

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 100 024

REQUERENTE: IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC, britânica, com sede em Imperial Chemical House, Millbank, London SW1P 3jF, Inglaterra

EPÍGRAFE: "NOVOS COMPOSTOS DE BORO E PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO"

INVENTORES: Andrew Peter Thomas, Stanley Arnold Lee, David Michael Glanville Martin e Lyn Powell, residentes na Inglaterra

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

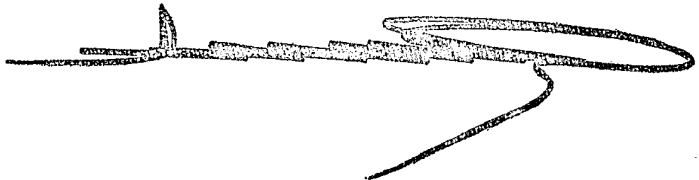
Inglaterra, 17 de Janeiro de 1991, 2 de Abril de 1991 e 14 de Outubro de 1991, sob os nºs. 9100995.1, 9106877.5 e 9121733.1

Descrição referente à patente de invenção de IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC, britânica, industrial e comercial, com sede em Imperial Chemical House, Millbank, London SW1P 3jF, Inglaterra, (inventores: Andrew Peter Thomas, Stanley Arnold Lee, David Michael Glanville Martin e Lyn Powell, residentes na Inglaterra) para "NOVOS COMPOSTOS DE BORO E PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO"

D E S C R I Ç Ã O

A presente invenção refere-se a novos compostos de boro e mais particularmente a novos compostos de boro que contêm grupos quinolina, piridina ou imidazol, sendo esses compostos úteis como intermediários químicos para a preparação de diversos derivados de quinolina, piridina e imidazol, possuindo esses derivados úteis propriedades farmacológicas para antagonizar, pelo menos parcialmente, uma ou várias das acções de substâncias conhecidas pela designação de angiotensinas, e em particular para antagonizar a acção da substância conhecida pela designação de angiotensina II (adiante identificada por "AII"). A presente invenção refere-se também a novos processos para a preparação desses derivados de quinolina, piridina e imidazol.

As angiotensinas são mediadores essenciais do sistema renina-angiotensina-aldosterona, o qual está implicado no controlo da homeostase e do equilíbrio fluído/electrólito em muitos animais de sangue quente incluindo os seres humanos. A angiotensina conhecida por AII é produzida pela acção da enzima conversora da angiotensina (ECA) a partir



da angiotensina I, está própria produzida pela acção da enzima da renina a partir do angiotensinogeneo proteico do plasma sanguíneo. A angiotensina AII é um poderoso espasmogeneo especialmente na vasculatura e é conhecido pelo facto de aumentar a resistência vascular e a pressão sanguínea. Além disso, as angiotensinas são conhecidas pelo facto de estimularem a libertação de aldosterona originando consequentemente uma congestão vascular e também hipertensão, através dos mecanismos de retenção do sódio e de retenção de fluídos. Os inibidores da angiotensina AII são úteis para reduzir ou para evitar esses efeitos produzidos pela acção da angiotensina AII. Embora sejam conhecidos diversos inibidores da angiotensina AII, continua a existir a necessidade de encontrar inibidores alternativos e procedimentos eficazes de síntese para a produção dos inibidores da angiotensina AII, tanto os novos como os conhecidos. A presente invenção proporciona meios para obter inibidores da angiotensina AII, tanto novos como conhecidos.

No nosso pedido de patente co-pendente com a publicação nº 412848, descreve-se uma série de derivados de quinolina (que possuem propriedades antagonistas de AII) de fórmula geral I (adiante representada) em que o radical R^1 representa o átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo (C_1-C_8), ciclo-alquilo (C_3-C_8), fenilo ou alquilo (C_1-C_4) substituído, contendo este último grupo um ou vários substituintes fluor ou suportando um substituinte ciclo-alquilo (C_3-C_8), hidroxí, alcoxi (C_1-C_4) ou fenilo; o radical R^2 representa o átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo (C_1-C_8), ciclo-alquilo (C_3-C_8), ciclo-alquilo (C_3-C_8)-alquilo (C_1-C_4), carboxi, alcoxi (C_1-C_4), carbonilo, ciano, nitro, fenilo ou fenil-alquilo (C_1-C_4); os radicais R^3 e R^4 representam independentemente um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um grupo alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), fluor-alcoxi (C_1-C_4), hidroxí, trifluorometilo, ciano, nitro, amino, alcanóil (C_1-C_4) amino, alquil-amino e dialquil-amino possuindo até 6 átomos de carbono, um grupo dialquil-amino-alquilo possuindo entre 3 e 8 átomos de carbono, um grupo alcanóil (C_1-C_4), carbamoilo, N-alquil-

-carbamoilo e di-(N-alquil)carbamoilo possuindo até 7 átomo de carbono, um grupo carboxi, alcoxi(C₁-C₄)carbonilo, alquil(C₁-C₆)tio, alquil(C₁-C₆)sulfinilo, alquil(C₁-C₆)sulfonilo e alquilo(C₁-C₄) substituído, suportando este último um substituinte amino, hidroxí ou alcoxi(C₁-C₄); ou os radicais R³ e R⁴ conjuntamente formam um grupo alquilenos(C₁-C₄)dioxí acoplado aos átomos de carbono adjacentes do radical benzeno de fórmula geral I, os radicais Ra e R⁵ são seleccionados independentemente entre átomos de hidrogénio ou de halogénio ou entre grupos alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), trifluoro-metilo, ciano ou nitro; o símbolo A representa o grupo metileno; o símbolo X representa um grupo fenileno que suporta facultativamente um substituinte seleccionado entre átomos de halogénio ou entre grupos alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), trifluoro-metilo, ciano e nitro, ou o símbolo X representa uma ligação directa entre o grupo fenilo adjacente e o radical A; o símbolo Za representa um grupo 1H-tetrazol-5-ilo, -CO.NH. (1H-tetrazol-5-ilo) ou representa um grupo de fórmula geral -CO.OR⁶ ou -CO.NH.SO₂.R⁷ em que o radical R⁶ representa o átomo de hidrogénio ou representa um resíduo não tóxico biodegradável de um álcool ou de um fenol fisiologicamente aceitável e o radical R⁷ representa um grupo alquilo(C₁-C₆), ciclo-alquilo(C₃-C₈) ou fenilo; e em que qualquer desses radicais fenilo podem ser insubstituídos ou suportar um ou dois substituintes seleccionados independentemente entre átomos de halogénio ou entre grupos alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), ciano e trifluoro-metilo; ou um correspondente sal não tóxico; mas com exclusão do composto 2-[(3-metoxi-carbonil-quinolin-4-il-oxi)metil]benzoato de metilo.

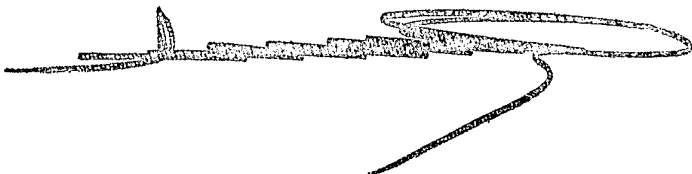
Um significação específica para o símbolo X, com interesse particular, é por exemplo o grupo p-fenileno.

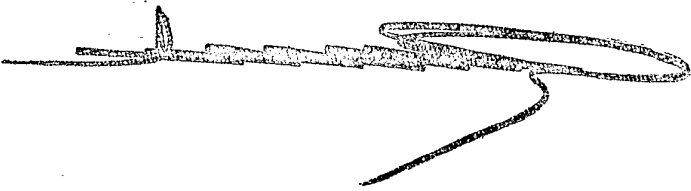
Uma significação preferencialmente para o radical R⁵ é, por exemplo, o átomo de hidrogénio e para o radical R¹ é, por exemplo, um grupo metilo, etilo ou propilo.

Uma significação especialmente preferencial para o símbolo Za é por exemplo o grupo 1H-tetrazol-5-ilo e em particular nos casos em que está acoplado, em posição orto ao grupo X.

Os compostos referidos no nosso pedido de patente co-pendente que são particularmente preferenciais são 2-metil-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)metoxi]quinolina, 2-etil-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)metoxi]quinolina, 2-etil-7-hidroxi-metil-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)metoxi]quinolina, 2-etil-6-(2-fluoro-etoxi)-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)metoxi]quinolina, 2-etil-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)metoxi]quinolina e 2-etil-6-isopropoxi-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)metoxi]quinolina, e os seus sais não tóxicos.

Também temos conhecimento, por exemplo, conforme descrito no nosso pedido de patente co-pendente com a publicação nº 453210 de uma série de derivados de piridina (que possuem propriedades antagonistas da AII) de fórmula geral II (adiante representada) em que o símbolo T¹ representa o átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo(C₁-C₈), ciclo-alquilo(C₃-C₈), fenilo ou alquilo(C₁-C₄) substituído, possuindo este último um ou vários substituintes fluor ou suportando um substituinte ciclo-alquilo(C₃-C₈), alcoxi(C₁-C₄) ou fenilo; o símbolo T² representa o átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo(C₁-C₈), ciclo-alquilo(C₃-C₈), ciclo-alquil(C₃-C₈)alquilo(C₁-C₄), carboxi, alcoxi(C₁-C₄)carbonilo, alquenil(C₃-C₆)oxi-carbonilo, ciano, nitro, fenilo ou fenil-alquilo(C₁-C₄); o símbolo T³ é seleccionado entre o átomo de halogéneo ou entre grupos alcoxi(C₁-C₄), amino, alquil-amino e dialquil-amino possuindo até 6 átomos de carbono e entre quaisquer dos grupos definidos para o símbolo T¹; o símbolo T⁴ é seleccionado entre átomos de hidrogénio ou entre grupos alquilo(C₁-C₄)amino, fenil-carbonil-amino, hidroxi ou alcoxi(C₁-C₄), ou entre grupos carboxi, alcoxi(C₁-C₄)carbonilo, alquenil(C₃-C₆)oxi-carbonilo, ciano, nitro, carbamoilo, alcanóilo(C₁-


-C₄), N-alquil-carbamoilo e di-(N-alquil)carbamoilo possuindo até 7 átomos de carbono, formilo, halogéneo, amino, alquil-amino de dialquil-amino possuindo até 6 átomos de carbono, 3-alquil(C₁-C₄)ureido e alcanoil(C₁-C₄); ou o símbolo T⁴ representa um grupo de fórmula geral -A¹.A².E em que o símbolo A¹ representa um grupo carbonil-oxi, o símbolo A² representa um grupo alquilenos(C₁-C₆) e o símbolo E representa um grupo seleccionado entre hidroxil, alcoxi(C₁-C₄), fenil-oxi, fenil-alcoxi(C₁-C₄), piridil-alcoxi(C₁-C₄), 4-morfolino-alcoxi-(C₁-C₄), fenil-amino, amino, alquil-amino e dialquil-amino possuindo até 6 átomos de carbono, alcanoil(C₁-C₆)amino, alquil(C₁-C₄)sulfonil-amino, fenil-sulfonil-amino, sulfamoil-amino (-NH.SO₂NH₂), carboxamido-metil-amino (-NH.CH₂.CO.NH₂), alcanoil(C₁-C₄)oxi, fenil-carbonil-oxi, amino-carbonil-oxi (-O.CO.NH₂), alquil(C₁-C₄)amino-carbonil-oxi, carboxil, alcoxi(C₁-C₄)carbonil,, carbamoilo, N-alquil-carbamoilo e di-(N-alquil)carbamoilo possuindo até 7 átomos de carbono, alcanoil(C₁-C₄), 4-morfolino, 1-imidazoilo e succinimido; ou o símbolo E representa um grupo de fórmula geral -A³.E¹ em que o símbolo A³ representa um grupo seleccionado entre oxil, oxil-carbonil ou imino e o símbolo E¹ representa um anel heterocíclico saturado ou insaturado pentagonal ou hexagonal, possuindo um ou dois átomos de azoto e acoplado ao grupo representado por A³ por um átomo de carbono do anel; ou o símbolo A³ representa o grupo oxil-carbonil e o símbolo E¹ representa um grupo 4-morfolino ou representa um anel heterocíclico saturado pentagonal ou hexagonal contendo um ou dois átomos de azoto suportando facultativamente um grupo alquilo(C₁-C₄) e acoplado ao grupo representado por A³ por um átomo de azoto do anel, e em que a parte restante de E¹ do anel são átomos de carbono; ou os radicais T³ e T⁴ conjuntamente formam um grupo alquilenos(C₃-C₆), no qual um dos grupos metileno pode ser facultativamente substituído por um grupo carbonil, ou representar um grupo alquilenos(C₃-C₆); o símbolo T⁵ representa um átomo de hidrogénio; o símbolo T⁶ representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo(C₁-C₄); o símbolo T⁷ representa um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um grupo alqui-



lo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), trifluoro-metilo, ciano e nitro; o símbolo U representa um grupo fenileno que suporta facultativamente um substituinte seleccionado entre alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), halogéneo, alcanoilo(C₁-C₄), trifluoro-metilo, ciano e nitro ou o símbolo U representa uma ligação directa entre o grupo fenilo adjacente e o átomo de carbono que suporta os grupos representados pelos símbolos T⁵ e T⁶; o símbolo Zb representa um grupo 1H-tetrazol-5-ilo, -CO.NH.(1H-tetrazol-5-ilo) ou representa um grupo de fórmula geral -CO.OT⁸ ou -CO.NH.SO₂.T⁹ em que o símbolo T⁸ representa um átomo de hidrogénio ou um resíduo biodegradável não tóxico de um álcool ou de um fenol fisiologicamente aceitáveis, e o símbolo T⁹ representa um grupo alquilo(C₁-C₆), ciclo-alquilo(C₃-C₈) ou fenilo; e em que qualquer dos referidos radicais fenilo pode ser insubstituído ou suportar um ou dois substituintes seleccionados independentemente entre alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), halogéneo, ciano e trifluoro-metilo; e correspondentes N-óxidos; ou um seu sal não tóxico.

Uma significação específica para o símbolo U e que possui interesse particular é, por exemplo, o grupo p-fenileno.

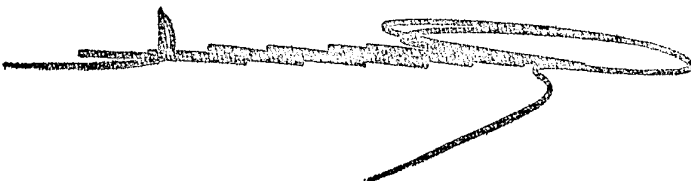
Uma significação preferencial para os grupos representados por T¹ ou T³ é, por exemplo, o grupo metilo ou o grupo etilo.

Uma significação preferencial para o símbolo T² é, por exemplo, hidrogénio, fenilo insubstituído ou fenilo que suporta um ou dois substituintes seleccionados independentemente entre grupos metilo, etilo, metoxi, etoxi, fluor, cloro, bromo, iodo, ciano e trifluoro-metilo.

Uma significação preferencial para o símbolo T⁴ é, por exemplo, hidrogénio, alcoxi-carbonilo ou alquenil-oxi-carbonilo.

Uma significação preferencial para o símbolo T⁶ é, por exemplo, o átomo de hidrogénio.

Uma significação preferencial para



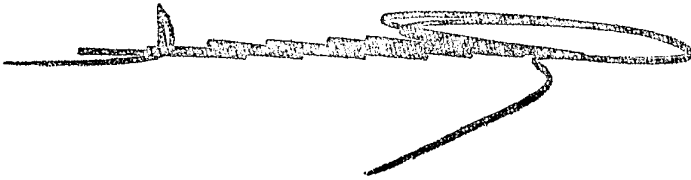
os radicais T^3 e T^4 quando estão reunidos para formarem um grupo alquilenos é, por exemplo, um grupo trimetileno ou tetrametileno.

Uma significação preferencial para o símbolo Zb é, por exemplo, um grupo 1H-tetrazol-5-ilo que é especialmente preferido quando está acoplado, em posição orto, ao grupo representado pelo símbolo U.

Uma combinação particularmente preferencial de significações ocorre, por exemplo, quando os símbolos T^1 e T^3 representam ambos um grupo alquilo ou quando o símbolo T^1 representa um grupo alquilo e os radicais representados pelo símbolo T^3 em conjunto com os radicais representados pelo símbolo T^4 formam um grupo alquilenos.

Os compostos referidos nos nossos pedidos de patente co-pendentes que possuem interesse especial são: 2,6-dimetil-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-ilo)bifenil-4-il)metoxi]piridina-3-carboxilato de metilo; 2-etil-5,6,7,8-tetra-hidro-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-ilo)bifenil-4-il)metoxi]-quinolina; 6,7-di-hidro-2-metil-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-ilo)bifenil-4-il)metoxi]-5H-ciclopenta[b]piridina; 2-etil-6-metil-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-ilo)bifenil-4-il)metoxi]piridina-3-carboxilato de metilo; 6-etil-2-metil-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-ilo)bifenil-4-il)metoxi]-piridina-3-carboxilato de metilo; 2,6-dietil-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-ilo)bifenil-4-il)metoxi]piridina-3-carboxilato de metilo; 6,7-di-hidro-2-etil-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-ilo)bifenil-4-il)metoxi]-5H-ciclopenta[b]piridina; 2,6-dimetil-3-fenil-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-ilo)bifenil-4-il)metoxi]piridina; e 2,6-dimetil-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-ilo)bifenil-4-il)metoxi]piridina-3-carboxilato de alilo; e também os seus sais não tóxicos.

Nos pedidos de patentes europeias publicados e anteriormente referidos, os compostos de fórmulas gerais I e II ali definidos englobam as misturas racêmicas e as formas opticamente activas que possuem propriedades farmacologicamente úteis ali descritas, nos quais existem presentes um ou vários centros de quiralidade. Além disso, os termos

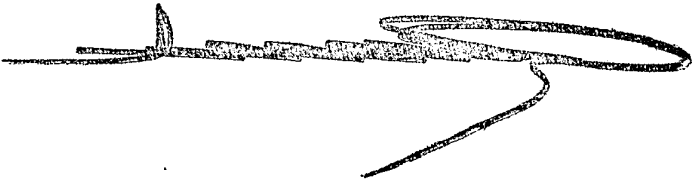


genéricos tais como "alquilo" englobam os grupos de cadeia linear e ramificada sempre que o número de átomos de carbono o permita. Contudo, sempre que se referir um radical particular tal como "propilo" essa designação é específica da cadeia linear sendo especificamente designados os termos correspondentes à cadeia ramificada tais como "isopropilo" sempre que for essa a intenção. Aplica-se a mesma convenção aos outros radicais.

No pedido de patente europeia publicado com o nº 253310 estão descritos derivados de imidazol de fórmula geral III (adiante representada) em que o símbolo Alq. representa um grupo alquilo(C_3-C_{10}), o símbolo X^1 representa hidrogênio, fluor, cloro, bromo, iodo, nitro, trifluorometilo e ciano; os símbolos L^1 e L^2 representam hidrogênio, fluor, cloro, bromo, iodo, nitro, alquilo(C_1-C_4) e alcoxi(C_1-C_4). Esses compostos estão ali descritos referindo-se que possuem propriedades antagonistas da angiotensina AII.

onde se dá a fórmula?
Descobriu-se agora que os compostos de boro da presente invenção proporcionam um meio conveniente para a obtenção de derivados de quinolina de fórmula geral I ou para a obtenção de derivados de piridina de fórmula geral II em que os símbolos X e U representam o grupo p-fenileno facultativamente substituído e os símbolos Za e Zb representam o grupo tetrazolilo, ou ainda para a obtenção de derivados de imidazol de fórmula geral III em que as outras variáveis possuem quaisquer das significações anteriormente definidas.

Em conformidade com a presente invenção proporciona-se um composto derivado de boro de fórmula geral IV (adiante representada) em que o símbolo Q representa um radical 4-quinolil-oxi de fórmula geral Va (adiante representada) em que os radicais R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e Ra possuem qualquer das significações anteriormente definidas, um radical 4-piridil-oxi de fórmula geral Vb (adiante representada) em que os radicais T^1 , T^2 , T^3 , T^4 possuem qualquer das significações anteriormente definidas e um radical 1-imidazolilo de



de fórmula geral Vc (adiante representada) em que o símbolo Alq. e o símbolo X^1 possuem qualquer das significações anteriormente definidas;

O símbolo Y^1 representa um radical seleccionado entre átomos de hidrogénio ou de halogéneo ou entre grupos alquilo(C_1-C_4), alcoxi(C_1-C_4), alcanóilo(C_1-C_4), trifluoro-metilo, ciano e nitro; e

Os símbolos G^1 e G^2 representam grupos seleccionados independentemente entre hidroxi, alcoxi(C_1-C_4), alquilo(C_1-C_6) e fenilo, sendo este último substituído por um grupo alquilo(C_1-C_4), alcoxi(C_1-C_4) ou por um átomo de halogéneo; ou o radical G^1 em conjunto com o radical G^2 forma um grupo alquilenos(C_1-C_4)dioxi acoplado ao átomo de boro, um grupo metileno que pode suportar facultativamente um ou dois radicais alquilo(C_1-C_4); ou os radicais G^1 e G^2 em conjunto com o átomo de boro ao qual estão acoplados completam um anel tetragonal ou hexagonal em que alternam os átomos de boro e os átomos de oxigénio e em que cada átomo de boro do anel suporta um grupo idêntico de fórmula geral VI (adiante representada) em que os símbolos Q e Y^1 possuem qualquer das significações definidas antes; ou um seu sal por adição de um ácido ou por adição de uma base.

Faz-se observar que a letra B utilizada na fórmula geral IV (e em qualquer das outras fórmulas agora referidas) é o símbolo químico do boro.

Como exemplos de significações particulares para o símbolo Q quando este representa um radical 4-quinolil-oxi de fórmula geral Va refere-se as que a seguir se indicam: 2-metil-4-quinolil-oxi, 2-etil-4-quinolil-oxi, 2-etil-6-metoxi-4-quinolil-oxi, 6,7-dimetoxi-2-etil-4-quinolil-oxi, 2-etil-5,6,7,-trimetoxi-4-quinolil-oxi, 2-etil-6-hidroxi-4-quinolil-oxi, 2-etil-6-metil-tio-4-quinolil-oxi, 2-etil-7-hidroxi-metil-4-quinolil-oxi, 2-etil-6-(2-fluoro-etoxi)-4-quinolil-oxi, 2-etil-6-carboxamido-4-quinolil-oxi, 2-etil-6-fluoro-4-quinolil-oxi, 2-etil-6-isopropoxi-4-quinolil-oxi

ou 6-amino-metil-2-etil-4-quinolil-oxi.

Como exemplos de significações particularmente adequadas para o radical R^1 quando este representa um grupo alquilo (C_1-C_4) refere-se os grupos metilo, etilo ou propilo sendo especialmente preferíveis os grupos metilo e etilo.

Como significações particularmente adequada para os radicais R^2 , R^3 , R^4 ou R_a refere-se, por exemplo, o átomo de hidrogênio.

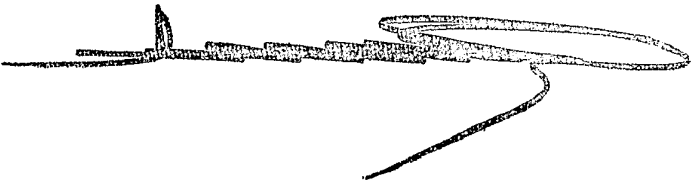
Como significações particularmente adequadas para o símbolo Q quando este representa um radical 4-piridil-oxi de fórmula geral Vb refere-se, por exemplo, os grupos 2,6-dimetil-3-metoxi-carbonil-4-piridil-oxi, 2-etil-5,6,7,8-tetra-hidro-4-quinolil-oxi, 6,7-di-hidro-2-metil-5H-ciclopenta[b]pirid-4-il-oxi, 2-etil-6-metil-3-metoxi-carbonil-4-piridil-oxi, 6-etil-2-metil-3-metoxi-carbonil-4-piridil-oxi, 2,6-dimetil-3-metoxi-carbonil-4-piridil-oxi, 6,7-di-hidro-2-etil-5H-ciclopenta[b]pirid-4-il-oxi, 2,6-dimetil-3-fenil-4-piridil-oxi ou 2,6-dimetil-3-alil-oxi-carbonil-4-piridil-oxi.

Como significações particularmente adequadas para os radicais R^1 , T^2 , T^3 ou T^4 , ou T^3 e T^4 conjuntamente, refere-se as significações preferenciais e as combinações particularmente preferenciais as significações referidas antes.

Como significação particular para o símbolo Q quando este representa um radical 1-imidazolilo de fórmula geral Vc refere-se, por exemplo, o grupo 2-butil-4-cloro-5-hidroxi-metil-1-imidazolilo.

Como significações particularmente adequadas para o símbolo Alq. refere-se, por exemplo, os grupos propilo ou butilo; e para o símbolo X^1 refere-se, por exemplo, o átomo de cloro.

Uma significação particular para o símbolo Y^1 ou para um substituinte facultativo em G^1 ou



G^2 quando um destes representa o grupo fenilo é, por exemplo, no caso de se tratar de um grupo alquilo: metilo ou etilo; no caso de se tratar de um grupo alcoxi: metoxi ou etoxi; e no caso de se tratar de um átomo de halogéneo: fluor, cloro ou bromo.

Como significações particulares para o símbolo Y^1 quando este representa um grupo alcanoilo refere-se, por exemplo, um grupo formilo, acetilo ou propioilo.

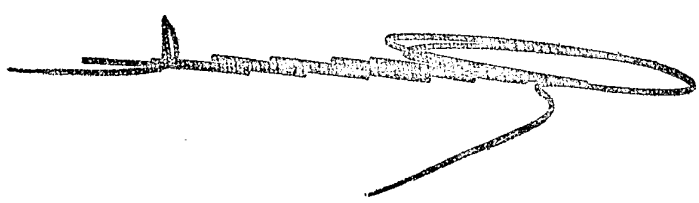
Como significações particulares para um dos radicais G^1 ou G^2 quando qualquer deles representar um grupo alcoxi refere-se, por exemplo: metoxi ou etoxi; e quando representar um grupo alquilo: metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo ou terc-butilo.

Como significações particulares para os radicais G^1 ou G^2 quando conjuntamente formarem um grupo alquilenodioxi quando o grupo metileno pode suportar facultativamente um ou dois grupos alquilo refere-se, por exemplo, um grupo de fórmula $-O.CH_2.O-$, $-O.CH_2.CH_2.O-$, $-O.CH_2CH_2.CH_2.O-$ ou $-O.CH_2.C(CH_3)_2.CH_2.O-$.

Como significações preferenciais para o símbolo Q quando este representar um radical 4-quinolil-oxi de fórmula geral Va refere-se, por exemplo, o grupo 2-etil-4-quinolil-oxi, ou quando representar um radical 4-piridil-oxi de fórmula geral Vb refere-se, por exemplo, o grupo 2-etil-5,6,7,8-tetra-hidro-4-quinolil-oxi.

Como significação preferencial para o símbolo Y^1 refere-se, por exemplo, o átomo de hidrogênio.

Como significação preferencial para os radicais G^1 e G^2 refere-se, por exemplo, no caso de representarem ambos um grupo hidroxil, ou no caso de G^1 e G^2 conjuntamente formarem um grupo alquilenodioxi tal como definido antes, por exemplo, o grupo de fórmula $-O.CH_2.C(CH_3)_2.CH_2.O-$.

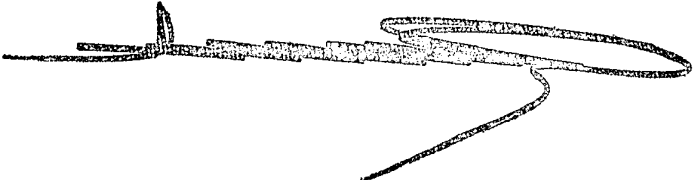


Os compostos da presente invenção que possuem interesse particular englobam, por exemplo, os compostos de fórmula geral IV adiante descritos nos exemplos 1 a 4, constituindo esses compostos e os seus sais por adição de ácidos ou de bases um aspecto adicional da presente invenção.

Os compostos de fórmula geral IV podem ser obtidos recorrendo a procedimentos normalizados da química orgânica bem conhecidos na especialidade para a preparação de compostos estruturalmente análogos. Esses procedimentos constituem um aspecto adicional da presente invenção e abrangem, a título de exemplo, os procedimentos adiante descritos nos quais os radicais genéricos possuem quaisquer das significações definidas antes, salvo quando especificado de outro modo.

a) Submete-se um composto de fórmula geral VIIIa em que o radical R^1 é diferente do átomo de hidrogênio, um composto de fórmula geral VIIIb em que os radicais T^1 e T^3 são diferentes do átomo de hidrogênio ou um composto de fórmula geral VIIIc, a uma reacção de alquilação com um composto de fórmula geral VII em que o símbolo Hal. representa um grupo removível adequado tal como um átomo de cloro, bromo ou iodo ou um grupo metano-sulfonil-oxi ou p-tolueno-sulfonil-oxi.

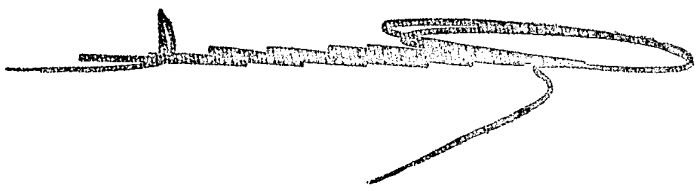
Essa reacção de alquilação efectua-se geralmente em presença de uma base adequada, por exemplo, em presença de um alcóxido de um metal alcalino tal como o metóxido de sódio ou o etóxido de sódio em presença de um carbonato de um metal alcalino tal como o carbonato de sódio ou o carbonato de potássio, ou em presença de um hidreto de um metal alcalino tal como o hidreto de sódio e utilizando um solvente ou um diluente, por exemplo, um alcano(C_1-C_4) tal como o metanol ou o etanol no caso de se utilizar um alcóxido de um metal alcalino, ou num solvente polar tal como a N,N-dimetil-formamida ou a N-metil-pirrolidona a uma tempera-



tura compreendida, por exemplo, entre 10 e 100°C. Em alternativa é possível utilizar um hidróxido de amônio quaternário numa mistura de solvente aquoso ou não aquoso tal como a água e o dicloro-metano.

Alguns compostos de fórmulas gerais VIIIa, VIIIb e VIIIc são conhecidos e outros podem ser obtidos por analogia utilizando procedimentos normalizados da química orgânica bem conhecidos na especialidade, por exemplo, conforme descrito em obras consagradas da química dos compostos heterocíclicos, por exemplo, na publicação editada por Elderfield, ou em Org. Syn. 1951., Coll. Vol. III, páginas 374 e 593; Monatshefte fur chemie., 1969, 100, 132; J. Chem. Soc. (B), 1968, 866; Liebigs. Ann. Chem., 1982, 1656; heterocycles, 1982, 13, 239; ou nos Pedidos de Patente Europeia publicado com os n.ºs. 412848, 453210 e 253310. Os compostos de fórmula geral VII podem ser obtidos, por exemplo, aquecendo ao refluxo um ácido 4-metil-fenil-borónico num solvente adequado tal como o metil-clorofórmio com remoção azeotrópica da água, seguindo-se uma reacção de bromação (a qual pode ser efectuada in situ), por exemplo, com bromo ou com N-bromo-succinimida e azo(bis-isobutironitrilo). Em alternativa é possível obter esses compostos, por exemplo, sob aquecimento conjuntamente com um ácido 4-metil-fenil-borónico e com um alcanodiol adequado (por exemplo, 2,2-dimetil-propan-1,3-diol) num solvente tal como o ciclo-hexano ao refluxo com remoção azeotrópica da água, seguindo-se uma reacção idêntica de bromação. Se necessário é possível obter por hidrólise ainda subsequente um composto de fórmula geral VII em que os radicais G^1 e G^2 representam ambos um grupo hidroxil.

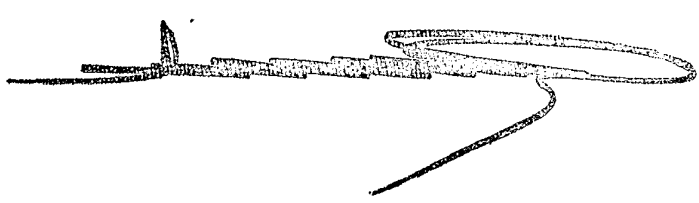
b) Para se obter um composto de fórmula geral IV em que o símbolo Q representa um radical 4-quinolil-oxi de fórmula geral Va ou um radical 4-piridil-oxi de fórmula geral Vb, faz-se reagir um composto de fórmula geral Xa ou Xb em que o símbolo P^2 representa um grupo removível adequado (tal como um átomo de cloro, bromo ou iodo ou um grupo metano-sulfonil-oxi, p-tolueno-sulfonil-oxi ou trifluoro-metano-



-sulfonil-oxi) com um álcool de fórmula geral IX.

A reacção efectua-se geralmente em presença de uma base adequada, por exemplo, em presença de um alcóxido de um metal alcalino tal como o metóxido de sódio ou o etóxido de sódio ou em presença de um hidreto de um metal alcalino tal como o hidreto de sódio e utilizando um solvente ou um diluente adequados, por exemplo, um álcool (C_1-C_4) tal como o metanol ou o etanol no caso de se utilizar um alcóxido de um metal alcalino, ou utilizando um solvente polar tal como a N,N-dimetil-formamida. Em alternativa é possível utilizar um álcool de fórmula geral IX sob a forma do correspondente sal ou di-sal de um metal alcalino pré-formado (no caso de os símbolos G^1 e/ou G^2 representarem um grupo hidroxil). A reacção efectua-se normalmente a uma temperatura compreendida entre 40 e 120°C. Em alternativa é possível efectuar a reacção com um composto de fórmula geral IX em presença de um catalisador ácido tal como o ácido *p*-tolueno-sulfónico, em vez de se realizar sob condições alcalinas, e em presença de um solvente ou um diluente inerte tal como o tolueno.

Os compostos de fórmulas gerais Xa e Xb podem ser obtidos, por exemplo, por halogenação dos correspondentes compostos de fórmula gerais VIIIa ou VIIIb, por exemplo, por reacção com oxiclóreto de fósforo na ausência de um solvente, ou em presença de um solvente ou de um diluente inerte tal como o tolueno ou o dioxano e a uma temperatura compreendida aproximadamente entre 60 e 110°C. Os compostos de fórmulas gerais Xa ou Xb em que o símbolo P^2 representa um grupo metano-sulfonil-oxi, *p*-tolueno-sulfonil-oxi ou trifluoro-metano-sulfonil-oxi e os radicais R^1 , T^1 e T^3 são diferentes de hidrogénio, podem ser obtidos, por exemplo, por acilação dos correspondentes compostos de fórmulas gerais VIIIa ou VIIIb com o correspondente clóreto de sulfonilo sob condições normalizadas. Os compostos de fórmulas gerais Xa ou Xb em que o símbolo P^2 representa o grupo metano-sulfonilo podem ser obtidos por alquilação das correspondentes mercapto-quinolinas ou mercapto-piridinas seguindo-se uma oxidação



sob condições normalizadas. Os alcoóis de fórmula geral IX podem ser obtidos a partir de um composto de fórmula geral VII, por exemplo, por reacção com acetato de potássio e hexa-oxa-ciclo-octadecano em dimetoxi-etano ao refluxo, seguindo-se a reacção do composto de grupo acetoxi resultante com boro-hidreto de lítio em tetra-hidrofurano a uma temperatura compreendida aproximadamente entre 0 e 25°C.

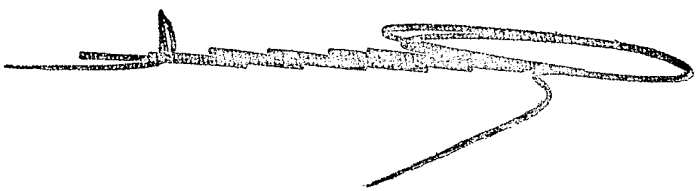
Seguidamente, é possível obter compostos de fórmula geral IV em que os símbolos G^1 e G^2 representam ambos um grupo hidroxil, por hidrólise ácida de um composto de fórmula geral IV em que os símbolos G^1 e/ou G^2 são diferentes de um grupo hidroxil. Faz-se observar que esta hidrólise ácida pode ser efectuada in situ após a execução do procedimento (a) ou (b).

Seguidamente, no caso de se desejar um sal de um composto de fórmula geral IV é possível obtê-lo, por exemplo, por reacção com o ácido ou com a base adequados, ou através de qualquer outro procedimento convencional para a formação de um sal.

Alguns dos intermediários agora referidos são novos, por exemplo, alguns dos compostos de fórmula geral VII, constituindo esses compostos um aspecto adicional da presente invenção.

Outros aspectos adicionais da presente invenção residem no facto de ela proporcionar novos e convenientes processos para a preparação de alguns derivados de quinolina de fórmula geral I ou derivados de piridina de fórmula geral II em que os símbolos X e U representam um grupo p-fenileno, facultativamente substituído e os símbolos Za e Zb representam derivados de tetrazolilo ou de imidazol de fórmula geral III e em que as outras variáveis possuem as significações anteriormente definidas.

Sendo assim, em conformidade com outro aspecto da presente invenção proporciona-se um processo para a preparação de um composto de fórmula geral XI (adiante



representada) em que o símbolo Q representa um radical 4-quino-
lil-oxi de fórmula geral Va, um radical 4-piridil-oxi de fór-
mula geral Vb e um radical 1-imidazolilo de fórmula geral
Vc;

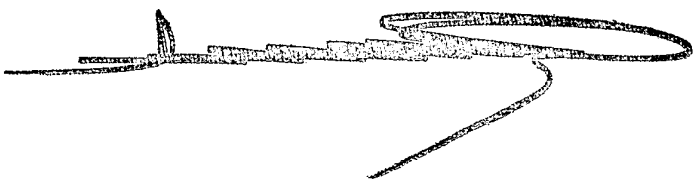
O símbolo Y^1 representa um átomo de hidrogênio ou de halogênio
ou um grupo alquilo(C_1-C_4), alcoxi(C_1-C_4), alcanoilo(C_1-C_4),
trifluoro-metilo, ciano, e nitro; o símbolo Y^2 representa
um átomo de hidrogênio ou de halogênio ou um grupo alquilo(C_1-
 $-C_4$), alcoxi(C_1-C_4), trifluoro-metilo, ciano e nitro;

e em que os símbolos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Ra, T^1 , T^2 , T^3 , T^4 , X^1
e Alq. possuem qualquer das significações anteriormente defini-
das; o qual consite em:

(i) Fazer reagir um composto de fórmula
geral IV em que os símbolos Q, Y^1 , G^1 e G^2 possuem qualquer
das significações anteriormente definidas, com um composto
de fórmula geral XII em que o símbolo P^1 representa um grupo
fenilo deficiente em electrões ou representa um grupo piridilo
ou piridinilo; o símbolo W representa um átomo de bromo ou
de iodo ou um grupo trifluoro-metano-sulfonil-oxi; e o símbolo
 Y^2 representa um átomo de hidrogênio ou de halogênio ou um
grupo alquilo(C_1-C_4), alcoxi(C_1-C_4), trifluoro-metilo, ciano
ou nitro; em presença de um catalisador seleccionado entre
paládio(0), paládio(II), níquel(0), níquel(II), facultativa-
mente em presença de um radical iniciador; e facultativamente
em presença de cloreto de lítio; para proporcionar um composto
de fórmula geral XIII em que os símbolos Q, Y^1 , Y^2 e P^1 possuem
qualquer das significações anteriormente definidas; e depois

(ii) Faz-se reagir um composto de fórmula
geral XIII, conforme definido antes, com uma base seleccionada
entre um hidróxido, alcanoato(C_1-C_{12}), alcano(C_1-C_{12})tiolato,
fenolato, tio-fenolato e difenil-fosfeto de um metal alcalino,
em que qualquer anel fenilo dos últimos três grupos pode supor-
tar facultativamente um átomo de halogênio ou um grupo alquilo
(C_1-C_4) ou alcoxi(C_1-C_4).

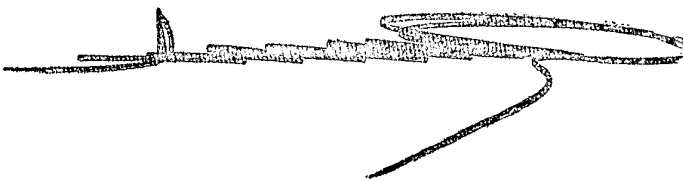
No passo (i), uma significação



particular para o símbolo P^1 quando este representar um grupo fenilo deficiente em electrões é, por exemplo, um grupo fenilo que suporta 1, 2 ou 3 grupos de remoção de electrões seleccionado independentemente entre átomos de halogéneo (tipicamente cloro ou bromo) ou entre grupos nitro, ciano e trifluoro-metilo. Como significação preferencial para o símbolo P^1 refere-se, por exemplo, um grupo nitro-fenilo ou um grupo 4-piridilo, 4-ciano-fenilo, (4-ciano-3-trifluoro-metil)fenilo, 4-(dialquil (C_1 - C_4 -amino-sulfonil)-fenilo ou 4-(alquil(C_1 - C_4)sulfonil)fenilo sendo especialmente preferível o grupo 4-nitro-fenilo. Como significação preferencial para o símbolo W refere-se, por exemplo, o átomo de bromo. As significações particulares e preferenciais para os símbolos Q, Y^1 , G^1 ou G^2 ou para os radicais G^1 e G^2 conjuntamente, são as referidas antes. Como significações particulares para o símbolo Y^2 quando este representa um grupo alquilo ou alcoxi ou um átomo de halogéneo refere-se, por exemplo, as significações definidas antes para o símbolo Y^1 , sendo uma significação preferencial para o símbolo Y^2 , por exemplo, um átomo de hidrogénio. Como catalisadores preferenciais refere-se, por exemplo, tetraquis(trifenil-fosfina)-paládio ou cloreto de paládio(II), especialmente este último. Como iniciador de radical preferencial refere-se, por exemplo, azo(bis-isobutironitrilo).

O passo (i) efectua-se preferencialmente em presença de uma base tal como o carbonato de sódio ou de potássio ou a trietil-amina. O passo (i) também se efectua preferencialmente num solvente ou num diluente inerte, por exemplo, um hidrocarboneto tal como o tolueno ou o xileno, um éter tal como o dioxano ou o tetra-hidrofurano, um álcool (C_1 - C_4) tal como o metanol, o etanol ou o butanol, água ou suas misturas, por exemplo, uma mistura de água, metanol e tolueno ou uma mistura de butanol e água, a uma temperatura compreendida aproximadamente entre 50°C e 150°C, e convenientemente à temperatura de refluxo do solvente ou de uma mistura de solventes utilizada ou a uma temperatura próxima desse valor.

No passo (ii) as bases adequadas



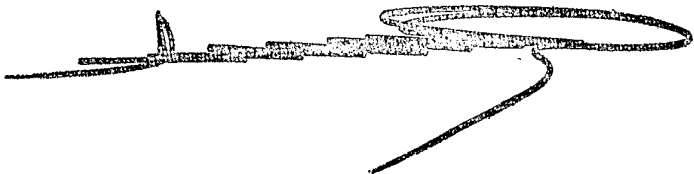
são por exemplo: no caso de se utilizar um hidróxido de um metal alcalino: hidróxido de sódio ou de potássio; no caso de se utilizar um alcanolato de um metal alcalino: um alcanolato(C_1-C_8) de um metal alcalino, por exemplo, um alcóxido (C_1-C_4) de um metal alcalino tal como o metóxido, o etóxido, o propóxido ou o butóxido de sódio ou de potássio; no caso de se utilizar um alcano-tiolato de um metal alcalino: um alcano(C_1-C_8)tiolato de um metal alcalino, por exemplo, um alcano(C_1-C_4)tiolato de um metal alcalino tal como o metano-tiolato, o etano-tiolato, o propano-tiolato ou o butano-tiolato de sódio ou de potássio;

no caso de se utilizar em fenolato ou um tio-fenolato: o sal sódico ou potássico de fenol, tio-fenol ou ainda um fenol ou um tio-fenol que suporte um grupo metilo, etilo, metoxi ou etoxi ou um átomo de fluoro, cloro, bromo ou iodo, por exemplo, um 4-halogeno-tio-fenol tal como o 4-fluoro-tio-fenol.

Como base particularmente preferencial refere-se o propano-tiolato, o metóxido ou o etóxido de sódio ou de potássio.

Faz-se observar que no caso de a base ser um alcanolato, alcano-tiolato, fenolato, tio-fenolato ou difenil-fosfeto de um metal alcalino, pode ser gerada in situ a partir do correspondente álcool, alcano-tiol, fenol, tiofenol ou difenil-fosfina com uma base adequada de um metal alcalino tal como um hidreto de um metal alcalino, por exemplo, o hidreto de lítio, de potássio ou de sódio. Convenientemente é possível utilizar uma solução de um alcanolato de um metal alcalino no álcool correspondente tal como uma solução de metóxido de sódio em metanol.

A reacção efectua-se convenientemente num solvente ou num diluente orgânico inerte adequado, por exemplo, um solvente polar tal como a N,N-dimetil-formamida ou N-metil-pirrolidona. Em alternativa, eventualmente sob a forma de uma mistura, é possível utilizar um álcool tal como o metanol ou o etanol, por exemplo, no caso de se utilizar um hidróxido ou um alcóxido de um metal alcalino tal como o hidróxido, o metóxido ou o etóxido de sódio ou de potássio.



A reacção efectua-se geralmente a uma temperatura compreendida aproximadamente entre -30°C e 50°C . Faz-se observar que a escolha da temperatura dependerá da natureza da base utilizada. por exemplo, no caso de se utilizar um alceno-tiolato ou alcenolato de um metal alcalino, é preferível que a temperatura esteja compreendida aproximadamente entre 0°C e a temperatura ambiente.

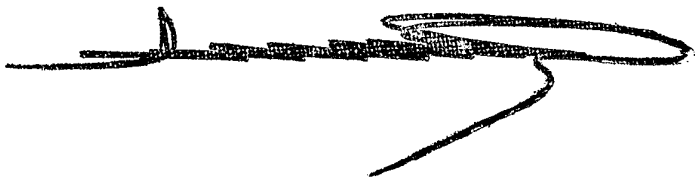
Os compostos de fórmula geral XII utilizados no passo (i) podem ser obtidos, por exemplo, conforme ilustrado no esquema 1.

Faz-se observar que existe uma variante processual alternativa para o passo (i) que implica a utilização de um material de partida de fórmula geral XII na qual o grupo representado pelo símbolo P^1 está acoplado a um átomo de azoto de um anel de tetrazol numa posição diferente da posição 1. Depois faz-se reagir o produto assim obtido com uma base em conformidade com o passo (ii). Os materiais de partida necessários para executar essa variante podem ser obtidos por métodos bem conhecidos na especialidade para a preparação de compostos estruturalmente análogos.

Em conformidade com outro aspecto da presente invenção proporciona-se um processo para a preparação de um composto de fórmula geral XI (adiante representada) em que o símbolo Q representa um grupo 4-quinolil-oxi de fórmula geral Va, um grupo 4-piridil-oxi de fórmula geral Vb e um grupo 1-imidazolilo de fórmula geral Vc;

o símbolo Y^1 representa um átomo de hidrogénio ou de halogénio ou um grupo alquilo(C_1-C_4), alcoxi(C_1-C_4), alcenoilo(C_1-C_4), trifluoro-metilo, ciano e nitro; o símbolo Y^2 representa um átomo de hidrogénio ou de halogénio ou um grupo alquilo(C_1-C_4), alcoxi(C_1-C_4), trifluoro-metilo, ciano e nitro; e em que os símbolos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Ra, T^1 , T^2 , T^3 , T^4 , X^1 e Alq. possuem qualquer das significações anteriormente definidas; o qual consiste em:

(1) Fazer reagir um composto de fórmula

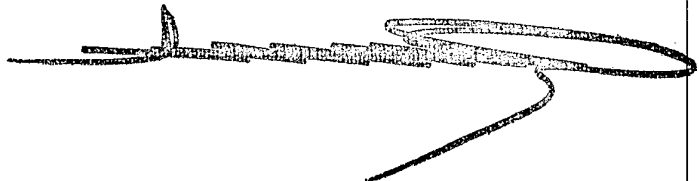

geral IV em que os símbolos Q, Y¹, G¹ e G² possuem qualquer das significações anteriormente definidas, com um composto de fórmula geral XIV em que o símbolo W¹ representa um átomo de bromo ou de iodo ou um grupo trifluoro-metano-sulfonil-oxi; e o símbolo Y² possui qualquer das significações anteriormente definidas; em presença de um catalisador seleccionado entre paládio(0), paládio(II), níquel(0) e níquel(II), facultativamente em presença de um iniciador de radical; e facultativamente em presença de cloreto de lítio; para proporcionar um composto de fórmula geral XV em que os símbolos Q, Y¹ e Y² possuem qualquer das significações anteriormente definidas; e depois

(2) Faz-se reagir um composto de fórmula geral XV anteriormente definida, com um azida de estanho tri-substituído de fórmula geral (Rx)₃.Sn.N₃ em que o radical Rx representa um grupo alquilo(C₁-C₆) ou fenilo, sendo este último facultativamente substituído por um grupo alquilo(C₁-C₄) ou alcoxi(C₁-C₄) ou por um átomo de halogéneo; para proporcionar um composto de fórmula geral XVI em que os símbolos Q, Y¹, Y² e Rx possuem quaisquer das significações anteriormente definidas; e depois

(3) Remoção do radical estanho tri-substituído do composto de fórmula geral XVI.

No passo (1) o símbolo W¹ representa preferencialmente o átomo de bromo e as significações particulares e preferenciais para os símbolos Q, Y¹, Y², G¹ e G² ou os radicais G¹ e G² conjuntamente, para um catalisador ou para um iniciador de radical são as definidas no passo (i) anterior. O passo (1) executa-se por um processo idêntico ao referido passo (i) anterior.

No passo (2), o símbolo Rx representa preferencialmente um grupo alquilo, em particular um grupo alquilo(C₁-C₄) tal como um grupo metilo ou butilo, dos quais é especialmente preferível este último. O passo (2) realiza-se convenientemente num solvente ou num diluente ade-



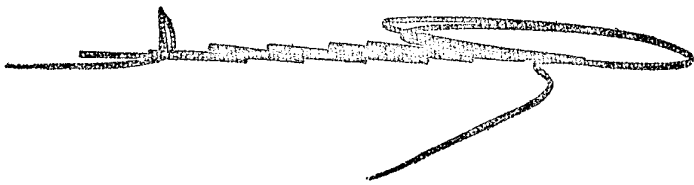
quado tal como o tolueno ou o xileno, a uma temperatura compreendida aproximadamente no intervalo entre 50 e 150°C e convenientemente à temperatura de refluxo do solvente utilizado.

No passo (3), o radical estanho tri-substituído de fórmula geral $\text{Sn}(\text{Rx})_3$ pode ser removido, por exemplo, por hidrólise ácida ou alcalina. A reacção efectua-se convenientemente, por exemplo, tratando o composto de fórmula geral XVI com um ácido mineral tal como o ácido clorídrico aquoso, em presença de um solvente ou de um diluente adequado. Como exemplos de solventes ou diluentes adequados refere-se aos hidrocarbonetos tais como o tolueno ou o xileno, os éteres tais como o dioxano ou o tetra-hidrofurano, a água ou correspondentes misturas. A reacção efectua-se geralmente a uma temperatura compreendida aproximadamente no intervalo entre 0 e 50°C e convenientemente à temperatura ambiente ou próximo dela.

Os compostos de fórmula geral XIV utilizados no passo (1) e a azida de estanho tri-substituída de fórmula geral $(\text{Rx})_3.\text{Sn}.\text{N}_3$ utilizada no passo (3) são compostos conhecidos ou podem ser preparados por processos organizados da química orgânica bem conhecidos na especialidade.

Em conformidade com um procedimento modificado para a realização dos passos (2) e (3) processuais, gera-se um composto de fórmula geral XVI in situ a partir de um composto de fórmula geral XV por reacção com uma azida de fórmula geral $(\text{Rx})_3.\text{Sn}.\text{N}_3$. Depois é possível remover o radical estanho tri-substituído de fórmula geral $\text{Sn}(\text{Rx})_3$ sem se isolar o composto de fórmula geral XVI, por exemplo, adicionando à mistura de reacção uma solução de um ácido mineral.

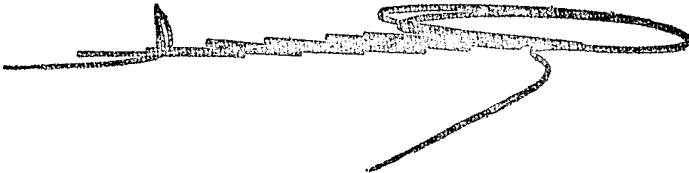
Ao executar-se os passos (i) e (ii) ou os passos (1), (2) e (3), no caso de se pretender um sal não tóxico de um composto de fórmula geral XI, é possível obtê-lo, por exemplo, por reacção com a base adequada que proporcione um catião fisiologicamente aceitável, ou com



- o ácido adequado que proporcione um anião fisiologicamente aceitável, ou por qualquer outro processo convencional para a formação de sais.

Além disso, no caso de se pretender uma forma opticamente activa de um composto de fórmula geral XI, é possível executar os processos referidos antes utilizando um material de partida opticamente activo. Em alternativa é possível fazer a resolução da fórmula racémica de um composto e fórmula geral XI, por exemplo, por reacção com uma forma opticamente activa de uma base orgânica adequada, por exemplo, utilizando efedrina, hidróxido de N,N,N-trimetil(1-fenil-etil)-amónio ou 1-fenil-etil-amina, seguindo-se a separação convencional da mistura diastereoisomérica de sais assim obtida, por exemplo, por cristalização fraccional a partir de um solvente adequado, por exemplo, utilizando um álcool(C_1-C_4), após o que é possível libertar a forma opticamente activa do referido composto de fórmula geral XI por tratamento com um ácido recorrendo a um procedimento convencional, por exemplo, utilizando uma solução aquosa de um ácido mineral tal como o ácido clorídrico diluído.

O processo caracterizado pelos passos (i) e (ii) e o processo caracterizado pelos passos (1), (2) e (3) são particularmente adequados para a preparação de compostos de fórmula geral XI em que o símbolo Q representa um grupo 4-quinolil-oxi ou 4-piridil-oxi anteriormente definido, e especialmente quando o grupo tetrazol do composto de fórmula geral XI se encontra em posição orto em relação ao grupo fenilo adjacente. Em particular, esses processos são particularmente úteis para a preparação dos compostos descritos nos nossos pedidos de patente co-pendentes e ali referidos como sendo particularmente preferenciais ou possuindo interesse especial. Os aspectos específicos do processo caracterizado pelos passos (i) e (ii) e do processo caracterizado pelos passos (1), (2) e (3) e os quais são de interesse especial englobam, por exemplo, os aspectos adiante especificados nos exemplos constituindo estes uma particularidade adicional

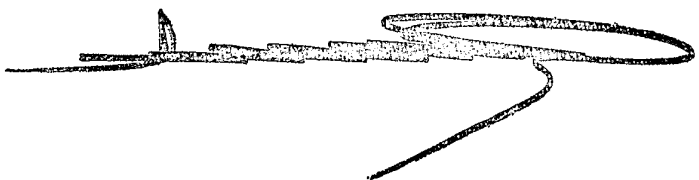


da presente invenção.

O antagonismo de uma ou de várias das acções fisiologicas da AII e em particular o antagonismo da interacção da AII com os receptores que medeiam os seus efeitos sobre um tecido alvo, pode ser avaliado utilizando um ou vários dos seguintes procedimentos habituais em laboratório:

Teste A:

Este procedimento in vitro implica a incubação do composto de ensaio inicialmente numa concentração de 10 micromolar (ou inferior) numa mistura tamponada contendo concentrações estabilizadas de AII marcada radioactivamente e uma fracção da membrana da superfície celular preparada a partir de um tecido adequado que constitua o alvo para a angiotensina. Neste teste, a fonte das membranas da superfície celular é constituída pelas glândulas supra renais de cobaias as quais reagem bastante bem à angiotensina AII. A interacção da AII, marcada radioactivamente, com os seus receptores (avaliada pela ligação do marcador radioactivo à fracção de membrana em pequenas partículas seguindo-se a remoção do marcador radioactivo não ligado, através de um procedimento de filtração rápida tal como é normal em estudos da especialidade) é antagonizada pelos compostos que se ligam também aos sítios do receptor da membrana e o grau de antagonismo (observado no teste sob a forma de deslocamento da radioactividade ligada à membrana) é facilmente determinado por comparação da radioactividade ligada ao receptor em presença do composto de ensaio para a concentração especificada no ensaio com um valor de controlo determinado na ausência do composto de ensaio. Utilizando este procedimento, os compostos que demonstraram proporcionar pelo menos 50% de deslocamento da ligação da angiotensina AII marcada radioactivamente para uma concentração de 10^{-4} M foram novamente testados para concentrações inferiores com o objectivo de se determinar a sua potência. Para a determinação dos valores CI_{50} (concentração que proporciona 50% de deslocamento da ligação da angiotensina AII marcada radioactivamente), as concentrações do composto de ensaio



são seleccionados normalmente de modo a permitirem ensaios distribuídos pelo menos por 4 ordens de grandeza centradas em torno do valor CI_{50} aproximado previsível, o qual é posteriormente determinado a partir de uma curva de deslocamento percentual em função da concentração do composto testado.

De um modo geral, os compostos de fórmulas gerais I ou II definidas antes proporcionam uma inibição significativa no teste A para um valor de concentração de 50 microlar ou bastante inferior.

Teste B: Este teste in vitro implica a medição dos efeitos antagonísticos do composto de ensaio contra as contracções induzidas pela angiotensina AII observadas na aorta de coelho isolada, a qual é mantida numa solução salina fisiológica à temperatura de $37^{\circ}C$. Como o objectivo de se garantir que o efeito do composto é específico para o antagonismo da angiotensina AII, também é possível determinar na mesma preparação o efeito do composto de ensaio sobre as contracções induzidas pela noradrenalina.

De modo geral, os compostos de fórmulas gerais I ou II definidas antes proporcionam uma inibição significativa no teste B para um valor final de concentração correspondente a 50 micromolar ou bastante inferior.

Teste C: Este teste in vitro implica a utilização de ratas conscientes ou anestesiadas terminalmente nas quais se implantou um cateter arterial sob anestesia para a medição de alterações da pressão sanguínea. Os efeitos do composto de ensaio antagonísticos da angiotensina AII, após administração oral ou parenteral, foram avaliados em relação às respostas pressoras induzidas pela angiotensina AII. Para se garantir que o efeito é específico também é possível determinar na mesma preparação o efeito do composto de ensaio sobre as respostas pressoras induzidas pela vasopressina.

Os compostos de fórmula gerais I ou II definidas antes exibem genericamente propriedades específicas antagonistas no teste C para uma dose de 50mg/kg



de massa corporal ou para concentrações bastante menores, sem que se observe nenhum efeito toxicológico evidente ou qualquer outro efeito farmacológico indesejado.

Teste D: Este teste in vivo implica estimulação de biosíntese da AII endógena numa variedade de espécies incluindo a ratazana, saguim e cão através da introdução de uma dieta de fraco teor em sódio e por administração de doses diárias adequadas de um salurético conhecido pela designação de frusemida. Depois administra-se o composto de ensaio por via oral ou por via parentérica ao animal no qual se implantou um cateter arterial sob anestesia para a medição de alterações na pressão sanguínea.

De uma forma geral, os compostos de fórmulas gerais I ou II definidas antes exibem propriedades antagonistas da AII no teste D conforme ficou demonstrado por uma redução significativa da pressão sanguínea para uma dose de 50mg/kg de massa corporal ou para doses bastante inferiores, sem que se observe nenhum efeito toxicológico evidente ou qualquer outro efeito farmacológico indesejado.

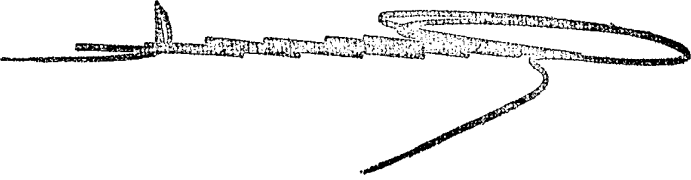
A título ilustrativo relativamente às propriedades inibidores da angiotensina II exibidas pelos compostos de fórmulas gerais I ou II, refere-se que o composto cloridrato de 2-metil-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metoxi]quinolina proporciona os resultados seguintes nos testes A, B e C anteriormente descritos:

No Teste A: um valor médio CI_{50} correspondente a $1.7 \times 10^{-8} M$;

No Teste B: um valor médio pA_2 correspondente a 8.95;

No Teste C: um valor DE_{50} correspondente a 0.5mg/kg (administração i.v.)

De modo idêntico, o composto cloridrato de 2-metil-5,6,7,8-tetra-hidro-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)metoxi]quinolina proporcionou os resultados seguintes



nos Testes A e C anteriormente descritos:

No Teste A: um valor CI_{50} correspondente a $3 \times 10^{-8} M$;

No Teste C: um valor DE_{50} correspondente a 0,28mg/kg (administração i.v.).

A presente invenção será seguidamente ilustrada pelos exemplos não limitativos adiante descritos, nos quais, salvo especificado de outro modo:

(i) as concentrações e as evaporações foram efectuadas num dispositivo de evaporação rotativo in vacuo;

(ii) as operações foram efectuadas à temperatura ambiente, isto é, no intervalo compreendido entre 18 e 26°C;

(iii) os rendimentos e produções, sempre que apresentados, têm apenas como objectivo proporcionar uma melhor compreensão ao leitor e não constituem necessariamente os valores máximos que é possível atingir com uma execução do processo;

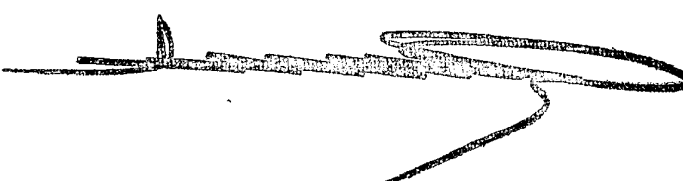
(iv) os espectros de $RMN^{-1}H$ são determinados normalmente à frequência de 270 MHz em $CDCl_3$ utilizando tetrametil-silano (TMS) como padrão interno, e são expressos pelos valores dos desvios químicos (valores delta) em partes por milhão relativamente ao TMS, utilizando-se as abreviaturas convencionais para a designação dos picos principais: s, simpleto; m, multipeto; t, triplete; br, largo; d, dupeto; e

(v) o termo " ^1H -tetrazol-5-ilo" representa o grupo " ^1H -1,2,3,4-tetrazol-5-ilo".

EXEMPLOS 1-4

Estes exemplos ilustram a preparação de um composto de boro de fórmula geral IV.

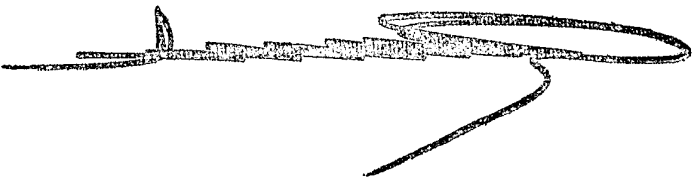
EXEMPLO 1



Preparou-se uma solução de 2-etil-4-quinolina (6.9g; 0.04 mole), (utilizando um procedimento idêntico ao descrito em Org. Syn., Coll., Vol III, p. 374 3 p. 593 a partir da anilina e de propionil-acetato de etilo) em (NMP) (50 ml) e durante 30 minutos adicionou-se a uma suspensão agitada de hidreto de sódio (1.6 g de uma dispersão a 60% em óleo mineral; 0.04 mole) em NMP (50 ml) e depois agitou-se a mistura durante 30 minutos. Adicionou-se posteriormente uma solução de 2-(4-bromo-metil-fenil)-5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinano em ciclo-hexano [preparada previamente aquecendo uma mistura de ácido 4-metil-fenil-borônico (6.8 g) e de 2,2-dimetil-propan-1,3-diol (5.2 g) em ciclo-hexano (150 ml) ao refluxo com remoção azeotrópica da água, seguindo-se a adição de N-bromo-succinimida (8.9 g) e de azo(bis-isobutironitrilo) (0.2 g) e aquecendo-se a mistura ao refluxo durante 3 horas e removendo por filtração a succinimida em suspensão] e a seguir aqueceu-se a mistura a uma temperatura compreendida entre 60 e 70°C durante 18 horas. Deixou-se a mistura arrefecer e adicionou-se-lhe ácido acético até a mistura apresentar um valor de pH4 e depois adicionou-se-lhe água (200 ml) e acetato de etilo (200 ml). Agitou-se a mistura durante 20 minutos e depois separou-se a fase orgânica, lavou-se com água e secou-se (MgSO₄). Removeu-se por evaporação o material volátil para proporcionar um sólido cristalino. Dissolveu-se este sólido em acetato de etilo (150 ml), adicionou-se ácido clorídrico concentrado (3 ml) e água (3 ml) e agitou-se a mistura durante 18 horas. Recolheu-se por filtração o precipitado resultante, lavou-se com acetato de etilo e secou-se para proporcionar cloridrato do ácido 4-[(2-etil-quinolin-4-il-oxi)metil]fenilborônico (7g) no estado sólido; RMN (d₄-metanol): 1.5(t,3H), 3.21(q,2H), 5.78(s,2H), 7.55(s,1H) 7.6-8.15(m,7H), 8.40(d,2H).

EXEMPLO 2

Preparou-se uma mistura de 2-etil-4-quinolina (1.0 g), de anidrido do ácido 4-bromo-metil-fenilborônico (composto A) (2.7 g), de carbonato de potássio (2,0 g)



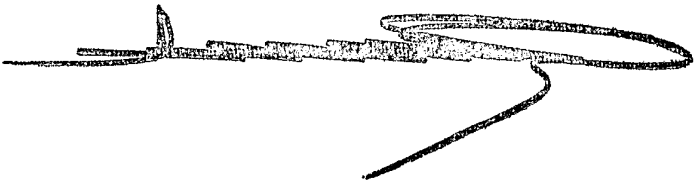
e de NMP (5ml) e aqueceu-se à temperatura de 70°C durante 3 horas sob agitação. Deixou-se a mistura arrefecer e depois adicionou-se lentamente a uma quantidade de água (50 ml) sob agitação vigorosa. Deixou-se a mistura em repouso durante 20 minutos e depois recolheu-se por filtração o sólido precipitado. Com esse sólido preparou-se uma suspensão em acetato de etilo (25 ml), adicionou-se ácido clorídrico concentrado (2 ml) e agitou-se a mistura durante 30 minutos. A seguir adicionou-se água (10 ml) e deixou-se a mistura em repouso durante mais 20 minutos. Recolheu-se por filtração o sólido em suspensão e lavou-se com acetato de etilo (10 ml) para proporcionar cloridrato do ácido 4-[(2-etil-quinolin-4-il-oxi)metil]fenil-borônico (1,2 g); os resultados de RMN são idênticos aos obtidos para o produto do Exemplo 1.

O composto A foi obtidos do modo seguinte:

Preparou-se uma mistura de ácido 4-metil-fenil-borônico (27,2 g; 0.2 mole) e de metil-clorofórmio (250 ml) e aqueceu-se ao refluxo com remoção azeotrópica da água até se ter recolhido aproximadamente 2.5 ml de água e se ter formado uma massa cristalina. Adicionou-se uma solução de azo(bis-isobutironitrilo) (1,0 g) e de bromo (32 g) em metil-clorofórmio (25 ml) a essa massa ao refluxo até ter sido eliminado a cor de bromo. Deixou-se a mistura de reacção arrefecer e agitou-se a uma temperatura compreendida entre 10 e 15°C durante 30 minutos. Recolheu-se por filtração o sólido em suspensão, lavou-se com metil-clorofórmio (2 x 50 ml) e secou-se à temperatura ambiente para proporcionar a anidrido do ácido 4-bromo-metil-fenil-borônico (29 g) (composto A) no estado sólido cristalino e de cor branca.

EXEMPLO 3

Preparou-se uma mistura de ácido 4-metil-fenil-borônico (34,0 g; 0.25 mole) e de 2,2-dimetilpropan-1,3-diol (26.0 g; 0.25 mole) e aqueceu-se em ciclohexano (500 ml) ao refluxo com remoção azeotrópica da água.



Depois de ter cessado a recolha de água adicionou-se N-bromo-succinimida (44.5 g) e azo(bis-isobutironitrilo) (1.0 g) e aqueceu-se a mistura ao refluxo durante 3 horas. Removeu-se por filtração a succinimida em suspensão, arrefeceu-se o filtrado e adicionou-se a uma mistura de 2-etil-4-quinolona (31.2 g; 0.18 mole), de carbonato de potássio (38.4 g; 0.21 mole) e de NMP (120 ml). Aqueceu-se a mistura a uma temperatura compreendida entre 60 e 70°C durante 18 horas e depois deixou-se arrefecer. Adicionou-se uma solução aquosa de carbonato de potássio (10% p/v; 400 ml) e recolheu-se por filtração o precipitado cristalino resultante, lavou-se com água e com ciclo-hexano e depois secou-se à temperatura ambiente. Obteve-se deste modo o composto 2-(4-[(2-etil-quinolin-4-il-oxi)metil]fenil-5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinano (37 g), p.f. 154-156°C; RMN(CDCl₃): 1.03(6H,s), 1.37(3H, t), 2.94(2H, q), 3.80(4H, s), 5.30(2H, s), 6.72(1H,s), 7.4-8.3(8H, m).

EXEMPLO 4

Adicionou-se hidreto de sódio (dispersão a 60% em óleo; 180 mg) a uma mistura de 2-etil-5,6,7,8-tetra-hidro-4(1H)-quinolona (660 mg) e de ácido 4-bromo-metil-fenil-borônico (800 mg) (obtido conforme descrito em J. Amer. Chem. Soc. 1958, 80, 835) em DMF (12 ml) sob uma atmosfera de argon. Agitou-se a mistura durante 40 horas e depois adicionou-se-lhe água (0.2 ml). Removeu-se por evaporação as substâncias voláteis e dissolveu-se o resíduo numa solução tépida de hidróxido de sódio 0.5M (10 ml). Removeu-se por filtração as substâncias insolúveis e acidificou-se o filtrado para o valor de pH4 utilizando uma solução de ácido cítrico a 20%. Recolheu-se por filtração o produto sólido precipitado, lavou-se com água (20 ml) e secou-se sob vácuo intenso para proporcionar o ácido 4-[(2-etil-5,6,7,8-tetra-hidroquinolin-4-il)oxi-metil]fenil-borônico (C) (1.15 g), p.f.. 229-231°C; RMN (d₆-DMSO): 1.3(t,3H), 1.6-1.9(m, 4H), 2.5-2.7(m,2H), 2.75-2.95(m, 4H), 5.4(s,2H), 7.3(d,2H), 7.4(s,1H), 7.5(d,2H).

O material de partida constituído pelo composto 2-etil-5,6,7,8-tetra-hidro-4(1H)-quinolona



[p.f. 226-227°C; RMN (d_6 -DMSO): 1.15(t,3H), 1.55-1.75(m,4H), 2.25(t,2H), 2.4 (q,2H), 2.45-2.55(m,2H), 5.8(s,1H)] foi obtido utilizando um procedimento análogo utilizado para a preparação do composto 2-metil-5,6,7,8-tetra-hidro-4(1H)-quinolona em conformidade com Liebigs Ann. Chem., 1982, 1656-1676, mas efectuando a redução do intermediário 2-etil-4(1H)-quinolona por hidrogenação catalítica sobre óxido de platina em ácido acético à pressão de uma atmosfera.

EXEMPLOS 5-9

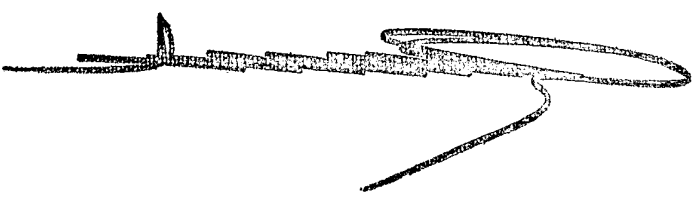
Estes exemplos ilustram a preparação de um composto de fórmula geral XIII a partir de um composto de fórmula geral IV.

EXEMPLO 5

Preparou-se uma mistura de carbonato de potássio (5.8 g), de 5-(2-bromo-fenil)-1-(4-nitro-fenil)-1H-tetrazol (5.81 g) (Composto B), de água (43 ml), de tolueno (43 ml) e de metanol (43 ml) e aqueceu-se à temperatura de 60°C para proporcionar uma solução límpida. Adicionou-se cloridrato do ácido 4-[(2-etil-quinolin-4-il-oxi)metil]fenil-borônico (4.3 g) e tetraquis(trifenil-fosfina)paládio (0.032 g) e depois aqueceu-se a mistura de reacção ao refluxo durante 4 horas. Deixou-se a mistura arrefecer e adicionou-se-lhe mais tolueno. Separou-se a fase orgânica e extraíu-se a fase aquosa com tolueno (50 ml). Evaporou-se as fases orgânicas combinadas e deixou-se o sólido resultante recrystalizar a partir de tolueno para proporcionar o composto 2-etil-4-[(2'-(1-(4-nitro-fenil)-1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metoxi]-quinolina no estado sólido (4.4 g); RMN ($CDCl_3$): 1.42(3H,t), 3.0(2H,q), 5.23(2H,s), 6.67(2H,d), 6.75(1H,s), 6.85(2H,d), 7.25(2H,d), 7.43(1H,d), 7.55(1H,t), 7.70(3H,m), 7.90(3H,d), 8.05(1H,d), 8.20(1H,d).

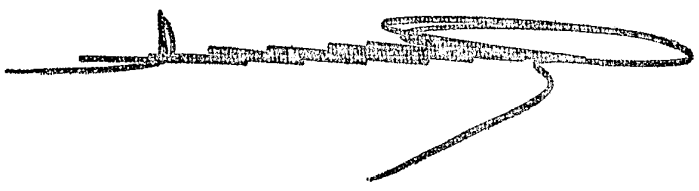
O composto B de partida foi obtido do modo seguinte:

(i) Adicionou-se cloreto de tionilo



(120.5 g) a uma mistura agitada de ácido 2-bromo-benzóico (194 g) em tolueno (500 ml) e de N,N-dimetil-formamida (DMF) (5 ml) e depois aqueceu-se essa mistura à temperatura de 80°C durante 4 horas. Deixou-se a solução arrefecer para a temperatura de 20°C e adicionou-se lentamente a uma solução de 4-nitro-anilina (133.1 g) em tolueno (500 ml) e de NMPO (120ml), mantendo-se a temperatura da mistura de reacção compreendida entre 20 e 25°C. Depois agitou-se a mistura de reacção durante 24 horas até se observar a precipitação de um sólido. Adicionou-se água (360 ml) com agitação vigorosa e depois recolheu-se por filtração o sólido em suspensão e a seguir lavou-se sucessivamente com água, com tolueno e com acetonitrilo para proporcionar o composto 2-bromo-N-(4-nitro-fenil)benzamida no estado sólido com um rendimento de 87%, tendo esse sólido sido utilizado sem purificação ou caracterização adicionais.

(ii) Adicionou-se trietil-amina (1.04 g; 2.58 mmol) e depois agitou-se essa mistura durante 90 minutos. A seguir adicionou-se lentamente cloreto de tionilo (1.44 g; 12.14 mmol) mantendo-se a temperatura de reacção inferior a 25°C. Agitou-se a mistura durante 5 horas à temperatura ambiente e depois arrefeceu-se para a temperatura de 10°C. A seguir adicionou-se-lhe trietil-amina (2.83 g; 28 mmol) seguindo-se a adição de azida de sódio (1.33 g; 20.4 mmol) e brometo de tetrabutilo-amônio (0.42 g; 1.3 mmol). Agitou-se a mistura durante 2 horas à temperatura de 10°C e depois deixou-se aquecer até à temperatura ambiente e agitou-se durante 24 horas. Verteu-se a mistura em excesso de água e recolheu-se por filtração o sólido precipitado. Purificou-se esse sólido por trituração com uma mistura quente de acetato de etilo (26 ml), de hexano (2.6 ml) e de trietil-amina (0.1 ml) para proporcionar o composto 5-(2-bromo-fenil)-1-(4-nitro-fenil)-1H-tetrazol (B) (2.36 g; rendimento de 73%) no estado sólido e de cor branco sujo; RMN (d_6 -acetona; 270 MHz): 7.61-7.86(m,6H), 8.41(d,2H); microanálise, encontrado: C, 44.8; H, 2.1; N, 20.0; Br, 23.6%; $C_{13}H_8BrN_5O_2$ calculado: C, 45.1; H, 2.3; N, 20.2; Br, 23.1%.



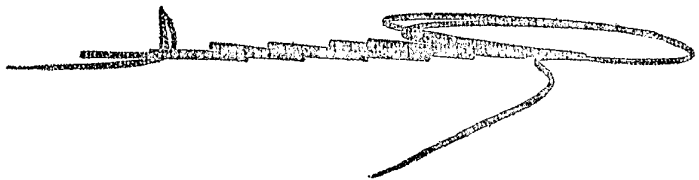
EXEMPLO 6

Preparou-se uma mistura de carbonato de potássio (1.08 g; 7.8 mmol), de 5-(2-bromo-fenil)-1-(4-nitro-fenil)-1H-tetrazol (1.16 g; 3.2 mmol), de água (10 ml), de tolueno (10 ml) e de metanol (10 ml) e aqueceu-se até à temperatura de 60°C para proporcionar uma solução límpida. Depois adicionou-se 2-(4-[(2-etil-quinolin-4-il-oxi)-metil]fenil)-5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinano (1.0 g; 2.6 mmol) e tetraquis(trifenil-fosfina)paládio (0.06 g; 0.05 mmol) e aqueceu-se a mistura de reacção ao refluxo durante 6 horas. Deixou-se a mistura arrefecer e adicionou-se-lhe mais tolueno (10 ml). Procedeu-se à evaporação das fases orgânicas combinadas e deixou-se o sólido resultante recrystalizar a partir de tolueno para proporcionar o composto 2-etil-4-[(2'-(4-nitro-fenil)-1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metoxi]quinolina no estado sólido (0.8 g); os resultados relativos ao p.f. e de RMN são idênticos aos do produto do Exemplo 5.

EXEMPLO 7

Recorrendo a um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 18, mas utilizando o composto 5-(2-bromo-fenil)-1-(4-nitro-fenil)-1H-tetrazol (202 mg) em vez do composto 2-bromo-benzonitrilo e quantidades proporcionais de outros reagentes necessários, após cromatografia fazendo a eluição com uma mistura de acetato de etilo/hexano (3:1 v/v) e triturando com uma mistura de eter/hexano, obteve-se o composto 2-etil-4-[(2'-(1-(4-nitro-fenil)-1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metoxi]-5,6,7,8-tetra-hidroquinolina (A) (134 mg) no estado sólido e de cor branco sujo; p.f. 208-210°C; RMN (CDCl₃): 1.31(t,3H), 1.8-2.0(m,4H), 2.70(m,2H), 2.78(q,2H), 2.92(m,2H), 5.03(s,2H), 6.54(s,1H), 6.59(d,2H), 6.79(d,2H), 7.11(d,2H), 7.39(dd,1H), 7.67(m,2H), 7.85-7.95(m,3H); espectro de massa (BAR + va, DMSO, CH₃OH. NBA) 533 (M+H)⁺; microanálise, encontrado: C,69.5; H,5.4; N,15.5; C₃₁H₂₈N₆O₃ calculado: C,69.9; H,5.3; N,15.8%.

EXEMPLO 8



Recorrendo a um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 6, mas partindo do composto 5-(2-bromo-fenil)-1-(4-ciano-3-trifluoro-metil)-1H-tetrazol (C) em vez do composto B, obteve-se o composto 2-etil-4-[(2'-(1-(4-ciano-3-trifluoro-metil-fenil)-1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metoxi]quinolina no estado sólido; p.f. 165-6°C.

O composto de partida C foi obtido reocorrendo a um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 5, partes (i) e (ii) utilizando o composto 4-ciano-3-trifluoro-metil-anilina em vez do composto 4-nitro-anilina na parte (i). Os intermediários assim obtidos foram os seguintes:

2-bromo-N-(4-ciano-3--trifluoro-metil-fenil)benzamida; p.f. 156-160°C.

5-(2-bromo-fenil)-1-(4-ciano-3--trifluoro-metil-fenil)-1H-tetrazol; p.f. 177-9°C.

EXEMPLO 9

Recorrendo a um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 5, mas partindo do composto 5-(2-bromo-fenil)-1-(4-piridil)-1H-tetrazol (D) em vez do composto B, obteve-se o composto 2-etil-4-[(2'-(1-(4-piridil)-1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metoxi]quinolina; p.f. 155-170°C.

Obteve-se o composto D inicial recorrendo a um processo análogo ao descrito no Exemplo 5, partes (i) e (ii) utilizando o composto 4-amino-piridina em vez do composto 4-nitro-anilina. Os intermediários assim obtidos foram os seguintes:

2-bromo-N-(4-piridil)benzamida;
p.f. 185-6°C.

5-(2-bromo-fenil)-1-(4-piridil)-1H-tetrazol; p.f. 121-2°C.

EXEMPLOS 10-16

Estes exemplos ilustram a preparação de um composto de fórmula geral XI a partir de um composto de fórmula geral XIII.

EXEMPLO 10

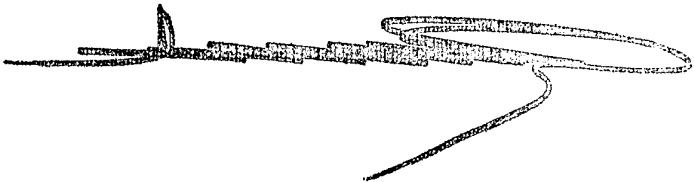
Procedeu-se à lavagem de hidreto de sódio (dispersão a 50% em óleo mineral; 0091 g; 1.9 mmol) com hexano e depois secou-se sob uma corrente de azoto e cobriu-se com N-metil-pirrolidona (NMP) (5 ml). Arrefeceu-se a mistura para uma temperatura inferior a 10°C e adicionou-se-lhe lentamente propanol-tiol (0.145 g; 1.9 mmol) sob agitação. Decorridos 15 minutos adicionou-se lentamente uma solução de 2-etil-4-[(2'-(1-(4-nitro-fenil)-1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metoxi]quinolina (0.5 g; 0.95 mmol) em NMP (10 ml) mantendo-se a temperatura da mistura de reacção inferior a 10°C. Depois agitou-se a mistura durante 2 horas. Adicionou-se ácido clorídrico concentrado até se obter um valor de pH2 para a mistura de reacção. A seguir adicionou-se água (25 ml) e recolheu-se por filtração o sólido branco em suspensão. O produto impuro recristalizou a partir de etanol para proporcionar cloridrato de 2-etil-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metoxi]quinolina no estado sólido com um rendimento de 64%; p.f. 178-181°C; RMN (D₆-DMSO): 1.53(3H, t), 3.30(2H, q), 5.65(2H, s), 7.25(2H, d), 7.50-7.75(6H, m), 7.80(1H, t), 7.90(1H, s), 8.00(1H, t), 8.35(1H, d), 8.50(1H, d).

EXEMPLO 11

Recorrendo a um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 10, mas utilizando etanol (95%; 0.092 g; 1.9 mmol) em vez de propanol-tiol e agitando a mistura de reacção durante 4 horas, obteve-se o cloridrato de 2-etil-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metoxi]quinolina no estado sólido com um rendimento de 60%; os resultados relativos ao p.f. e de RMN foram idênticos aos obtidos para o produto do Exemplo 10.

EXEMPLO 12

Recorrendo a um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 10, mas utilizando o composto 2-etil-4-[(2'-(1-(4-nitro-fenil)-1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)metoxi]-5,6,7,8-tetra-hidroquinolina (0,5 g) como material de



partida obteve-se o cloridrato de 2-etil-5,6,7,8-tetra-hidro-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metoxi]quinolina no estado sólido com um rendimento de 54%; p.f. 235-237°C; os resultados de RMN foram idênticos aos obtidos para o produto do Exemplo 20.

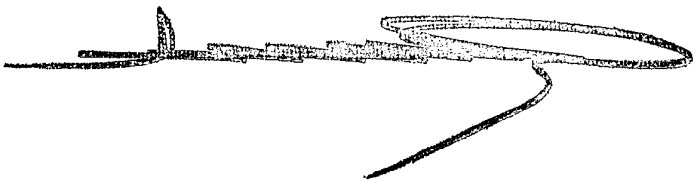
EXEMPLO 13

Recorrendo a um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 12, mas utilizando uma solução de metóxido de sódio (2 equivalentes) ou de etóxido de sódio (2 equivalentes) em NMP em vez de hidreto de sódio e propano-tiol efectuando a reacção à temperatura ambiente, obteve-se o cloridrato de 2-etil-5,6,7,8-tetra-hidro-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metoxi]quinolina com um rendimento compreendido entre 80 e 90%; os resultados relativos ao p.f. e de RMN foram idênticos aos obtidos para o produto do Exemplo 12.

EXEMPLO 14

Adicionou-se metóxido de sódio (solução a 30%, em peso, em metanol; 7.2 ml) a uma solução de 2-etil-4-[(2'-(1-(4-nitro-fenil)-1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metoxi]quinolina (10 g) em NMP (30 ml) a uma temperatura compreendida entre 15 e 20°C e depois agitou-se essa solução durante 4 horas. Adicionou-se metil-isobutil-cetona (30 ml) e aqueceu-se a mistura até à temperatura de 40°C. Adicionou-se gota a gota ácido clorídrico concentrado (5.8 ml) mantendo-se a temperatura compreendida entre 40 e 45°C. Depois adicionou-se água (60 ml) e agitou-se a mistura durante 15 minutos à temperatura de 40°C. Arrefeceu-se a mistura para a temperatura ambiente e recolheu-se por filtração o sólido em suspensão. Lavou-se esse sólido com água (2 x 8ml) seguindo-se a lavagem com etanol (2 x 8 ml) e depois secou-se no vácuo à temperatura de 30°C. Obteve-se deste modo o cloridrato de 2-etil-4-[(2'-(1H)-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metoxi]quinolina no estado sólido*, com um rendimento de 74%.

[* a recristalização a partir de etanol proporcionou um produto cujo ponto de fusão e cujos



resultados de RMN são idênticos aos obtidos para o produto do Exemplo 10].

EXEMPLOS 15 e 16

Recorrendo a um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 14, mas partindo de 2-etil-4-[2'-(1-(4-ciano-3-trifluoro-metil-fenil)-1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metoxi]quinolina (no Exemplo 15) e de 2-etil-4-[(2'-(1-(4-piridil)-1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metoxi]quinolina (no Exemplo 16) respectivamente, obteve-se o cloridrato de 2-etil-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metoxi]quinolina no estado sólido com um rendimento compreendido entre 38 e 40%.

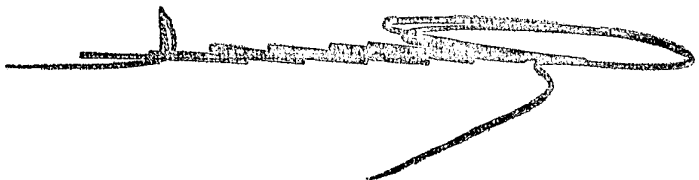
EXEMPLOS 17 e 18

Estes Exemplos ilustram a preparação de um composto de fórmula geral XV a partir de um composto de fórmula geral IV.

EXEMPLO 17

Adicionou-se trietil-amina (13.8 ml) a uma mistura de cloridrato de ácido 4-[(2-etil-quinolin-4-il-oxi)metil]fenil-borônico (12.74 g) de 2-bromo-benzonitrilo (5.92 g) e de cloreto de paládio (0.13 g) em butanol (80 ml) e água (40 ml) e depois aqueceu-se essa mistura ao refluxo durante 3 horas. Filtrou-se a mistura de reação quente através de terra de diatomáceas e agitou-se o filtrado enquanto se deixava arrefecer até à temperatura ambiente. Depois arrefeceu-se a mistura para a temperatura de 4°C durante 30 minutos. Recolheu-se por filtração o sólido cristalizado, lavou-se com butano frio (16 ml) e com água (2 x 16 ml) e depois secou-se à temperatura de 55°C para proporcionar o composto 4'-[(2-etil-quinolin-4-il-oxi)metil]bifenil-2-carbonitrilo (10.8 g); p.f. 161-162°C; RMN (CDCl₃): 1.4(t,3H), 2.97(q,2H), 5.35(s,2H), 6.76(s,1H), 7.4-7.6(m,3H), 7.6-7.8(m,6H), 8.0(d,1H), 8.25(d,1H).

EXEMPLO 18



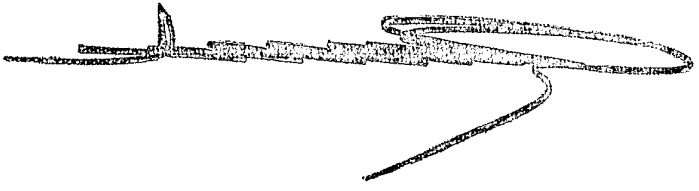
Adicionou-se tetraquis(trifenil-fosfina)paládio (40 mg) a uma suspensão de ácido 4-[(2-etil-5,6,7,8-tetra-hidro-quinolin-4-il)oxi-metil]-fenil-borônico (200 mg) e de 2-bromo-benzonitrilo (106 mg) numa mistura de tolueno (2 ml), etanol (0.5 ml) e uma solução aquosa de carbonato de sódio 2M (0.58 ml). Desgasificou-se a mistura e colocou-se sob uma atmosfera de argon e depois aqueceu-se ao refluxo durante 12 horas. Arrefeceu-se a solução resultante até à temperatura ambiente e adicionou-se-lhe dicloro-metano (30ml) e água (10 ml). Separou-se a camada orgânica, secou-se (MgSO_4) e removeu-se o solvente por evaporação. Purificou-se o resíduo por cromatografia intermitente fazendo a eluição com uma mistura de acetato de etilo/hexano (3:1 v/v e depois triturou-se o produto com uma mistura de eter/hexano para proporcionar o composto 4-[(2'-ciano-bifenil-4-il)metoxi]-2-etil-5,6,7,8-tetra-hidro-quinolina (106 mg) no estado sólido e de cor branca; p.f. 147-148°C; RMN (CDCl_3): 1.29(t,3H), 1.7-1.95(m,4H), 5.17(s,2H), 6.57(s,1H), 7.4-7.7 (m complexo 7H), 7.78(d,1H); espectro de massa (IC + vo) 369 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

EXEMPLOS 19 e 20

Estes Exemplos ilustram a preparação de um composto de fórmula geral XI a partir de um composto de fórmula geral XVI.

EXEMPLO 19

Preparou-se uma solução de 2-etil-4-[(2'-(2-tributil-estanil-2H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metoxi]quinolina e tolueno (15 ml) in situ mantendo ao refluxo durante 90 horas uma mistura de 4'-[(2-etil-quinolin-4-il-ox)metil]bifenil-2-carbonitrilo (0.9g) e de uma solução de ácido de tributil-estanho em tolueno (15 ml) [sendo esta última preparada por reacção de cloreto de tributil-estanho (3.3 g) e de ácido de sódio (1.13 g) em água (22.5 ml) à temperatura ambiente durante horas, seguindo-se a extracção com tolueno e a remoção azeotrópica da água a partir do extracto para proporcionar um volume de 15 ml] e adicionou-se lentamente,

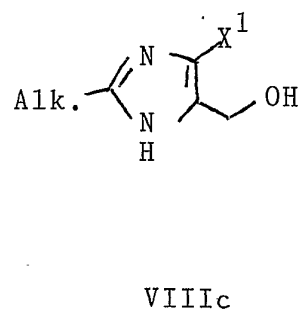
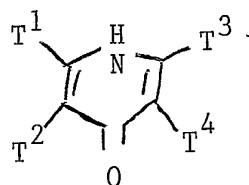
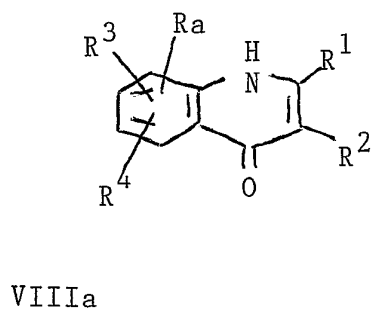
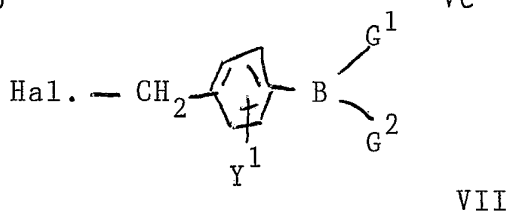
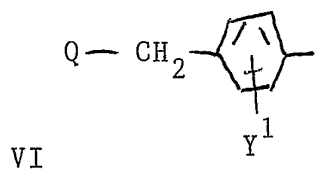
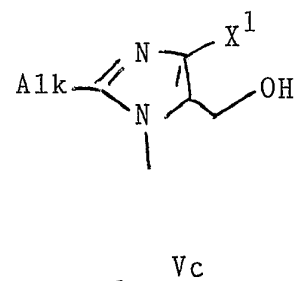
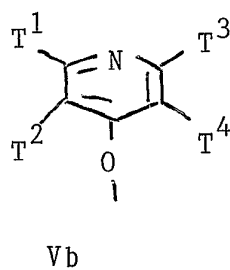
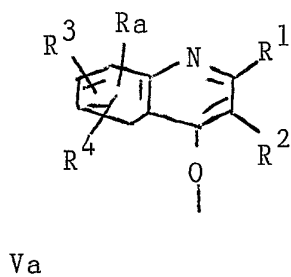
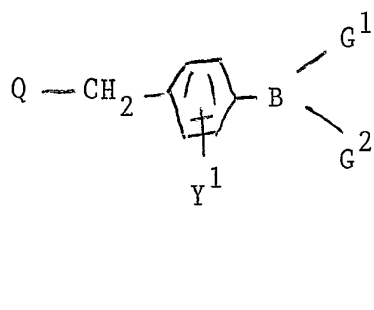
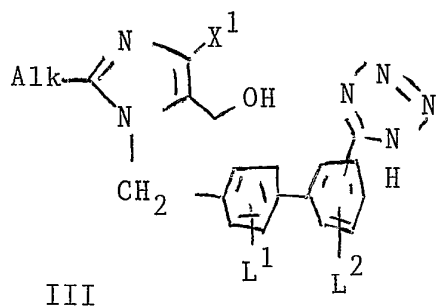
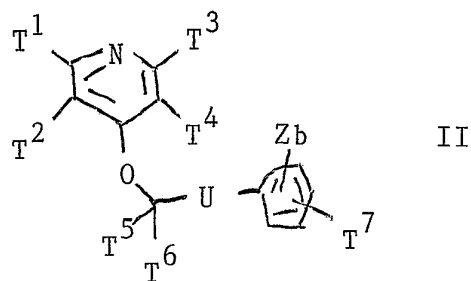
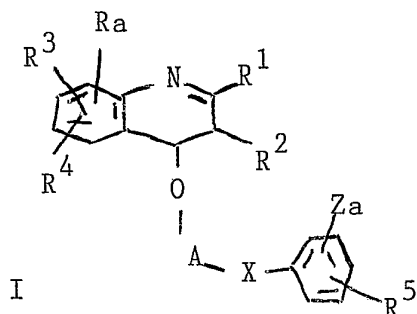


durante 1 hora, a uma solução de nitrilo de sódio (2.5 g) em água (10 ml) contendo ácido clorídrico na concentração de 12% p/v (10 ml), mantendo-se a temperatura da mistura inferior a 5°C. Depois adicionou-se uma solução de ácido sulfâmico (1.43 g) em água (10 ml) mantendo-se a temperatura inferior a 5°C e agitou-se a mistura durante 1 hora. Recolheu-se por filtração o semi-sólido em suspensão resultante e lavou-se com água (3 x 10 ml) seguindo-se o tratamento com tolueno (10 ml). Depois adicionou-se esse produto semi-sólido a uma quantidade de tetra-hidrofurano (THF) (40 ml), o que provocou a dissolução do produto o qual cristalizou depois com o aspecto de um sólido branco. Após arrefecimento durante 1 hora procedeu-se à recolha do sólido por filtração, lavou-se com THF (5 ml) e secou-se para proporcionar o cloridrato de 2-etil-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metoxi]quinolina; os resultados de RMN são idênticos ao produto obtido a partir do Exemplo 10.

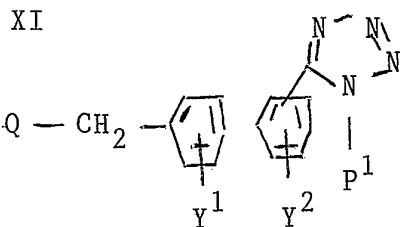
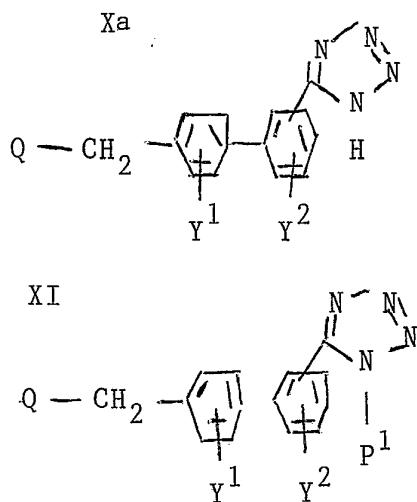
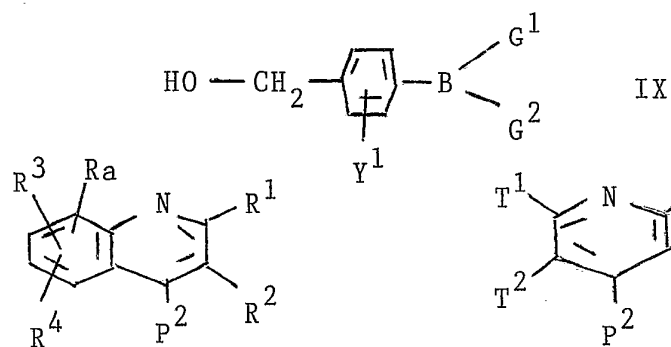
EXEMPLO 20

Fez-se borbulhar ácido clorídrico durante 15 minutos através de uma solução de 2-etil-5,6,7,8-tetra-hidro-4-[(2'-(2-tributil-estanol-2H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metoxi]quinolina em xileno [preparada mantendo ao refluxo uma mistura de 4-[(2'-ciano-bifenil-4-il)metoxi]-2-etil-5,6,7,8-tetra-hidro-quinolina (1.1 g) e de ácido de tributil-estanho (3.0 g) em xileno (3 ml) durante 60 horas sob uma atmosfera de argon]. Removeu-se por evaporação as substâncias voláteis e deixou-se o resíduo recrystalizar a partir de uma mistura de metano/acetato de etilo para proporcionar o cloridrato de 2-etil-5,6,7,8-tetra-hidro-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metoxi]quinolina (0.77 g); RMN (d₆-DMSO): 1.3(t,3H), 1.7-1.9(m,4H), 2.6-2.7(m,2H), 2.9-3.0(m,4H), 5.5(s,2H), 7.2(d,2H), 7.4(s,1H), 7.45(d,2H), 7.55-7.8 (m complexo, 4H).

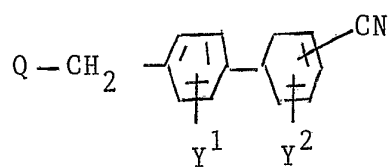
Fórmulas químicas



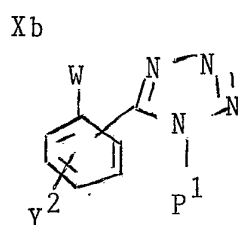
Fórmulas químicas
(continuação)



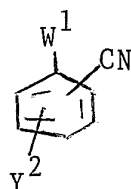
XIII



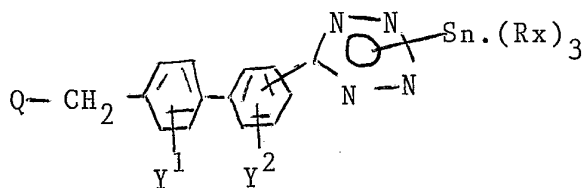
XV



XII

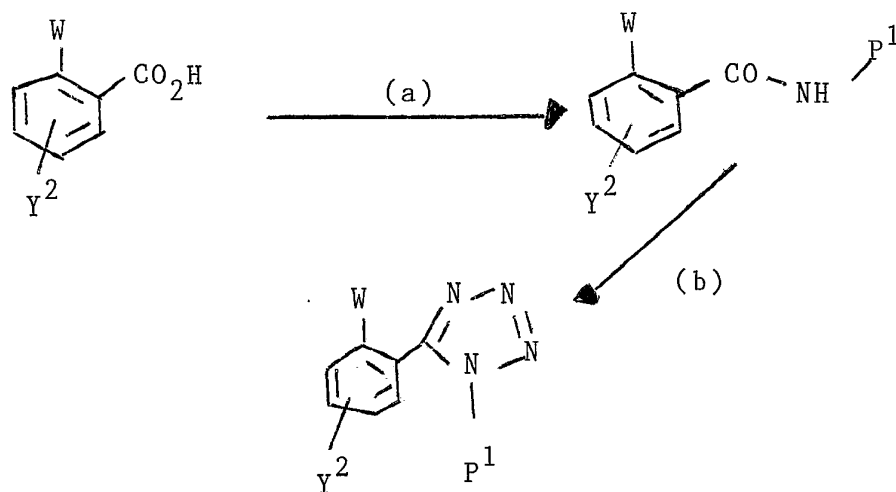


XIV



XVI

Esquema 1



Reagentes: (a) SOCl₂, DMF, tolueno, 80°C; depois adicionou-se a P¹. NH₂, tolueno, NMP, temperatura ambiente

(b) (i) Et₃N, CH₃CN, DMF;

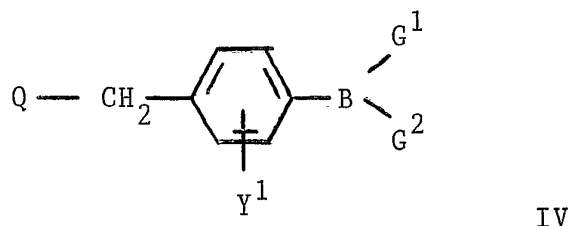
(ii) SOCl₂, 10°C; e

(iii) Et₃N, NaN₃, brometo de tetrabutil-amônio, entre 10°C e a temperatura ambiente

REIVINDICAÇÕES

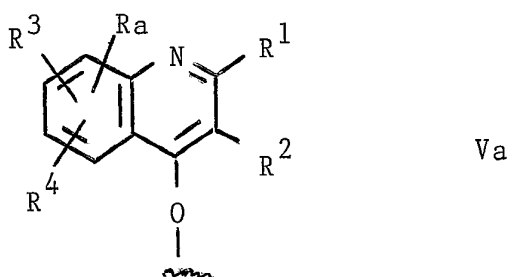
- 1ª -

Composto de boro caracterizado por ter a fórmula geral IV



em que Q é seleccionado entre

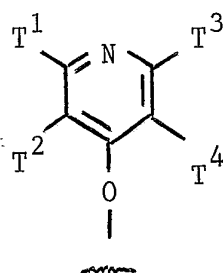
(1) um radical 4-quinolil-oxi de fórmula geral Va



no qual o radical R^1 representa o átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo (C_1-C_8), ciclo-alquilo (C_3-C_8), fenilo ou alquilo (C_1-C_4) substituído, possuindo este último um ou vários substituintes fluor ou suportando um substituinte ciclo-alquilo (C_3-C_8), hidroxí, alcoxi- (C_1-C_4) ou fenilo; o radical R^2 representa o átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo (C_1-C_8), ciclo-alquilo (C_3-C_8), ciclo-alquilo (C_3-C_8)-alquilo (C_1-C_4), carboxi, alcoxi (C_1-C_4) carbonilo, ciano, nitro, fenilo ou feni-alquilo (C_1-C_4); os radicais R^3 e R^4 são

seleccionados independentemente entre átomos de hidrogénio ou halogéneo ou entre grupos alquilo (C_1-C_4), fluoro-alcoxi(C_1-C_4), hidroxí, trifluoro-metilo, ciano, nitro, amino, alcanóil(C_1-C_4)amino, alquil-amino e dialquil-amino possuindo até 6 átomos de carbono, dialquil-amino-alquilo possuindo entre 3 e 8 átomos de carbono, alcanóilo (C_1-C_4), carbamóilo, N-alquil-carbamóilo e di-(N-alquil)carbamóilo possuindo até 7 átomos de carbono, carboxi, alcoxi(C_1-C_4)-carbonílo, alquil(C_1-C_6)tio, alquil(C_1-C_6)sulfinílo, alquil(C_1-C_6)sulfonílo, e alquilo(C_1-C_4) substituído, suportando este último grupo um substituinte amino, hidroxí ou alcoxi(C_1-C_4); ou os radicais R^3 e R^4 conjuntamente formam um grupo alquíleno (C_1-C_4)dioxí acoplado aos átomos de carbono adjacentes do radical benzeno de fórmula geral I; e o radical Ra é seleccionado entre átomos de hidrogénio ou de halogéneo ou entre grupos alquilo (C_1-C_4), alcoxi(C_1-C_4), trifluoro-metilo, ciano ou nitro;

(2) um radical 4-piridil-oxi de fórmula geral Vb



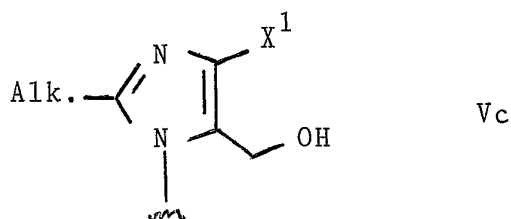
Vb

na qual o símbolo T^1 representa o átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo(C_1-C_8), ciclo-alquilo ($3-C_8$), fenilo ou alquilo(C_1-C_4) substituído, possuindo este último um ou vários substituintes

fluor ou suportando um substituinte ciclo-alquilo (C_3-C_8), alcoxi(C_1-C_4) ou fenilo; o símbolo T^2 representa o átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo(C_1-C_8), ciclo-alquilo(C_3-C_8), ciclo-alquil(C_3-C_8)-alquilo(C_1-C_4), carboxi, alcoxi(C_1-C_4)-alquênil(C_3-C_6)oxi-carbonilo, ciano, nitro, fenilo ou fenil-alquilo(C_1-C_4); o símbolo T^3 representa átomos de halogênio ou grupos alcoxi(C_1-C_4), amino, alquil-amino e dialquil-amino possuindo até 6 átomos de carbono entre os grupos definidos para o símbolo T^1 ; o símbolo T^4 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo(C_1-C_4) que suporta facultativamente um substituinte amino, alcanoil(C_1-C_4)amino, fenil-carbonil-amino, hidroxil ou alcoxi(C_1-C_4), ou representa um grupo carboxi(C_1-C_4)carbonilo, alquênil(C_3-C_6)oxi-carbonilo, ciano, nitro, carbamoilo, alcanoil(C_1-C_4), N-alquil-carbamoilo e di-(N-alquil)carbamoilo possuindo até 7 átomos de carbono, formilo, halogênio, amino, alquil-amino e dialquil-amino possuindo até 6 átomos de carbono 3-alquil(C_1-C_4)ureido e alcanoil(C_1-C_4)amino; ou o símbolo T^4 representa um grupo de fórmula $-A^1.A^2$. E em que o radical A^1 representa um grupo carbonil-oxi, o radical A^2 representa um grupo alquilenil(C_1-C_6) e o radical E é selecionado entre grupos hidroxil, alcoxi(C_1-C_4), fenil-oxi, fenil-alcoxi-(C_1-C_4), piridil-alcoxi(C_1-C_4), 4-morfolino-alcoxi(C_1-C_4), fenil-amino, amino, alquil-amino e dialquil-amino possuindo até 6 átomos de carbono, alcanoil(C_1-C_4)amino, alquil(C_1-C_4)sulfonil-amino, fenil-sulfonil-amino, sulfamoil-amino ($-NH.SO_2.NH_2$), carboxamido-metil-amino ($-NH.CH_2.CO.NH_2$), alcanoil(C_1-C_4)oxi, fenil-carbonil-oxi, amino-carbonil-oxi ($-O.CO.NH_2$) alquilo(C_1-C_4)-amino-carbonil-oxi, carboxi, alcoxi

(C₁-C₄)carbonilo, carbamoilo, N-alquil-carbamoilo e di-(N-alquil)carbamoilo possuindo até 7 átomos de carbono, alcanoilo(C₁-C₄), 4-morfolino, 1-imidazolilo e succinimido; ou o radical E representa um grupo de fórmula -A³.E¹ em que o radical A³ representa um grupo oxi, oxi-carbonilo ou imino e o radical E¹ representa um anel heterocíclico pentagonal ou hexagonal saturado ou insaturado contendo 1 ou 2 átomos de azoto e ligado ao radical A³ pelo átomo de carbono do anel; ou o radical A³ representa um grupo oxi-carbonilo e o radical E¹ representa um grupo 4-morfolino ou um anel heterocíclico pentagonal ou hexagonal saturado contendo 1 ou 2 átomos de azoto, suportando facultativamente um grupo alquilo(C₁-C₄) e ligado ao radical A³ por um átomo de azoto do anel; e em que a parte restante do radical E¹ do anel é constituída por átomos de carbono; ou os radicais T³ T⁴ considerando conjuntamente formam um grupo alquilen(C₃-C₆), podendo um dos seus grupos metileno ser facultativamente substituído por um grupo carbamoilo, ou um grupo alquenileno(C₃-C₆); e

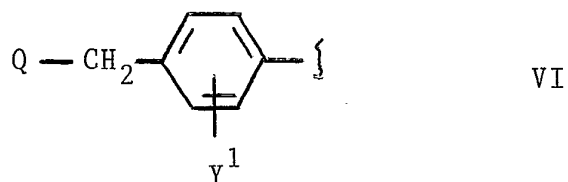
(3) um radical 1-imidazolilo de fórmula geral Vc



na qual o símbolo Alq representa um grupo alquilo (C₃-C₁₀) e o radical X¹ é seleccionado entre átomos de hidrogênio, fluor, cloro, bromo, ou iodo ou entre grupos nitro,, trifluoro-metilo e ciano;

e ciano;

o radical Y^1 é seleccionado entre átomos de hidrogénio ou de halogéneo ou entre grupos alquilo(C_1-C_4), alcoxi(C_1-C_4), alcanóilo(C_1-C_4), trifluoro-metilo, ciano, e nitro; e os radicais G^1 e G^2 são seleccionados independentemente entre grupos hidroxí, alcoxi(C_1-C_4), alquilo(C_1-C_6) e fenilo, sendo este último facultativamente substituído por um grupo alquilo- (C_1-C_4) , alcoxi(C_1-C_4) ou por um átomo de halogéneo; ou o radical G^1 em conjunto com o radical G^2 formam um grupo alquilen- (C_1-C_4) dioxi acoplado ao átomo de boro, podendo um dos seus grupos metileno suportar facultativamente um ou dois grupos alquilo(C_1-C_4); ou os radicais G^1 e G^2 conjuntamente com o átomos de boro ao qual estão acoplados formam um anel tetragonal ou hexagonal com átomos de boro e de oxigénio alternados em que cada átomo de boro do anel suporta um grupo idêntico de fórmula geral VI



na qual os símbolos Q e Y^1 possuem as significações anteriormente definidas; ou um seu sal por adição de uma base ou por adição de um ácido.

- 2ª -

Composto de acordo com a reivindicação 1 caracterizado pelo facto de o radical Q ser seleccionado entre:

- (1) um radical 4-quinolil-oxi de fórmula geral Va na qual o radical R^1 representa um grupo alquilo (C_1-C_4) e os radicais R^2 , R^3 , R^4 e Ra representam todos o átomo de hidrogénio; e
- (2) um radical 4-piridil-oxi de fórmula geral Vb

em que o radical T^1 representa um grupo alquilo (C_1-C_8); o radical T^2 representa o átomo de hidrogênio, ou representa um grupo fenilo insubstituído ou um grupo fenilo que suporta um ou dois substituintes seleccionados independentemente entre grupos metilo, etilo, metoxi, etoxi, ciano e trifluoro-metilo ou seleccionados entre átomos de fluor, cloro, bromo e iodo; o radical T^3 representa um grupo alquilo (C_1-C_8); o radical T^4 representa o átomo de hidrogênio ou um grupo alcoxi ($C_1-(C_4)$ - carbonilo ou alquenil (C_3-C_6) oxicarbonilo; ou os radicais T^3 e T^4 conjuntamente formam um grupo trimetileno ou tetrametileno; e

- (3) um radical 1-imidazolilo de fórmula geral Vc na qual o símbolo Alq representam um grupo propilo ou butilo e o radical X^1 representa o átomo de cloro.

- 3ª -

Composto de acordo com a reivindicação 1 caracterizado pelo facto de o radical Q ser seleccionado entre: 2-metil-4-quinolil-oxi, 2-etil-4-quinolil-oxi, 2-etil-6-metoxi-4-quinolil-oxi, 6,7-dimetoxi-2-etil-4-quinolil-oxi, 2-etil-5,6,7-trimetoxi-4-quinolil-oxi, 2-etil-6-hidroxi-4-quinolil-oxi, 2-etil-6-metil-tio-4-quinolil-oxi, 2-etil-7-hidroxi-metil-4-quinolil-oxi, 2-etil-6-(2-fluoro-etoxi)-4-quinolil-oxi, 2-etil-6-carboxamido-4-quinolil-oxi, 2-etil-6-fluoro-4-quinolil-oxi, 2-etil-6-isopropoxi-4-quinolil-oxi, 6-amino-metil-2-etil-4-quinolil-oxi, 2,6-dimetil-3-metoxi-carbonil-4-piridil-oxi, 2-etil-5,6,7,8-tetra-hidro-4-quinolil-oxi, 6,7-di-hidro-2-metil-5H-ciclo-penta[b]pirid-4-il-oxi, 2-etil-6-metil-3-metoxi-carbonil-4-piridil-oxi, 6-etil-2-metil-3-metoxi-carbonil-4-piridil-oxi, 2,6-dimetil-3-metoxi-carbonil-4-piridil-oxi, 6,7-di-hidro-2-etil-5H-ciclo-penta[b]pirid-4-il-oxi, 2,6-dimetil-3-fenil-4-piridil-oxi, 2,6-dimetil-3-alil-oxi-carbonil-4-piridil-oxi e 2-butil-4-cloro-5-hidroxi-metil-1-imidazolilo.

- 4ª -

Composto de acordo com qualquer das reivindicações anteriores caracterizado pelo facto de os radicais G^1 e G^2 serem seleccionados independentemente entre grupos hidroxil, metoxil, etoxil, metil, etil, propil, isopropil, butil, terc-butil e fenil, sendo este último grupo facultativamente substituído por um grupo metil, etil, metoxil, etoxil ou por átomos de fluor, cloro ou bromo; ou o radical G^1 em conjunto com o radical G^2 forma um grupo de fórmula $-O-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-CH_2-O-$ ou $-O-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-O-$ acoplado ao átomo de boro; ou o radical G^1 e o radical G^2 conjuntamente com o átomo de boro ao qual estão acoplados completam um anel tetragonal ou hexagonal em que alternam os átomos de boro e de oxigénio e em que cada átomo de boro do anel suporta um grupo idêntico de fórmula geral VI em que os símbolos Q e Y^1 possuem as significações definidas antes; e o radical Y^1 é seleccionado entre hidrogénio, metil, etil, metoxil, etoxil, fluor, cloro, bromo, formil, acetil, propionil, trifluoro-metil, ciano e nitro.

- 5ª -

Composto de acordo com qualquer das reivindicações anteriores caracterizado pelo facto de os radicais G^1 e G^2 representarem ambos o grupo hidroxil ou por os radicais G^1 e G^2 conjuntamente formarem um grupo alquilenol(C_1-C_4)dioxil.

- 6ª -

Composto de acordo com qualquer das reivindicações anteriores caracterizado pelo facto de o radical Q representar um grupo 2-etil-4-quinolil-oxil ou 2-etil-5,6,7,8-tetra-hidro-4-quinolil-oxil.

- 7ª -

Composto de fórmula geral IV seleccionado entre : ácido 4-[(2-etil-quinolil-4-il-oxil)metil]fenil-borónico; 2-(4-[(2-etil-quinolil-4-il-oxil)metil]fenil)-5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinano; e

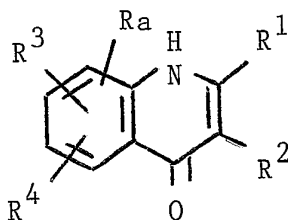
- 48 -

ácido 4-[(2-etil-5,6,7,8-tetra-hidro-quinolil-4-il)oxi-metil]-
-fenil-borônico; e seus sais por adição de ácidos ou por adição
de bases.

- 8ª -

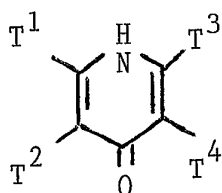
Processo para a preparação de um
composto de fórmula geral IV, e seus sais por adição de ácido,
de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto
de:

- (a) se efectuar a alquilação de um composto de fórmula
geral VIIIa



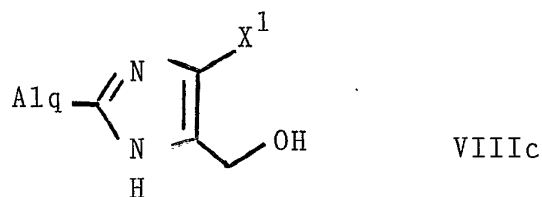
VIIIa

em que o radical R^1 é diferente de hidrogênio,
se efectuar a alquilação de um composto de fórmula
geral VIIIb

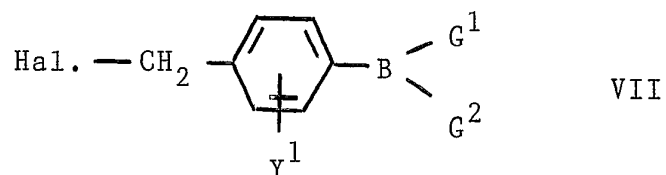


VIIIb

em que os radicais T^1 e T^3 são diferentes do
átomo de hidrogênio, ou se efectuar a alquilação
de um composto de fórmula geral VIIIc

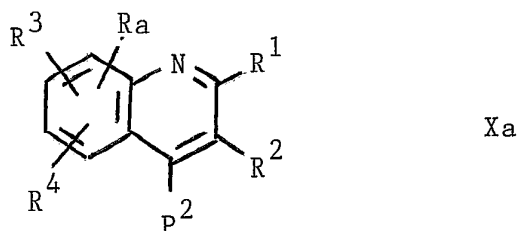


com um composto de fórmula geral VII

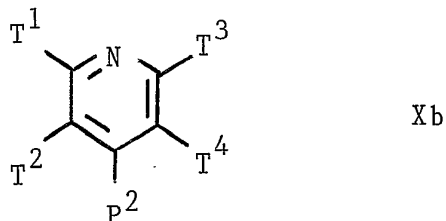


em que o símbolo Hal representa um grupo removível;

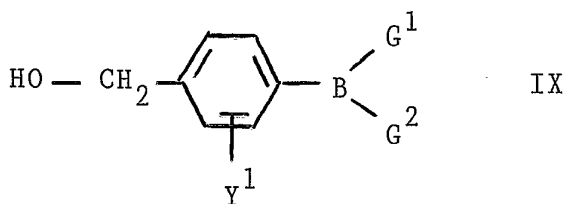
- (b) no caso de um composto de fórmula geral IV em que o radical Q representa um grupo 4-quinolil-oxi de fórmula geral Va ou um grupo 4-piridil-oxi de fórmula geral Vb, se fazer reagir um composto de fórmula geral Xa



ou um composto de fórmula geral Xb

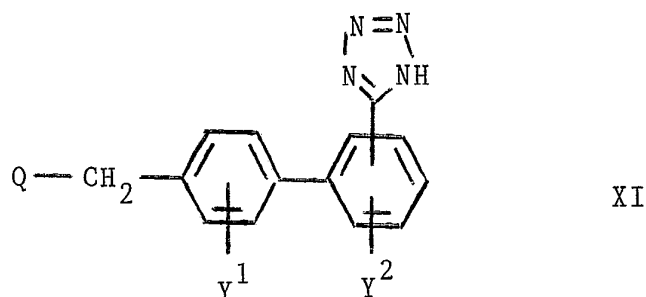


em que o radical P² representa um grupo removível, com um álcool de fórmula geral IX



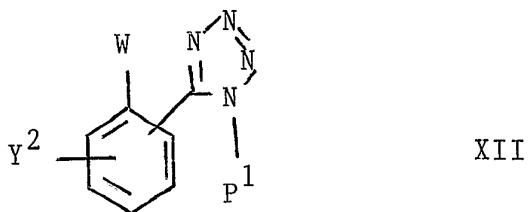
e depois, no caso de se pretender um composto de fórmula geral IV no qual os radicais G¹ e G² representam ambos o grupo hidroxil, se efectuar hidrólise de um composto de fórmula geral IV em que os radicais G¹ e/ou G² são diferentes do grupo hidroxil, sob condições ácidas; e no caso de se pretender um sal de um composto de fórmula geral IV se proceder à reacção com o ácido ou com a base adequados ou recorrendo a qualquer outro procedimento convencional para a formação de um sal, e em que os símbolos R¹, R², R³, R⁴, Ra, T¹, T², T³, T⁴, Alq, X¹, Y¹, G¹ e G² possuem as significações definidas em qualquer das reivindicações 1 a 5.

Processo para a preparação de um composto de fórmula geral XI



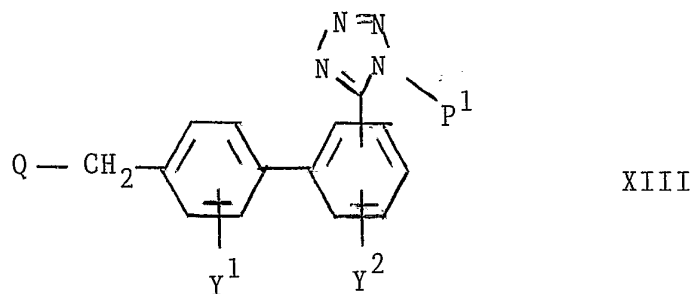
ou de um seu sal não tóxico, na qual o símbolo Q possui as significações definidas nas reivindicações 1, 2, 3 ou 6 e os símbolos Y^1 e Y^2 possuem qualquer das significações definidas nas reivindicações 1 ou 4, caracterizado por se executar os passos seguintes:-

(i) se fazer reagir um composto de boro de fórmula geral XII



em que o símbolo representa um grupo fenilo deficiente em electrões ou representa um grupo piridilo ou pirimidilo; W representa um átomo de bromo ou de iodo ou um grupo trifluoro-metano-sulfonil-oxi; e o símbolo Y^2 representa um átomo de hidrogênio ou de halogéneo ou representa um grupo alquilo(C_1-C_4), alcoxi(C_1-C_4), trifluoro-metilo, ciano ou nitro; em presença de um catalisador seleccionado entre paládio(0), paládio(II),

níquel(0) e níquel(II), facultativamente em presença de um iniciador de radical; e facultativamente em presença de cloreto de lítio; para proporcionar um composto de fórmula geral XIII



em que o símbolo P^1 qualquer das significações definidas antes; e depois

- (ii) faz-se reagir o referido composto de fórmula geral XIII com uma base seleccionada entre um hidróxido, alcanoato(C_1-C_{12}), alcano(C_1-C_{12})tio-lato, fenolato, tiofenolato ou difenil-fosfeto de um metal alcalino, em que qualquer anel fenilo destes três últimos grupos pode suportar facultativamente um grupo alquilo(C_1-C_4) ou alcoxi(C_1-C_4) ou um átomo de halogéneo, para proporcionar o referido composto de fórmula geral XI; e depois

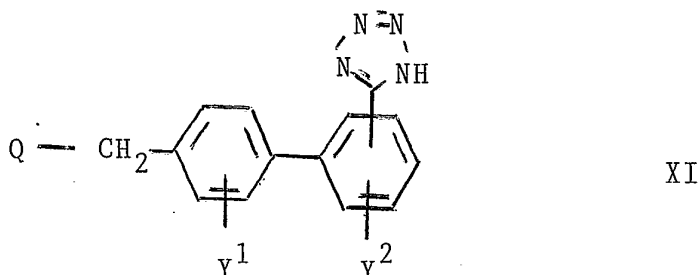
no caso de se pretender um sal não tóxico de um composto de fórmula geral XI efectua-se a reacção com um ácido ou com uma base adequados que proporcionem o ião fisiologicamente aceitável, ou recorre-se a qualquer outro procedimento convencional para a formação de um sal; e

no caso de se pretender uma forma opticamente activa de um composto de fórmula geral XI, realiza-se o passo (i) utilizando um material de partida opticamente activo ou procede-se à resolução de uma forma racémica de um composto de fórmula geral XI por reacção com uma forma opticamente activa de uma base orgânica adequada seguindo-se a separação convencional

da mistura diastereomérica dos seus sais assim obtidos, libertando-se a forma opticamente activa pretendida desse composto de fórmula geral XI recorrendo ao tratamento convencional com um ácido; e em que os símbolos Q, G¹, G², Y¹ e Y² possuem as quaisquer das significações definidas nas reivindicações 1 a 6.

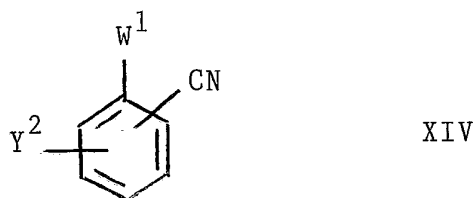
- 10ª -

Processo para a preparação de um composto de fórmula geral XI



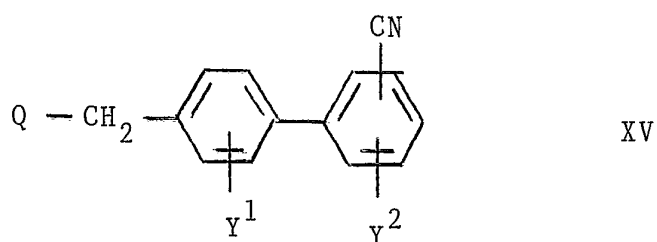
ou de um seu sal são tóxico, na qual o símbolo Q possui qualquer das significações definidas nas reivindicação 1, 2, 3, ou 6 e os símbolos Y¹ e Y² possuam qualquer das significações definidas nas reivindicações 1 ou 4, caracterizado pelo facto de:

- (1) se fazer reagir um composto de boro de fórmula geral IV com um composto de fórmula geral XIV



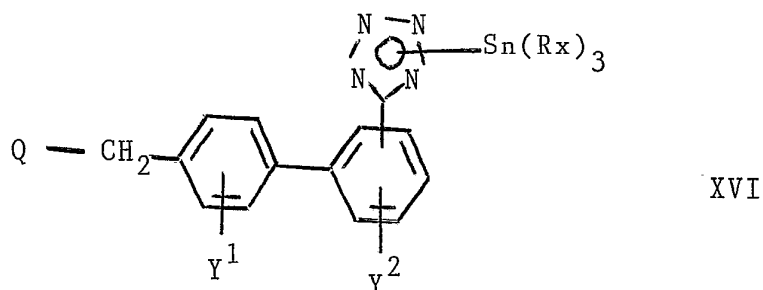
em que o símbolo W¹ representa um átomo de bromo ou de iodo ou representa um grupo trifluoro-me-

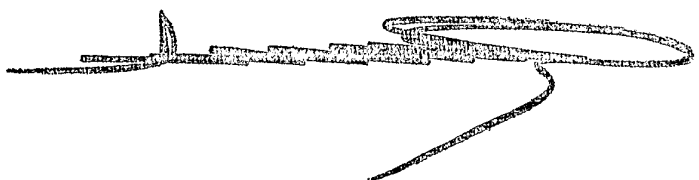
tano sulfonil-oxi; em presença de um catalisador seleccionado entre paládio(0), paládio(II), níquel(0) e níquel(II), facultativamente em presença de um iniciador de radical; e facultativamente em presença de cloreto de lítio; para proporcionar um composto de fórmula geral XV



e depois

- (2) faz-se reagir o referido composto de fórmula geral XV com uma azida de estanho tri-substituída de fórmula geral $(Rx)_3.Sn.N_3$ em que o radical Rx representa um grupo alquilo(C_1-C_6) ou representa um grupo fenilo, sendo este último facultativamente substituído por um grupo alquilo(C_1-C_4) ou alcoxi(C_1-C_4) ou por um átomo de halogéneo; para proporcionar um composto de fórmula geral XVI





em que o radical Rx possui qualquer das significações anteriormente definidas; e depois

(3) se efectuar a remoção do radical estanho tri-substituído separando-o do referido composto de fórmula geral XVI; e depois

no caso de se pretender um sal não tóxico de um composto de fórmula geral XI procede-se à reacção com um ácido ou com uma base adequados que proporcionam um ião fisiologicamente aceitável, ou recorre-se a qualquer outro procedimento convencional para a formação de um sal; e

no caso de se pretender uma forma opticamente activa de um composto de fórmula geral XI efectua-se o passo (i) utilizando um material de partida opticamente activo ou efectua-se a resolução de forma racémica de um composto de fórmula geral XI por reacção com uma forma opticamente activa de uma base orgânica adequada seguindo-se a separação convencional da mistura diastereomérica dos sais assim obtidos, libertando-se a forma opticamente activa pretendida do referido composto de fórmula geral XI por tratamento convencional com um ácido; e em que os símbolos Q, G¹, G², Y¹ e Y² possuem quaisquer das significações definidas em qualquer das reivindicações 1 a 6.

- 11ª -

Processo de acordo com as reivindicações 9 ou 10 caracterizado pelo facto de no material de partida de fórmula geral IV, o símbolo Q representar o grupo 2-etil-4-quinolil-oxi ou 2-etil-5,6,7,8-tetra-hidro-4-quinolilo.

- 12ª -

Composto de fórmula geral XI tal como definido nas reivindicações 9 ou 10 quando preparado em conformidade com qualquer dos processos das reivindicações 9 a 11, ou em conformidade com qualquer seu equivalente químico evidente.

A requerente reivindica a prioridade dos pedidos britânicos, apresentados em 17 de Janeiro de 1991 sob o nº 9100995.1, em 2 de Abril de 1991 sob o nº. 9106877.5 e em 14 de Outubro de 1991 sob o nº. 9121733.1 respectivamente.

Lisboa, 16 de Janeiro de 1992.

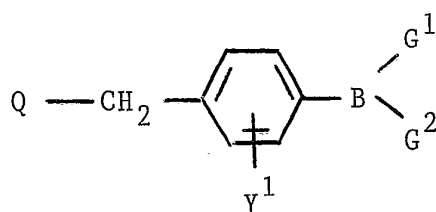
AGÊNCIA GERAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

A handwritten signature in black ink, consisting of a series of loops and strokes, positioned below the typed text.

R E S U M O

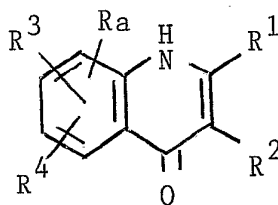
"NOVOS COMPOSTOS DE BORO E PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO"

A invenção refere-se a um composto de boro de fórmula geral IV



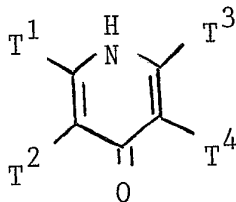
IV

e ao processo para a sua preparação que compreende nomeadamente efectuar-se a alquilação de um composto de fórmula geral VIIIa



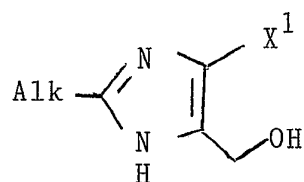
VIIIa

efectuar-se a alquilação de um composto de fórmula geral VIIIb



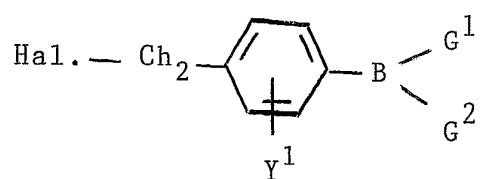
VIIIb

ou efectuar-se a alquilação de um composto de fórmula geral VIIIc



VIIIc

com um composto de fórmula geral VII



VII