

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

**N.º** 97.528

**REQUERENTE:** MERCK & CO., INC., norte-americana, industrial, em Rahway, New Jersey- ESTADOS UNIDOS DA AMERICA DO NORTE

**EPÍGRAFE:** "PROCESSO DE ORTO-LITIAÇÃO PARA A SINTESE DE 1-(TETRAZOL-5-IL)BENZENOS 2-SUBSTITUIDOS"

**INVENTORES:** RICHARD F. SHUMAN, ANTHONY O. KING;  
ROBERT K. ANDERSON

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

ESTADOS UNIDOS DA AMERICA DO NORTE, em 2 de Maio de 1990  
sob o No.517,889

97.528

MERCK & CO, INC.,

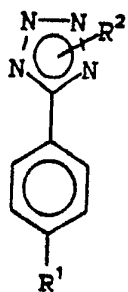
"PROCESSO DE ORTO-LITIAÇÃO PARA A SÍNTESE DE 1-(TETRAZOL-5-IL)-  
BENZENS 2-SUBSTITUIDOS"

=====

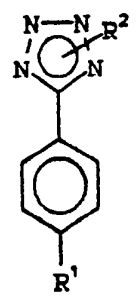
#### MEMORIA DESCRITIVA

#### RESUMO

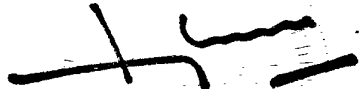
O presente invento diz respeito a um processo que utiliza o grupo funcional tetrazole para dirigir a litiação na posição orto de um feniltetrazole e gerar uma espécie nucleofílica de aril-lítio que depois conduz a reacção com um electrófilo para gerar um 1-(tetrazol-5-il)benzeno 2-substituído. O processo é útil na produção de intermediários na síntese de antagonistas de angiotensina II. Este novo processo é uma via mais eficaz em termos de custo e versátil para a preparação em grande escala destas intermediários chave. Mais concretamente o presente invento diz respeito aum processo para a preparação de um composto de fórmula estrutural:



em que R<sup>1</sup> é hidrogénio, t-butilo, fenoxi, fenilo, di-alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, ou trimetilsililo; R<sup>2</sup> é hidrogénio ou tritilo; e R<sup>3</sup> é α-hidroxibenzilo, trimetilsililo, tiofenilo, tiometilo, carboxilo, 2-hidroxietilo, azido, trimetilestanilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bromo, ou iodo, respectivamente, que consiste no tratamento de um ariltetrazole, de estrutura:



com um reagente de alquil-lítio num solvente aprótico a uma temperatura na gama de -40 a 10°C, durante 0,5 a 5 horas, para dar um intermediário orto-litiado, e reacção in situ com um electrófilo apropriado.

 - 3 -

### BASE DO INVENTO

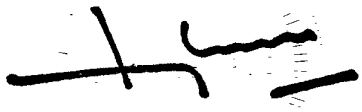
O sistema renina-angiotensina (SRA) desempenha um papel central na regulação da tensão arterial e parece estar criticamente envolvido no desenvolvimento e manutenção de hipertensão assim como em insuficiência cardíaca congestiva. A angiotensina II (A II), é uma hormona octapeptido produzida principalmente no sangue durante a clivagem de angiotensina I por enzima conversor de angiotensina (ECA) localizado no endotélio dos vasos de sangue dos pulmões, rins e muitos outros órgãos. é o produto final do sistema renina-angiotensina (SRA) e é um vasoconstritor arterial poderoso que exerce a sua acção por interacção com receptores específicos presentes nas membranas celulares. Um dos modos possíveis de controlar o SRA é por antagonistas receptores de angiotensina II. São conhecidos vários peptidos análogos de angiotensina II (A II) para inibir o efeito desta hormona por bloqueamento competitivo dos receptores, mas as suas aplicações experimentais e clínicas têm sido limitadas por actividade sinérgica parcial e falta de absorção oral [M. Antonaccio. Clin. Exp. Hypertens. A4, 27-46 (1982); D. H. P. Streeten e G. H. Anderson, Jr., Handbook of Hypertension, Clinical Pharmacology of Antihypertensive Drugs, ed. A. E. Doyle, Vol. 5, pág. 246-271, Elsevier Science Publisher, Amsterdam, The Netherlands, 1984].

Recentemente, têm sido descritos vários compostos não-peptidos como antagonistas de A II. São ilustrações destes compostos os descritos nas Patentes dos Estados Unidos da América 4 207 324; 4 340 598; 4 576 958; e 4 582 847; e 4 880 804 nas Aplicações da Patente Europeia 028 834; 245 637; 253 310; 323 841; e 291 969; e nos artigos por A.T. Chiu, e col. [Eur. J.

Pharm. Exp. Therap., 247, 13-21 (1988)]. Todas as referências citadas descrevem compostos contendo compostos de imidazole substituído e triazole, que estão geralmente ligados através de uma ponte de alquilo inferior a um grupo fenilo substituído e de preferência um grupo bifenilo contendo um ácido carboxílico ou um ácido equivalente. A Aplicação da Patente Europeia 245 637 descreve os derivados do ácido 4,5,6-tetra-hidro-2H-imidazo[4,5-g]piridina-6-carboxílico e seus análogos como agentes antihipertensores.

O processo usado anteriormente na síntese de 1-(tetrazol-5-il)-2-(4-tolil)benzeno originou a ligação cruzada do cloreto de p-tolilzinco e 1-ciano-2-bromobenzeno, o aducto bifenilo é depois convertido em tetrazole com azida de amónio (Finnegan, e colab., J. Am. Chem. Soc., 80, 3908-11, 1958) ou azida de trimetil estanho (Aldrich, e colab., Patente dos Estados Unidos da América 4 870 186) para dar o produto 1-(tetrazol-5-il)-2-(4-tolil)benzeno. O processo com azida de amónio necessita de tempos de reacção longos e produz rendimentos baixos do material desejado. Anteriormente a este invento, o processo preferido requeria o uso de cloreto de trimetil estanho para dar a azida de trimetil estanho seguido por reacção com o aducto de bifenilo para dar o tetrazole desejado e os correspondentes produtos secundários de estanho. A venda destes produtos secundários muito cara e a toxicidade do estanho tornam esta via comercialmente não atractiva.

Estes problemas podem ser superados pelo presente invento que utiliza a sequência inversa de passos. O processo de orto-litiação é realizado em (tetrazol-5-il)benzeno que é facilmente obtido a partir de benzonitrilo e azida de amónio (Finnegan, e colab.), ou seu derivado N-tritilo protegido, com rendimentos elevados. O novo processo de orto-litiação permite a

 - 5 -

preparação do desejado 1-(tetrazol-5-il)-2-(4-tolil)benzeno através de um método mais versátil e de custo eficaz.

### DESCRIÇÃO DETALHADA DO INVENTO

O processo novo deste invento compreende como um primeiro passo o tratamento de um (tetrazol-5-il)benzeno ou de um derivado N-tritilo protegido com um alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)lítio linear ou ramificado num solvente aprótico a uma temperatura entre -40 e 10°C durante um tempo reaccional da gama de 30 minutos a 5 horas. A litição do (tetrazol-5-il)benzeno é dirigida pelo substituinte tetrazole para a litição do anel benzeno na posição orto, Esquema 1. Os reagentes de alquil lítio são preferencialmente n-butil lítio, butil-secundário lítio e butil-terciário lítio; os solventes apróticos preferidos são tetra-hidrofurano, 2-metil-tetra-hidrofurano ou éter dietílico; o tempo de reacção preferido é entre 30 minutos e 2 horas; e a temperatura de reacção preferida é entre -20 e 0°C.

O segundo passo do processo compreende a reacção do intermediário orto-litiado, quer directamente quer após trans-metalção com um electrófilo, Esquema 2. A mistura reaccional contendo o intermediário orto-litiado é arrefecida até -78 a -60°C e é adicionado lentamente o electrófilo, E<sub>1</sub>. O tempo de reacção varia entre 10 minutos e 5 horas e a temperatura da reacção varia entre -78 e 25°C. Alternativamente, o intermediário orto-litiado reage com um halogeneto de metal, onde o metal é seleccionado a partir de um grupo consistindo de Zn, Mg, Cu, B, Al e Cd, para dar o intermediário trans-metalado que reage depois com um electrófilo, E<sub>2</sub>, quer na presença quer na ausência de um catalisador de níquel fosfinado ou paládio activado, quando

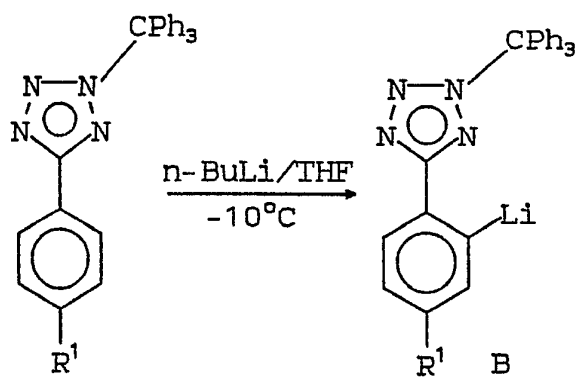
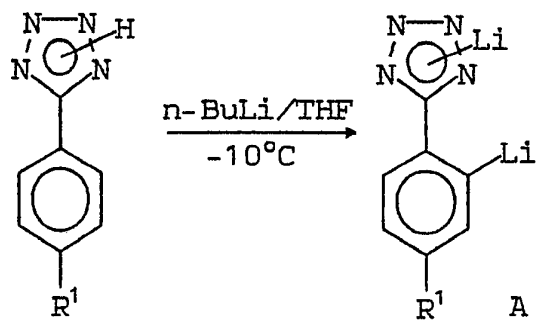
necessário, por um reagente de Grignard ou um hidreto de alumínio a uma temperatura de reacção entre  $-40$  e  $79^{\circ}\text{C}$  durante um tempo reaccional de 30 minutos a 16 horas para dar o produto desejado orto-litiado. Este processo de dois passos diminui o tempo de processamento e melhora o rendimento do produto, como o 1-(2-tri-tiltetrazol-5-il)-2-(4-tolil)benzeno.

O processo mais preferido é a produção de um aril lítio por tratamento de da forma protegida ou não protegida do tetrazole com n-butil lítio entre  $-20$  e  $-10^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos a 2 horas em tetra-hidrofurano, 2-metiltetra-hidrofurano ou éter dietílico. Faz-se depois reagir o intermediário aril lítio com cloreto de zinco em tetra-hidrofurano enquanto se mantém a temperatura entre  $-10$  e  $0^{\circ}\text{C}$ . O catalisador de níquel,  $(\text{PPh}_3)_2\text{NiCl}_2$ , e o electrófilo, p-iodotolueno, em tetra-hidrofurano a  $0^{\circ}\text{C}$  é activado com cloreto de metil magnésio. A solução de catalisador activado é adicionada ao produto trans-metalado, cloreto de aril zinco, e mantendo a temperatura reaccional entre  $20$  e  $25^{\circ}\text{C}$  durante um tempo reaccional de 30 minutos a 16 horas.

O Esquema 1 ilustra a orto-litiação da espécie de ariltetrazole protegida e não protegida para dar os produtos orto-litiados B e A, respectivamente. O Esquema 2 ilustra a versatilidade da espécie de aril lítio, mostrando a adição do electrófilo directamente ao aril lítio assim como a capacidade para a trans-metalação e depois alquilação ou arilação com o electrófilo apropriado na presença ou ausência de um catalisador.

~~Handwritten signature and page number~~ - 7 -

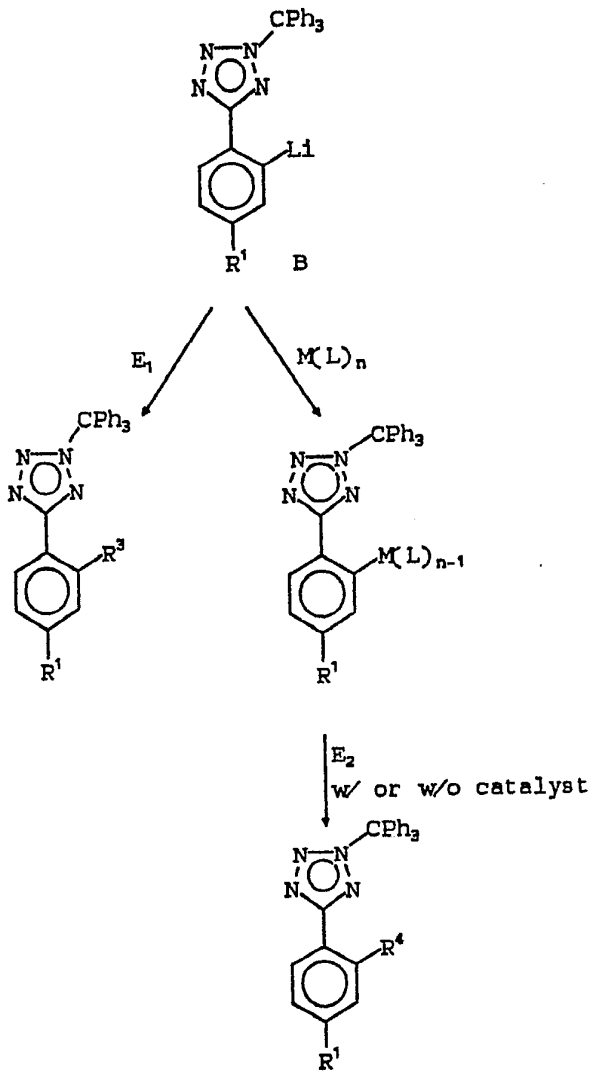
ESQUEMA 1





~~Handwritten scribbles~~

ESQUEMA 2



R<sup>1</sup> é :

- hidrogénio,
- t-butilo,
- fenoxi,
- fenilo,
- di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, ou
- trimetilsililo;

R<sup>2</sup> é :

hidrogénio ou  
trítulo;

E<sub>1</sub> é :

benzaldeído,  
cloreto de trimetilsililo,  
di-sulfureto de fenilo,  
di-sulfureto de metilo,  
dióxido de carbono,  
óxido de etileno,  
azida de tosilo,  
cloreto de trimetilestanilo,  
iodeto de alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
iodo ou bromo;

R<sup>3</sup> é :

α-hidroxibenzilo,  
trimetilsililo,  
tiofenilo,  
tiometilo,  
carboxilo,  
2-hidroxietilo,  
azida,  
trimetilestanilo,  
alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
iodo, ou bromo, respectivamente;

E<sub>2</sub> é :

benzaldeído,  
alcanal(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
halogeneto de alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), em que o halogeneto é  
Br, Cl, I,

halogeneto de arilo, em que o arilo é como atrás  
definido

fenilo ou fenilo substituído com o-, m- ou p-

alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)fenilo,

o,p-di-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

o-, m- ou p-alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

m- ou p-fenilo,

o-, m- ou p-ciano,

m- ou p-[carboxi-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)],

m- ou p-nitro,

o-, m- ou p-cloro, e o

halogeneto é Br ou I,

bromo,

iodo, ou

3-bromopropeno;

R<sup>4</sup> é :

α-hidroxi-benzilo,

α-hidroxi-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

fenilo,

o-, m- ou p-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)fenilo,

o,p-di-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)fenilo,

o-, m- ou p-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)fenilo,

3- ou 4-bifenilo,

o-, m- ou p-cianofenilo,

m- ou p-[carboxi-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]fenilo,

p- ou m-nitrofenilo,

o-, m- ou p-clorofenilo,

brometo,

iodeto, ou

2-propen-1-ilo, respectivamente;

M é: Zn,  
Mg,  
Cu,  
B,  
Al ou  
Cd;

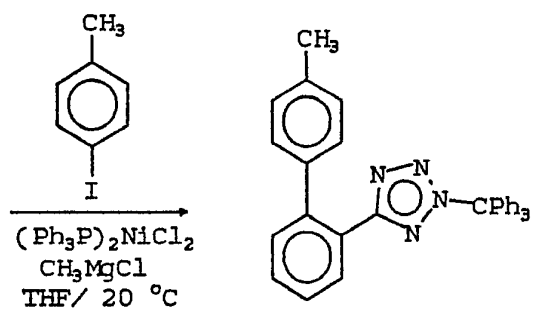
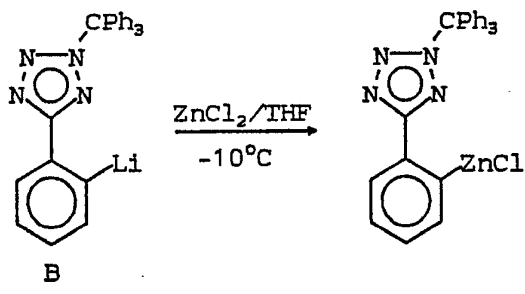
L é: Cl,  
Br ou  
I;

n é: 1,  
2 ou  
3; e

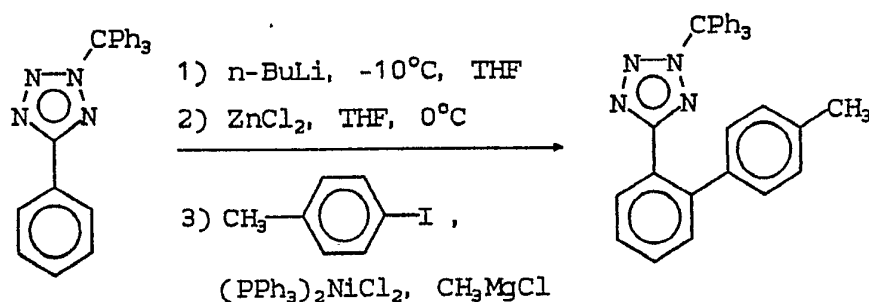
o catalisador é: complexos de Ni fosfinado e Pd tal como  $NiL_2(PPh_3)_2$ ,  $PdL_2(PPh_3)_2$  ou  $Pd(PPh_3)_4$ , em que L é como atrás definido.

A via preferida usada na preparação de 1-(2-tritiltetrazol-5-il)-2-(4-tolil)benzeno é ilustrada no Esquema 3 e utiliza a orto-litiação de (2-tritiltetrazol-5-il)benzeno, seguido por transmetalção da espécie litiada e ligação cruzada com 4-iodotolueno na presença de um catalisador de níquel fosfinado activado por  $CH_3MgCl$ .

Esquema 3



O processo deste invento é ilustrado pelos Exemplos seguintes que não pretendem e não devem constituir uma limitação do invento. Nestes exemplos, excepto quando indicado de outro modo, todas as temperaturas são em graus Celsius e as percentagens são em peso.

EXEMPLO 11-(2-Tritiltetrazol-5-il)-2-(4-tolil)benzeno

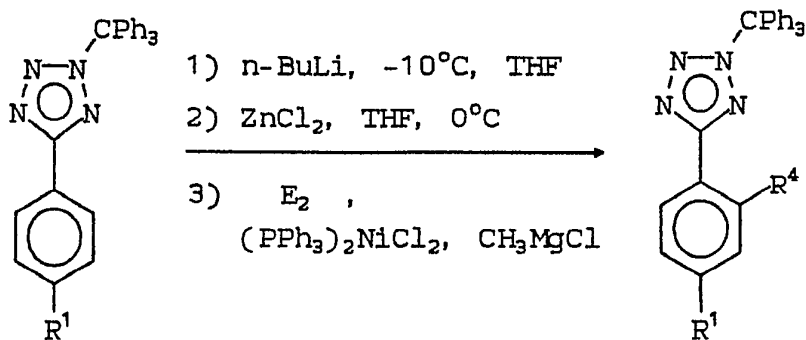
Foi dissolvido 25,0 g (2-tritiltetrazol-5-il)benzeno em 250 mL de THF e a solução do tetrazole foi arrefecida até  $-20^{\circ}\text{C}$  e foi adicionado 28,3 mL (2,5 M em hexanos). A mistura foi aquecida gradualmente até  $-10^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora e depois mantida a esta temperatura durante mais 30 minutos. Foi depois adicionado 51,3 mL de uma solução 1,4 M de cloreto de zinco em THF ao reagente de aril lítio atrás preparado enquanto se mantém a solução de reagente de lítio a temperatura inferior ou igual a  $0^{\circ}\text{C}$ . Num outro balção foi preparada uma solução de catalisador de níquel activado como se segue. A uma solução de  $(\text{PPh}_3)_2\text{NiCl}_2$  (2,5 g) em THF (35 mL) a  $0^{\circ}\text{C}$  foi adicionado 2,5 mL de cloreto de metil magnésio (3 M em THF) seguido por 17,5 g de p-iodotolueno. A solução de catalisador foi aquecida até  $20^{\circ}\text{C}$  e a solução do reagente de zinco foi adicionada a uma velocidade que manteve a temperatura da reacção entre  $20$  e  $25^{\circ}\text{C}$ . Dez horas depois da adição do reagente de zinco à reacção, esta estava completa e a mistura reaccional foi arrefecida até  $0^{\circ}\text{C}$ . Foi adicionado 8,0 g de SuperCel (filtro auxiliar), seguido pela adição de 15 mL de

hidróxido de amónio concentrado durante 30 minutos. A solução heterogénea foi mantida a 0°C durante 1 hora e filtrada. O bolo filtrado foi lavado com 50 mL de THF. O filtrado foi lavado com uma mistura de NaCl saturado (80 mL) e NaHCO<sub>3</sub> saturado (30 mL) e as camadas foram separadas. A camada de THF foi seca com Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (30 mg) e filtrada. O volume do filtrado foi reduzido para 150 mL e foi adicionado 300 mL de ciclohexano. O THF foi depois destilado a vácuo enquanto a temperatura da mistura foi mantida entre 40 e 45 °C. Foi adicionado ciclohexano periodicamente para manter o volume a 200 mL. Quando a quantidade de THF desceu para menor ou igual a 3 por cento, a destilação parou e a mistura foi arrefecida até à temperatura ambiente. Foram depois adicionados hexanos (150 mL) e a mistura foi depois mantida a 0°C durante 1 hora. O produto foi recolhido e lavado com hexanos (100 mL). O rendimento foi de 28,8 g (94,4 %).

#### EXEMPLOS 2 - 12

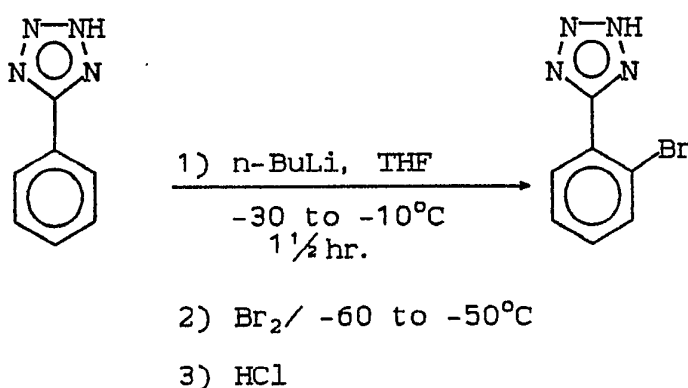
Utilizando os processos substancialmente como descrito no Exemplo 1, mas substituindo 4-iodotolueno por uma quantidade equivalente de reagente E<sub>2</sub> apresentado na Tabela I para preparar 1-(tetrazol-5-il)benzenos 2-substituídos, também apresentados na Tabela I.

TABELA I



EX.	E <sub>2</sub>	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>
2	iodeto de fenilo	t-butilo	fenilo
3	o-iodotolueno	hidrogénio	o-tolilo
4	m-iodotolueno	hidrogénio	m-tolilo
5	p-iodotolueno	fenoxi	p-tolilo
6	p-iodoanísolo	hidrogénio	p-anísilo
7	3-ciano-1-iodobenzeno	hidrogénio	m-cianofenilo
8	4-ciano-1-iodobenzeno	hidrogénio	p-cianofenilo
9	1-iodo-2,4-dietilbenzeno	t-butilo	2,4-dietilfenilo
10	3-etoxi-1-iodobenzeno	hidrogénio	m-etoxi-fenilo
11	4-iodobenzoato de metilo	fenilo	4-metoxicarbonilfenilo
12	3-iodobenzoato de metilo	fenilo	3-metoxicarbonilfenilo



EXEMPLO 132-Bromo-1-(tetrazol-5-il)benzeno

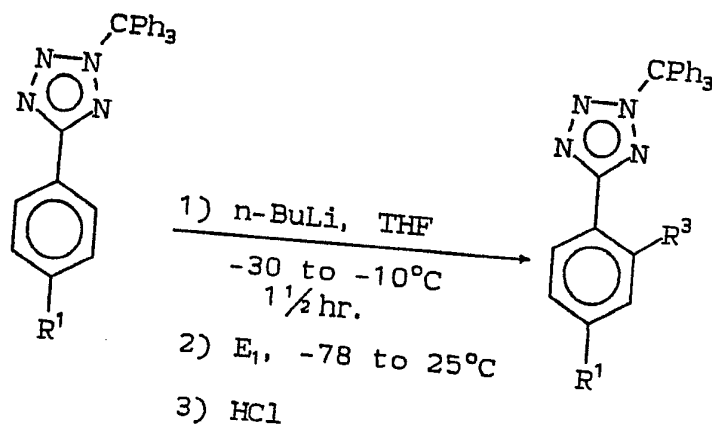
A 0,29 g de (tetrazol-5-il)benzeno em THF (10 mL) a -25°C foi adicionado lentamente 2 mL (2,5 M em hexanos) de *n*-butil lítio enquanto se mantém a temperatura da reacção inferior a -25°C. Quando a adição estava completa em 10 a 15 minutos, a mistura foi mantida a -10°C durante 30 minutos. A mistura reaccional foi arrefecida até -60°C e foi adicionado gota a gota 0,2 mL de bromo. Foi adicionado à mistura reaccional 5 mL de sulfito de sódio aquoso a 10%. Um ensaio de HPLC mostrou uma razão entre o material inicial/produtos de 3,5/96,5. O produto foi precipitado pela adição de 20 mL de água e acidificação com HCl 2N até pH igual a 2. A mistura foi mantida a 0°C durante 1 hora e filtrada. O rendimento foi de 0,427g (95%).

~~SECRET~~ - 17 -

EXEMPLOS 14 - 24

Utilizando os processos substancialmente como descrito no Exemplo 13, mas substituindo bromo aqui usado por uma quantidade equivalente de reagente E<sub>1</sub> apresentada na Tabela II são preparados os (tetrazol-5-il)benzenos orto-substituídos também apresentados na Tabela II.

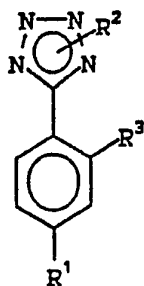
TABELA II



EX.	E <sub>1</sub>	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>
14	benzaldeído	t-butilo	α-hidroxibenzilo
15	benzaldeído	hidrogénio	α-hidroxibenzilo
16	di-sulfureto de fenilo	fenilo	tiofenilo
17	di-sulfureto de fenilo	t-butilo	tiofenilo
18	óxido de etileno	hidrogénio	2-hidroxietilo
19	óxido de etileno	fenilo	2-hidroxietilo
20	dióxido de carbono	fenoxi	carboxilo
21	dióxido de carbono	fenilo	carboxilo
22	iodeto de etilo	fenoxi	etilo
23	iodeto de butilo	fenilo	butilo
24	azida de tosilo	fenoxi	azida

REIVINDICAÇÕES

12. - Processo para a preparação de um composto de fórmula estrutural:



em que R<sup>1</sup> é

hidrogénio,  
t-butilo,  
fenoxi,  
fenilo,  
di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, ou  
trimetilsililo; e

R<sup>2</sup> é

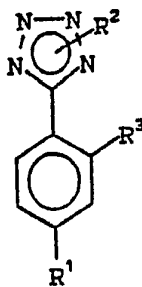
hidrogénio ou  
trítulo; e

R<sup>3</sup> é

α-hidroxibenzilo,  
trimetilsililo,  
tiofenilo,  
tiometilo,

carboxilo,  
 2-hidroxiétilo,  
 azido,  
 trimetilestanilo,  
 alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
 bromo, ou  
 iodo, respectivamente;

caracterizado por compreender o tratamento de um ariltetrazole, de estrutura:



com um reagente de alquil-lítio num solvente aprótico a uma temperatura na gama de -40 a 10°C, durante 0,5 a 5 horas, para dar um intermediário orto-litiado, e reacção in situ com um electrófilo apropriado, E<sub>1</sub>,

em que:

E<sub>1</sub> é

benzaldeído,  
 cloreto de trimetilsililo,  
 di-sulfureto de fenilo,  
 di-sulfureto de metilo,

dióxido de carbono,  
óxido de etileno,  
p-toluenosulfonil-azida,  
cloreto de trimetilestanilo,  
iodeto de alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
bromo, ou  
iodo, respectivamente.

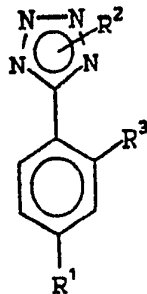
2a. - Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por R<sup>1</sup> ser hidrogénio, alquil-lítio ser alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-lítio de cadeia linear ou de cadeia ramificada, E<sub>1</sub> ser benzaldeído, di-sulfureto de fenilo, dióxido de carbono, iodeto de alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bromo, ou iodo e R<sup>3</sup> ser  $\alpha$ -hidroxibenzilo, tiofenilo, carboxilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), bromo, ou iodo, respectivamente.

3a. - Processo de acordo com a Reivindicação 2, caracterizado por o alquil-lítio ser n-, s-, ou t-butil-lítio e o solvente aprótico ser tetra-hidrofurano, 2-metil-tetra-hidrofurano ou éter dietílico.

4a. - Processo de acordo com a Reivindicação 3, caracterizado por o alquil-lítio ser n-butil-lítio, o solvente aprótico ser tetra-hidrofurano ou 2-metil-tetra-hidrofurano, o electrófilo, E<sub>1</sub>, ser bromo, e R<sup>3</sup> ser bromo.

5a. - Processo para a preparação de um composto de fórmula estrutural:

~~SECRET~~ ZZ -



em que:

R<sup>1</sup> é

hidrogénio,  
t-butilo,  
fenoxi,  
fenilo,  
di-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-amino, ou  
trimetilsililo; e

R<sup>2</sup> é

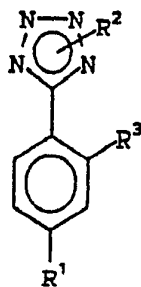
hidrogénio ou  
trítulo; e

R<sup>4</sup> é

α-hidroxibenzilo,  
α-hidroxi-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
fenilo,  
o-, m- ou p-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-fenilo,  
o-, m- ou p-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-fenilo,  
m- ou p-bifenilo,  
o-, m- ou p-cianofenilo,

m- ou p-[carboxi-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]fenilo,  
m- ou p-nitrofenilo,  
o-, m- ou p-clorofenilo,  
brometo,  
iodeto, ou  
2-propen-1-ilo

caracterizado por compreender o tratamento de um ariltetrazole,  
de estrutura:



com um alquil-lítio num solvente aprótico a uma temperatura na  
gama de -40 a 10°C, durante 30 minutos até 5 horas, para dar um  
intermediário orto-litiado seguido por reacção com um halogeneto  
de metal, M(L)<sub>n</sub>, em tetra-hidrofurano ou éter dietílico entre -30  
e 0°C, para dar o composto trans-metalado, em que o metal (M) é  
seleccionado a partir de um grupo consistindo em: Zn, Mg, Cu, B,  
Al ou Cd, e o ligando (L) é seleccionado a partir de um grupo  
consistindo de: Cl, Br, ou I e o número de ligandos (n) corres-  
ponde à valência no metal, seguido por reacção com um electrófi-  
lo, E<sub>2</sub>,  
em que:

E<sub>2</sub> é



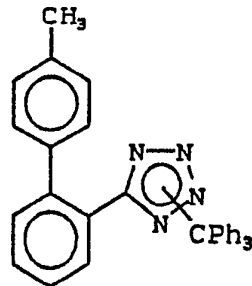
benzaldeído,  
 alcanal(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
 halogeneto de alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), em que o halogeneto é  
 Br, Cl, I,  
 halogeneto de fenilo,  
 o-, m- ou p-halogeneto de alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-fenilo,  
 o,p-di-halogeneto de alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-fenilo,  
 m- ou p-halogeneto de alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)fenilo,  
 o-, m- ou p-halobifenilo,  
 o-, m- ou p-halogeneto de cianofenilo,  
 m- ou p-halogeneto de [carboxi-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-feni-  
 lo,  
 m- ou p-halogeneto de nitrofenilo,  
 o-, m- ou p-halogeneto de clorofenilo, em que o ha-  
 logeneto no halogeneto de arilo anterior é Br ou I,  
 bromo,  
 iodo, ou  
 3-bromopropeno, respectivamente,

quer na presença quer na ausência de um catalisador fosfinado de níquel ou paládio que é activado, se necessário, por um reagente de Grignard tal como CH<sub>3</sub>MgCl, PhMgCl, ou hidreto de di-isobutil-alumínio (R<sub>2</sub>AlH) num solvente aprótico seleccionado a partir de um grupo consistindo de: tetra-hidrofurano, 2-metiltetra-hidrofurano e éter dietílico a uma temperatura de reacção entre -40 e 79°C para um tempo reaccional de 0,5 a 16 horas para dar o produto desejado.

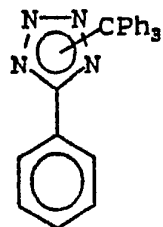
6a. - Processo de acordo com a Reivindicação 5, caracterizado por o solvente aprótico ser tetra-hidrofurano ou éter dietílico, o alquil-lítio ser alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-lítio de cadeia linear ou de cadeia ramificada, E<sub>2</sub> ser halogeneto de fenilo, o-, p- ou m-halogeneto de alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-fenilo, o,p-di-halogeneto de

alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-fenilo, o-, m- ou p-halogeneto de alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-fenilo, 3- ou 4-halobifenilo, o-, m- ou p-halogeneto de cianofenilo, m- ou p-halogeneto de [carboxi-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]-fenilo, em que o halogeneto é definido como brometo ou iodeto, o halogeneto de metal é ZnCl<sub>2</sub>, MgCl<sub>2</sub> ou CuCl<sub>2</sub> e o catalisador fosfinado de níquel ou paládio é NiCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> ou Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, e R<sup>4</sup> ser fenilo, o-, p- ou m-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)fenilo, o,p-dialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)fenilo, o-, m- ou p-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)fenilo, 3- ou 4-bifenilo, o-, m- ou p-cianofenilo, m- ou p-carboxi-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)fenilo, respectivamente.

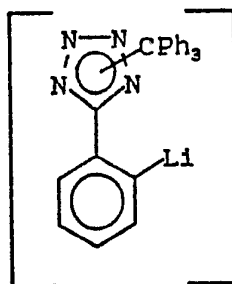
7a. - Processo para a preparação de um composto de fórmula estrutural:



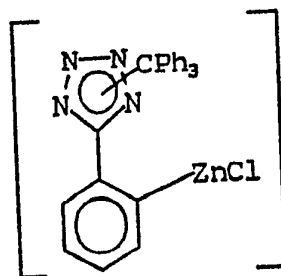
caracterizado por compreender o tratamento de (2-tritiltetrazol-5-il)benzeno



com n-butil-lítio em tetra-hidrofurano de -20 a -10°C, durante 1 hora e meia, seguido por uma trans-metalação da espécie litiada

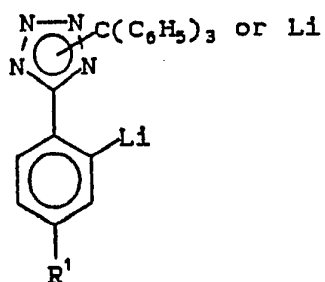


com cloreto de zinco em tetra-hidrofurano a 0°C e o acoplamento cruzado da espécie trans-metalada



com 4-iodotolueno, na presença de um catalisador de níquel fosfinado activado que é derivado de cloreto de bis(trifenilfosfina)níquel(II) e  $\text{CH}_3\text{MgCl}$  em tetra-hidrofurano a  $20^\circ\text{C}$ .

B2. - Processo para a preparação do intermediário orto-litiado de acordo com a reivindicação 1:

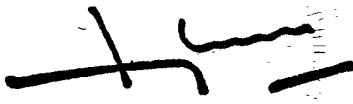


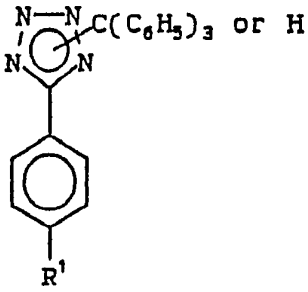
em que:

$\text{R}^1$  é

hidrogénio,  
t-butilo,  
fenoxi,  
fenilo,  
di-alquil( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ )-amino, ou  
trimetilsililo;

caracterizado por compreender o tratamento de um ariltetrazole, de estrutura:

 - 28 -



com um reagente de alquil-lítio num solvente aprótico a uma temperatura na gama de  $-40$  a  $10^\circ C$ , durante 30 minutos até 5 horas.

Lisboa, 30 de Abril de 1991



**J. PEREIRA DA CRUZ**  
Agente Oficial da Propriedade Industrial  
RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.<sup>o</sup>  
1200 LISBOA