	CH ₂ NHCO ₂ Ph	CO ₂ H	H	ligação simples	
	144	propilo n.	CH ₂ NHCO ₂ (CH ₂) ₂ Ph	CO ₂ H	H	ligação simples	
	145	propilo n.	CH ₂ NHCO ₂ (CH ₂) ₃ Ph	CO ₂ H	H	ligação simples	
	146	propilo n.	CH ₂ OCH ₃	CO ₂ H	NO ₂	NHCO	
	147	propilo n.	CH ₂ OCH ₃	CO ₂ H	OCH ₃	NHCO	
	148	propilo n.	CH ₂ OCH ₃	CO ₂ H	CH ₃	NHCO	

Quadro 2: 1,2,4-Triazóis
(Continuação)

Exem. Nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	A	P.F.(°C)
149	propilo n.	CO ₂ H	CO ₂ H	H	ligação simples	
150	CH ₂ OH	H	CO ₂ H	H	ligação simples	
151	CH ₂ OH	C ₅ H ₁₁ n.	CO ₂ H	H	ligação simples	
152	CH ₂ OH	C ₆ H ₁₃ n.	CO ₂ H	F	NHCO	
153	(CH ₂) ₂ OCH ₃	propilo n.	CO ₂ H	H	ligação simples	
154	(CH ₂) ₃ OCH ₃	propilo n.	CO ₂ H	H	ligação simples	
155	(CH ₂) ₄ OCH ₃	propilo n.	CO ₂ H	Cl	NHCO	
156	(CH ₂) ₅ OCH ₃	propilo n.	CO ₂ H	Br	NHCO	
157	(CH ₂) ₆ OCH ₃	propilo n.	NHSO ₂ CF ₃	I	NHCO	
158	CH ₂ OCH ₂ CH ₃	propilo n.	CO ₂ H	H	O	
159	CH ₂ O(CH ₂) ₂ CH ₃	propilo n.	CO ₂ H	H	O	
160	CH ₂ O(CH ₂) ₃ CH ₃	propilo n.	CO ₂ H	H	O	
161	CH ₂ OCH ₃	CH=CHCH ₃	CO ₂ H	H	CO	
162	CH ₂ OCH ₃	CH=CHCH ₂ CH ₃	CO ₂ H	H	CO	
163	CH ₂ OCH ₃	CH=CH(CH ₂) ₂ CH ₃	CO ₂ H	H	CO	
164	CH ₂ OCH ₃	CH=CH(CH ₂) ₃ CH ₃	CO ₂ H	H	CO	
165	CH ₂ OCH ₃	C≡CCH ₃	CO ₂ H	H	CO	
166	CH ₂ OCH ₃	C≡CCH ₂ CH ₃	CO ₂ H	H	CO	
167	CH ₂ OCH ₃	C≡C(CH ₂) ₂ CH ₃	CO ₂ H	H	CO	
168	CH ₂ OCH ₃	C≡C(CH ₂) ₃ CH ₃	CO ₂ H	H	CO	
169	propilo n.	CO ₂ H	CO ₂ H	O	OCH ₂	

Exemplo 170Parte A : 1-Metoxi-2,4-octadiona

A uma solução de 20,8 g (200 mmoles) de metoxiacetato de metilo em 250 ml de tolueno adicionaram-se 7,5 g (110 mmoles) de etóxido de sódio seguido de 10 g (100 mmoles) de 2-hexanona. Agitou-se a mistura durante toda a noite à temperatura ambiente, interrompeu-se a reacção mediante a adição de 100 ml de água, aproximadamente, acidificou-se até um pH próximo de 5 com ácido acético glacial. Extraíu-se a fase aquosa com 100 ml de acetato de etilo e levaram-se as fases orgânicas reunidas com uma solução saturada de cloreto de sódio depois do que se secaram sobre sulfato de sódio de magnésio, filtraram-se e concentraram-se sob vácuo médio à pressão de 20 mm de mercúrio e utilizando um evaporador rotativo, até à obtenção de 15,8 g de um líquido castanho. Uma destilação fraccionada forneceu, à pressão de 4 mm de mercúrio, 7,2 g (rendimento: 42 %) do produto purificado sob a forma de um líquido límpido. 111-116°C.

R.M.N. (200 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 5,79 (s, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,33 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 1,65-1,54 (m, 2H), 1,42-1,27 (m, 2H), 0,93 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H).

Parte B : 3(5)-butil-5(3)-metoximetilpirazol

A uma solução de 1,9 g (11,0 mmoles) de 1-metoxi-2,4-octadiona em 20 ml de etanol, adicionou-se, gota a gota e com agitação uma solução de 0,8 g (16,5 mmoles) de hidrato de hidrazina em 10 ml de etanol. Conservou-se a mistura durante 1 hora à temperatura ambiente depois do que se aqueceu sob refluxo du-

rante 1 hora antes de se concentrar até à obtenção de um resíduo oleoso. Dissolveu-se este produto bruto em cloreto de metileno, secou-se sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se até à de 1,69 g (rendimento: 91 %) do composto em título sob a forma de um óleo amarelo-alaranjado, que se utilizou tal e qual em transformações subsequentes.

R.M.N. (200 MHz; CDCl_3 , TMS) δ : 6,07 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,64 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,39 (m, 2H), 0,92 (t, 7Hz, 3H).

Parte C : 3-Metoximetil-5-butil- e 5-metoximetil-3-butil-1-
-[(2'-carbometoxibifenil-4-il)-metil]-pirazol

A uma solução de 0,86 g (5,1 mmoles) de 3(5)-butil-5(3)-metoximetilpirazol em 30 ml de DMF, adicionaram-se 141 mg (6,2 mmoles) de hidreto de sódio. Agitou-se a mistura durante 15 minutos e adicionou-se 1,87 g (6,1 mmoles) de 4'-bromometilbifenil-2-carboxilato de metilo sob a forma de uma solução em 5 ml de DMF. Agitou-se a mistura durante toda a noite à temperatura ambiente, depois do que se colocou numa ampola de decantação contendo 100 ml de acetato de etilo e 100 ml de água. Extraíu-se a fase aquosa mais uma vez com acetato de etilo e lavaram-se as fases orgânicas reunidas com 2×100 ml de água depois do que se secaram sobre sulfato de magnésio, se filtraram e concentraram até à obtenção de 1,6 g de produto bruto sob a forma de um óleo castanhos. Separam-se os isómeros por cromatografia rápida sobre 65 g de gel de sílica utilizando como agente de eluição acetato de etilo a 20 %/hexano.

Isolaram-se 0,6 g do isómero 5-metoximetil-3-butilo de

Rf elevado e 0,8 g do isómero 3-metoximetil-5-butilo de Rf menor.

R.M.N. (isómero de Rf elevado; 200 MHz, CDCl_3 , TMS)

δ : 7,82-7,12 (m, 8H), 6,08 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,63 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,39 (m, 2H), 0,93 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H).

R.M.N. (isómero de Rf menor ; 200 MHz; CDCl_3 , TMS)

δ : 7,82-7,06 (m, 8H), 6,13 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 2,51 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,33 (m, 2H), 0,88 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H).

Parte D: 5-metoximetil-3-butil-1- $\angle$ (2'-carboxibifenil-4-il)-metil $\angle$ -pirazol

A hidrólise deste éster realizou-se mediante a utilização do método descrito no ex. 1 - parte C.

A partir de 500 mg (1,28 mmole) de 5-metoximetil-3-butil-1- $\angle$ (2'-carbometoxibifenil-4-il)-metil $\angle$ -pirazol foram obtidos 390 mg (rendimento: 80 %) do composto em título sob a forma de um pó amarelo luminoso. P. F. 129-134°C.

R.M.N. (200 MHz; CDCl_3 , TMS) δ : 7,93-7,10 (m, 8H), 6,04 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,66 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 1,65-1,53 (m, 2H), 1,42-1,31 (m, 2H), 0,92 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H).

Exemplo 171

3-Metoximetil-5-butil-1- $\angle$ (2'-carboxibifenil-4-il)-metil $\angle$ -pirazol

A hidrólise foi realizada utilizando uma técnica similar à descrita no ex. 1 - parte C.

A partir de 69 mg (1,75 mmole) de 3-metoximetil-5-oxetil-1- γ (2'-carbometoxibifenil-4-il)-metil γ -pirazol foram obtidos 540 mg (rendimento: 81 %) do composto em título sob a forma de um pó amarelo luminoso. P. F. 112-119°C.

R.M.N. (200 MHz; CDCl₃, TMS) δ : 7,94-7,04 (m, 8H), 6,10 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,51 (t, J=7Hz, 2H), 1,57-1,46 (m, 2H), 1,38-1,27 (m, 2H), 0,87 (t, J=7Hz, 3H).

Exemplo 172

Parte A: 1-Metoxi-7-octeno-2,4-diona

Esta dicetona foi preparada utilizando a técnica descrita no ex. 170 - parte A.

A partir de 19,6 g (0,2 mole) de 5-hexen-2-ona, 42 g (0,4 mole) de metoxiacetato de metilo e de 15,1 g (0,22 mole) de metóxido de sódio em 500 ml de tolueno foram obtidos 11,3 g (rendimento: 33 %) do composto em título seguindo-se destilação fraccionada à pressão de 4 mm de mercúrio. p.e. 111-122°C.

R.M.N. (200 MHz; CDCl₃, TMS) δ : 5,79 (m, 2H), 5,10-4,99 (m, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,43-2,33 (m, 4H).

Parte B : 3(5)-but-3-enil-5(3)-metoximetilpirazol.

Este composto foi preparado utilizando os métodos descritos no ex. 170 - parte B.

A partir de 5,0 g (29,4 mmoles) de 1-metoxi-7-octeno-2,4-diona e 2,2 g (44,1 mmoles) de hidrato de hidrazina foram obtidos 3,4 g (rendimento: 69 %) do composto em título sob a forma de um óleo amarelo.

F.M.N. (200 MHz; CDCl_3 , TMS) δ : 12-11 (br, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,91-5,77 (m, 1H), 5,09-4,97 (m, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,77-2,70 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 2,43-2,33 (m, 2H).

Parte C : 3-Metoximetil-5-but-3-enil- e 5-metoximetil-3-but-3-enil-1-/(2'-carbometoxibifenil-4-il)-metil-7-pirazol

Estes compostos podem ser preparados utilizando os métodos descritos no ex. 170 - parte C. Pode também ser utilizada uma técnica alternativa que consiste em substituir o hidreto de sódio por uma quantidade equivalente de carbonato de potássio e em aquecer a mistura até uma temperatura de 65°C durante 18 horas. Obtiveram-se resultados comparáveis.

A partir de 2,0 g (12,0 mmoles) de 3(5)-but-3-enil-5(3)-metoximetil-pirazol, 4,8 g (15,6 mmoles) de 4'-bromometilbifenil-2-carboxilato de metilo, 0,33 g (14,3 mmoles) de hidreto de sódio ou 2,0 g (14,3 mmoles) de carbonato de potássio em 75 ml DMF, foram obtidos 6 g dos compostos em título brutos que foram depois separados mediante cromatografia rápida sobre 400 g de gel de sílica utilizando como agente de eluição uma mistura de acetato de etilo entre 10 e 20 %/hexano.

Isolaram-se 1,22 g do isômero de 5-metoximetil-3-but-3-enilo de Rf elevado.

R.M.N. (200 MHz; CDCl_3 , TMS) δ : 7,83-7,12 (m, 8H), 6,10 (s, 1H), 5,96-5,83 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 5,11-4,96 (m, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,63 (m, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,74 (t, $J=8\text{Hz}$, 2H), 2,47-2,40 (m, 2H).

Foram também isolados 2,19 g do isômero de 3-metoximetil-5-but-3-enilo de Rf menor.

R.M.N. (200 MHz; CDCl_3 , TMS) δ : 7,83-7,07 (m, 8H), 6,15 (s, 1H), 5,81-5,72 (m, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,06-4,97 (m, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 2,62 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 2,38-2,04 (m, 2H).

Parte D : 3-Metoximetil-5-but-3-enil-1- $\angle$ (2'-carboxibifenil-4-il)-metil $\mathcal{J}$ -pirazol

A hidrólise do éster foi realizada utilizando a técnica descrita no ex. 1 - parte C.

A partir de 815 mg (2,09 mmoles) de 3-metoximetil-5-but-3-enil-1- $\angle$ (2'-carbometoxibifenil-il)-metil $\mathcal{J}$ -pirazol foram obtidos 640 mg (rendimento: 81 %) do composto em título sob a forma de um sólido amarelo luminoso. P. F. 100-106°C.

R.M.N. (200 MHz; CDCl_3 , TMS) δ : 7,94-7,05 (m, 8H), 6,13 (s, 1H), 5,80-5,60 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 5,05-4,96 (m, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,61 (t, $J=8\text{Hz}$, 2H), 2,31 (m, 2H).

Exemplo 173

Parte A : 1-Metoxi-2,4-heptadiona

Esta dicetona foi preparada utilizando a técnica des-

crita no ex. 170 - parte A.

A partir de 8,6 g (100 mmoles) de 2-pentanona, 21 g (200 mmoles) de metoxiacetato de metilo e 7,5 g (110 mmoles) de metóxido de sódio em 250 ml de tolueno foram obtidos 6,3 g (rendimento: 40 %) do composto em título depois de uma destilação à pressão de 4 mm de mercúrio. p. e. 98-102°C.

R.M.N. (200 MHz; CDCl_3 , TMS) δ : 5,79 (s, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,30 (t, J=7Hz, 2H), 1,71-1,60 (m, 2H), 0,96 (t, J=7Hz, 3H).

Parte B : 3(5)-Metoximetil-5(3)-propilpirazol

Este composto foi preparado utilizando a mesma técnica descrita no ex. 170 - parte B.

A partir de 7,0 g (44,2 mmoles) de 1-metoxi-2,4-heptadiona e 3,3 g (66,4 mmoles) de hidrazina monohidratada foram obtidos 5,7 g (rendimento: 84 %) do composto em título sob a forma de um líquido vermelho.

R.M.N. (200 MHz; CDCl_3 , TMS) δ : 10,5-9,5 (br, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,60 (t, J=7,5Hz, 2H), 1,70-1,59 (m, 2H), 0,94 (t, J=7,5Hz, 3H).

Parte C : 3-Metoximetil-5-propil- e 5-metoximetil-3-propil-1-(2'-(2'-carbomtoxibifenil-4-il)-metil)-pirazol

Este composto foi preparado utilizando a técnica descrita no ex. 170 - parte C.

A partir de 3,4 g (22 mmoles) de 3(5)-metoximetil-5(3)-propilpirazol, 8,7 g (28,5 mmoles) de 4'-bromometilbifenil-2-

-carboxilato de metilo e 0,6 g (26,4 mmoles) de hidreto de sódio em 100 ml de DMF foram obtidos 1,23 g (rendimento: 15 %) do isômero 5-metoximetílico de Rf elevado e 3,80 g (rendimento: 46 %) do isômero 3-metoximetílico de Rf menor continuando a reação e realizando uma cromatografia rápida.

R.M.N. (Rf elevado: 200 MHz; CDCl_3 , TMS) δ : 7,82-7,06 (m 8H), 6,14 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 2,50 (t, J=7Hz, 2H), 1,67-1,56 (m, 2H), 0,94 (t, J=7Hz, 3H).

R.M.N. (Rf menor; 200 MHz; CDCl_3 , TMS) δ : 7,82-7,12 (m, 8H), 6,08 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,61 (t, J=7Hz, 2H), 1,73-1,66 (m, 2H), 0,97 (t, J=7Hz, 3H).

Parte D : 3-Metoximetil-5-propil-1- $\angle$ (2'-carboxibifenil-
-4-il)-metil $\nearrow$ -pirazol.

A hidrólise deste éster pirazólico foi realizada de forma similar à descrita no ex. 1 - parte C.

A partir de 807 mg (2,13 mmoles) de 3-metoximetil-5-propil-1- $\angle$ (2'-carbometoxibifenil-4-il)-metil $\nearrow$ -pirazol foram obtidos 546 mg (rendimento: 70 %) do composto em título sob a forma de um sólido amarelo luminoso. P.F. 48-53°C.

R.M.N. (200 MHz; CDCl_3 , TMS) δ : 7,94-7,05 (m, 8H), 6,11 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,49 (t, J=7,5Hz, 2H), 1,64-1,53 (m, 2H), 0,93 (t, J=7,5Hz, 3H).

Exemplo 1745-Metoximetil-3-propil-1- γ -(2'-carboxibifenil-4-il)-metil γ -pirazol

A hidrólise foi realizada utilizando a mesma técnica descrita no ex. 1 - parte C.

A partir de 701 mg (1,85 mmole) de 5-metoximetil-3-propil-1- γ -(2'-carbometoxibifenil-4-il)-metil γ -pirazol foram obtidos 432 mg (rendimento: 64 %) do composto em título sob a forma de um sólido branco. P. F. 10-104°C.

R.M.N. (200 MHz; CDCl₃, TMS) δ : 7,93-7,10 (m, 8H), 6,03 (s, 1H), 5,14 (m, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,63 (t, J=7,5Hz, 2H), 1,66-1,59 (m, 2H), 0,94 (t, J=7Hz, 3H).

Exemplo 175Parte A : 2,4-dioxo-heptanoato de etilo

A uma solução aquecida sob refluxo contendo 51,2 g (0,75 mmole) de etóxido de sódio em 170 ml de etanol adicionou-se, gota a gota, e durante mais de 30 minutos, uma solução de 59 g (0,68 mole) de 2-pentanona em 99 g (0,68 mole) de oxalato de etilo. Aqueceu-se, durante mais duas horas, sob refluxo, a mistura amarela e turva resultante, aqueceu-se até à temperatura ambiente, verteu-se sobre 500 g de gelo com agitação e ajustou-se o pH até um valor compreendido entre 1 e 2 utilizando aproximadamente 40 ml de ácido sulfúrico concentrado. Extraiu-se a fase orgânica com 3 x 300 ml de benzeno, lavou-se uma vez

com uma solução saturada de cloreto de sódio e secou-se sobre sulfato de sódio anidro tendo-se filtrado previamente concentrado e destilado fraccionadamente à pressão de 0,1 mm de mercúrio para se obter 48,2 g (rendimento: 38 %) do composto em título sob a forma de um líquido amarelo, p. e. 85-95°C.

R.A.M. (200 MHz; CDCl_3 , TMS) δ : 14,6-14,3 (br, 1H; -OH de enol, 6,37 (s, 1H; vinyl-H de enol), 4,35 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 2,48 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 1,75-1,64 (m, 2H), 1,38 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 0,98 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H).

Parte B : 3(5)-propilpirazol-5(3)-carboxilato de etilo

Este composto foi preparado utilizando uma técnica similar à descrita no ex. 170 - parte B. Neste caso, porém, utilizaram-se quantidades equimolares de dicetona e de hidreto de hidrazina e a mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante várias horas em vez de ser aquecida sob refluxo para evitar a reacção da função éster com a hidrazina.

A partir de 19,5 g (0,11 mmole) de 2,4-dioxoheptanoato de etilo e de 5,2 g (0,11 mmole) de hidrato de hidrazina em 450 ml de etanol foram obtidos 20 g (rendimento: 100 %) do composto em título sob a forma de um óleo amarelo, utilizado em reacções subsequentes sem qualquer purificação posterior.

R.A.M. (200 MHz; CDCl_3 , TMS) δ : 14,5-14,0 (br, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,35 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 2,48 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 1,75-1,64 (m, 2H), 1,38 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 0,97 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H).

Parte C : 3-Carboetoxi-5-propil- e 5-carboetoxi-3-propil-1-
-/(2'-carboetoxibifenil-4-il)-metil /-pirazol

Estes isómeros foram preparados utilizando a técnica descrita no ex. 172 - parte C.

A partir de 3,0 g (16,5 mmoles de 3(5)-propilpirazol-5(3)-carboxilato de etilo, 5,5 g (18,1 mmoles) de 4'-bromometilbifenil-2-carboxilato de metilo e de 2,5 g (18,1 mmoles) de carbonato de potássio em 100 ml de DMF, foram obtidos, após reacção e cromatografia rápida, 2,1 g (rendimento: 31 %) do isómero 5-carboetoxi de Rf elevado e 2,7 g (rendimento: 40 %) do isómero 3-carboetoxi de Rf menor.

R.M.N. (Rf menor; 200 MHz; CDCl_3 , TMS) δ : 7,84-7,09 (m, 8H), 6,67 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,42 (q, J=7Hz, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,50 (t, J=7Hz, 2H), 1,63-1,56 (m, 2H), 4,41 (t, J=7Hz, 3H), 0,97 (t, J=7Hz, 3H).

R. M. N. (Rf elevado; 200 MHz; CDCl_3 , TMS) δ : 7,82-7,23 (m, 8H), 6,70 (s, 1H), 5,76 (s, 2H), 4,29 (q, J=7Hz, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,64 (t, J=7Hz, 2H), 1,75-1,64 (m, 2H), 1,33 (t, J=7Hz, 3H), 0,97 (t, J=7Hz, 3H).

Parte D : 3-Carboxi-5-propil-1-/(2'-carboxibifenil-4-il)-
-metil /-pirazol

A hidrólise destes diésteres pirazólicos foi realizada seguindo a técnica descrita no ex. 1 - parte C.

A partir de 1,4 g (3,4 mmoles) de 3-carboetoxi-5-propil-1-/(2'-carboetoxibifenil-4-il)-metil /-pirazol obteve-se

0,92 g (rendimento: 73 %) do composto em título correspondente sob a forma de um sólido amarelo. P. f. 218-222°C.

R.M.N. (200 MHz; CDCl_3 , TMS) δ : 7,90-7,08 (m, 3H), 6,66 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 3,67 (br, 4H), $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$, 2,54 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 2H), 1,69-1,58 (m, 2H), 0,95 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H).

Exemplo 176

Parte A : 3(5)-hidroximetil-5(3)-propilpirazol

A uma pasta de 5,0 g (132 mmoles) de hidreto de alumínio e lítio em 250 ml de éter anidro foi adicionada, gota a gota, uma solução de 12,0 g (65,8 mmoles) de 3(5)-propilpirazol-5(3)-carboxilato de etilo em 250 ml de éter. A mistura resultante foi aquecida sob refluxo durante 2 horas, interrompeu-se a acção do reagente redutor em excesso adicionando, cuidadosamente e gota a gota, acetato de etilo e lavou-se a fase orgânica com água depois de se secar sobre sulfato de magnésio, filtrar e concentrar para se obterem 8,7 g (rendimento 95 %) do composto em título sob a forma de um sólido ceroso amarelo pálido.

R.M.N. (200 MHz; CDCl_3 , TMS) δ : 5,99 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 2,56 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 2H), 1,68-1,57 (m, 2H), 0,93 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H).

Parte B : 3-Hidroximetil-5-propil- e 5-hidroximetil-3-propil-1- $\angle$ (2'-carbometoxibifenil-4-il)-metil $\angle$ -pirazol

Estes isómeros foram preparados de acordo com a técnica descrita no ex. 172 - parte C.

A partir de 4,0 g (28,5 mmoles) de 3(5)-hidroximetil-5(3)-propilpirazol foram obtidos 10,6 g dos compostos em título brutos que se separaram por cromatografia rápida sobre gel de sílica utilizando como agente de eluição, primeiro uma mistura de acetato de etilo a 50%/hexano e depois acetato de etilo.

Isolaram-se 3,79g (rendimento 37%) do isômero 5-hidroximetil-3-propílico de Rf elevado;

R.M.N. (200 MHz; CDCl₃; TMS) : 7,84-7,07 (m, 8H), 6,11 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,51 (t, J=7,5Hz, 2H), 1,68-1,57 (m, 2H), 0,96 (t, J=7Hz, 3H).

Isolou-se também 1,70g (rendimento 17%) do isômero 3-hidroximetil-5-propílico Rf menor: NMR (200 MHz; CDCl₃, TMS) δ : 7,84-7,07(m,8H), 6,11(s,1H), 5,31(s,2H), 4,68(s,2H), 3,63(s,3H), 2,51(t,J=7,5Hz,2H), 1,68-1,57(m,2H), 0,96(t,J=7Hz,3H).

Parte C: 3-hidroximetil-5-propil-1-[(2'-carboxibifenil-4-il)-metil]-pirazol

Este composto foi preparado de acordo com a técnica descrita no ex. 1 - parte C.

A partir de 1,5g (4,1 mmoles) de 3-hidroximetil-5-propil-1-[2'-carbometoxibifenil-4-il)-metil]-pirazol obteve-se 1,4 g (rendimento 99%) do composto em título sob a forma de um sólido esbranquiçado. P.F. 119^o-125^oC.

R.M.N. (200 MHz; CDCl₃, TMS) δ : 7,48-7,00 (m, 8H), 6,03 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 2,47 (t, J=8Hz, 2H), 1,59-1,49 (m, 2H), 0,93 (t, J=7Hz, 3H).

Exemplo 177

5-Hidroximetil-3-propil-1-[(2'-carboxibifenil-4-il)-metil]-pirazol

Este composto foi preparado de acordo com a técnica des

crita no ex. 1 - parte C.

A partir de 2,0 g (5,5 mmoles) de 5-hidroximetil-3-propil-1- $\angle$ (2'-carbometoxibifenil-4-il)-metil $\angle$ -pirazol foram obtidas 1,7 g do composto em título sob a forma de um sólido esbranquiçado. P. F. 51-58°C.

R. M. V. (200 MHz; CDCl₃, TMS) δ : 7,91-7,04 (m, 8H), 5,99 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 2,55 (t, J=7,5 Hz; 2H); 1,66-1,55 (m, 2H), 0,92 (t, J=7Hz, 3H).

Exemplo 178

Parte A : 3(5)-formil-5(3)-propilpirazol

A uma solução de 6,6 g (47,1 mmoles) de 3(5)-hidroximetil-5(3)-propilpirazol em 250 ml de cloreto de metileno foram adicionados 41 g (471 mmoles) de dióxido de manganésio ativado. A mistura foi agitada durante toda a noite à temperatura ambiente depois de ser filtrada e concentrada, obtendo-se 5,8 g (rendimento 89 %) do composto em título sob a forma de um sólido amarelo pálido.

R.M.V. (200 MHz; DMSO-d₆, TMS) δ : 9,84 (s, 1H), 6,53 (2s, 1H), 2,61 (t, J=7,5Hz, 2H), 1,63-1,53 (m, 2H), 0,89 (t, J=3Hz, 3H).

Parte B : 3-formil-5-propil- e 5-formil-3-propil-1- $\angle$ (2'-carbometoxibifenil-4-il)-pirazol

Estes isômeros foram preparados utilizando a técnica descrita no ex. 172 - parte C.

A partir de 2,5 g (18,1 mmoles) de 3(5)-formil-5(3)-propilpirazol foram obtidos 7,3 g dos compostos em título brutos que se separaram por cromatografia rápida sobre gel de sílica utilizando como agente de eluição uma mistura de acetato de etilo a 15 % e hexano.

Isolou-se 1,31 g (rendimento 20 %) do isômero 5-formil-3-propil de Rf elevado.

R.M.N. (200 MHz; CDCl_3 , TMS) δ : 9,79 (s, 1H), 7,82-7,20 (m, 8H), 6,73 (s, 1H), 5,71 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,66 (t, J=5Hz, 2H), 1,75-1,65 (m, 2H), 0,98 (t, J=7Hz, 3H).

Foram também isolados 2,94 g (rendimento 45 %) do isômero 3-formil-5-propil de Rf menor.

R.M.N. (200 MHz; CDCl_3 , TMS) : 9,97 (s, 1H), 7,86-7,12 (m, 8H), 6,65 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,55 (t, J=7,5Hz, 2H), 1,70-1,59 (m, 2H), 0,96 (t, J=7Hz, 3H).

Parte C : 3-formil-5-propil-1- $\angle$ (2'-carboxibifenil-4-il)-metil $\nearrow$ -pirazol

Este composto foi preparado de acordo com a técnica descrita no ex. 1 - parte C.

A partir de 1,5 g (4,1 mmoles) de 3-formil-5-propil-1- $\angle$ (2'-carbometoxibifenil-4-il)-metil $\nearrow$ -pirazol foram obtidos 420 mg (rendimento 29 %) do composto em título sob a forma de um sólido amorfo seguindo-se uma cromatografia rápida sobre gel de sílica utilizando como agente de eluição o acetato de etilo.

R.M.N. (200 MHz; CDCl_3 , TMS) δ : 9,94 (s, 1H), 7,96-7,10 (m, 8H), 6,64 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 2,53 (t, J=7,5Hz, 2H), 1,67-1,56 (m, 2H), 0,93 (t, J=7Hz, 3H).

Exemplo 179

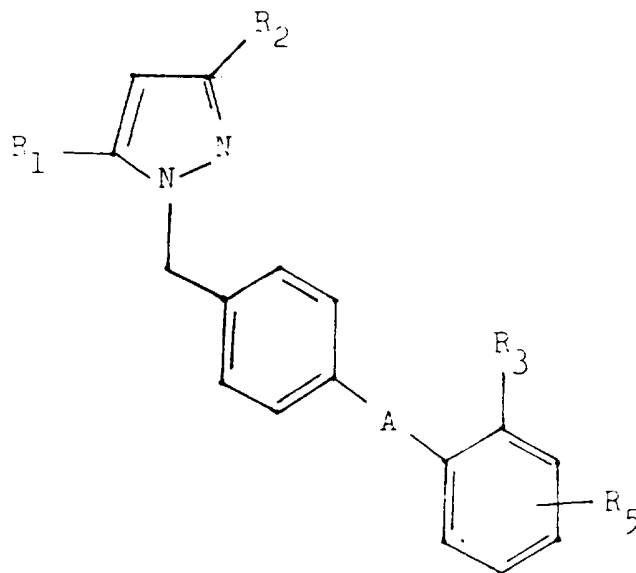
Parte A : 5-formil-3-propil-1- $\angle$ (2'-carbomethoxybifenil-4-
-il)-metil 7-pirazol

Este composto foi preparado de acordo com a técnica descrita no ex. 1 - parte C.

A partir de 0,94 g (2,6 mmoles) de 5-formil-3-propil-1[(2'-carbomethoxybifenil-4-il)-metil 7-pirazol foram obtidos 600 mg (rendimento 66 %) do composto em título sob a forma de um sólido amarelo seguindo-se uma cromatografia rápida sobre gel de sílica utilizando como agente de eluição o acetato de etilo. P. F. 149-153°C.

R.M.N. (200 MHz; CDCl₃, CD₃OD, TMS) δ : 9,80 (m, 1H), 7,89-7,13 (m, 8H), 6,77 (s, 1H), 5,69 (s, 2H), 2,66 (t, J=7,5-Hz, 2H), 1,76-1,61 (m, 2H), 0,98 (t, J=7Hz, 3H).

No quadro 3 podem observar-se os exemplos de compostos pirazólicos de acordo com a presente invenção que se prepararam, ou que se podem preparar, utilizando as técnicas descritas nos exemplos de 170 a 179 ou utilizando técnicas citadas antes na presente invenção.

Quadro 3: Pirazóis

Exem.

Nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	A	P.F. (°C)
170	CH ₂ OCH ₃	butilo n.	CO ₂ H	H	ligação simples	129-134
171	butilo n.	CH ₂ OCH ₃	CO ₂ H	H	ligação simples	112-119
172	(CH ₂) ₂ CH=CH ₂	CH ₂ OCH ₃	CO ₂ H	H	ligação simples	100-106
173	propilo n.	CH ₂ OCH ₃	CO ₂ H	H	ligação simples	48- 53
174	CH ₂ OCH ₃	propilo n.	CO ₂ H	H	ligação simples	100-104
175	propilo n.	CO ₂ H	CO ₂ H	H	ligação simples	218-222 (dec.)
176	propilo n.	CH ₂ OH	CO ₂ H	H	ligação simples	119-125
177	CH ₂ OH	propilo n.	CO ₂ H	H	ligação simples	51- 58
178	propilo n.	CHO	CO ₂ H	H	ligação simples	(amorfo)
179	CHO	propilo n.	CO ₂ H	H	ligação simples	149-153

Quadro 3: Pirazóis

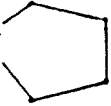
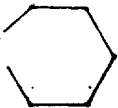
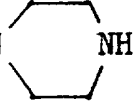
(Continuação)

Exem.	Nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	A	P.F. (°C)
	180	CH ₂ OCH ₃	Et	CO ₂ H	H	ligação simples	
	181	C ₅ H ₁₁ n.	CH ₂ OCH ₃	CO ₂ H	H	ligação simples	
	182	CH ₂ OCH ₃	C ₆ H ₁₃	CO ₂ H	H	ligação simples	
	183	CH=CHCH ₃	CH ₂ OCH ₃	CO ₂ H	H	ligação simples	
	184	CH ₂ OCH ₃	CH=CH(CH ₂) ₂ CH ₃	CO ₂ H	H	ligação simples	
	185	CH=CH(CH ₂) ₃ CH ₃	CH ₂ OCH ₃	CO ₂ H	H	ligação simples	
	186	CH ₂ OCH ₃	C≡CCH ₃	CO ₂ H	H	ligação simples	
	187	C≡CCH ₂ CH ₃	CH ₂ OCH ₃	CO ₂ H	H	ligação simples	
	188	CH ₂ OCH ₃	C≡C(CH ₂) ₂ CH ₃	CO ₂ H	H	ligação simples	
	189	C≡C(CH ₂) ₃ CH ₃	CH ₂ OCH ₃	CO ₂ H	H	ligação simples	
	190	(CH ₂) ₂ OCH ₃	propilo n.	CO ₂ H	H	ligação simples	
	191	propilo n.	(CH ₂) ₃ OCH ₃	CO ₂ H	H	ligação simples	
	192	(CH ₂) ₄ OCH ₃	propilo n.	CO ₂ H	H	ligação simples	
	193	propilo n.	(CH ₂) ₅ OCH ₃	CO ₂ H	H	ligação simples	
	194	(CH ₂) ₆ OCH ₃	propilo n.	CO ₂ H	H	ligação simples	
	195	propilo n.	CH ₂ OCH ₂ CH ₃	CO ₂ H	H	ligação simples	

Quadro 3: Pirazóis
(Continuação)

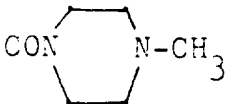
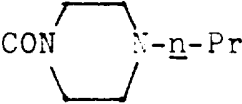
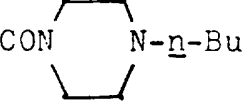
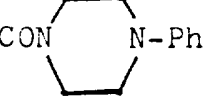
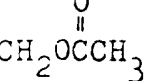
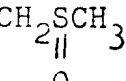
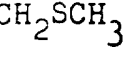
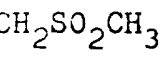
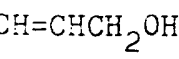
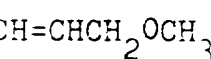
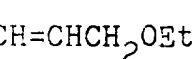
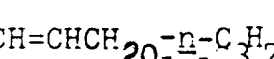
Exem.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	A	P.F. (°C)
196	CH ₂ O(CH ₂) ₂ CH ₃	propilo n.	CO ₂ H	H	ligação simples	
197	propilo n.	CH ₂ O(CH ₂) ₃ CH ₃	CO ₂ H	H	ligação simples	
198	propilo n.	CO ₂ CH ₃	CO ₂ H	H	ligação simples	
199	propilo n.	CO ₂ C ₂ H ₅	CO ₂ H	H	ligação simples	
200	propilo n.	CO ₂ -n-C ₃ H ₇	CO ₂ H	H	ligação simples	
201	propilo n.	CO ₂ -n-C ₄ H ₉	CO ₂ H	H	ligação simples	
202	propilo n.	CO ₂ -n-C ₅ H ₁₁	CO ₂ H	H	ligação simples	
203	propilo n.	CO ₂ -ε-C ₃ H ₅	CO ₂ H	H	ligação simples	
204	propilo n.	CO ₂ -ε-C ₄ H ₇	CO ₂ H	H	ligação simples	
205	propilo n.	CO ₂ -ε-C ₅ H ₉	CO ₂ H	H	ligação simples	
206	propilo n.	CO ₂ -ε-C ₆ H ₁₁	CO ₂ H	H	ligação simples	
207	propilo n.	CO ₂ Ph	CO ₄ H	H	ligação simples	
208	propilo n.	CO ₂ CH ₂ Ph	CO ₄ H	H	ligação simples	
209	propilo n.	CH ₂ COPh	CO ₂ H	H	ligação simples	
210	propilo n.	CH ₂ COCH ₂ Ph	CO ₂ H	H	ligação simples	
211	propilo n.	CH ₂ CO(CH ₂) ₂ Ph	CO ₂ H	H	ligação simples	

Quadro 3: Pirazóis
(Continuação)

Exem.						
Nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	A	P.F. (°C)
212	propilo n.	CH ₂ CO(CH ₂) ₃ Ph	CO ₂ H	H	ligação simples	
213	propilo n.	(CH ₂) ₄ COCH ₂ Ph	CO ₂ H	H	ligação simples	
214	propilo n.	(CH ₂) ₅ COCH ₂ Ph	CO ₂ H	H	ligação simples	
215	propilo n.	(CH ₂) ₆ COCH ₂ Ph	CO ₂ H	H	ligação simples	
216	propilo n.	CONH ₂	CO ₂ H	H	ligação simples	
217	propilo n.	CONHCH ₃	CO ₂ H	H	ligação simples	
218	propilo n.	CON(CH ₃) ₂	CO ₂ H	H	ligação simples	
219	propilo n.	CONH ^{et}	CO ₂ H	H	ligação simples	
220	propilo n.	CONH- <u>n</u> -Pr	CO ₂ H	H	ligação simples	
221	propilo n.	CONH- <u>n</u> -Bu	CO ₂ H	H	ligação simples	
222	propilo n.	CONHPh	CO ₂ H	H	ligação simples	
223	propilo	CONHCH ₂ Ph	CO ₂ H	H	ligação simples	
224	propilo n.	CON 	CO ₂ H	H	ligação simples	
225	propilo n.	CON 	CO ₂ H	H	ligação simples	
226	propilo n.	CON 	CO ₂ H	H	ligação simples	

Quadro 3: Pirazóis

(Continuação)

Exem.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	A	P.F. (°C)
227	propilo n.		CO ₂ H	H	ligação simples	
228	propilo n.		CO ₂ H	H	ligação simples	
229	propilo n.		CO ₂ H	H	ligação simples	
230	propilo n.		CO ₂ H	H	ligação simples	
231	propilo n.		CO ₂ H	H	ligação simples	
232	propilo n.		CN ₄ H	H	ligação simples	
233	propilo n.		CO ₂ H	H	ligação simples	
234	propilo n.		CO ₂ H	H	ligação simples	
235	propilo n.		CO ₂ H	H	ligação simples	
236	propilo n.		CO ₂ H	H	ligação simples	
237	propilo n.		CO ₂ H	H	ligação simples	
238	propilo n.		CO ₂ H	H	ligação simples	
239	propilo n.		CO ₂ H	H	ligação simples	

Quadro 3: Pirazóis
(Continuação)

Exem.						
Nº.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	A	P.F. (°C)
240	propilo n.	CH=CHCH ₂ O-n-C ₄ H ₉	CO ₂ H	H	ligação simples	
241	propilo n.	CH=CHCH ₂ OCH ₂ O	CO ₂ H	H	ligação simples	
242	propilo n.	CH=CHCH ₂ OCCH ₃ O	CO ₂ H	H	ligação simples	
243	propilo n.	CH=CHCH ₂ OCC ₂ H ₅ O	CO ₂ H	H	ligação simples	
244	propilo n.	CH=CHCH ₂ OC-n-C ₃ H ₇ O	CO ₂ H	H	ligação simples	
245	propilo n.	CH=CHCH ₂ OC-n-C ₄ H ₉ O	CO ₂ H	H	ligação simples	
246	propilo n.	CH=CHCCH ₃ O	CO ₂ H	H	ligação simples	
247	propilo n.	CH ₂ NHCO ₂ CH ₃	CO ₂ H	H	ligação simples	
248	propilo n.	CH ₂ NHCO ₂ Et	CO ₂ H	H	ligação simples	
249	propilo n.	CH ₂ NHCO ₂ -n-C ₃ H ₇	CO ₂ H	H	ligação simples	
250	propilo n.	CH ₂ NHCO ₂ -n-C ₄ H ₉	CO ₂ H	H	ligação simples	
251	propilo n.	CH ₂ NHCO ₂ -n-C ₅ H ₁₁	CO ₂ H	H	ligação simples	
252	propilo n.	CH ₂ NHCO ₂ -n-C ₆ H ₁₃	CO ₂ H	H	ligação simples	
253	propilo n.	CH ₂ NHCO ₂ CH ₂ Ph	CO ₂ H	H	ligação simples	
254	propilo n.	CH ₂ NHCO ₂ CF ₃	CO ₂ H	H	ligação simples	

Quadro 3: Pirazóis

(Continuação)

Exem.	Nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	A	P.F. (°C)
	255	propilo n.	CH ₂ NHSO ₂ CH ₃	CO ₂ H	H	ligação simples	
	256	propilo n.	CH ₂ NHSO ₂ C ₂ F ₅	CO ₂ H	H	ligação simples	
	257	propilo n.	CH ₂ NHSO ₂ -n-C ₃ F ₇	CO ₂ H	H	ligação simples	
	258	propilo n.	CH ₂ NHSO ₂ -n-C ₄ F ₉	CO ₂ H	H	ligação simples	
	259	propilo n.	CH ₂ NHSO ₂ -n-C ₅ F ₁₁	CO ₂ H	H	ligação simples	
	260	propilo n.	CH ₂ NHSO ₂ -n-C ₆ F ₁₃	CO ₂ H	H	ligação simples	
	261	propilo n.	CH ₂ NHSO ₂ CH ₂ Ph	CO ₂ H	H	ligação simples	
	262	propilo n.	CH ₂ F	CO ₂ H	H	ligação simples	
	263	propilo n.	CH ₂ CN ₄ H	CO ₂ H	H	ligação simples	
	264	propilo n.	CH ₂ NHCO ₂ Ph	CO ₂ H	H	ligação simples	
	265	propilo n.	CH ₂ NHCO ₂ (CH ₂) ₂ Ph	CO ₂ H	H	ligação simples	
	266	propilo n.	CH ₂ NHCO ₂ (CH ₂) ₃ Ph	CO ₂ H	H	ligação simples	
	267	propilo n.	CH ₂ OCH ₃	CO ₂ H	NO ₂	NHCO	
	268	propilo n.	CH ₂ OCH ₃	CO ₂ H	OCH ₃	NHCO	
	269	propilo n.	CH ₂ OCH ₃	CO ₂ H	CH ₃	NHCO	
	270	propilo n.	CH ₂ OCH ₃	CO ₂ H	F	NHCO	
	271	propilo n.	CH ₂ OCH ₃	CO ₂ H	Cl	NHCO	

Quadro 3: Pirazóis
(Continuação)

Exem.						
Nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	A	P. F. (°C)
272	propilo n.	CH ₂ OCH ₃	CO ₂ H	Br	NHCO	
273	propilo n.	CH ₂ OCH ₃	NHCO ₂ CF ₃	I	NHCO	
274	propilo n.	CH ₂ OH	CO ₂ H	H	CO	
275	propilo n.	CH ₂ OH	CO ₂ H	H	O	
276	propilo n.	CO ₂ H	CO ₂ H	H	OCH ₂	

Exemplo 277

Parte A : 5-formil-1- $\angle$ 2'(1-trifenilmetiltetrazol-5-il)-
-bifenil-4-il-metil $\nearrow$ -pirol-2-carboxilato de etilo

Este composto foi preparado de acordo com a técnica descrita no ex. 172 - parte C.

A partir de 10,0 g (57,8 mmoles) de 5-formilpirol-2-carboxilato de etilo e de 37,0 g (65,8 mmoles) de 4'-bromometil-2-(1-trifenilmetil-tetrazol-5-il)-bifenil foram obtidos 18,4 g (rendimento: 48 %) do composto em título sob a forma de um sólido cor-de-rosa luminoso. P. F. 64-72°C, (com decomposição).

R.M.N. (200 MHz; CDCl₃, TMS) δ : 9,6 (s, 1H), 7,9-6,8 (m, 25H), 6,05 (s, 2H), 4,2 (q, J=7Hz, 2H), 1,25 (t, J=7Hz, 3H).

Parte B : 5-(1-hidroxipropil)-1- $\angle$ 2'-(1-trifenilmetil-
tetrazol-5-il)-bifenil-4-il-metil $\angle$ -pirrol-2-
-carboxilato de etilo

Numa solução de 2,0 g (3,1 mmoles) de 5-formil-1- $\angle$ 2'-(1-trifenilmetiltetrazol-5-il)-bifenil-4-il-metil)-pirrol-2-carboxilato de etilo em 100 ml de éter anidro arrefecido até à temperatura de -78°C adicionou-se , gota a gota com o auxílio de uma seringa e durante mais de dez minutos, uma solução de 1,3 ml (4,0 mmoles) de uma solução 3,0M em éter etílico de brometo de magnésio. A mistura foi agitada durante 2 horas enquanto foi aquecendo até à temperatura ambiente. Interrompeu-se a reacção com 20 ml de uma solução aquosa a 20 % de cloreto de amónio e lavou-se a fase orgânica com 50 ml de uma solução aquosa saturada de carbonato de hidrogénio e sódio, 50 ml de uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secou-se sobre sulfato de magnésio depois do que se filtrou e concentrou obtendo-se 2,0 g (rendimento 95 %) de um sólido branco que poderia ser cromatografado sobre gel de sílica mas que, de um modo geral, se utilizou tal e qual, sem purificação posterior.

R.M.N. (200 MHz; CDCl_3 , TMS) δ : 7,87-6,72 (m, 24H), 6,22 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 5,72 (ABq, $J=12\text{Hz}$, $J=16\text{Hz}$, 2H), 4,42-4,28 (m=1H), 4,16 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 1,81-1,74 (m, 2H), 1,26 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 0,32 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H).

...

Parte C : 5-(1-propenil)-1- $\angle$ 2'-(1-trifenilmetiltetrazol-5-il)-bifenil-4-il-metil γ -pirrol-2-carboxilato de (cis e trans)-etilo

A uma solução de 2,0 g (3,0 mmoles) de 5-(1-hidroxi-propil)-1- $\angle$ 2'-(1-trifenilmetiltetrazol-5-il)-bifenil-4-il-metil γ -pirrol-2-carboxilato de etilo em 100 ml de cloreto de metileno à temperatura de 0°C adicionaram-se 2,0 ml (12,0 mmoles) de 1,3-diazabicyclo $\angle$ 5.4.0 γ undec-7-eno (DBU) e depois 0,7 ml (9,0 mmoles) de cloreto de metano-sulfonilo. A mistura foi agitada durante toda a noite à temperatura ambiente depois do que se adicionaram mais 2,0 ml de DBU e 0,7 ml de cloreto de metano-sulfonilo, mantendo-se a agitação durante mais 24 horas. Ver-teu-se a mistura para uma ampola de decantação e lavou-se com 3×50 ml de água e 50 ml de uma solução aquosa saturada de carbonato de hidrogénio e sódio sendo em seguida seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada. O resíduo bruto foi purificado por meio de uma cromatografia rápida sobre 150 g de gel de sílica utilizando como agente de eluição uma mistura de acetato de etilo entre 10 % e 30 % e hexano obtendo-se os compostos em título sob a forma de uma mistura de isómeros cis/trans (cerca de 1:4).

R.M.N. (200 MHz; CDCl_3 , TMS; isómero trans) δ : 7,88-6,75 (m, 24H), 6,33 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 6,19-6,13 (m, 2H), 5,56 (s, 2H), 4,14 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 1,68 (d, $J=5\text{Hz}$, 3H), 1,24 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H).

O isómero cis detectou-se devido a um metileno benzílico fraco (singleto) a 5,66 δ bem como um metil alílico, com-

paravelmente fraco (doblete, $\delta = 5\text{Hz}$) a $1,85\delta$.

Esta mistura cis-trans, poderia utilizar-se na fase seguinte ou separar-se mais tarde, depois das subseqüentes transformações que conduzem aos análogos de propenil.

Parte D : 5-propil-1- $\angle$ 2'-(1-trifenilmetil-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il-metil-pirrol-2-carboxilato de etilo

Num recipiente de Paar colocou-se uma solução 350 mg (0,53 mmole) de 5-(1-propenil)-1- $\angle$ 2'-(1-trifenilmetiltetrazol-5-il-metil γ -pirrol-2-carboxilato de (cis - e trans-) etilo em 35 ml de benzeno contendo 35 mg de paládio a 5 % sobre carvão e agitou-se durante 4 horas à temperatura ambiente sob uma pressão de 40 psi Hz. A mistura foi filtrada por sucção através de celite e foi concentrada para se obterem 350 mg de um sólido branco.

R.M.N. (200 MHz; CDCl_3 , TMS) δ : 7,38-6,68 (m, 24H), 6,01 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,14 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 2,33 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 2H), 1,57-1,50 (m, 2H), 1,25 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 0,83 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 3H).

Parte E : 5-propil-n.1- $\angle$ 2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il-metil γ -pirrol-2-carboxilato de etilo

Este composto foi preparado de acordo com a técnica descrita no ex. 3 - parte C.

A partir de 400 mg (0,6 mmole) de 5-propil-n.1- $\angle$ 2'-(1-trifenil-metiltetrazol-5-il)-bifenil-4-il-metil γ -pirrol-2-carboxilato de etilo foram obtidos 126 mg (rendimento: 50%)

do composto em título sob a forma de um sólido branco e amorfo.

R.M.N. (200 MHz; CDCl_3 , TMS) δ : 7,87-6,83 (m, 9H), .
6,05 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,20 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H),
2,48 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 2H), 1,68-1,57 (m, 2H), 1,31 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H),
0,95 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H).

Exemplo 273

Parte A : 5-formil-1- $\angle$ 2'-t-butoxicarbonilbifenil-4-il)-
-metil γ -pirrol-2-carboxilato de etilo

Este composto foi preparado de acordo com a técnica descrita no ex. 172 - parte C.

A partir de 4,0 g (23,9 mmoles) de 5-formilpirrol-2-carboxilato de etilo e de 10,0 g (23,7 mmoles) de 4'-bromometilbifenil-2-carboxilato de butil-ter., foram obtidos 8,2 g (rendimento 71 %) do composto em título sob a forma de um óleo amarelo pálido seguindo-se uma cromatografia rápida sobre gel de sílica utilizando como agente de eluição uma mistura de acetato de etilo a 10 %/hexano.

R.M.N. (200 MHz; CDCl_3 , TMS) δ : 9,75 (s, 1H),
7,78-6,96 (m, 10H), 6,19 (s, 2H), 4,30 (q, $J=7,5\text{Hz}$, 2H),
1,35 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 3H), 1,15 (s, 9H).

Parte B : 5-(1-hidroxipropil)-1- $\angle$ (2' -ter.-butoxicarbonil-
bifenil-4-il)-metil γ -pirrol-2-carboxilato de etilo

Este composto foi preparado de acordo com os processos descritos no ex. 277 - parte B.

A partir de 7,2 g (16,6 μ moles) de 5-formil-1- $\angle$ (2'-ter.-butoxicarbonil-bifenil-4-il)-metil $\overline{J}$ -pirrol-2-carboxilato de etilo foram obtidos 6,4 g (rendimento 83 %) do composto em título seguindo-se uma cromatografia rápida sobre gel de sílica utilizando como agente de eluição uma mistura de acetato de etilo a 10 % e hexano.

R.M.N. (200 MHz; CDCl_3 , TMS) δ : 7,77-6,90 (m, 9H), 6,24 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 5,85 (ABq, $J=17\text{Hz}$, $J=23\text{Hz}$, 2H), 4,51 (m, 1H), 4,20 (q, $J=7,5\text{Hz}$, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,27 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 3H), 1,21 (s, 9H), 0,95 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 3H).

Parte C : 5-(1-propenil)-1- $\angle$ (2'-ter.-butoxicarbonilbifenil-4-il)-metil $\overline{J}$ -pirrol-2-carboxilato de (cis- e trans-)etilo.

Esta mistura cis/trans (Apenas cerca de 10 % do isómero cis foi observado neste caso) foi preparada de acordo com o descrito no ex. 277 - parte C.

A partir de 5,7 g (12,3 μ moles) de 5-(1-hidroxipropil)-1- $\angle$ (2'-ter.-butoxicarbonilbifenil-4-il)-metil $\overline{J}$ -pirrol-2-carboxilato de etilo foi obtido o composto em título sob a forma de um óleo viscoso e amarelo seguindo-se uma cromatografia rápida sobre gel de sílica.

R.M.N. (200 MHz; CDCl_3 , TMS, isómero trans) δ : 7,77-6,99 (m, 10H), 6,35-6,25 (m, 2H), 5,72 (s, 2H), 4,22 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 1,83 (d, $J=5\text{Hz}$, 3H), 1,26 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1,18 (s, 9H).

...

Parte D : 5-propil-n.1- $\angle$ (2'-ter.-butoxicarbonilbifenil-4-il)-metil $\angle$ -pirrol-2-carboxilato de etilo.

Este composto foi preparado de acordo com o processo descrito no exemplo 277 - parte D.

A partir de 1,2 g (2,7 mmoles) de 5-(1-propenil)-1- $\angle$ (2'-ter.-butoxicarbonilbifenil-4-il)-metil $\angle$ -pirrol-2-carboxilato de (cis- e trans-) etilo, foi obtido 0,9 g rendimento 75 %) do composto em título sob a forma de um óleo viscoso que se submeteu a uma cromatografia rápida sobre gele de sílica utilizando como agente de eluição uma mistura de acetato de etilo a 10 % e hexano.

R.M.N. (200 MHz; CDCl₃; TMS) δ : 7,78-6,90 (m, 9H), 6,05 (d, J=4Hz, 1H), 5,68 (s, 2H), 4,20 (q, J=7Hz, 2H), 2,51 (t, J=7,5Hz, 2H), 1,72-1,57 (m, 2H), 1,29 (t, J=7Hz, 3H), 1,20 (s, 9H), 0,96 (t, J=7Hz, 3H),

Parte E : 5-propil-n.1- $\angle$ (2'-carboxibifenil-4-il)-metil $\angle$ -pirrol-2-carboxilato de etilo.

Agitaram-se 600 mg (1,34 mmole) de 5-propil-n.1- $\angle$ (2'-ter.-butoxicarbonilbifenil-4-il)-metil $\angle$ -pirrol-2-carboxilato de etilo com 6 ml de ácido fórmico à temperatura ambiente e durante 4 horas, (que se dissolveu lentamente transformando-se numa solução amarela e homogênea). A mistura foi diluída em cerca de 50 ml com água obtendo-se um precipitado branco o qual se filtrou e foi subsequentemente purificado por uma cromatografia rápida sobre gel de sílica utilizando como agente de eluição

ção uma mistura de acetato de etilo e 10 % de hexano fornecendo 419 mg (rendimento 80 %) do composto; P. F. 111°-115°C.

R.M.N. (200 MHz; CDCl_3 ; TMS) δ : 7,92-6,91 (m, 9H), 6,02 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,19 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 2,49 (t $J=7,5\text{Hz}$, 2H), 1,67-1,55 (m, 2H), 1,26 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 0,92 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H).

Exemplo 279

Parte A : 5-propil-n.1- $\angle$ (2'-carboxibifenil-4-il)-metil $\angle$ -pirrol-2-carboxilato de etilo

Este composto foi preparado de acordo com a técnica descrita no ex. 1 -parte C.

A partir de 235 mg (0,6 mmole) de 5-propil-n.-1- $\angle$ (2'-carboxibifenil-4-il)-metil $\angle$ -pirrol-2-carboxilato de etilo foram obtidos 188 mg (rendimento 86 %), do composto em título sob a forma de um sólido branco; P. F. 135°-137°C, (com decomposição).

R.M.N. (200 MHz; CDCl_3 , CD_3OD , TMS) δ : 7,86-6,88 (m, 9H), 6,05 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 5,62 (s, 2H), 2,50 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 1,70-1,58 (m, 2H), 0,95 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H).

Exemplo 280

Parte A : 5-propil-n.-pirrol -2-carboxaldeído

A uma solução anidra de 12,0 g (125; 49,1 mmole) do dímero 6-dimetilamino-1-azafulveno em 500 ml de THF à tempera

tura de -15°C , adicionaram-se, gota a gota, 87 ml (147 μmoles) de uma solução 1,7M de 5-butilíco em pentano durante 5 minutos. Aqueceu-se lentamente a solução amarela turva até à temperatura de 0°C durante 10 minutos e agitou-se a essa temperatura durante mais 20 minutos. Tratou-se a solução violeta escuro resultante com 19,2 ml (196 μmoles) de 1-iodopropano e aqueceu-se até à temperatura ambiente durante mais 2 horas. A mistura foi tratada com 20 ml de água e com 20 ml de solução aquosa saturada de carbonato de hidrogénio e sódio e aqueceu-se sob refluxo durante 15 horas. A mistura foi extraída com cloreto de metileno e lavou-se a fase orgânica com uma solução aquosa saturada de carbonato de hidrogénio e sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e concentrou-se até à obtenção de 15,2 g de um resíduo líquido escuro por evaporação rotativa. Uma cromatografia rápida sobre 500 mg de gel de sílica, utilizando como agente de eluição uma mistura de acetato de etilo/hexano (5:95) forneceu 7,35 g (rendimento 60 %) do composto em título sob a forma de um líquido castanho claro.

R.M.N. (200 MHz; CDCl_3 , TMS) δ : 10,6-10,4 (br, 1H), 9,35 (s, 1H), 6,90 (t, $J=1\text{-}2\text{Hz}$, 1H), 6,05 (t, $J=1\text{-}2\text{Hz}$, 1H), 2,6 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 1,75-1,55 (m, 2H), 1,0-0,8 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H).

Parte B : 5-propil-n.1- $\angle$ (2'-ter.-butoxicarbonilbifenil-
-4-il)-metil γ -pirrol-2-carboxilato de etilo

A uma solução de 2,5 g (13,9 μmoles) de 5-propil-n.-pirrol-2-carboxaldeído e 7,2 g (20,7 μmoles) de 4'-bromometilbifenil-2-carboxilato de butilo-ter. em 75 ml de cloreto de metileno foram adicionados 15 ml de hidróxido de sódio 2,5 N e 1,5 g

(3,7 mmoles) de Aliqua 336. A mistura foi vigorosamente agitada à temperatura ambiente durante toda a noite (cerca de 18 horas), filtrou-se e concentrou-se fornecendo 10,1 g de um resíduo oleoso escuro. Uma cromatografia rápida sobre 300 g de gel de sílica utilizando como agente de eluição uma mistura de acetato de etilo/hexano (1/9) forneceu 5,84 g (rendimento 79 %) de um óleo viscoso amarelo pálido.

R.M.N. (200 MHz; CDCl_3 , TMS) δ : 9,46 (s, 1H), 7,73-6,96 (m, 9H), 6,15 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H), 5,69 (s, 2H), 2,53 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 2H), 1,72-1,61 (m, 2H), 1,20 (s, 9H), 0,97 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H).

Parte C : 5-propil-n-1- $\angle$ (2'-carboxibifenil-4-il)-metil $\angle$ -
-pirrol-2-carboxaldeído

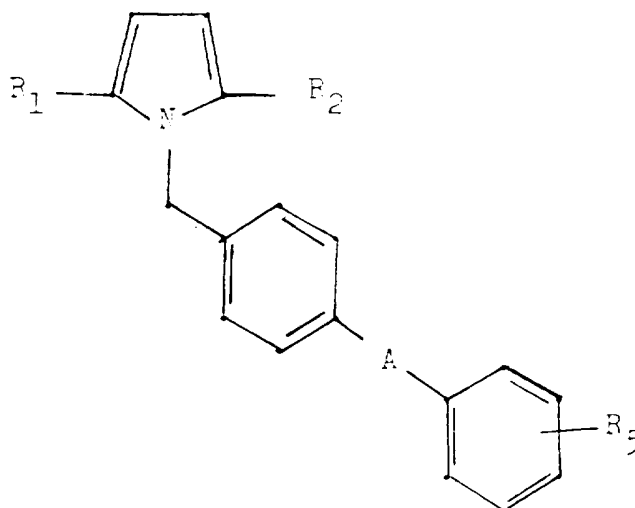
Este composto foi preparado de acordo com o processo descrito no ex. 278 - parte E. Neste caso a diluição da mistura reaccional com água forneceu um precipitado oleoso; este extraíu-se depois com acetato de etilo e secou-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se após o que se purificou por meio de uma cromatografia rápida.

A partir de 1,0 g (2,55 mmoles) de 5-propil-n-1- $\angle$ (2'-ter.-butoxicarbonilbifenil-4-il)-metil $\angle$ -pirrol-2-carboxaldeído e de 10 ml de ácido fórmico foi obtido 0,64 g (rendimento 72 %) do composto em título sob a forma de um sólido esbranquiçado; P. F. 117-120°C.

R.M.N. (200 MHz; CDCl_3 , TMS) δ : 9,44 (s, 1H), 7,93-6,95 (m, 9H), 6,13 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 5,63 (s, 2H), 5,3-5,0

(br, 1H, lavagens em D₂O), 2,51 (t, J=7,5Hz, 2H), 1,67-1,55 (m, 2H), 0,92 (t, J=7Hz, 3H),

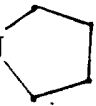
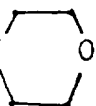
O quadro 4 apresenta exemplos de compostos pirrólicos de acordo com a presente invenção que se prepararam, ou se podem preparar, utilizando as técnicas descritas nos exemplos de 277 a 280 ou por meio de técnicas citadas antes.

Quadro 4 : Pirróis

Exem.

Nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	A	P.F. (°C)
277	propilo n.	CO ₂ Et	CN ₄ H	H	ligação simples	(amorfo)
278	propilo n.	CO ₂ Et	CO ₂ H	H	ligação simples	111-115
279	propilo n.	CO ₂ H	CO ₂ H	H	ligação simples	135-137
280	propilo n.	CHO	CO ₂ H	H	ligação simples	117-120
281	butilo n.	CHO	CN ₄ H	H	ligação simples	
282	etilo	CO ₂ CH ₃	CO ₂ H	H	ligação simples	
283	n-C ₅ H ₁₁	CO ₂ -n-C ₃ H ₇	CO ₂ H	H	ligação simples	
284	n-C ₆ H ₁₃	CO ₂ -n-C ₄ H ₉	CO ₂ H	H	ligação simples	
285	propilo n.	CO ₂ -n-C ₅ H ₁₁	CO ₂ H	H	ligação simples	
286	propilo n.	CO ₂ -c-C ₃ H ₅	CO ₂ H	H	ligação simples	
287	propilo n.	CO ₂ -c-C ₄ H ₇	CO ₂ H	H	ligação simples	

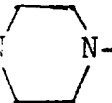
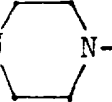
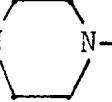
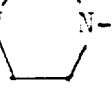
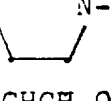
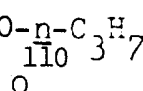
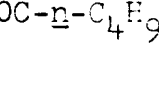
Quadro 4: Pirróis
(Continuação)

Exem.	Nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	A	P.F. (°C)
	288	propilo n.	CO ₂ -ε-C ₅ H ₉	CO ₂ H	H	ligação simples	
	289	propilo n.	CO ₂ -ε-C ₆ C ₁₁	CO ₂ H	H	ligação simples	
	290	propilo n.	CO ₂ Ph	CO ₂ H	H	ligação simples	
	291	propilo n.	CO ₂ CH ₂ Ph	CO ₂ H	H	ligação simples	
	292	propilo n.	CONH ₂	CO ₂ H	H	ligação simples	
	293	propilo n.	CONHCH ₃	CO ₂ H	H	ligação simples	
	294	propilo n.	CON(CH ₃) ₂	CO ₂ H	H	ligação simples	
	295	propilo n.	CONHet	CO ₂ H	H	ligação simples	
	296	propilo n.	CONH- <u>n</u> -Pr	CO ₂ H	H	ligação simples	
	297	propilo n.	CONH- <u>n</u> -Bu	CO ₂ H	H	ligação simples	
	298	propilo n.	CONHPh	CO ₂ H	H	ligação simples	
	299	propilo n.	CONHCH ₂ Ph	CO ₂ H	H	ligação simples	
	300	propilo n.	CON 	CO ₂ H	H	ligação simples	
	301	propilo n.	CON 	CO ₂ H	H	ligação simples	
	302	propilo n.	CON 	CO ₂ H	H	ligação simples	

quadro 4: Pirróis

(Continuação)

Exem.

Nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	A	P.F. (°C)
303	propilo n.	CON  NH	CO ₂ H	H	ligação simples	
304	propilo	CON  N-CH ₃	CO ₂ H	H	ligação simples	
305		CON  N-Et	CO ₂ H	H	ligação simples	
306	propilo	CON  N-n-Pr	CO ₂ H	H	ligação simples	
307	propilo	CON  N-n-Bu	CO ₂ H	H	ligação simples	
308	propilo n.	CON  N-Ph	CO ₂ H	H	ligação simples	
309	propilo n.	CH=CHCH ₂ OH	CO ₂ H	H	ligação simples	
310	propilo n.	CH=CHCH ₂ OCH ₃	CO ₂ H	H	ligação simples	
311	propilo n.	CH=CHCH ₂ OC ₂ H ₅	CO ₂ H	H	ligação simples	
312	propilo n.	CH=CHCH ₂ O-  -C ₃ H ₇	CO ₂ H	H	ligação simples	
313	propilo n.	CH=CHCH ₂ OC-  -C ₄ H ₉	CO ₂ H	H	ligação simples	
314	propilo n.	CH=CHCOH ₃	CO ₂ H	H	ligação simples	
315	CH=CHCH ₃ .	CH ₂ COPh	CO ₂ H	H	ligação simples	

Quadro 4: Pirróis

(Continuação)

Exem.	Nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	A	P.F. (°C)
	316	CH=CHCH ₃	CH ₂ COCH ₂ Ph	CO ₂ H	H	ligação simples	
	317	CH=CHCH ₃	CH ₂ CO(CH ₂) ₂ Ph	CO ₂ H	H	ligação simples	
	318	CH=CHCH ₃	CH ₂ CO(CH ₂) ₃ Ph	CO ₂ H	H	ligação simples	
	319	CH=CHCH ₃	(CH ₂) ₄ COCH ₂ Ph	CO ₂ H	H	ligação simples	
	320	CH=CHCH ₃	(CH ₂) ₅ COCH ₂ Ph	CO ₂ H	H	ligação simples	
	321	CH=CHCH ₃	(CH ₂) ₆ COCH ₂ Ph	CO ₂ H	H	ligação simples	
	322	CH=CHCH ₂ CH ₃	CH ₂ OCCH ₃ O	CN ₄ H	H	ligação	
	323	CH=CHCH ₂ CH ₃	CH ₂ SCH ₃ O	CO ₂ H	H	ligação simples	
	324	CH=CHCH ₂ CH ₃	CH ₂ SCH ₃ O	CO ₂ H	H	ligação simples	
	325	CH=CHCH ₂ CH ₃	CH ₂ SCH ₃ O				
	326	CH=CHCH ₂ CH ₃	CH ₂ NHCO ₂ CH ₃	CO ₂ H	H	ligação simples	
	327	CH=CHCH ₂ CH ₃	CH ₂ NHCO ₂ Et	CO ₂ H	H	ligação simples	
	328	CH=CHCH ₂ CH ₃	CH ₂ NHCO ₂ -n-C ₃ H ₇	CO ₂ H	H	ligação simples	
	329	CH=CHCH ₂ CH ₃	CH ₂ NHCO ₂ -n-C ₄ H ₉	CO ₂ H	H	ligação simples	
	330	CH=CHCH ₂ CH ₃	CH ₂ NHCO ₂ -n-C ₅ H ₁₁	CO ₂ H	H	ligação simples	
	331	CH=CHCH ₂ CH ₃	CH ₂ NHCO ₂ -n-C ₆ H ₁₁	CO ₂ H	H	ligação simples	

Quadro 4: Pirróis
(Continuação)

Exem. Nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	A	P.F. (°C)
332	CH=CHCH ₂ CH ₃	CH ₂ NHCO ₂ CH ₂ Ph	CO ₂ H	H	ligação simples	
333	CH=CHCH ₂ CH ₃	CH ₂ NHCO ₂ CF ₃	CO ₂ H	H	ligação simples	
334	CH=CHCH ₂ CH ₃	CH ₂ NHSO ₂ CH ₃	CO ₂ H	H	ligação simples	
335	CH=CHCH ₂ CH ₃	CH ₂ NHSO ₂ CF ₃	CO ₂ H	H	ligação simples	
336	CH=CHCH ₂ CH ₃	CH ₂ NHSO ₂ C ₂ F ₅	CO ₂ H	H	ligação simples	
337	CH=CHCH ₂ CH ₃	CH ₂ NHSO ₂ -n-C ₃ F ₇	CO ₂ H	H	ligação simples	
338	CH=CHCH ₂ CH ₃	CH ₂ NHSO ₂ -n-C ₄ F ₉	CO ₂ H	H	ligação simples	
339	CH=CHCH ₂ CH ₃	CH ₂ NHSO ₂ -n-C ₆ F ₁₁	CO ₂ H	H	ligação simples	
340	CH=CHCH ₂ CH ₃	CH ₂ NHSO ₂ -n-C ₆ F ₁₃	CO ₂ H	H	ligação simples	
341	CH=CHCH ₂ CH ₃	CH ₂ NHSO ₂ CH ₂ Ph	CO ₂ H	H	ligação simples	
342	CH=CHCH ₂ CH ₃	CH ₂ F	CO ₂ H	H	ligação simples	
343	CH=CHCH ₂ CH ₃	CH ₂ CN ₄ H	CO ₂ H	H	ligação simples	
344	CH=CHCH ₂ CH ₃	CH ₂ NHCO ₂ Ph	CO ₂ H	H	ligação simples	
345	CH=CHCH ₂ CH ₃	CH ₂ NHCO ₂ (CH ₂) ₂ Ph	CO ₂ H	H	ligação simples	
346	CH=CHCH ₂ CH ₃	CH ₂ NHCO ₂ (CH ₂) ₃ Ph	CO ₂ H	H	ligação simples	
347	CH=CH(CH ₂) ₂ CH ₃	H	CO ₂ H	H	CO	
348	CH=CH(CH ₂) ₃ CH ₃	H	CO ₂ H	H	CO	

Quadro 4: Pirróis

(Continuação)

Exem.						
Nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	A	P.F. (°C)
349	$C\equiv CCH_3$	CH_2OH	CO_2H	H	CO	
350	$C\equiv OCH_2CH_3$	CH_2OH	CO_2H	H	CO	
351	$C\equiv C(CH_2)_2CH_3$	CH_2OH	CO_2H	H	CO	
352	$C\equiv C(CH_2)_3CH_3$	CH_2OH	CO_2H	H	CO	
353	propilo n.	CO_2H	CO_2H	NO_2	NHCO	
354	propilo n.	CO_2H	CO_2H	OCH_3	NHCO	
355	propilo n.	CO_2H	CO_2H	CH_3	NHCO	
356	propilo n.	CO_2H	CO_2H	F	NHCO	
357	propilo n.	CO_2H	CO_2H	Cl	NHCO	
358	propilo n.	CO_2H	CO_2H	Br	NHCO	
359	propilo n.	CO_2H	$NHSO_2CF_3$	I	NHCO	
360	propilo n.	CO_2H	CO_2H	H	OCH_2	
361	$CH=CHCH_3$	CH_2OCH_3	CO_2H	H	O	
362	$CH=CHCH_3$	$(CH_2)_2OCH_3$	CO_2H	H	ligação simples	
363	$CH=CHCH_3$	$(CH_2)_3OCH_3$	CO_2H	H	ligação simples	
364	$CH=CHCH_3$	$(CH_2)_4OCH_3$	CO_2H	H	ligação simples	
365	$CH=CHCH_3$	$(CH_2)_5OCH_3$	CO_2H	H	ligação simples	
366	$CH=CHCH_3$	$(CH_2)_6OCH_3$	CO_2H	H	ligação simples	
367	$CH=CHCH_3$	$CH_2OCH_2CH_3$	CO_2H	H	ligação simples	
368	$CH=CHCH_3$	$CH_2O(CH_2)_2CH_3$	CO_2H	H	ligação simples	

Quadro 4: Pirróis
(Continuação)

Exem. Nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	A	P.F. (°C)
369	CH=CHCH ₃	CH ₂ O(CH ₂) ₃ CH ₃	CO ₂ H	H	ligação simples	
370	butilo n.	CO ₂ Et	CN ₄ H	H	ligação simples	157-158
371	butilo n.	CO ₂ H	CO ₄ H	H	ligação simples	190-191 (dec.)
372	propilo n.	CHO	CN ₄ H	H	ligação simples.	68- 71

Os compostos apresentados nos exemplos de 370 a 372 foram preparados como se segue:

Exemplo 370

Parte A : 5-(1-hidroxibutil)-1- γ 2'-(1-trifenilmetil-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)-metil γ -pirrol-2-carboxilato de etilo

Este composto foi preparado de acordo com a técnica descrita no exemplo 277 - parte E.

A partir de 5,0 g (7,77 μ moles) de 5-formil- γ 2'-(1-trifenilmetiltetrazol-5-il)-bifenil-4-il-metil γ -pirrol-2-carboxilato de etilo e de 5,3 ml (11,6 μ moles) de uma solução 2,0% em éter de clorato de propil-n-magnésio obtiveram-se 5,5 g do composto em título sob a forma de um óleo viscoso amarelo que se utilizou na fase seguinte tal e qual.

R.M.N. (200 MHz; CDCl_3 , TMS) δ : 7,77-6,90 (m, 9H), 6,24 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 5,85 (q, $J=17\text{Hz}$ e 23Hz , 2H), 4,51 (m, 1H), 4,20 (q, $J=7,5\text{Hz}$, 2H), 1,85 (m, 4H), 1,27 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 3H), 1,21 (s, 9H), 0,95 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 3H).

Parte B : 5-(1-butenil)-1- $\angle$ 2'-(1-trifenilmetiltetrazol-5-il)-
-bifenil-4-il-metil γ -pirrol-2-carboxilato de (cis-
e trans)-etilo

Este composto foi preparado de acordo com a técnica descrita no ex. 277 - parte C.

A partir de 8,9 g (12,9 mmoles) de 5-(1-hidroxibutil)-1- $\angle$ 2'-(1-trifenilmetiltetrazol-5-il)-bifenil-4-il-metil γ -pirrol-2-carboxilato de etilo, 5,9 ml (77,6 mmoles) de cloreto de metanossulfonilo e 11,8 ml (77,6 mmoles) de DEU em 150 ml de THF foram obtidos 4,3 g (rendimento: 49 %) do composto em título sob a forma de um sólido branco que se submeteu a uma cromatografia rápida sobre 400 g de gel de sílica utilizando como agente de eluição uma mistura de acetato de etilo/hexano (1:4); P. F. 119-121°C.

R.M.N. (200 MHz; CDCl_3 , TMS) δ : 7,88-6,77 (m, 24H), 6,36-6,06 (m, 3H; 2H vinil + 1H pirrol), 5,57 (s, 2H), 4,14 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 2,10-1,97 (m, 2H), 1,25 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 0,94 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H).

Parte C : 5-butil-nl- $\angle$ 2'-(1-trifenilmetiltetrazol-5-il)-bi-
fenil-4-il-metil γ -pirrol-2-carboxilato de etilo

Este composto foi preparado de acordo com a técnica descrita no ex. 277 - parte D.

A partir de 4,0 g (5,97 mmoles) de 5-(1-butenil)-1-
-2'-(1-trifenilmetiltetrazol-5-il)-bifenil-4-il-metil 7-pir-
rol-2-carboxilato de (cis- e trans-)etilo e de 0,60 g de palé-
dio a 5 % sobre carvão em 200 ml de benzeno sob uma pressão de
40 psi de hidrogénio foram obtidos 3,66 g (rendimento 91 %) do
composto em título sob a forma de um sólido branco, após
filtração e concentração, que se utilizou subsequentemente sem
purificação posterior.

R.M.N. (200 MHz; CDCl_3 , TMS) δ : 7,88-6,68 (m, 24H),
6,01 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,15 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 2,36
(t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 1,55-1,47 (m, 2H), 1,32-1,18 (m e t, $J=7\text{Hz}$, 5H),
0,83 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H).

Parte D : 5-butil-n-1-2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il-
-metil 7-pirrol-2-carboxilato de etilo

Este composto foi preparado de acordo com o processo
descrito no ex. 3-- parte C.

Neste caso, uma vez que o material inicial não formou
facilmente com a água uma pasta, devido à sua natureza cerosa,
dissolveu-se primeiro em acetato de etilo.

A partir de 3,0 g (4,45 mmoles) de 5-butil-n-1-2'-
-1-trifenilmetiltetrazol-5-il)-bifenil-4-il-metil-pirrol-2-car-
boxilato de etilo numa mistura de acetato de etilo/TFA/água
(20 ml/10 ml/10 ml) foram obtidos 1,23 g (rendimento: 64 %) do
composto em título sob a forma de um sólido branco que se sub-
meteu a uma cromatografia rápida sobre 30 g de gel de sílica
utilizando como agente de eluição o acetato de etilo e se re-

cristalizou na mistura acetato de etilo/hexano. P.F. 157-158°C.

R.M.N. (200 MHz; CDCl₃, TMS) δ : 3,14-6,89(m, 9H), 6,05 (d, J=4Hz, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,15 (q, J=7Hz, 2H), 2,53 (t, J=7Hz, 2H), 1,64-1,53 (m, 2H), 1,42-1,22 (m e t, J=7Hz, 5H), 0,90 (t, J=7Hz, 3H).

Exemplo 371

Parte A : Ácido 5-butil-n-1- $\angle$ 2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-
-4-il-metil $\nearrow$ -pirrol-2-carboxílico

Este composto foi preparado de acordo com o processo descrito no ex. 1 - parte C.

A partir de 0,97 g (2,26 mmoles) de 5-butil-n-1- $\angle$ 2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il-metil $\nearrow$ -pirrol-2-carboxilato de etilo foi obtido 0,68 g (rendimento: 75 %) do composto em título sob a forma de um sólido esbranquiçado seguindo-se uma recristalização na mistura acetato de etilo/álcool etílico/hexano. P. F. 190⁰-191⁰C, (com decomposição).

R.M.N. (200 MHz; CDCl₃, TMS) δ : 7,86-6,82 (m, 9H), 6,05 (d, J=4Hz, 1H), 5,56 (s, 2H), 2,51 (t, J=7Hz, 2H), 1,62-1,54 (m, 2H), 1,41-1,26 (m, 2H), 0,89 (t, J=7Hz, 3H),

Exemplo 372

Parte A : 5-propil-n-1- $\angle$ 2'-(1-trifenilmetiltetrazol-5-il)-
-bifenil-4-il-metil $\nearrow$ -pirrol-2-carboxaldeído.

Este composto foi preparado de acordo com o processo descrito no ex. 280 - parte B.

A partir de 2,0 g (15,1 mmoles) de 5-propil-n-pirrol-2-carboxaldeído e 10,9 g (19,7 mmoles) de 4'-bromometil-2-(1-trifenil-metiltetrazol-5-il)-bifenil foram obtidos 5,2 g (rendimento 75 %) do composto em título sob a forma de um sólido amarelo que se submeteu a uma cromatografia rápida sobre 550 g de gel de sílica e utilizou-se como agente de eluição uma mistura de acetato de etilo/hexano (1:9).

R.M.N. (200 MHz; CDCl_3 , TMS) δ : 9,45 (s, 1H), 7,9-6,7 (m, 24H), 6,10 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 5,50 (s, 2H), 2,35 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 1,7-1,5 (m, 2H), 0,8 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H).

Parte B : 5-propil-n-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il-metil]-
-pirrol-2-carboxaldeído

A uma solução de 4,05 g (6,6 mmoles) de 5-propil-n-1-[2'-(1-trifenilmetiltetrazol-5-il)-bifenil-4-il-metil]-pirrol-2-carboxaldeído em 25 ml de THF foram adicionados 11 ml de ácido clorídrico 4N com agitação. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 5 horas. Removeu-se o THF por evaporação rotativa e ajustou-se o pH do resíduo para pH 5-6 com hidróxido de sódio 4N, utilizando-se cerca de 10 ml. O produto foi extraído com 2 x 50 ml de acetato de etilo, secou-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se. A cromatografia rápida de 1,97 g, resíduo sólido avermelhado sobre 30 g de gel de sílica e utilizando como agente de eluição uma mistura de acetato de etilo/hexano (1:1) forneceu 1,4 g do composto em título sob a forma de um sólido cor-de-rosa. P. F. 68-71°C.

R.M.N. (200 MHz; CDCl_3 , TMS) δ : 9,34 (s, 1H), 7,37-6,36 (m, 9H), 6,19 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 5,57 (s, 2H), 2,53 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 2H), 1,70-1,59 (m, 2H), 0,93 (t, $J=7,3\text{Hz}$, 3H).

Utilidade

A hormona Angiotensina II (A II) produz numerosas respostas biológicas, por ex. vasoconstrição, mediante o estímulo dos seus receptores que se encontram sobre as membranas celulares. Com o objectivo de identificar compostos tais como os antagonistas da A II que são capazes de inter-reagir com o receptor da A II, realizou-se um doseamento da ligação receptor-ligando para se obter uma triagem inicial - Este ensaio realizou-se de acordo com o método descrito por Glossmann et al., J. Biol. Chem., 242, 825, 1974, mas com algumas modificações. A mistura reaccional continha microsomas do cortex supra-renal de rato (fonte de receptores de AII). No tampão Tris e 2 nM de ^3H -AII eventualmente com um antagonista potencial de AII. Esta mistura foi incubada durante 1 hora à temperatura ambiente e interrompeu-se depois a reacção mediante filtração rápida e lavagem através de um filtro de micro-fibras de vidro. Uma contagem das cintilações permitiu determinar quantitativamente o retido no filtro de ^3H -AII ligada a receptores. A concentração inibitória (CI_{50}) de um antagonista potencial de AII que permite deslocar 50 % do total de ^3H -AII especificamente ligado considera-se como uma medida de afinidade do composto relativamente aos receptores de AII (ver o quadro 4).

A acção potencial anti-hipertensiva dos compostos de acordo com a presente invenção pode demonstrar-se administrando

os compostos a ratos tornados hipertensivos mediante a ligação da artéria supra-renal esquerda (Cagniano et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 203, 310, 1979). Esta técnica aumenta a pressão sanguínea como consequência de um aumento da produção de renina que eleva os níveis de AII. Estes compostos são administrados por via oral e/ou por via endovenosa através de uma cânula na veia jugular. A pressão arterial é medida continuamente, directamente através de uma cânula introduzida na carótida e é registada utilizando um transdutor de pressão e um polígrafo. Depois do tratamento comparam-se os níveis da pressão sanguínea com os níveis anteriores ao tratamento para se poder determinar a acção anti-hipertensora destes compostos. (Ver o quadro 5).

Formas de Dosagem

Os compostos de acordo com a presente invenção podem administrar-se para o tratamento da hipertensão utilizando meios que permitem o contacto do ingrediente activo com o local de acção do corpo do animal de sangue quente. Por ex. a administração pode realizar-se por via parentérica, isto é, por via sub-cutânea, intravenosa, intramuscular ou intra-peritoneal. Alternativa ou simultaneamente em alguns casos pode ser utilizada a via oral.

Estes compostos podem ser administrados por meios convencionais em associação com outros produtos farmacêuticos, quer como agentes terapêuticos individuais, quer como agentes terapêuticos associados.

Estes compostos podem administrar-se individualmente, mas de um modo geral são administrados em associação com um

- veículo farmacêutico escolhido de acordo com a via de administração e a prática farmacêutica convencional. Diuréticos tais como a furosemida e a hidroclorotiazida podem reforçar a ação anti-hipertensora dos compostos de acordo com a presente invenção, quando os compostos se administram mediante uma associação física ou quando o diurético se administra antes do composto de acordo com a presente invenção. Os compostos de acordo com a presente invenção, podem utilizar-se em associação com compostos anti-inflamatórios não esteróides tais como o ibuprofeno, o indometacina, o piroxicamo, o vaproxeno, o ketoprofeno, o tolmetin, o meclofenamato, o sulindac e a azapropazona para impedir a insuficiência renal que por vezes ocorre quando se administram esses compostos.

Na presente invenção um animal de sangue quente significa um membro do reino animal que possui um mecanismo homeostático incluindo por isso mamíferos e aves.

A dose a administrar dependerá da idade, do estado de saúde e do peso do receptor, da gravidade da doença, do tipo de tratamentos simultâneos quando este exista, frequência do tratamento e a natureza do efeito pretendido. De um modo geral uma dose diária de ingrediente activo varia entre 0,5 e 500 mg/kg peso corporal. Usualmente de 1 a 100 mg e, de preferência, de 2 a 8 mg/kg/dia, uma ou mais vezes ao dia é eficaz para se obterem os efeitos pretendidos.

O ingrediente activo pode ser administrado oralmente em formas sólidas tais como cápsulas, comprimidos e pós ou em formas de dosagem líquidas tais como elixires, xaropes e suspensões. Pode também ser administrado por via parentérica em

formas líquidas de dosagem estéreis.

As cápsulas de gelatina contêm o ingrediente activo e os veículos em pó tais como a lactose, o amido, os derivados de celulose, o estearato de magnésio, o ácido esteárico e outros similares. Ambos, os comprimidos e as cápsulas, podem ser preparados sob a forma de produtos de libertação controlada para que seja fornecido de um modo contínuo o medicamento durante várias horas. Os comprimidos podem ser revestidos convencionalmente com açúcar ou ser revestidos por um filme para dissimular qualquer gosto desagradável e para proteger o comprimido da humidade ou ainda com uma camada entérica que permita uma desagregação selectiva no tracto gastro-intestinal.

As formas de apresentação líquidas para administrar por via oral podem conter agentes corantes e aromatizantes que permitem aumentar a aceitação por parte do doente.

De um modo geral a água, um óleo apropriado, uma solução de cloreto de sódio, uma solução aquosa de dextrose (glucose) e soluções de açúcares relacionados e glicóis como por exemplo, o propileno glicol ou polietileno glicol são veículos apropriados para preparar soluções destinadas à administração por via parentérica. Estas soluções contêm de preferência um sal do ingrediente activo solúvel em água, agentes estabilizantes apropriados e, eventualmente tampões. Agentes anti-oxidantes tais como o bissulfito de sódio, o sulfito de sódio ou o ácido ascórbico quer individualmente quer em associação, são agentes estabilizantes apropriados. Utiliza-se também o ácido cítrico e os seus sais e ainda o EDTA de sódio. Adicionalmente, as soluções para administrar por via parentérica podem conter agentes conservantes tais como o cloreto de benzal

cónio, o metil ou o propilparaben e o clorobutanol.

Veículos farmacêuticos apropriados encontram-se descritos no Remington's Pharmaceutical Science, A. Osol, considerado neste campo como uma obra convencional.

Formas galénicas úteis para a administração de compostos da presente invenção, podem ilustrar-se como se segue.

Cápsulas

Prepara-se um grande número de cápsulas acondicionando em cápsulas de gelatina dura convencionais 100 mg de ingrediente activo em pó, 150 mg de lactose, 50 mg de celulose e 6 mg de estearato de magnésio.

Cápsulas de Gelatina Mole

Prepara-se uma mistura do ingrediente activo num óleo digestível tal como o óleo de soja, o óleo de semente de algodão ou o azeite e injecta-se por meio de um dispositivo apropriado em gelatina para se obterem cápsulas de gelatina mole contendo 100 mg de ingrediente activo. As cápsulas são lavadas e secas.

Comprimidos

Um grande número de comprimidos é preparado utilizando uma técnica convencional de tal modo que cada comprimido contenha 100 mg de ingrediente activo, 0,2 mg de dióxido de silicone coloidal, 275 mg de celulose microcristalina, 11 mg de amido, 98,8 mg de lactose e 5 mg de estearato de magnésio. Podem aplicar-se revestimentos apropriados.

Injectáveis

Uma composição para administrar por via parentérica, prepara-se misturando 1,5 g em peso do ingrediente activo em 10 ml em volume de propileno glicol. Leva-se esta solução ao volume pretendido com água esterilizada para injectáveis.

Suspensão

Prepara-se uma solução aquosa para administrar por via oral de modo a que cada 5 ml contenham 100 mg de ingrediente activo finamente dividido, 100 mg de carboximetilcelulose de sódio, 5 mg de benzoato de sódio, 1,0 g de solução de sorbitol, U.S.P. e 0,025 ml de vanilina.

Quadro 5

Exemplo Nº	Ligação aos recep- CI ₅₀ µ molar	Acção anti-hipertensiva nos ratos hiperten- sos renais	
		Acção endo- venosa (1)	Acção oral (2)
1	3,0	NA	NA
2	1,0	+	+
3	6,0	+	+
4	0,3	+	+
67	0,82	+	NA
68	1,8	+	NA
69	0,73	+	NA
70	5,0	+	NA
71	0,82	+	NA
72	0,14	+	+
170	7,3	+	NA
171	0,29	+	+
172	0,72	+	+
173	6,7	+	+
174	>1,0	+	NA
175	9,5	+	NT
176	2,3	NA ³	NA ³
177	>3,0	NA ³	NA ³
178	4,1	+	+
179	>3,0	NA ³	NA ³
277	1,6	+	+
278	>3,0	NA ³	NA ³
279	>12,0	+	+

...

1. Diminuição significativa na pressão sanguínea por acção de 10 mg/kg ou menos.
2. Diminuição significativa na pressão sanguínea por acção de 100 mg/kg ou menos.

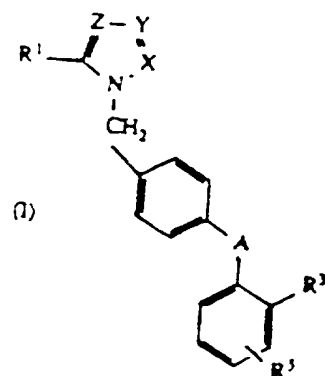
NA³ - Composto não activo numa dose de 30 mg/kg - via i.v. ou
30 mg/kg - via oral.

NA - Composto não activo para a dose de 100 mg/kg.

NT - Não ensaiado.

REIVINDICAÇÕES

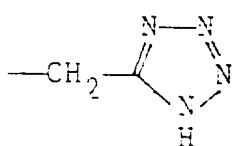
1.- Processo para a preparação de compostos de fórmula geral



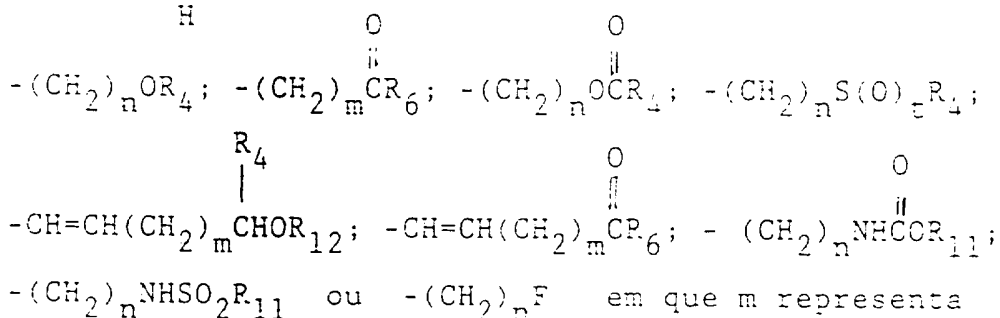
na qual

X, Y e Z representam, cada um, independentemente um

átomo de azoto ou um grupo de fórmula geral CR_2 na qual R_2 representa um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo com 2 a 6 átomos de carbono, alcenilo ou alcinilo com 3 a 6 átomos de carbono ou

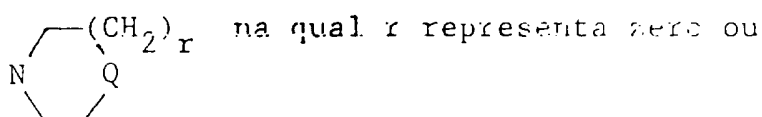


ou um grupo de fórmula geral



em que m representa zero ou um número inteiro de 1 a 6, n representa um número inteiro de 1 a 6, t representa zero ou o número inteiro um ou 2, R_4 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, R_6 representa um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo com 1 a 6 átomos de carbono ou cicloalquilo com 3 a 6 átomos de carbono ou um grupo de fórmula geral $(\text{CH}_2)_m\text{C}_6\text{H}_5$, OR_7 ou NR_8R_9 em que m tem o significado definido antes, R_7 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo com 1 a 5 átomos de carbono, cicloalquilo com 3 a 6 átomos de carbono, fenilo ou benzilo e R_8 e R_9 representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo com 1 a 4 átomos de carbono,

fenilo ou benzilo ou R_8 e R_9 , considerados conjuntamente com o átomo de azoto adjacente, representam um núcleo de fórmula geral

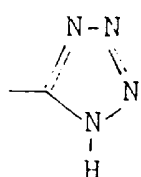


o número inteiro r e Q representa um grupo CH_2 ou um grupo de fórmula geral NR_{10} na qual R_{10} representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo C_{1-4} ou fenilo, R_{11} representa um grupo alquilo com 1 a 6 átomos de carbono ou perfluoroalquilo com 1 a 6 átomos de carbono ou um grupo de fórmula geral $(\text{CH}_2)_p \text{C}_6\text{H}_5$ na qual p representa zero ou um número inteiro de 1 a 5, e R_{12} representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo com 1 a 4 átomos de carbono ou acilo com 1 a 4 átomos de carbono, com a condição de (1) apenas um dos símbolos X , Y ou Z representar um grupo de fórmula geral CR_2 quando R_2 não representa um átomo de hidrogênio; (2) Y e X não representarem um grupo de fórmula geral CR_2 quando Z representa um átomo de azoto; ou (3) Z e X não representarem um grupo de fórmula geral CR_2 quando Y representa um átomo de azoto; e (4) Z não representar um átomo de azoto quando X e Y representam um átomo de azoto; (5) em relação a Y , R_2 não representar um grupo alquilo com 3 a 4 átomos de carbono ou alcenilo com 4 átomos de carbono e em relação a Z

R_2 não representar um átomo de hidrogênio ou de cloro e R_1 não representar um grupo de fórmula geral $(CH_2)_n OR_4$ se n representar o número inteiro 1 e R_4 representar um grupo alquilo com um átomo de carbono, A não representar uma ligação simples carbono-carbono, R_3 não representar um grupo CO_2H e R_5 não representar um átomo de hidrogênio quando X representa um átomo de azoto e Y e Z representam, cada um, um grupo de fórmula geral CR_2 definida antes;

A representa uma ligação simples carbono-carbono, um átomo de oxigênio ou um grupo CO , $NHCO$ ou OCH_2 ; R_1 representa um grupo alquilo com 2 a 6 átomos de carbono ou alcenilo ou alcinilo com 3 a 6 átomos de carbono ou um grupo de fórmula geral $(CH_2)_n OR_4$ na qual n e R_4 têm o significado definido antes, com a condição de R_2 representar um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo com 2 a 6 átomos de carbono ou alcenilo ou alcinilo com 3 a 6 átomos de carbono quando R_1 representa um grupo de fórmula geral $(CH_2)_n OR_4$;

R_3 representa um grupo $-CO_2H$, $-NHSO_2CF_3$ ou



ou um grupo de fórmula geral $(CH_2)_n SH$ na

qual n tem o significado definido antes; e

R_5 representa um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um grupo NO_2 , metoxi ou alquilo com 1 a 4 átomos de carbono,

ou dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto

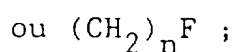
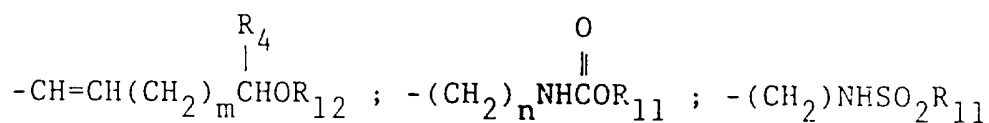
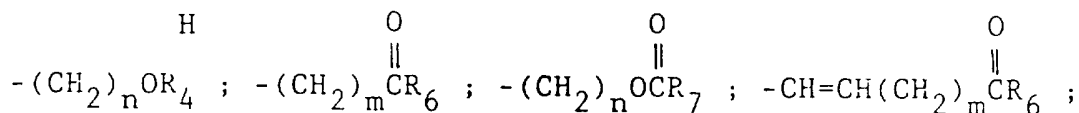
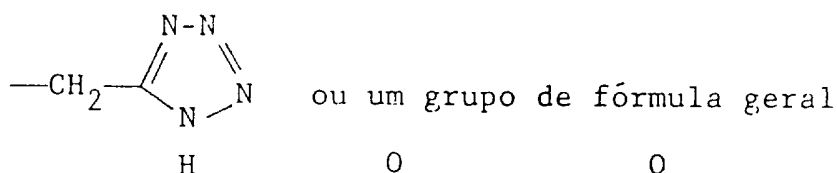
(a) de se preparar um heterociclo mono- ou dissustituído e de se N-alquilar depois o composto resultante com um halogeneto de benzilo comportando uma função apropriada;

ou

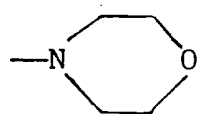
(b) de se realizar uma reacção de cicloadição ou de ciclocondensação mediante a intervenção de dois ou três compostos adequados para se obter, directamente, um heterociclo exibindo a função necessária para se obter o composto pretendido e de se formar depois, eventualmente, uma ligação éter ou amida ou de se desproteger.

2.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual A representa uma ligação simples carbono-carbono ou um grupo NHCO ; R_1 representa um grupo alquilo, alcenilo ou alcinilo comportando cada um destes grupos 3 a 5 átomos de carbono; R_2 representa um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo, alcenilo ou alcinilo comportando cada um destes grupos 3 a 5 átomos de carbono ou

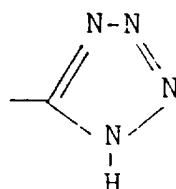
.....



em que n representa um número inteiro de 1 a 3, m representa zero ou um número inteiro de 1 a 3, R_4 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo CH_3 , R_6 representa um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo C_{1-6} ou um grupo de fórmula geral OR_7 ou NR_8R_9 em que R_7 representa um grupo alquilo C_{1-6} e R_8 e R_9 representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_{1-4} ou, considerados conjuntamente com o átomo de azoto adjacente, formam um núcleo



, R_7 tem o significado definido antes, R_{11} representa um grupo CF_3 , alquilo C_{1-4} ou fenilo e R_{12} tem o significado definido antes; R_3 representa um grupo $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{NHSO}_2\text{CF}_3$ ou



átomo de hidrogénio, ou dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

.....

3.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual A representa uma ligação simples carbono-carbono ; R_1 representa um grupo alquilo ou alcenilo com 3 a 5 átomos de carbono ou um grupo de fórmula geral CH_2OR_4 na qual R_4 tem o significado definido antes com a condição de R_2 representar um grupo alquilo ou alcenilo com 3 a 5 átomos de carbono quando R_1 representa um grupo de fórmula geral CH_2OR_4 citado antes ; R_2 representa um grupo alquilo ou alcenilo com 3 a 5 átomos de carbono ou um grupo de fórmula geral CH_2OR_4 , COR_6 , $CH_2\overset{O}{\parallel}CR_6$, $CH_2O\overset{O}{\parallel}CR_7$ ou $CH_2NH\overset{O}{\parallel}COR_{11}$ em que R_4 e R_{11} têm o significado definido antes , R_6 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo hidroxil ou alquilo C_{1-4} e R_7 representa um grupo alquilo C_{1-4} , ou dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

4.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação do 3-metoximetil-5-propil-4-[(2'-(1^H-tetrazol-5-il))-bifenil-4-il)-metil]-1,-2,4-triazol ou dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

5.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação do 3-metoximetil-5-butil-1-[(2'-carboxi-bifenil-4-il)-

-metil]-pirazol ou dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

6.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação do 5-butil-1-[(2'-carboxifenil-4-il)-metil]-1,2,3-triazol ou dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

7.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação do 5-metoximetil-3-propil-1-[(2'-carboxifenil-4-il)-metil]-pirazol ou dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

8.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação do 3-carboxi-5-propil n.-1-[(2'-carboxibifenil-4-il)-metil]-pirazol ou dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

9.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação do ácido 5-propil n-1-[(2'-carboxibifenil-4-il)-metil]-pirrol-2-carboxílico, caracterizado pelo facto de se utilizar



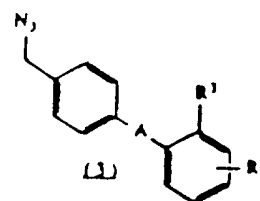
compostos iniciais correspondentemente substituídos.

10.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual o núcleo heterocíclico é um grupo 1,2,3-triazol, caracterizado pelo facto de se fazer reagir um alcino de fórmula geral



na qual

R_1 tem o significado definido antes,
com um composto de fórmula geral

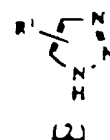


na qual

A , R_3 e R_5 têm o significado definido antes.

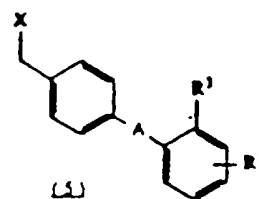
11.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual o núcleo heterocíclico é um grupo 1,2,3-triazol, caracterizado pelo facto de se fazer reagir um composto de fórmula geral

.....



na qual

R_1 tem o significado definido antes,
com um composto de fórmula geral

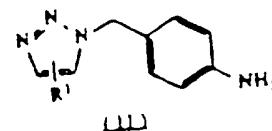


na qual

R_3 e R_5 têm o significado definido antes,
A representa uma ligação simples, um átomo de
oxigênio ou um grupo CO , e
X representa um átomo de halogênio.

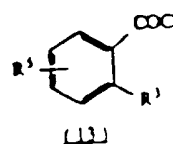
12.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a
preparação de compostos de fórmula geral I na qual o núcleo he-
terocíclico é um grupo 1,2,3-triazol e A representa um grupo
NHCO, caracterizado pelo facto de se fazer reagir um composto de
fórmula geral

.....



na qual

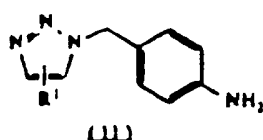
R_1 tem o significado definido antes,
com um composto de fórmula geral



na qual

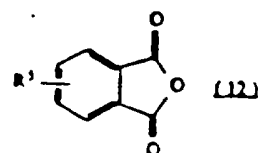
R_3 e R_5 têm o significado definido antes.

13.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual o núcleo heterocíclico é um grupo 1,2,3-triazol, A representa um grupo NHCO e R_3 representa um grupo CO_2H , caracterizado pelo facto de se fazer reagir um composto de fórmula geral



citada antes, com um composto

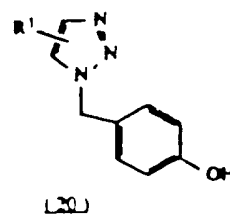
de fórmula geral



na qual

R_5 tem o significado definido antes.

14.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual o núcleo heterocíclico é um grupo 1,2,3-triazol e A representa um grupo OCH_2 , caracterizado pelo facto de se desprotonizar um composto de fórmula geral

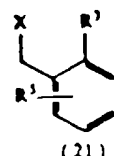


na qual

R_1 tem o significado definido antes,

e de se fazer reagir o composto resultante com um composto de fórmula geral

.....



na qual

R_3 e R_5 têm o significado definido antes, e

X representa um átomo de halogéneo.

15.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual o núcleo heterocíclico é um grupo 1,2,4-triazol e A representa uma ligação simples, um átomo de oxigénio ou um grupo CO, caracterizado pelo facto de se fazer reagir um composto de fórmula geral



na qual

R_1 tem o significado definido antes,

com um composto de fórmula geral



na qual

R_2 tem o significado definido antes,

ou

de se fazer reagir um composto de fórmula geral



na qual

R_1 tem o significado definido antes,

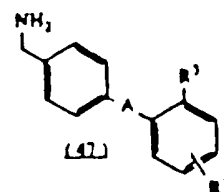
com um composto de fórmula geral



na qual

R_2 tem o significado definido antes

e de se fazer reagir depois o composto resultante com um composto de fórmula geral



na qual

A, R_3 e R_5 têm o significado definido antes.

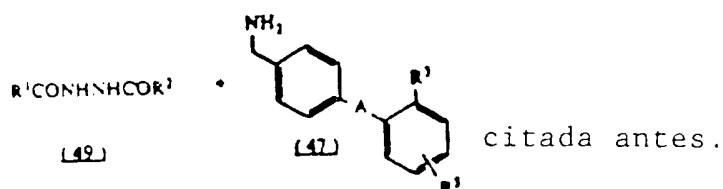
16.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual o núcleo heterocíclico é um grupo 1,2,4-triazol e A representa uma ligação simples, um átomo de oxigênio ou um grupo CO, caracterizado pelo facto de se fazer reagir um composto de fórmula geral



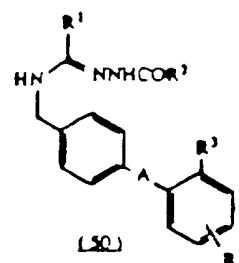
na qual

R_1 e R_2 têm o significado definido antes,

com um composto de fórmula geral



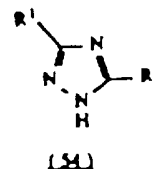
17. - Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual o núcleo heterocíclico é um grupo 1,2,4-triazol e A representa uma ligação simples, um átomo de oxigénio ou um grupo CO, caracterizado pelo facto de se ciclocondensar um composto de fórmula geral



na qual

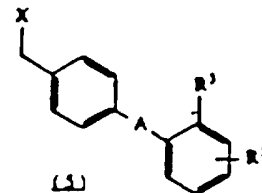
A, R₁, R₂, R₃ e R₅ têm o significado definido antes.

18. - Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual o núcleo heterocíclico é um grupo 1,2,4-triazol e A representa uma ligação simples, um átomo de oxigénio ou um grupo CO, caracterizado pelo facto de se fazer reagir um composto de fórmula geral



na qual

R₁ e R₂ têm o significado definido antes,
com um composto de fórmula geral

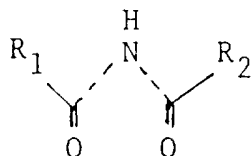


na qual

A, R₃ e R₅ têm o significado definido antes, e
X representa um átomo de halogéneo.

19.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a
preparação de compostos de fórmula geral I na qual o núcleo hetero-
cíclico é um grupo 1,2,4-triazol e A representa uma ligação
simples, um átomo de oxigénio ou um grupo CO, caracterizado pelo
facto de se fazer reagir um composto de fórmula geral

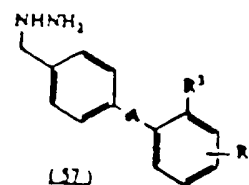
.....



(56)

na qual

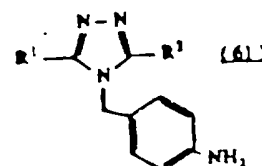
R_1 e R_2 têm o significado definido antes,
com um composto de fórmula geral



na qual

A, R_3 e R_5 têm o significado definido antes.

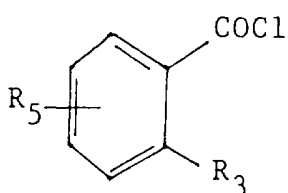
20.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual o núcleo heterocíclico é um grupo 1,2,4-triazol e o símbolo A representa um grupo NHCO, caracterizado pelo facto de se fazer reagir um composto de fórmula geral



.....

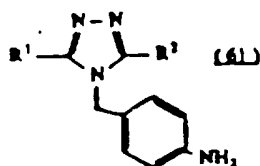
na qual

R_1 e R_2 têm o significado definido antes,
com um composto de fórmula geral



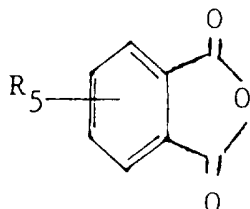
(13), citada antes.

21.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual o núcleo heterocíclico é um grupo 1,2,4-triazol, A representa um grupo NHCO e R_3 representa um grupo CO_2H , caracterizado pelo facto de se fazer reagir um composto de fórmula geral



(61), citada antes, com um composto

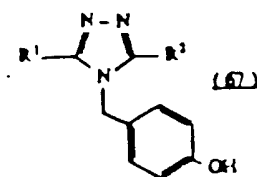
de fórmula geral



(12), também citada antes.

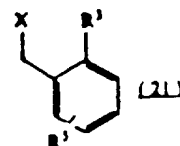
22.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual o núcleo heterocíclico é um grupo 1,2,4-triazol e A representa um grupo

OCH_2 , caracterizado pelo facto de se fazer reagir um composto de fórmula geral



na qual

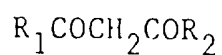
R_1 e R_2 têm o significado definido antes,
com um composto de fórmula geral



na qual

R_3 e R_5 têm o significado definido antes, e
 X representa um átomo de halogéneo.

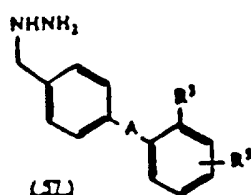
23.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual o núcleo heterocíclico é um grupo pirazol e A representa uma ligação simples, um átomo de oxigénio ou um grupo CO , caracterizado pelo facto de se fazer reagir um composto de fórmula geral



(78)

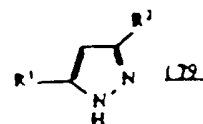
na qual

R_1 e R_2 têm o significado definido antes,
com um composto de fórmula geral



, citada antes.

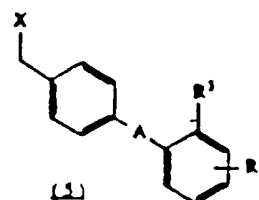
24.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual o núcleo heterocíclico é um grupo pirazol e A representa uma ligação simples, um átomo de oxigênio ou um grupo CO, caracterizado pelo facto de se fazer reagir um composto de fórmula geral



na qual

R_1 e R_2 têm o significado definido antes,
com um composto de fórmula geral

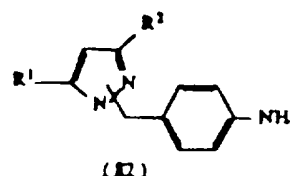
.....



na qual

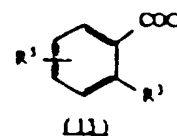
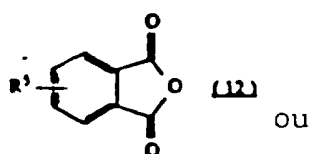
A, R_3 e R_5 têm o significado definido antes, e
X representa um átomo de halogênio.

25.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual o núcleo heterocíclico é um grupo pirazol e A representa um grupo NHCO, caracterizado pelo facto de se fazer reagir um composto de fórmula geral



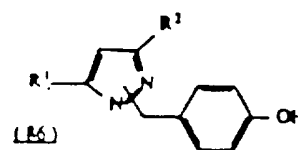
na qual

R_1 e R_2 têm o significado definido antes,
com um composto de fórmula geral



citadas antes.

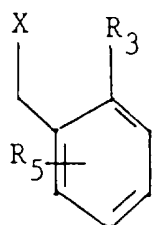
26.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual o núcleo heterocíclico é um grupo pirazol e A representa um grupo OCH_2 , caracterizado pelo facto de se fazer reagir um composto de fórmula geral



na qual

R_1 e R_2 têm o significado definido antes,
com um composto de fórmula geral

.....

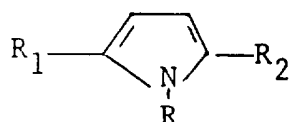


(21)

na qual

R_3 e R_5 têm o significado definido antes, e
X representa um átomo de halogéneo.

27.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual o núcleo heterocíclico é um grupo pirrol e o símbolo A representa uma ligação simples, um átomo de oxigénio ou um grupo CO, caracterizado pelo facto de se fazer reagir um composto de fórmula geral



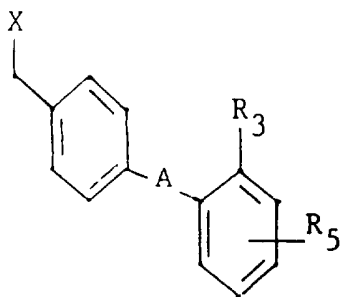
(99a)

na qual

R representa um átomo de hidrogénio, e

R_1 e R_2 têm o significado definido antes,

com um composto de fórmula geral



(5)

na qual

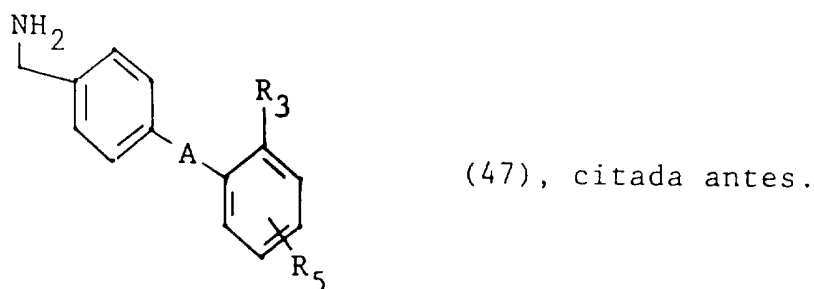
R_3 e R_5 têm o significado definido antes, e
X representa um átomo de halogéneo.

28.- Processo de acordo com a reivindicação 1,
para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual o
núcleo heterocíclico é um grupo pirrol e A representa uma liga-
ção simples, um átomo de oxigénio ou um grupo CO, caracterizado
pelo facto de se fazer reagir um composto de fórmula geral



na qual

R_1 e R_2 têm o significado definido antes,
com um composto de fórmula geral



29.- Processo de acordo com a reivindicação 1,
para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual o
núcleo heterocíclico é um grupo pirrol e o símbolo A representa
uma ligação simples, um átomo de oxigénio ou um grupo carbonilo,

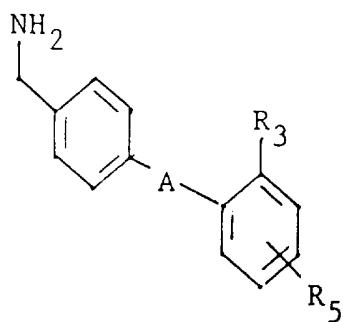
caracterizado pelo facto de se fazer reagir um composto de fórmula geral



na qual

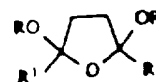
R_1 e R_2 têm o significado definido antes

com um composto de fórmula geral



(47), citada antes.

30.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual o núcleo heterocíclico é um grupo pirrol e A representa uma ligação simples, um átomo de oxigénio ou um grupo CO, caracterizado pelo facto de se fazer reagir um composto de fórmula geral

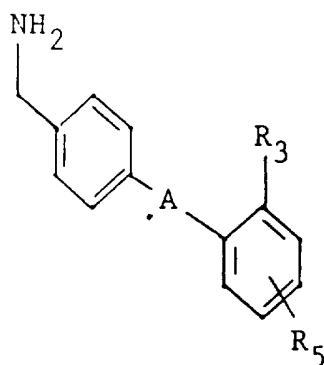


(101)

na qual

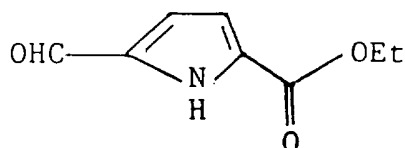
R_1 e R_2 têm o significado definido antes,

com um composto de fórmula geral



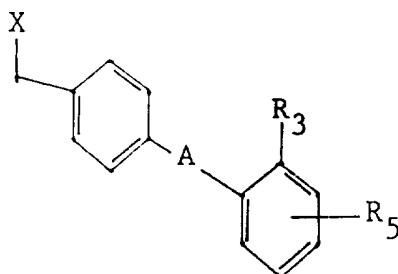
(47), citada antes.

31.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual o núcleo heterocíclico é um grupo pirrol e o símbolo A representa uma ligação simples, um átomo de oxigênio ou um grupo CO, caracterizado pelo facto de se fazer reagir um composto de fórmula



(119)

com um composto de fórmula geral



(5), citada antes, e de se

tratar depois os grupos carbonilo do núcleo pirrólico para os converter em grupos representados pelos símbolos R_1 e R_2 .

32.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a

preparação de compostos de fórmula geral



na qual

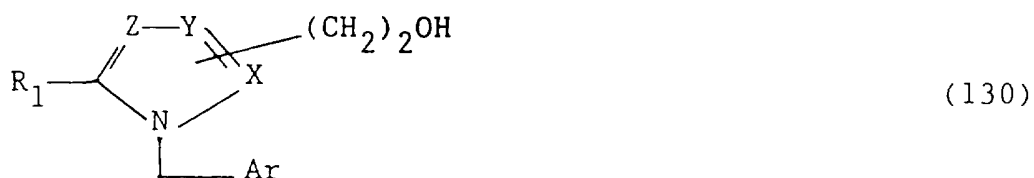
R_2 representa um grupo $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$,
 caracterizado pelo facto de se hidrolisar um composto correspon-
 dente de fórmula geral



na qual

R_2 representa um grupo CN.

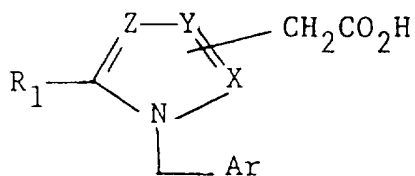
33.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a
 preparação de compostos de fórmula geral



na qual

R_2 representa um grupo $(\text{CH}_2)_2\text{OH}$,
 caracterizado pelo facto de se reduzir um composto correspondente
 de fórmula geral

.....

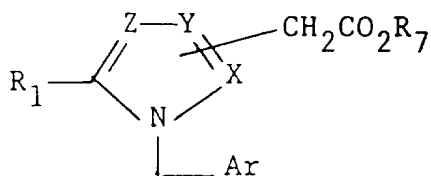


(128)

na qual

R_2 representa um grupo $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$.

34.- Processo de acordo com a reivindicação 1,
para a preparação de compostos de fórmula geral



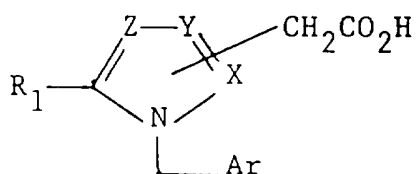
(129)

na qual

R_2 representa um grupo de fórmula geral $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}_7$

na qual R_7 tem o significado definido antes,

caracterizado pelo facto de se fazer reagir um composto correspondente de fórmula geral



(128)

na qual R_2 representa um grupo $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$,

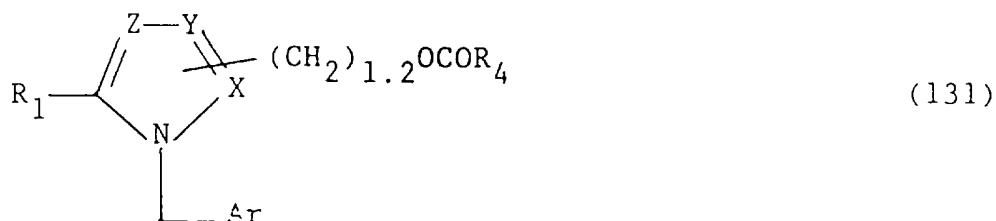
com um álcool de fórmula geral

R_7OH

na qual

R_7 tem o significado definido antes.

35.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral



na qual

R_2 representa um grupo de fórmula geral

$(\text{CH}_2)\text{OCOR}_4$ ou $(\text{CH}_2)_2\text{OCOR}_4$ em que R_4 tem o significado definido antes,

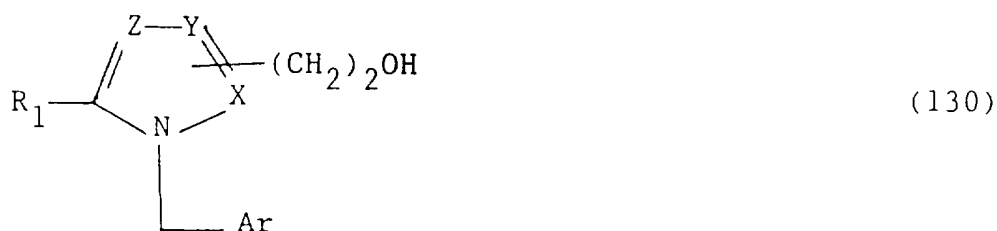
caracterizado pelo facto de se fazer reagir um composto correspondente de fórmula geral



na qual

R_2 representa um grupo CH_2OH

ou de fórmula geral



na qual

R_2 representa um grupo $(\text{CH}_2)_2\text{OH}$,

com um anidrido de ácido ou com um cloreto de ácido de fórmula geral, respectivamente, $(R_4CO_2)O$ ou R_4COCl em que R_4 tem o significado definido antes.

36.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral



na qual

R_2 representa um grupo de fórmula geral

CH_2OR_4 na qual R_4 tem o significado definido antes,

caracterizado pelo facto de se fazer reagir um composto correspondente de fórmula geral



na qual

R_2 representa um grupo CH_2OH ,

com um composto de fórmula geral

R_4L

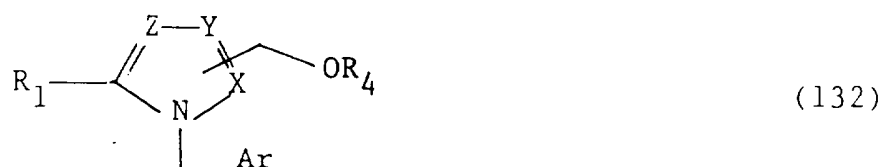
na qual

L representa um átomo de halogéneo ou um grupo

mesilato ou tosilato, e

R_4 tem o significado definido antes.

37.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral

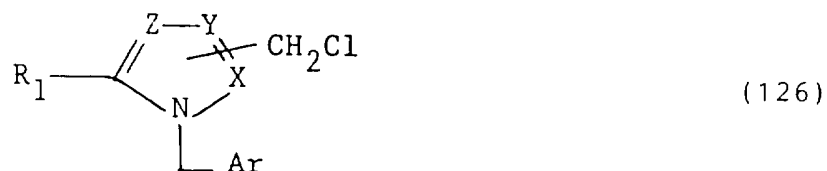


na qual

R_2 representa um grupo de fórmula geral CH_2OR_4

na qual R_4 tem o significado definido antes,

caracterizado pelo facto de se fazer reagir um composto correspondente de fórmula geral



na qual R_2 representa um grupo CH_2Cl ,

com um composto de fórmula geral

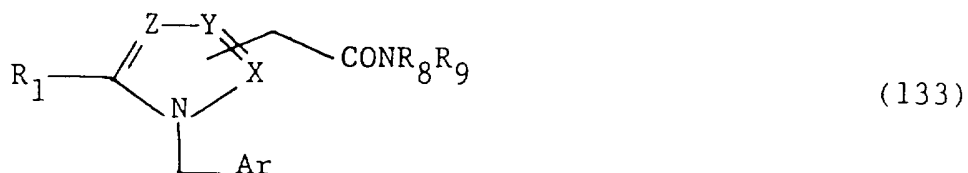
$R_4\text{OM}$

na qual

M representa sódio ou potássio, e

R_4 tem o significado definido antes,

38.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral



na qual

R_2 representa um grupo de fórmula geral

$-(CH_2)_m CONR_8R_9$ na qual m , R_8 e R_9 têm o significado definido antes,

caracterizado pelo facto de se fazer reagir um composto de fórmula geral



na qual

R_2 representa um grupo de fórmula geral

$(CH)_m CO_2H$ na qual m tem o significado definido antes,

com um composto de fórmula geral

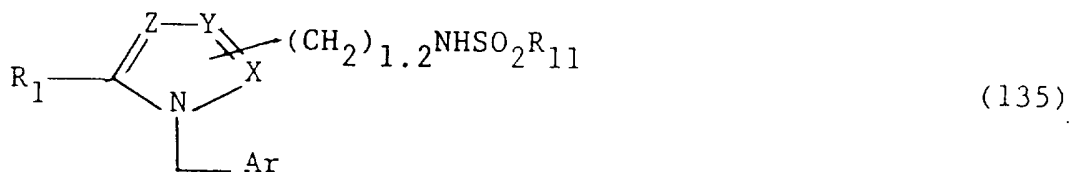
R_8R_9NH

na qual

R_8 e R_9 têm o significado definido antes.

39.- Processo de acordo com a reivindicação 1,
para a preparação de compostos de fórmula geral

....

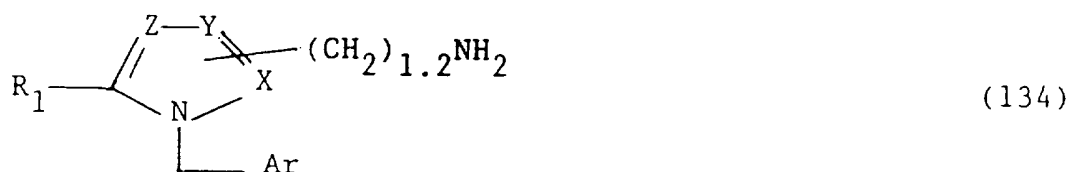


na qual

R_2 representa um grupo de fórmula geral

$-(\text{CH}_2)_n \text{NHSO}_2 \text{R}_{11}$ na qual n e R_{11} têm o significado definido antes,

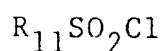
caracterizado pelo facto de se fazer reagir um composto correspondente de fórmula geral



na qual

R_2 representa um grupo de fórmula geral $-(\text{CH}_2)_n \text{NH}_2$ na qual n tem o significado definido antes,

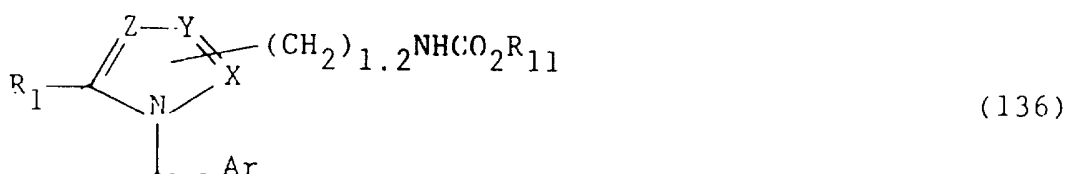
com um composto de fórmula geral



na qual

R_{11} tem o significado definido antes.

40.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral

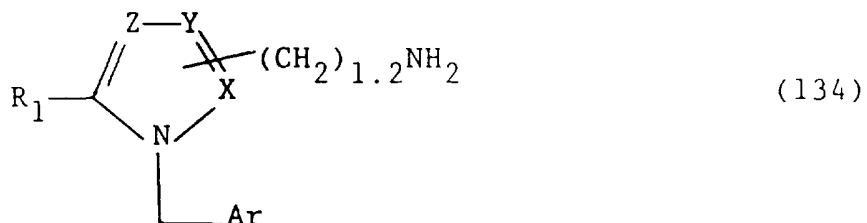


na qual

R_2 representa um grupo de fórmula geral

$-(CH_2)_nNHCO_2R_{11}$ na qual n e R_{11} têm o significado definido antes,

caracterizado pelo facto de se fazer reagir um composto correspondente de fórmula geral

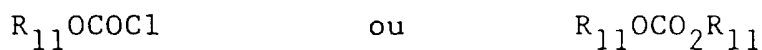


na qual

R_2 representa um grupo de fórmula geral $-(CH_2)_nNH_2$

na qual n tem o significado definido antes,

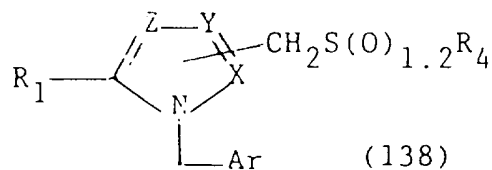
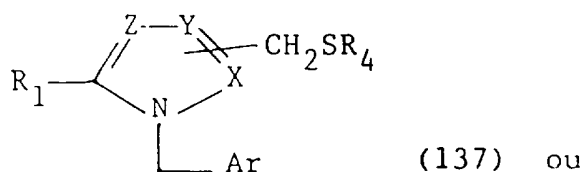
com um composto de fórmula geral



em que

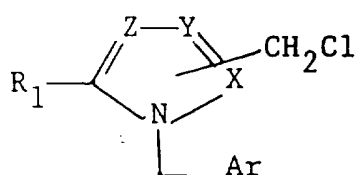
R_{11} tem o significado definido antes.

41.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral



em que

R_2 representa um grupo de fórmula geral
 $-(CH_2)_n S(O)_t R_4$ na qual n , t e R_4 têm o
 significado definido antes,
 caracterizado pelo facto de se fazer reagir um composto corres-
 pondente de fórmula geral



(126)

na qual

R_2 representa um grupo CH_2Cl
 com um composto de fórmula geral

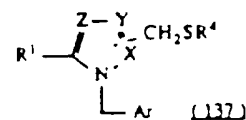
$R_4 SM$

na qual

M representa sódio ou potássio, e

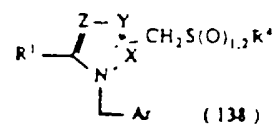
R_4 tem o significado definido antes,

para se obter um composto de fórmula geral

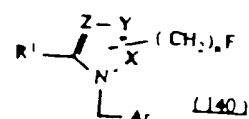


(137)

e de se oxidar depois este composto, eventualmente, para se obter
 um sulfóxido ou sulfona de fórmula geral



42.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral

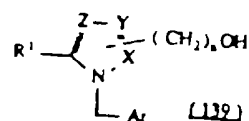


na qual

R_2 representa um grupo de fórmula geral $-(\text{CH}_2)_n\text{F}$

na qual n tem o significado definido antes,

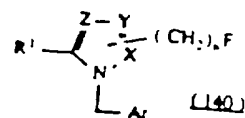
caracterizado pelo facto de se fazer reagir um composto correspondente de fórmula geral



na qual

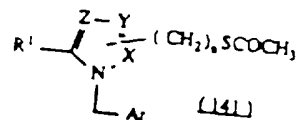
R_2 representa um grupo de fórmula geral $-(CH_2)_nOH$ na qual n tem o significado definido antes, com um agente capaz de ceder iões flúor.

43.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral



na qual

R_2 representa um grupo de fórmula geral $-(CH_2)_nSH$ na qual n tem o significado definido antes, caracterizado pelo facto de se hidrolisar um composto correspondente de fórmula geral

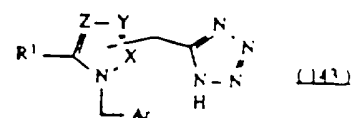


na qual

R_2 representa um grupo de fórmula geral $-(CH_2)_nSCOCH_3$, na qual n tem o significado

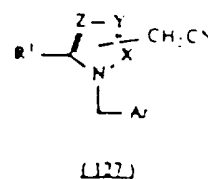
definido antes.

44.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral



na qual

R_2 representa um grupo tetrazolilmetil, caracterizado pelo facto de se fazer reagir um composto correspondente de fórmula geral

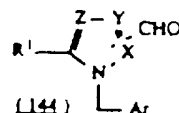


na qual

R_2 representa um grupo cianometilo, com azida sódica e cloreto de amónio ou mediante uma cicloadição dipolar em posição 2,3 de azida de tri-alquil-estanho ou azida de tri-aril-estanho.

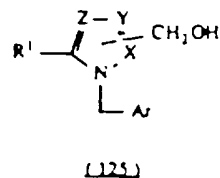
45.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a

preparação de compostos de fórmula geral



na qual

R_2 representa um grupo $-CHO$,
caracterizado pelo facto de se oxidar um composto correspondente
de fórmula geral

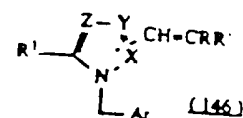


na qual

R_2 representa um grupo $-CH_2OH$.

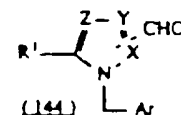
46.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a
preparação de compostos de fórmula geral

.....



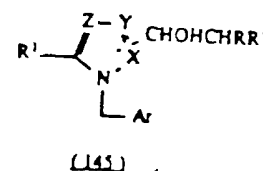
na qual

R_2 representa um grupo alcenilo, caracterizado pelo facto de se alongar a cadeia de um composto correspondente de fórmula geral



na qual

R_2 representa um grupo -CHO ou de se desidratar um composto correspondente de fórmula geral

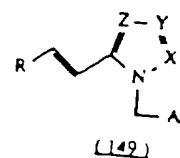


na qual

R_2 representa um grupo de fórmula geral

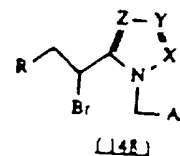
CHOHCHRR_1 na qual R e R_1 têm o significado definido antes,

47.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral



na qual

R_1 representa um grupo alcenilo, caracterizado pelo facto de se fazer contactar um composto correspondente de fórmula geral

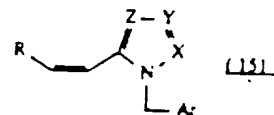


na qual

R_1 representa um grupo bromoalquilo, com uma base.

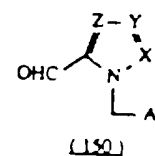
48.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a

preparação de compostos de fórmula geral



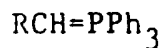
na qual

R_1 representa um grupo alcenilo, caracterizado pelo facto de se alongar a cadeia de um composto correspondente de fórmula geral



na qual

R_1 representa um grupo -CHO ou de se fazer reagir o composto citado antes com um composto de fórmula geral



na qual

R tem o significado definido antes, e

Ph representa um grupo fenilo.

49.- Processo para a preparação de composições farmacêuticas apropriadas para o tratamento da hipertensão e da insuficiência cardíaca congestiva, caracterizado pelo facto de se misturar, como ingrediente activo, uma quantidade eficaz de um

composto de fórmula geral I, preparado pelo processo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 8, com um veículo aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

50.- Método para o tratamento da hipertensão nos animais de sangue quente, caracterizado pelo facto de se administrar uma quantidade eficaz sob o ponto de vista farmacêutico, compreendida entre 0,5 e 500mg/Kg de peso do corpo/dia, na generalidade entre 1 e 100mg e de preferência entre 2 e 80mg/Kg/dia, de uma só vez ou em doses múltiplas, de um composto de fórmula geral I, preparado pelo processo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 9.

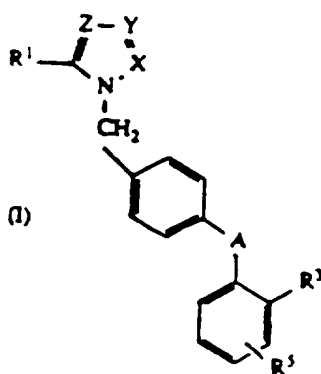
51.- Método para o tratamento da insuficiência cardíaca congestiva nos animais de sangue quente, caracterizado pelo facto de se administrar uma quantidade capaz de corrigir a sobrecarga hemodinâmica do coração para eliminar a congestão, compreendida entre 0,5 e 500 mg/Kg de peso do corpo/dia, na generalidade entre 1 e 100 mg e de preferência entre 2 e 80 mg/Kg/dia, de uma só vez ou em doses múltiplas, de um composto de fórmula geral I, preparado pelo processo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 9,

Lisboa, 6 de Janeiro de 1989
O Agente Oficial da Propriedade Industrial

R E S U M O

"Processo para a preparação de novos compostos heterocíclicos substituídos comportando um núcleo pirrólico, pirazólico ou triazólico e de composições farmacêuticas que os contêm"

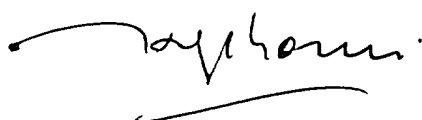
Descreve-se um processo para a preparação de compostos de fórmula geral



ou dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico que consiste (a) em preparar um heterociclo mono- ou di-substituído e em N-alquilar depois o composto resultante com um halogeneto de benzilo comportando uma função apropriada; ou (b) em realizar uma reacção de cicloadição ou de ciclocondensação mediante a intervenção de dois ou três compostos adequados para se obter, directamente, um heterociclo exibindo a função necessária para se obter o composto pretendido e em formar depois, eventualmente, uma ligação éter ou amida ou em desproteger.

Estes compostos são úteis como agentes anti-hipertensivos e no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva.

Lisboa, 6 de Janeiro de 1989
O Agente Oficial da Propriedade Industrial

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'M. J. Henriques', with a long horizontal flourish underneath.