

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 95.071

REQUERENTE: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, alemã, industrial, em D-5090 Leverkusen, Bayerwerk ALEMANHA

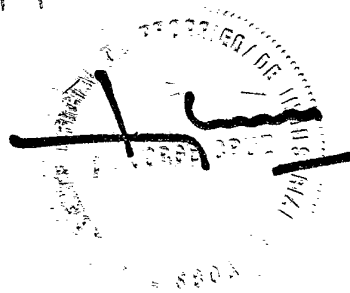
EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DO ACIDO(QUINOLIN-2-IL-METOXI)FENILACE-TICO DI-SUBSTITUIDO"

INVENTORES: KLAUS MOHRS; SIEGFRIED RADDATZ; ROMANIS FRUCHTMANN; CHRISTIAN KOHLSDORFER; REINER MULLER-PEDDINGHAUS; PIA THEISEN-POPP.

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

REPUBLICA FEDERAL ALEMÃ, em 24 de Agosto de 1989, sob o No. P 39 27 931.6

95.071



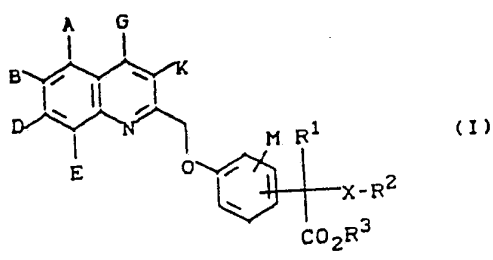
BAYER AKTIENGESLLSCHAFT
PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DO ACIDO (QUINOLIN-2-IL-
-METOXI)FENILACÉTICO DI-SUBSTITUÍDO

=====

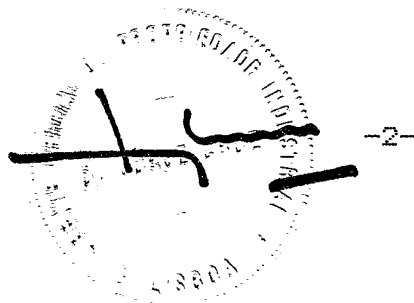
MEMÓRIA DESCRITIVA

RESUMO

O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de derivados do ácido (quinolin-2-il-metoxi)fenilacético di-substituídos de fórmula geral (I)

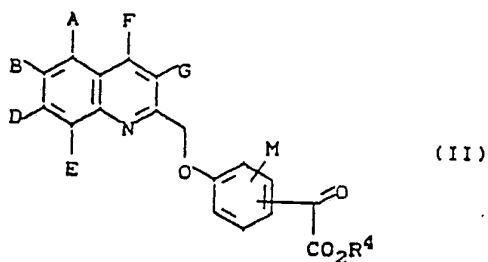


A, B, D, E, G, K e M são idênticos ou diferentes e podem representar por exemplo hidrogênio; R¹ representa por exemplo um



alquilo de cadeia linear; R^2 e R^3 representam por exemplo hidrogénio; X representa oxigénio ou enxofre.

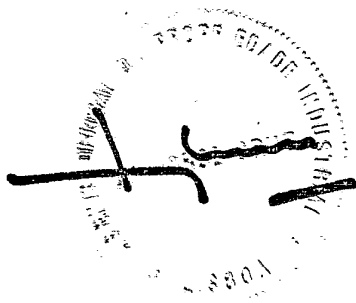
Estes derivados podem ser preparados com ésteres ceto de formula geral (II)



na qual A, B, D, E, G, K, e M tem os significados anteriormente referidos e R^4 tem o significado anteriormente referido para R^3 mas não representa hidrogénio, que são primeiramente reduzidos com compostos Grignard ou organometálicos de fórmula geral (III) ou (IIIa)



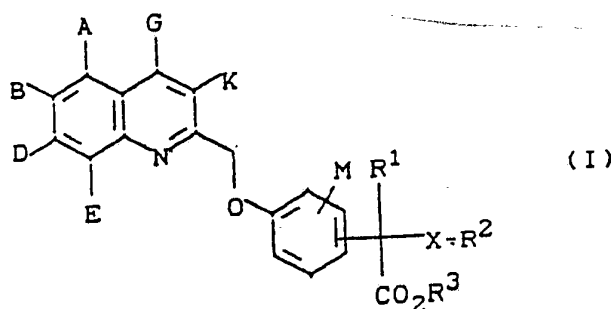
na qual R^1 tem o significado anteriormente referido, n representa o número 2 ou 3 e Y representa o radical típico de Grignard Z-W, em que Z representa magnésio, cádmio ou zinco e W representa cloro, bromo ou iodo, em solventes inertes, sendo os produtos convertidos por subsequente remoção do grupo Y, e em seguida feitos reagir com tiois apropriados.



O presente invento diz respeito a derivados do ácido (quinolin-2-il-metoxi)fenilacético, processos para a sua preparação e o sua utilização como medicamentos.

é conhecido que o ácido 3-(quinolin-2-il-metoxi)fenilacético e o ácido 2-[3-(quinolin-2-il-metoxi)fenil]propiónico e os seus ésteres metílico e etílico apresentam uma acção anri-inflamatória e anti-alérgica (cf. EP-A 181.586).

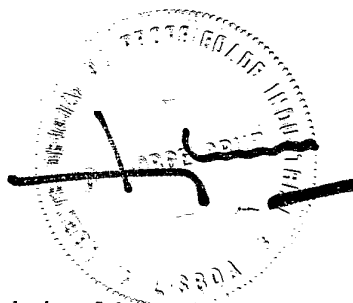
Derivados do ácido (quinolin-2-il-metoxi)fenilacético di-substituídos de fórmula geral (I)



na qual

A, B, D, E, G, K e M são idênticos ou diferentes

- representam hidrogénio, hidroxilo, halogénio, trifluorometilo, trifluorometoxi ou carboxilo,
- representam um alquilo de cadeia linear ou ramificada com até 10 átomos de carbono o qual é opcionalmente substituído por hidroxilo ou halogénio,



- representa um alcoxi de cadeia linear ou ramificada ou alcóxicarbonilo com até 10 átomos de carbono, ou
- representa arilo com 6 a 10 átomos de carbono, o qual é opcionalmente substituído por halogénio, nitro, ciano ou alquilo de cadeia linear ou ramificada ou alcoxi com até 8 átomos de carbono,

R¹ - representa um alquilo de cadeia linear ou ramificada com até 10 átomos de carbono o qual é opcionalmente substituído por halogénio ou por cicloalquilo com 3 a 8 átomos de carbono,

- representa cicloalquilo com 3 a 8 átomos de carbono, o qual é opcionalmente substituído por halogénio ou por alquilo de cadeia linear ou ramificada com até 8 átomos de carbono,

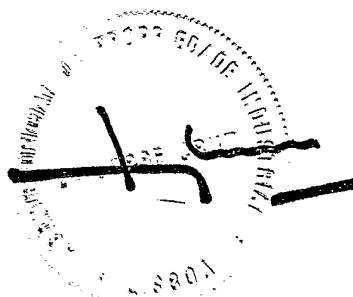
R² - representa hidrogénio ou alquilo de cadeia linear ou ramificada com até 10 átomos de carbono ou representa arilo com 6 a 10 átomos de carbono,

R³ - representa hidrogénio ou alquilo de cadeia linear ou ramificada com até 10 átomos de carbono ou representa arilo com 6 a 10 átomos de carbono e

X - representa oxigénio ou enxofre,

e seu sais, foram agora descobertos.

Sais fisiologicamente aceitáveis são preferidos no contexto do presente invento. Sais fisiologicamente aceitáveis dos derivados do ácido (quinolin-2-il-metoxi)fenilacético di-substituídos podem ser sais de substâncias de acordo com o presente invento com ácidos minerais, ácidos carboxílicos, ou ácidos



sulfônicos. Sais particularmente preferidos são, por exemplo, sais do ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido toluenossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido naftalenossulfônico, ácido acético, ácido propiônico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico ou ácido benzoico.

Sais no contexto do presente invento são além do mais sais de metais monovalentes tais como metais alcalinos e sais de amônio. Sais de sódio potássio e amônio são preferidos.

Compostos preferidos da fórmula geral (I) são aqueles em que

A, B, D, E, G, K e M são idênticos ou diferentes e

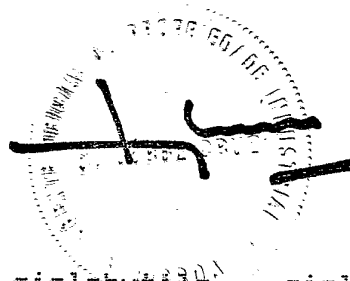
- representam hidrogênio, flúor, cloro, trifluorometoxi ou carboxilo,

- representam alquilo de cadeia linear ou ramificada com até 8 átomos de carbono, o qual é opcionalmente substituído por hidroxilo, flúor, cloro ou bromo,

- representam alcoxi de cadeia linear ou ramificada ou alcóxicarbonilo com até 8 átomos de carbono ou

- representam fenilo, o qual é opcionalmente substituído por flúor, cloro, bromo, nitro, ciano ou alquilo ou alcoxi de cadeia linear ou ramificada com até 6 átomos de carbono,

R¹ - representa alquilo de cadeia linear ou ramificada com até 8 átomos de carbono, o qual é opcionalmente substituído por flúor, cloro, bromo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo ou cicloheptilo, ou



- representa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo ou cicloheptilo o qual é opcionalmente substituído por flúor, cloro ou alquilo de cadeia linear ou ramificada com até 6 átomos de carbono,

R² - representa hidrogénio ou alquilo de cadeia linear ou ramificada com até 8 átomos de carbono ou representa fenilo,

R³ - representa hidrogénio ou alquilo de cadeia linear ou ramificada com até 8 átomos de carbono ou representa fenilo
e

X - representa oxigénio ou enxofre,

e seus sais.

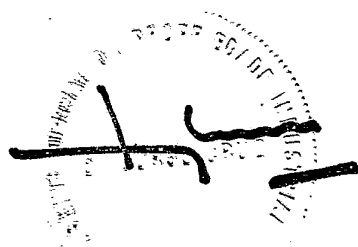
Compostos particularmente preferidos da fórmula geral (I) são aqueles em que:

A, B, D, E, G, K e M são idênticos ou diferentes e

- representam hidrogénio, flúor, cloro ou alquilo ou alcoxi de cadeia linear ou ramificada com até 6 átomos de carbono,?

R¹ - representa alquilo de cadeia linear ou ramificada com até 6 átomos de carbono o qual é opcionalmente substituído por flúor, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo ou cicloheptilo, ou

- representa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo ou cicloheptilo o qual é opcionalmente substituído por flúor ou alquilo de cadeia linear ou ramificada com até 4 átomos de carbono,



R^2 - representa hidrogénio ou representa alquilo de cadeia linear ou ramificada com até 6 átomos de carbono ou representa fenilo,

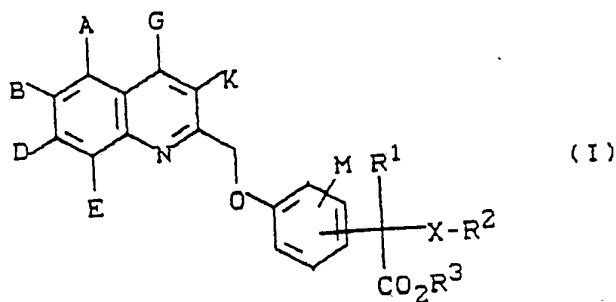
R^3 - representa hidrogénio ou representa alquilo de cadeia linear ou ramificada com até 6 átomos de carbono e

X - representa oxigénio,

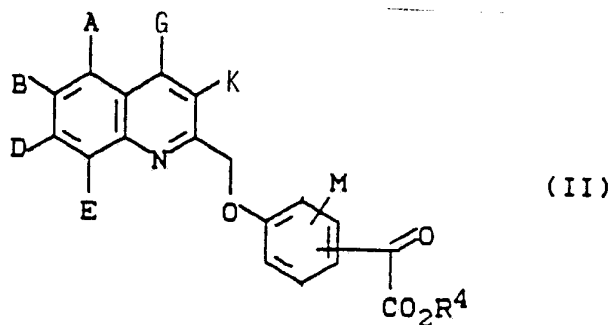
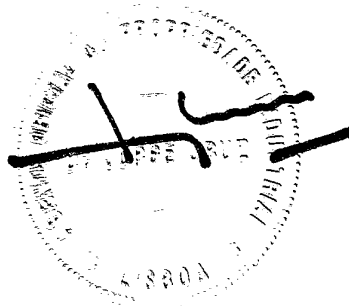
e seus sais.

Compostos especialmente preferidos de fórmula geral (I) são aqueles em que o grupo quinolilmetoxi no fenilo está na posição 4 relativamente ao radical ácido acético substituído.

Foi também encontrado um processo para a preparação de compostos de fórmula geral (I) de acordo com o invento.



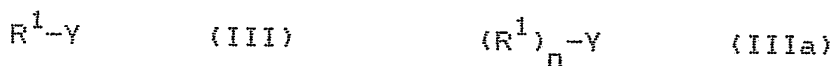
na qual A, B, D, E, G, K, M, R^1 , R^2 , R^3 e X tem os significados anteriormente referidos, caracterizado por ésteres ceto da fórmula geral (II)



na qual A, B, D, E, G, K e M tem os significados anteriormente referidos e

R^4 - tem o significado anteriormente referido para R^3 mas não representa hidrogénio,

serem primeiramente reduzidos com compostos Grignard ou organometálicos de fórmula geral (III) e (IIIa)



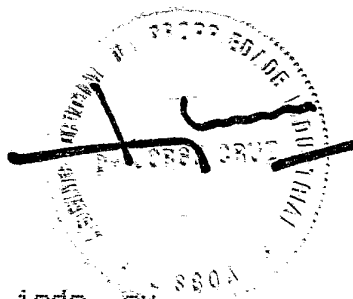
na qual

R^1 - tem o significado anteriormente referido,

n - representa o número 2 ou 3 e

Y - representa o radical típico de Grignard Z-W, em que

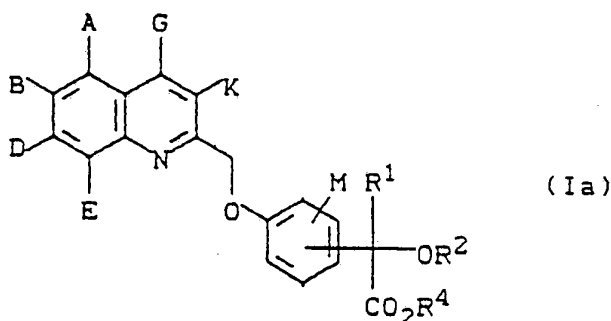
Z representa magnésio, cádmio ou zinco e



W representa cloro, bromo ou iodo, ou

- representa lítio, sódio, magnésio, alumínio, cádmio ou zinco,

em solventes inertes, sendo os produtos convertidos por subsequente remoção do grupo Y, em compostos da fórmula geral (Ia)



na qual

A, B, D, E, G, K, M, R¹, R² e R⁴ tem o significado dado anteriormente,

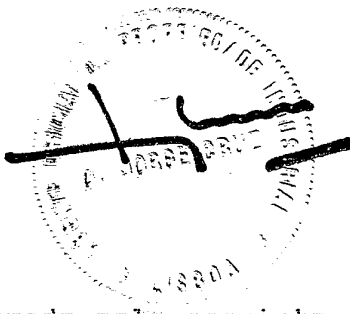
e no caso de X representar enxofre, os compostos da fórmula (Ia) são feitos reagir com tiois de fórmula geral (IV)



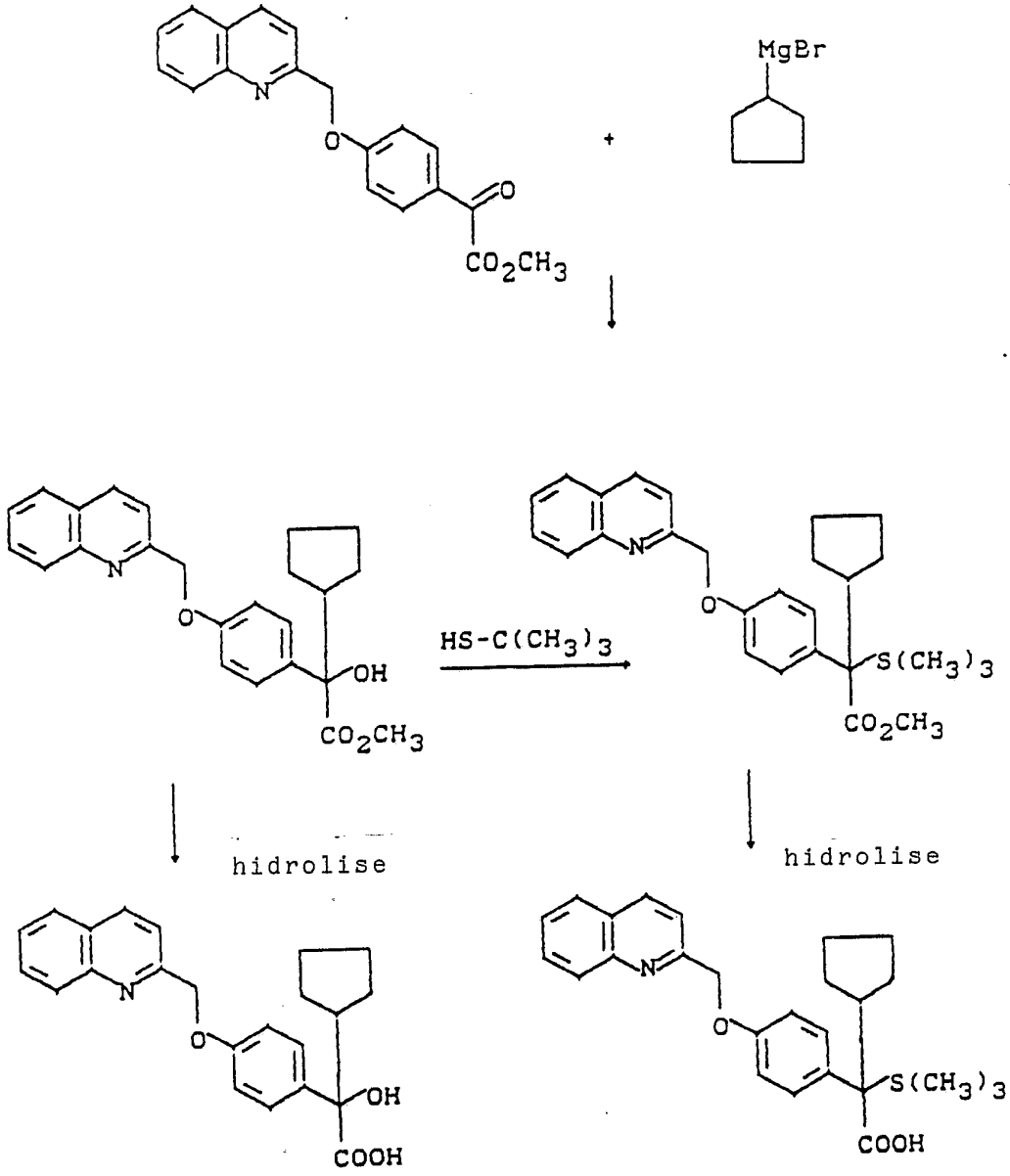
na qual

R² tem o significado dado anteriormente,

por métodos usuais e no caso de ácidos os ésteres serem sujeitos a hidrólise alcalina numa última fase.



O processo pode ser ilustrado pela seguinte equação:



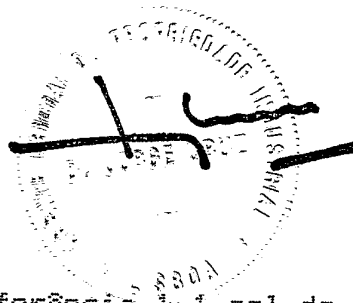
Solventes apropriados para a redução são os solventes orgânicos usuais os quais não alteram as condições de reacção. Estes incluem, de preferência éteres, tais como éter dietílico, dioxano, tetrahydrofurano e éter glicoldimetílico, ou hidrocarbonetos, tais como benzeno, tolueno, xileno, hexano e ciclohexano, ou fracções de petróleo, ou dimetilformamida. É também possível utilizar misturas dos solventes anteriormente mencionados. Tetrahydrofurano e éter dietílico são preferidos.

A redução é em geral efectuada a temperaturas na gama de desde -80° a $+30^{\circ}\text{C}$, de preferência desde -40° a $+25^{\circ}\text{C}$.

A redução é em geral efectuada sob pressões normais. No entanto é também possível que o processo seja efectuado a pressões mais altas ou a pressões reduzidas (por exemplo na gama de desde 0,5 a 5 bar).

O grupo Y é removido pelos métodos usuais para as reacções de Grignard, utilizando uma solução de cloreto de amónio aquoso (cf. J. March, *Advanced Organic Chemistry*, Second Edition p. 836).

Os compostos da fórmula geral (III) e (IIIa) são conhecidos per se ou podem ser preparados pelos métodos usuais (cf. K. Nutzel, Houben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie* [Methods of Organic Chemistry], 4th edition, volume 13/2a, 53 et seq, (Thieme Verlag, Stuttgart) 1973; M.S. Kharash, O. Reinmuth, *Grignard Reactions of Nonmetallic Compounds*, Prentice Hall, New York, 1974; Uhlman XII, 370; Houben-Weyl XIII/2a, 289-302; R.I. Trust, R.E. Ireland, *Org. Synth.* 53, 116, (1973); O. Grummitt, E.I. Becker; *Org. Synth. Coll. Vol. IV*, 771 (1963); H. Adkins, W. Zartman; *Org. Synth. Coll. Vol. II*, 606 (1943)).

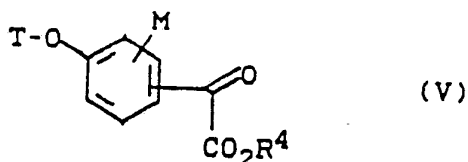


Em geral, 1 a 3 mol, de preferência 1,1 mol de compostos Grignard ou de compostos organometálicos de fórmula geral (III) e (IIIa) são utilizados por mol do outro reagente.

Um grupo tiolo ou mercapto é introduzido de uma maneira conhecida per se (Síntese de Williamson) num dos solventes anteriormente referidos e de preferência numa fase de reacção de transferência (cf. Synthesis 447, (1975); J. Am. Chem. Soc. 97, 2345 (1975); J. Am. Chem. Soc. 71, 84 (1949); J. Chem. Soc. 1694 (1962); Synthesis 818 (1974); Synthesis 430 (1974)).

Os tiois da formula geral (IV) são conhecidos per se ou podem ser preparados por métodos usuais (Beilstein 6, 8; 6(3), 1810, 6, 2, 4).

Os ésteres ceto de fórmula geral (II) são novos e podem ser preparados por eterificação de compostos de fórmula geral (V)

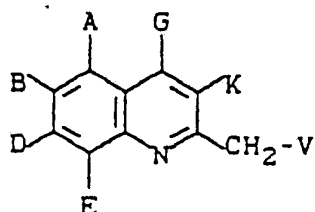


na qual

R^4 e M tem os significados anteriormente referidos

e

T - representa um grupo protector de hidroxilo típico, tal como, por exemplo benzilo ou terc.-butilo, com halogenometilquinolinas de fórmula (VI)



(VI)

na qual
A, B, D, E, G, e K tem os significados anteriormente referidos
e
V - representa halogênio,
em solventes inertes, se apropriado na presença de uma base, após
remoção do grupo protector T.

Os grupos protectores são removidos dos correspondentes ésteres pelos métodos usuais, por exemplo por clivagem hidrogenolítica dos éteres benzílicos em solventes inertes na presença de catalisadores utilizando hidrogênio gasoso (cf. também Th. Greene: "Protective Groups in Organic Synthesis", J. Wiley & 1981, Sons, New York).

A eterificação pode ser efectuada em solventes orgânicos inertes, se apropriado na presença de uma base.

Solventes para a eterificação podem ser solventes orgânicos que não se alteram sob as condições de reacção. Estes incluem, de preferência, éteres tais como por exemplo dioxano, tetrahydrofurano, éter dietílico, hidrocarbonetos halogenados tais como cloreto de metileno, clorofórmio, tetracloreto de carbono, 1,2-dicloroetano ou tricloroetileno, hidrocarbonetos, tais como benzeno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano, ou



fracções de petróleo, nitrometano, dimetilformamida, acetonitrilo, acetona ou triamida de ácido hexametilfosfórico. é também possível empregar misturas de solventes.

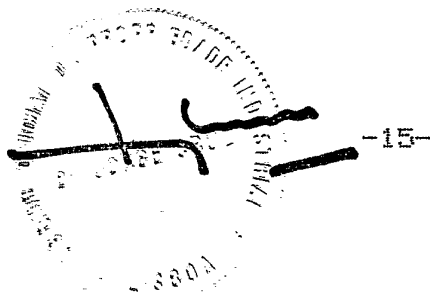
Bases que podem ser empregadas na eterificação são bases orgânicas ou inorgânicas. Estas incluem, de preferência, hidroxidos de metal alcalino, tais como por exemplo, hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio, hidróxidos de metais alcalino-terrosos, tais como por exemplo, hidróxido de bário, carbonatos de metal alcalino, tais como carbonato de sódio ou carbonato de potássio, carbonatos de metais alcalino-terrosos, tais como carbonato de cálcio, ou aminas orgânicas (trialquil(C₁-C₆)aminas) tais como trietilamina, ou compostos heterocíclicos, tais como piridina, metilpiperidina, piperidina ou morfolina.

é também possível utilizar metais alcalinos, tal como sódio, e seus hidretos, tal como hidreto de sódio, como bases.

A eterificação é em geral efectuada a temperaturas na gama de desde 0°C até 150°C, de preferência desde +10°C até 100°C.

A eterificação é em geral efectuada sob pressões normais. No entanto é também possível realizar o processo a pressões reduzidas ou a pressões elevadas (por exemplo na gama de 0,5 até 5 bar).

De uma maneira geral são utilizados 0,5 até 5 mol, de preferência 1 a 2 mol de haleto por mole do outro reagente. A base é em geral utilizada numa quantidade de 0,5 a 5 mol, de preferência de 1 a 3 mol, com base no haleto.



Os compostos da fórmula geral (V) são conhecidos ou podem ser preparados pelos métodos usuais (cf. Chem. Commun. 1972, (11), 668).

Os compostos da fórmula geral (VI) são do mesmo modo conhecidos ou podem ser preparados métodos usuais (Chem. Ber. 120, 649 (1987)).

A hidrólise dos ésteres do ácido carboxílico é efectuada pelos métodos usuais por tratamento dos ésteres com bases usuais em solventes inertes.

Bases apropriadas para a hidrólise são as bases inorgânicas usuais. Estas incluem, de preferência, hidróxidos de metais alcalinos ou hidróxidos de metais alcalino-terrosos, tais como por exemplo, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio ou hidróxido de bário, ou carbonatos de metais alcalinos tais como carbonato de sódio ou carbonato de potássio, ou bicarbonato de sódio. Hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio são particularmente preferidos.

Solventes apropriados para a hidrólise são a água ou solventes orgânicos usualmente utilizados em hidrólise. Estes incluem, de preferência álcoois, tal como metanol, etanol, propanol, isopropanol ou butanol, ou éteres tais como tetrahydrofurano ou dioxano, ou dimetilformamida ou dimetilsulfóxido. Álcoois tais como metanol, etanol, propanol, isopropanol são de preferência utilizados. É do mesmo modo possível utilizar misturas dos solventes mencionados.

A hidrólise é em geral efectuada a temperaturas na gama de 0°C a +100°C, de preferência de +20°C a +80°C.



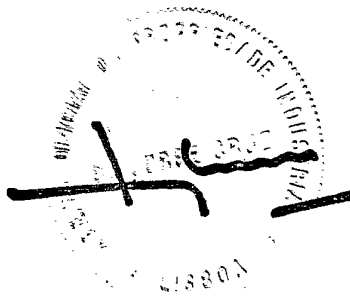
A hidrólise é em geral efectuada sob pressão normal. No entanto é também possível efectuar a hidrólise sob pressão reduzida ou sob pressão mais elevada (por exemplo de 0,5 a 5 bar).

Na realização da hidrólise, a base é geralmente utilizada numa quantidade de 1 a 3 mol, de preferência 1 a 1,5 mol, por mole de éster utilizado. Quantidades molares dos reagentes são particularmente preferidas.

Surpreendentemente, os compostos de fórmula geral (I) exibem uma grande actividade in vitro como inibidores da síntese de leucotrieno e uma potente acção in vivo através de administração oral.

Os derivados do ácido (quinolin-2-il-metoxi)fenil acético dissustituídos do invento podem ser utilizados como compostos activos em medicamentos. As substâncias podem actuar como inibidores de reacções enzimáticas no contexto do metabolismo do ácido araquinoico, em particular da 5-lipoxigenase.

Eles são assim de preferência apropriados para o tratamento e prevenção de doenças do tracto respiratório tal como alergias/asma, bronquite, enfisema, choque pulmonar, hipertensão pulmonar, inflamação/reumatismo e edemas, trombozes e tromboembolismos, isquémias (perturbações periféricas, cardíacas e cerebrais em circulação), infartes cardíacos e cerebrais, distúrbios do ritmo cardíaco, angina de peito e artero-esclerose, em casos de transplantes de tecidos, dermatoses tais como psoríase, dermatoses inflamatórias, por exemplo eczema, infecção dermatofita, infecções na pele por bactérias e metastases e citoprotecção no tracto intestinal.



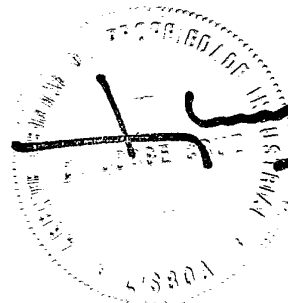
Os derivados do ácido (quinolin-2-il-metoxi)fenil acético dissustituídos de acordo com o invento podem ser utilizados em medicina humana e veterinária.

Os dados da acção farmacológica das substâncias de acordo com o invento são determinados pelo seguinte método:

A libertação de leucotrieno B₄ (LTB₄) em leucócitos de ratos polimorfonucleares (PMN) após a adição de substâncias e Ca ionoforo foi determinada através de HPLC de fase reversa pelo método Borgeat, P. et al, Proc. Nat. Acad. Sci. 76, 2148 -2152 (1979) como uma medida de inibição de 5-lipoxigenase in vitro. A actividade in vivo foi demonstrada com o modelo de inflamação da orelha de ratinhos de acordo com o método de Young, J.M. et al., J. of Investigative Dermatology 82, 367 - 371, (1984).

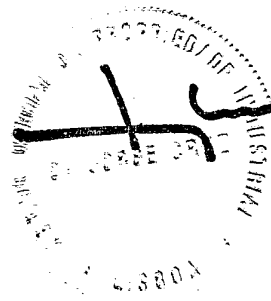
Estes novos compostos activos podem ser convertidos pelos modos conhecidos per se nas formulações usuais, tais como comprimidos, cápsulas, comprimidos revestidos, pílulas, granulos, aerossóis, xaropes, emulsões, suspensões e soluções, utilizando excipientes e solventes farmacologicamente aceitáveis inertes e não tóxicos. O composto activo terapeuticamente deve em cada caso estar presente na formulação numa concentração de cerca de 0,5 a 90% em peso, de preferência de 10 a 70% em peso, ou seja, com quantidades suficientes para alcançar a gama de dosagem determinada.

As formulações são preparadas por exemplo, por mistura dos compostos activos com excipientes e/ou solventes, se apropriado utilizando agentes de emulsificação e/ou agentes de dispersão, sendo possível, por exemplo no caso da água poder ser utilizada como diluente, por solventes orgânicos para serem utilizados como solventes auxiliares se apropriado.



Exemplos de agentes auxiliares que podem ser mencionados são: água, solventes orgânicos não tóxicos, tais como parafinas (por exemplo fracções de petróleo), óleos vegetais (por exemplo óleo de amendoim/sésamo), álcoois (por exemplo álcool etílico ou glicerol) e glicóis (por exemplo propileno glicol e polietileno glicol) excipientes sólidos, tais como pós de rocha natural (por exemplo caulino, alumina, talco e cal), pós de rocha sintético (por exemplo ácido silícico altamente disperso e silicatos) e açúcares (por exemplo sucrose, lactose e glicose) agentes de emulsificação (por exemplo ésteres de ácido polioxietileno gordo, éteres do álcool polioxietileno gordo, alquilsulfonatos e arilsulfonatos), agentes de dispersão (por exemplo lignina, licores sulfureto, metilcelulose, amido e polivinilpirrolidona) e lubrificantes (por exemplo estearato de magnésio, talco, ácido esteárico e laurilsulfato de sódio).

A administração pode ser executada da maneira usual, de preferência oralmente ou parenteralmente em particular perlingualmente ou intrvenosamente. No caso de utilização oral, os comprimidos podem é claro também conter, adicionalmente aos excipientes mencionados, aditivos tais como citrato de sódio, carbonato de cálcio, fosfato dicálcio, juntamente com várias substâncias adicionais, tais como amido, de preferência amido de batata, gelatina e semelhantes. Lubrificantes tais como estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio e talco podem também ser co-utilizados na preparação dos comprimidos. No caso de suspensões aquosas e/ou elixires próprios para utilizações orais, vários aromatizantes de correcção e corantes podem ser adicionados ao composto activo, em adição aos agentes auxiliares anteriormente mencionados.



No caso de utilização parenteral, podem ser utilizadas soluções dos compostos activos, empregando excipientes líquidos apropriados.

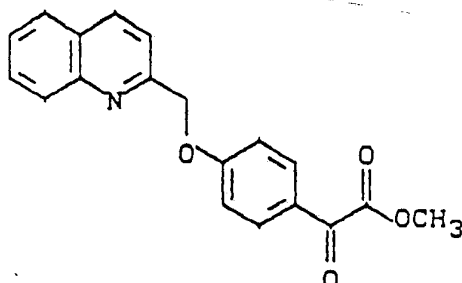
Em geral, apresenta-se vantajoso no caso de administração intravenosa administrar quantidades de cerca de 0,01 a 10 mg/Kg, de preferência 0,01 a 5 mg/Kg de peso corporal para alcançar resultados efectivos. No caso de administração oral, a dosagem é em geral de cerca de 0,1 a 200 mg/Kg, de preferência 1 a 100 mg/Kg de peso corporal.

De qualquer modo pode ser por vezes necessário uma alteração das quantidades mencionadas, e em particular para levar em conta o peso corporal e a natureza da via de administração e o comportamento individual perante o medicamento, a natureza da sua formulação e o tempo ou intervalo na qual a administração tem lugar. Assim em muitos casos pode ser suficiente administrar quantidades menores do que as quantidades mínimas anteriormente mencionadas e noutros casos quantidades acima dos limites estabelecidos. Quando quantidades relativamente grandes são administradas pode ser aconselhável distribuí-las em várias doses individuais ao longo do dia.

Exemplos de preparações

Exemplo I (Fórmula II)

4-(quinolin-2-il-metoxi)fenilgloxilato de metilo



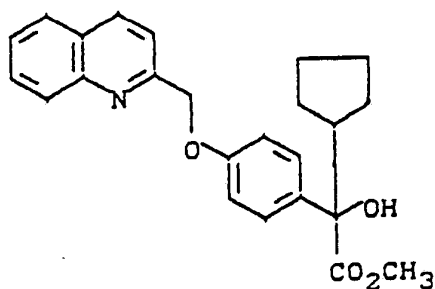
35 g (194 mmol) de 4-hidroxifenilgloxilato de metilo (Reg.No. 38 250-16-7), 34,5 g (194 mmol) de hidrocloreto de clorometilquinolina (Aldrich) e 53,7 g (388 mmol) de carbonato de potássio são agitados em 150 ml de dimetilformamida a 50°C durante 220 horas. Após arrefecimento até 25°C, foram adicionados 250 ml de água e o produto é retirado por filtração com sucção, seco e recristalizado a partir de metanol.

Rendimento: 45 g (72% da teoria)

Ponto de fusão: 105°-108°C(metanol)

Exemplo 1 (Compostos de fórmula geral I)

éster metílico do ácido 2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil]-2-ciclopentilhidroxiacético



a) Solução Grignard

4,9 g (33 mmol) de brometo de ciclopentilo são adicionados gota a gota a 0,8 g (33 mmol) de limalha de magnésio em 50 ml de éter dietílico sob um gás inerte de tal modo que a solução de reação ferve. A mistura é depois aquecida sob refluxo durante 1 hora.

b) 9,6 g (30 mmol) de éster metílico do ácido 4-(quinolin-2-il-metoxi)fenilglioxiacético são dissolvidos e 50 ml de tetrahydrofurano sob gás inerte e a solução é arrefecida até 0°C. A solução de brometo de ciclopentilmagnésio preparada é adicionada gota a gota a 0°C. Após aquecimento a 25°C a mistura de reação é agitada durante 15 horas. É colocada num mistura de gelo/água, acidificada com cloreto de amônio e extraída com acetato de etilo. A fase orgânica é seca sobre sulfato de sódio e evaporada num evaporador rotativo e o produto cru é cromatografado em gel de sílica 60 utilizando ciclohexano/acetato de etilo (3:1).

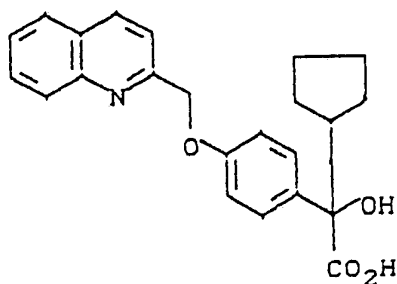
Rendimento: 3 g (25,5% da teoria)

Ponto de fusão: 75°-77°C (etanol)



Exemplo 2

Acido 2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil]-2-ciclopentilhidroxi-acético



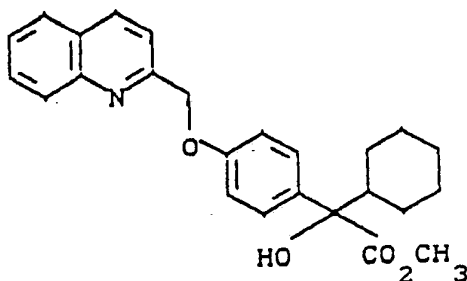
1,1 g (2,8 mmol) do composto do exemplo 1 foram agitados em 30 ml de metanol e 10 ml de uma solução de hidróxido de sódio 2N a 25°C. Após a adição de 10 ml de ácido clorídrico 2N, a mistura é concentrada, o resíduo é recolhido em água e a mistura é extraída com acetato de etilo. Após secagem sobre sulfato de sódio, a mistura é concentrada e o resíduo é triturado com éter diisopropílico.

Rendimento: 750 mg (71% da teoria)

Ponto de fusão: 173°-175°C (metanol)

Exemplo 3

2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil]-2-ciclohexilhidroxiacetato de metilo



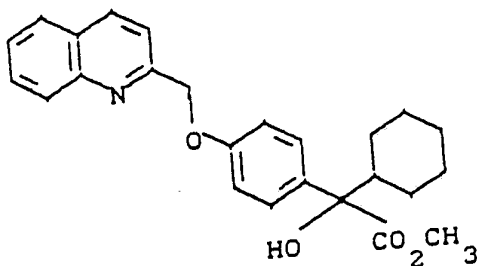
16,1 g (50 mmol) de éster metílico do ácido 4-(quinolin-2-il-metoxi)fenilglioxálico são feitos reagir com 100 mmol de brometo de ciclohexilmagnésio como descrito no exemplo 1.

Ponto de fusão: 126°-128°C (etanol)

Rendimento: 9,6 g (47% da teoria)

Exemplo 4

2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil]-2-cicloheptilhidroxiacetato de metilo





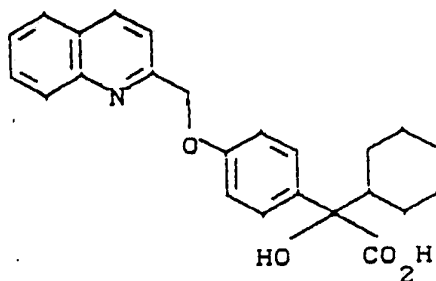
16,1 g (50 mmol) éster metílico do ácido 4-(quinolin-2-il-metoxi)fenilglioxálico são feitos reagir com 100 mmol de brometo de cicloheptilmagnésio como descrito no exemplo 1.

Ponto de fusão: 102°-103°C (etanol)

Rendimento: 9,7 g (46% da teoria)

Exemplo 5

Acido 2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil]-2-ciclohexilhidroxiacético



4,05 g (10 mmol) de 2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil]-2-ciclohexil-hidroxiacetato de metilo são hidrolizados de um modo análogo ao do exemplo 2.

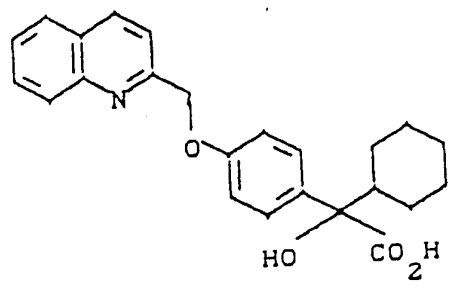
Ponto de fusão: 192°-193°C (etanol)

Rendimento: 2,6 g (70% da teoria)

Exemplo 6

2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil]-2-cicloheptilhidroxiacetato

INSTITUTO DE QUÍMICA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
R. do Matão, 475 - São Carlos, SP
13506-900



3 g (7,1 mmol) de 2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil]-2-cicloheptil-hidroxiacetato de metilo são hidrolizados de um modo análogo ao do exemplo 2.

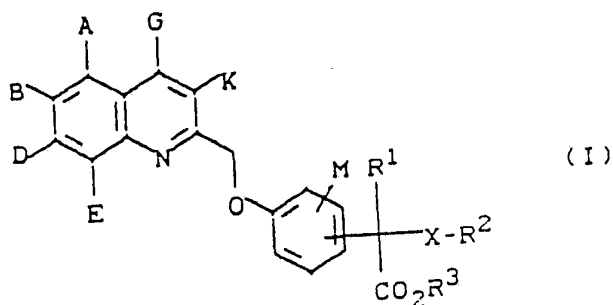
Ponto de fusão: 187°-188°C (etanol)

Rendimento: 2 g (69,5% da teoria)



Reivindicações

18 - Processo para a preparação de derivados do ácido (quinolin-2-il-metoxi)fenilacético di-substituídos de fórmula geral (I)



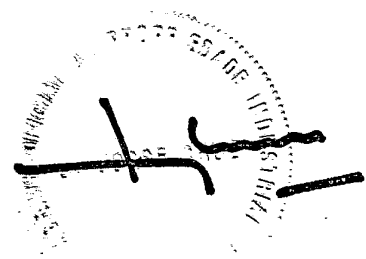
na qual

A, B, D, E, G, K e M são idênticos ou diferentes

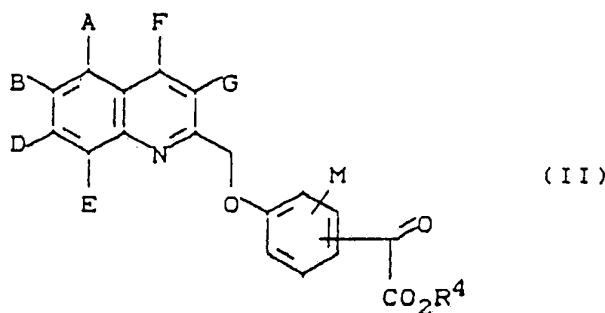
- representam hidrogênio, hidroxilo, halogênio, trifluorometilo, trifluorometoxi ou carboxilo,
- representam um alquilo de cadeia linear ou ramificada com até 10 átomos de carbono o qual é opcionalmente substituído por hidroxilo ou halogênio,
- representa um alcoxi de cadeia linear ou ramificada ou alcóxicarbonilo com até 10 átomos de carbono, ou
- representa arilo com 6 a 10 átomos de carbono, o qual é opcionalmente substituído por halogênio, nitro, ciano ou alquilo de cadeia linear ou ramificada ou alcoxi com até 8 átomos de carbono,

R¹

- representa um alquilo de cadeia linear ou ramificada com até 10 átomos de carbono o qual é opcionalmente substituído por halogênio ou por cicloalquilo com 3 a 8 átomos de carbono,



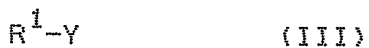
- representa cicloalquilo com 3 a 8 átomos de carbono, o qual é opcionalmente substituído por halogénio ou por alquilo de cadeia linear ou ramificada com até 8 átomos de carbono,
 - R² - representa hidrogénio ou alquilo de cadeia linear ou ramificada com até 10 átomos de carbono ou representa arilo com 6 a 10 átomos de carbono,
 - R³ - representa hidrogénio ou alquilo de cadeia linear ou ramificada com até 10 átomos de carbono ou representa arilo com 6 a 10 átomos de carbono e
 - X - representa oxigénio ou enxofre, e seu sais;
- caracterizado por ésteres ceto de formula geral (II)



na qual A, B, D, E, G, K, e M tem os significados anteriormente referidos e

R⁴ - tem o significado anteriormente referido para R³ mas não representa hidrogénio,

serem primeiramente reduzidos com compostos Grignard ou organometálicos de fórmula geral (III) ou (IIIa)



na qual

R^1 - tem o significado anteriormente referido,

n - representa o número 2 ou 3 e

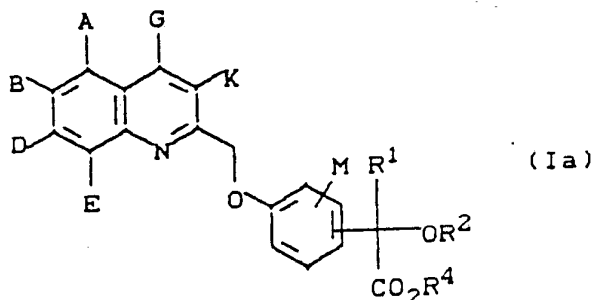
Y - representa o radical típico de Grignard Z-W, em que

Z - representa magnésio, cádmio ou zinco e

W - representa cloro, bromo ou iodo, ou

- representa lítio, sódio, magnésio, alumínio, cádmio ou zinco,

em solventes inertes, sendo os produtos convertidos por subsequente remoção do grupo Y, em compostos da fórmula geral (Ia)

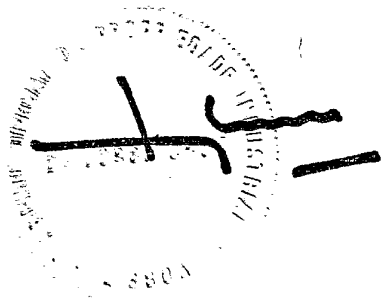


na qual

A, B, D, E, G, K, M, R^1 , R^2 e R^4 tem o significado dado anteriormente,

e no caso de X representar enxofre, os compostos da fórmula (Ia) serem feitos reagir com tiois de fórmula geral (IV)





na qual

R^2 tem o significado dado anteriormente, por métodos usuais e no caso de ácidos os ésteres serem sujeitos a hidrólise alcalina numa última fase.

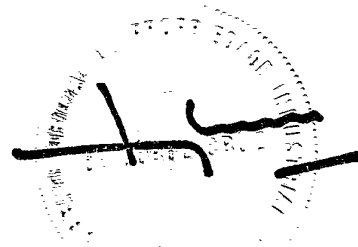
2a - Processo de acordo com a reivindicação anterior caracterizado por se preparar derivados do ácido (quinolin-2-il-metoxi)fenilacético di-substituídos de fórmula geral (I) definida anteriormente, em que,

A, B, D, E, G, K e M são idênticos ou diferentes e

- representam hidrogénio, flúor, cloro, trifluorometoxi ou carboxilo,
- representam alquilo de cadeia linear ou ramificada com até 8 átomos de carbono, o qual é opcionalmente substituído por hidroxilo, flúor, cloro ou bromo,
- representam alcoxi de cadeia linear ou ramificada ou alcoxycarbonilo com até 8 átomos de carbono ou
- representam fenilo, o qual é opcionalmente substituído por flúor, cloro, bromo, nitro, ciano ou alquilo de cadeia linear ou ramificada ou alcoxi com até 6 átomos de carbono,

- R^1
- representa alquilo de cadeia linear ou ramificada com até 8 átomos de carbono, o qual é opcionalmente substituído por flúor, cloro, bromo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo ou cicloheptilo, ou
 - representa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo ou cicloheptilo o qual é opcionalmente substituído por flúor, cloro ou alquilo de cadeia linear ou ramificada com até 6 átomos de carbono,

- R^2
- representa hidrogénio ou alquilo de cadeia linear ou ramificada com até 8 átomos de carbono ou representa fenilo,



R³ - representa hidrogénio ou alquilo de cadeia linear ou ramificada com até 8 átomos de carbono ou representa fenilo e

X - representa oxigénio ou enxofre,

e seus sais.

3a - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar derivados do ácido (quinolin-2-il-metoxi)-fenilacético di-substituídos de fórmula geral (I) anteriormente definida em que,

A, B, D, E, G, K e M são idênticos ou diferentes e

- representam hidrogénio, flúor, cloro ou alquilo de cadeia linear ou ramificada ou alcoxi com até 6 átomos de carbono,

R¹ - representa alquilo de cadeia linear ou ramificada com até 6 átomos de carbono o qual é opcionalmente substituído por flúor, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo ou cicloheptilo, ou

- representa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo ou cicloheptilo o qual é opcionalmente substituído por flúor ou alquilo de cadeia linear ou ramificada com até 4 átomos de carbono,

R² - representa hidrogénio ou representa alquilo de cadeia linear ou ramificada com até 6 átomos de carbono ou representa fenilo,

R³ - representa hidrogénio ou representa alquilo de cadeia linear ou ramificada com até 6 átomos de carbono e



X - representa oxigénio,

e seus sais.

4a - Processo para a preparação de medicamentos caracterizado por se misturar derivados do ácido (quinolin-2-il-metoxi)fenilacético di-substituídos preparados de acordo com as reivindicações anteriores com excipientes e agentes auxiliares apropriados, sendo a concentração do composto activo de cerca de 0,5 a 90% em peso de preferência de 10 a 70% em peso.

5a - Método para o tratamento de doenças caracterizado por se administrar um derivado do ácido (quinolin-2-il-metoxi)fenilacético di-substituído preparado de acordo com as reivindicações anteriores numa gama de dosagem de 0,01 a 10 mg/Kg de preferência de 0,01 a 5 mg/K de peso corporal para uma administração intravenosa e de 0,1 a 200 mg/Kg de preferência de 1 a 100 mg/Kg de peso corporal para administração oral.

Lisboa, 22 de Agosto de 1990

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