



(19) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 90675 B

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

C07D215/14 A

C07D215/18 B

A61K031/47 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1989.05.29	(73) <i>Titular(es):</i> BAYER AKTIENGESELLSCHAFT - 5090 LEVERKUSEN, BAYERWERK DE
(30) <i>Prioridade:</i> 1988.05.31 DE 3818443 1989.01.06 DE 3900261	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1989.11.30	(72) <i>Inventor(es):</i> KLAUS MOHRS DE SIEGFRIED RADDATZ DE ROMANIS FRUCHTMANN DE CHRISTIAN KOHLSDORFER DE REINER MULLER-PEDDINGHAUS DE
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 04/94 1994.04.12	(74) <i>Mandatário(s):</i> JORGE BARBOSA PEREIRA DA CRUZ RUA DE VÍTOR CORDON 10-A 3/AND. 1200 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS SUBSTITUÍDOS DO ÁCIDO
4-(QUINOLIN-2-IL-METOXI)FENIL-ACETICO

(57) *Resumo:*

[Fig.]

12

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 90 675

REQUERENTE: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, alemã, com sede em 5090 Leverkusen, Bayerwerk, República Federal Alemã.

EPÍGRAFE: " PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS SUBSTITUÍDOS DO ÁCIDO 4-(QUINOLIN-2-IL-METOXI)FENIL-ACETICO "

INVENTORES: Klaus Mohrs, Siegfried Raddatz, Elisabeth Perzborn, Romanis Fruchtmann, Christian Kohlstdorfer, Reiner Muller-Peddinghaus e Pia Theisen.

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

Rública Federal Alemã, em 31 de Maio de 1988 sob o nº P 38 18 443.5 e em 6 de Janeiro de 1989 sob o nº. P 39 00 261.6

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

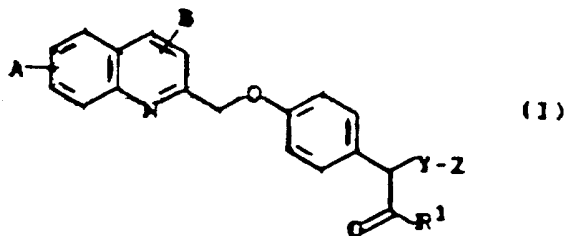
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS SUBSTITUÍDOS DO ÁCIDO
4-(QUINOLIN-2-IL-METOXI)FENIL-ACÉTICO"

=====

MEMÓRIA DESCRITIVAResumo

O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de derivados substituídos de ácido 4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil-acético a partir dos correspondentes ésteres de ácido 4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil-acético. Os novos compostos podem ser usados em medicamentos.

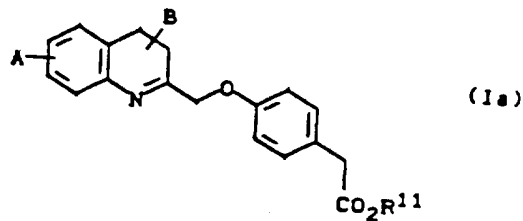
Estes compostos apresentam a fórmula (I):



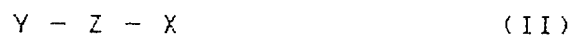
em que R^1 representa um grupo hidróxi ou amino, podendo qualquer deles ser substituído; Y representa o grupo $[-CH(R^B)-]_n$, em que

R^8 representa hidrogénio, alquilo ou arilo e n representa um número de 0 a 5; Z representa, por exemplo, norbornilo; e A e B são idênticos ou diferentes e representam hidrogénio, alquilo inferior ou halogénio; ou seus sais.

O processo para a preparação dos referidos compostos consiste, por exemplo, em se alquilar um composto de fórmula (Ia):



em que R^{11} representa alquilo, com um composto de fórmula (II):

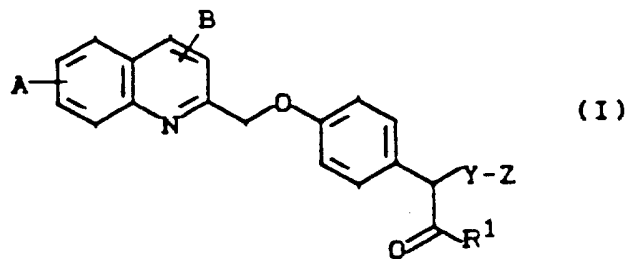


em que X representa cloro, bromo ou iodo, e, no caso dos ácidos, se hidrolisarem os ésteres.

O invento diz respeito a novos substituidos de ácidos 4-(quinolin-2-il-metoxi)fenilacético, esterés e suas amidas, processos para a sua preparação e seu uso em medicamentos.

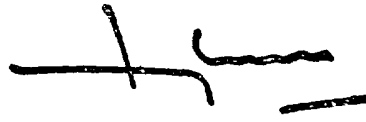
Sabe-se que o ácido 4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil-acético e o ácido 2-[3-(quinolin-2-il-metoxi)fenil]propiónico e os seus esterés metílico e etílico tem uma acção anti-inflamatória e anti-alérgica [compare EP-A 181.568].

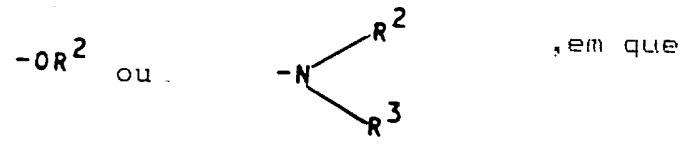
Descobriram-se novos substituidos de ácidos 4-(quinolin-2-il-metoxi)fenilacético, esterés e suas amidas, de fórmula geral (I)



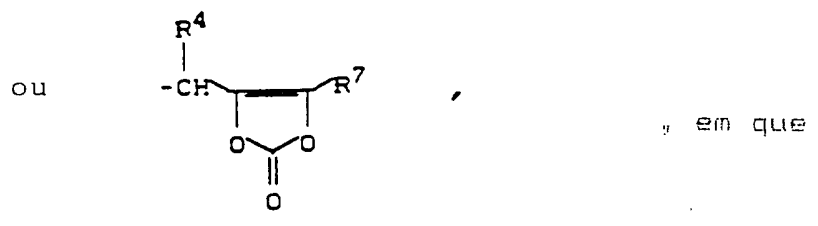
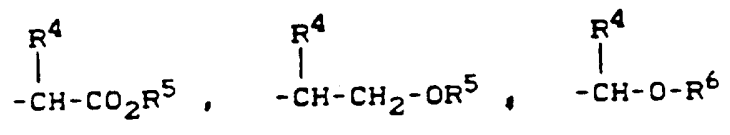
na qual

R¹ - representa um grupo de fórmula





R^2 e R^3 são idênticos ou diferentes e
-representam hidrogénio, alquilo, arilo, aralquilo ou
um grupo de fórmula



R^4 - representa hidrogénio, alquilo, aralquilo ou arilo,
os quais podem ser opcionalmente substituídos por
hidroxilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, alquiltio,
heteroarilo ou carbamilo,

[Handwritten signature]

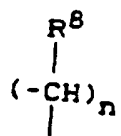
R^5 - representa hidrogénio, alquilo, aralquilo ou arilo,

R^6 - representa um grupo de fórmula $-COR^5$ ou $-CO_2R^5$, em que

R^5 tem o significado acima mencionado,

R^7 - representa hidrogénio, alquilo ou arilo,

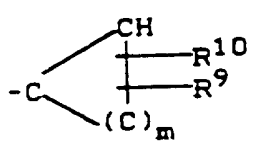
Y - representa um grupo de fórmula



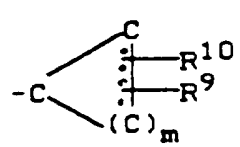
, em que

R^8 - representa hidrogénio, alquilo ou arilo e
n - indica um número de 0 a 5,

Z - representa norbornilo, ou
representa um grupo de fórmula



ou



em que

R^9 e R^{10} são idênticos ou diferentes e indicam hidrogénio, alquilo ou arilo, ou

R^9 e R^{10} podem em conjunto formar um anel carboxílico saturado tendo até 6 átomos de carbono e

m - indica um número de 1 a 6, e

A e B são idênticos ou diferentes e indicam hidrogénio, alquilo inferior ou halogéneo,

e seus sais.

Em comparação com os compostos da EP-A 181.568, as quinolinas de fórmula geral (I) de acordo com o invento tem surpreendentemente uma actividade in vitro superior aos inibidores de síntese leucotrieno e uma acção in vivo mais potente após a administração oral.

Alquilo em geral representa um radical hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada tendo 1 a 12 átomos de carbono. Prefere-se o alquilo inferior tendo 1 a cerca de 6 átomos de carbono. Exemplos que podem ser mencionados são metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc.-butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, isoheptilo, octilo ou isoctilo.

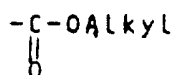
Halogéneo em geral representa flúor, cloro, bromo ou iodo, de preferencia flúor, cloro ou bromo. O halogéneo particularmente preferido é o flúor ou cloro.

Arilo em geral representa um radical aromático tendo 6 a cerca de 12 átomos de carbono. Os radicais arilo preferidos fenilo, naftilo e bifenilo.

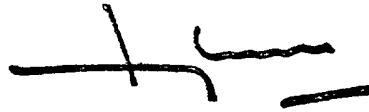
Aralquilo em geral representa um radical arilo o qual tem 7 a 14 átomos de carbono e está ligado através de uma cadeia alquilenos. Preferem-se os radicais aralquilo tendo 1 a 6 átomos de carbono na parte alifática e 6 a 12 átomos de carbono na parte aromática. Os radicais aralquilo seguintes podem ser mencionados como exemplos: benzilo, naftilmetilo, fenetilo e fenilpropilo.

Alquiltio em geral representa um radical hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada tendo 1 a 12 átomos de carbono. Prefere-se o alquiltio tendo 1 a cerca de 6 átomos de carbono. Um radical alquiltio tendo 1 a 4 átomos de carbono é particularmente preferido. Exemplos que podem ser mencionados são metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, pentiltio, isopentiltio, hexiltio, isohexiltio, heptiltio, isoheptiltio, octiltio e isooctiltio.

Alcoxicarbonilo pode ser representado, por exemplo, pela fórmula



Alquilo nesta fórmula representa um radical hidrocar-

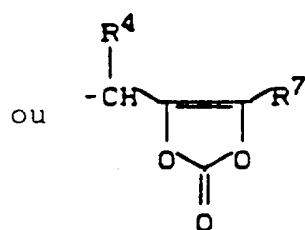
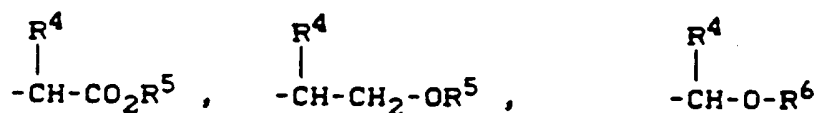


- 8 -

boneto de cadeia linear ou ramificada tendo 1 a 12 átomos de carbono. Prefere-se o alcóxicarbonilo tendo 1 a cerca de 6 átomos de carbono na parte alquilo. O alcóxicarbonilo tendo 1 a 4 átomos de carbono na parte alquilo é particularmente preferido. Os radicais alcóxicarbonilo seguintes podem ser mencionados como exemplos: metóxicarbonilo, etóxicarbonilo, propóxicarbonilo, isopropóxicarbonilo, butóxicarbonilo e isobutóxicarbonilo.

Heteroarilo no contexto da definição acima mencionada representa em geral um anel aromático de 5- a 6- membros o qual pode conter oxigénio, enxofre e/ou azoto como hetero átomos e aos quais se pode fundir um outro anel aromático. Preferem-se os aneis aromáticos com 5- a 6- membros os quais contem um oxigénio, um enxofre e/ou até 2 átomos de azoto e os quais são opcionalmente benzo-fundidos. Radicais heteroarilo particularmente preferidos que se podem mencionar são: tienilo, furilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolilo, quinoxalilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, benzimidazolilo, pirazolilo, indolilo e isoindolilo.

Sais fisiologicamente aceitáveis são preferidos no contexto do presente invento. Sais fisiologicamente aceitáveis dos substituídos de ácidos 4-(quinolin-2-il-metoxi)fenilacético, esterés e amidas podem ser sais das substâncias de acordo com o invento com ácidos minerais, ácidos carboxílicos ou ácidos sulfónicos. Sais particularmente preferidos são, por exemplo, os de ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido fumarico, ácido maleico ou ácido benzóico.



, em que

R^4 - representa hidrogénio, alquilo inferior, benzilo ou fenilo, os quais podem ser opcionalmente substituídos por hidroxilo, carboxilo, alcoxicarbonylo

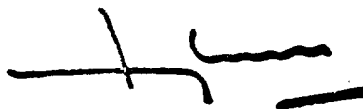
inferior, alquiltio inferior, heteroarilo ou carbamoylo,

R^5 - representa hidrogénio, alquilo inferior, fenilo ou benzilo,

R^6 - representa um grupo de fórmula $-\text{COR}^5$ ou $-\text{CO}_2\text{R}^5$, em que R^5 tem o significado acima mencionado,

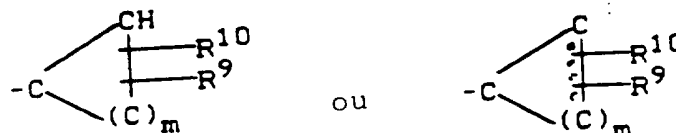
R^7 - representa hidrogénio, alquilo inferior ou fenilo,

Y - representa um grupo de fórmula



R^8 - representa hidrogénio, alquilo inferior ou fenilo, e
 n - indica um número de 0 a 5,

Z - representa norbornilo, ou
representa um grupo de fórmula



em que

R^9 e R^{10} são idênticos ou diferentes e indicam hidrogénio,
alquilo inferior ou fenilo, ou

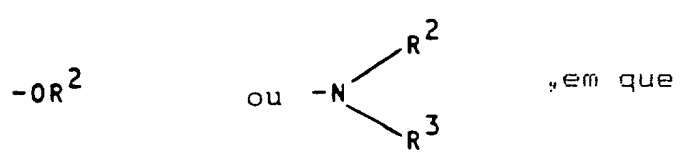
R^9 e R^{10} podem em conjunto formar um anel carbocíclico
saturado tendo até 6 átomos de carbono e

m - indica um número de 1 a 6, e

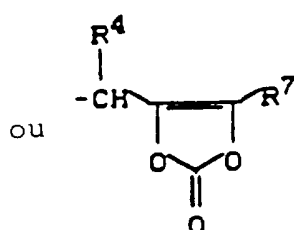
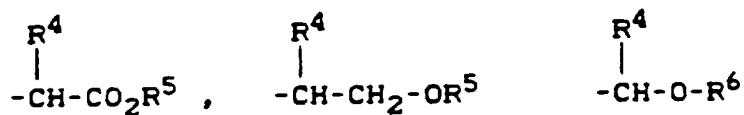
A e B são idênticos ou diferentes e indicam hidrogénio, metilo,

etilo, flúor, cloro ou bromo,
e seus sais.

Compostos particularmente preferidos de fórmula geral
(I) são aqueles em que
R¹ - representa um grupo de fórmula



R² e R³ são idênticos ou diferentes e
-representam hidrogénio, metilo, etilo, propilo,
isopropilo, butilo, terc.-butilo, fenilo ou benzilo,
ou representa um grupo de fórmula



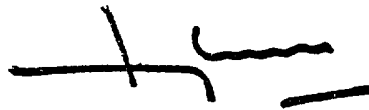
R^4 - representa hidrogénio, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc.-butilo, benzilo ou fenilo, os quais podem ser opcionalmente substituídos por hidroxilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, carboxilo, metiltio, etiltio, propiltio, imidazolilo ou carbamoilo,

R^5 - representa hidrogénio, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc.-butilo, fenilo ou benzilo,

R^6 - representa um grupo de fórmula $-\text{COR}^5$ ou $-\text{CO}_2\text{R}^5$, em que

R^5 tem o significado acima mencionado,

R^7 - representa hidrogénio, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc.-butilo, fenilo



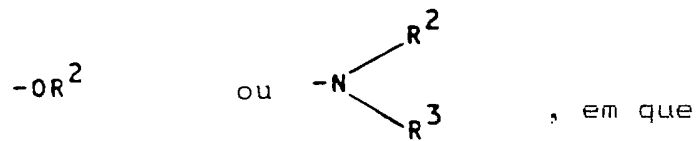
R^9 e R^{10} podem em conjunto formar um anel carbocíclico saturado tendo até 6 átomos de carbono e

m - indica um número de 1 a 6, e

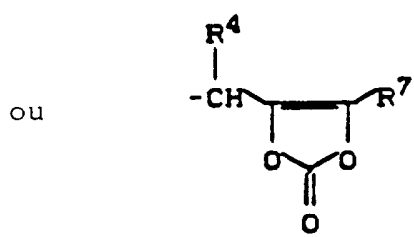
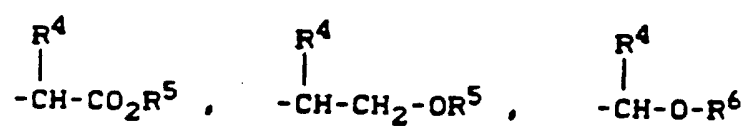
A e B são idênticos ou diferentes e indicam hidrogénio, metilo, etilo, flúor ou cloro, e seus sais.

Os compostos especialmente preferidos de fórmula (I) são aqueles em que

R^1 - representa um grupo da fórmula



R^2 e R^3 são idênticos ou diferentes e
 -representam hidrogénio ou metilo, ou
 -representam um grupo de fórmula



, em que

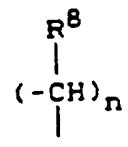
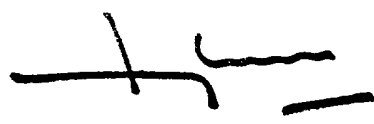
R^4 - representa hidrogénio, metilo ou fenilo,

R^5 - representa hidrogénio, metilo, etilo, terc.-butilo ou benzilo,

R^6 - representa um grupo de fórmula $-\text{COR}^5$ ou $-\text{CO}_2\text{R}^5$, em que R^5 tem o significado acima mencionado, e

R^7 - representa metilo,

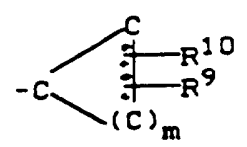
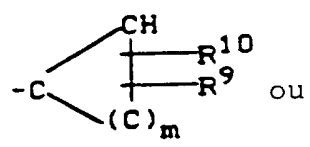
Y - representa um grupo de fórmula



, em que

R^8 - representa hidrogénio ou metilo, e
 n - indica um número de 0 a 1,

Z - representa norbornilo, ou
 representa um grupo de fórmula



em que

R^9 e R^{10} são idênticos ou diferentes e indicam hidrogénio,
 ou metilo, ou

R^9 e R^{10} podem em conjunto formar um anel ciclohexilo,

e

m - indica um número de 1, 2, 3, 4 ou 5, e

A e B indicam hidrogénio ou flúor,

e seus sais.

Os compostos de acordo com o invento podem ser formas estereoisoméricas as quais ou se comportam como objecto e imagem num espelho plano (enantiómeros) ou não se comportam como imagem e objecto num espelho plano (diastereómeros).

O invento diz respeito a ambos antipodas e formas racémicas bem como às misturas diastereómeras. As formas racémicas, bem como as diastereómeras podem ser decompostas nos constituintes estereoisomericamente uniformes numa maneira conhecida (compare E.L.Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds, McGraw Hill, 1962).

Os compostos activos seguintes podem ser especificamente mencionados:

metil 2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil]-3-ciclopropilpropionato

metil 2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil]-3-ciclohexilpropionato

metil 2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil]-3-ciclopentilacetato

metil 2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil]-3-ciclohexilacetato

metil 2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil]-3-cicloheptilacetato

ácido 2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil]-3-ciclopropil-propiónico

ácido 2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil]-3-ciclohexil-propiónico

ácido 2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil]-3-ciclopentil-acético

ácido 2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil]-3-ciclohexil-acético

ácido 2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil]-3-cicloheptil-acético

metil 2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil]-2-(ciclohex-2-enil)aceta-
to

benziloxicarbonilmetil 2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil]-3-
ciclopropil-acetato

metoxicarbonilmetilamida de ácido 2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)fe-
nil]-3-ciclopentil-acético

metil 2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil]-2-(1-decalinil)acetato

terc.-butoxicarbonilmetil 2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil]-2-
ciclopentil-acetato

pivaloiloximetil 2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil]-2-ciclopentil-
-acetato

metoxicarbonilmetil 2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil]-2-ciclopen-
til-acetato

ácido 2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil]-2-(1-decalinil)-acético

carboximetilamida de ácido 2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil]-2-
ciclopentil-acético

acetato de 2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil]-2-ciclopentil de
sódio

metil 2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil]-3-ciclopentil-propionato

ácido 2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil]-3-ciclopentil-propiónico

ácido 2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil]-2-(ciclohex-2-enil)-acético

carboximetil 2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil]-3-ciclopentilacetato

metil 2-[4-(6-flúoroquinolin-2-il-metoxi)fenil]-3-ciclopentilacetato

ácido 2-[4-(6-flúoroquinolin-2-il-metoxi)fenil]-3-ciclopentilacético

metil 2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil]-2-norbornil-acetato

ácido 2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil]-2-norbornil-acético

[(L)-2-hidroxi-1-feniletil]amida de ácido 2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)

fenil]-2-ciclopentil-acético

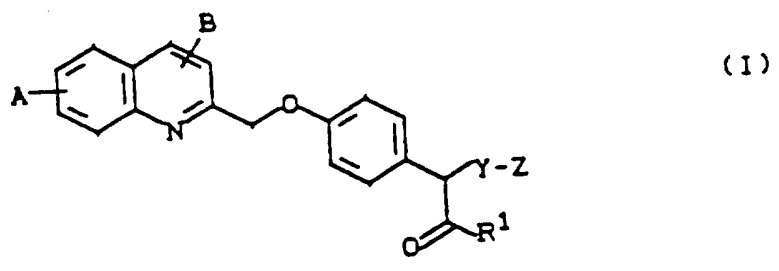
(ambos diastereómeros)

ácido (+)-4-[2-(quinolin-2-il-metoxi)fenil]-2-ciclopentil-acético

e

ácido (-)-4-[2-(quinolin-2-il-metoxi)fenil]-2-ciclopentil-acético

Processo para a preparação de compostos de fórmula geral (I)

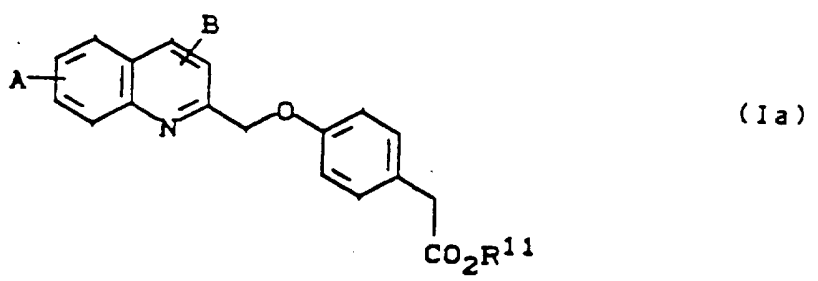


na qual

A, B, R¹, Y e Z tem o significado acima mencionado,

e além disso observou-se que são caracterizados por

[A] esteress de ácido 4-(quinolin-2-il-metoxi)fenilacético de fórmula geral (Ia)



~~_____~~

na qual

R¹¹ - representa alquilo e

A e B tem o significado acima mencionado,
são alquilados com compostos de fórmula geral (II)



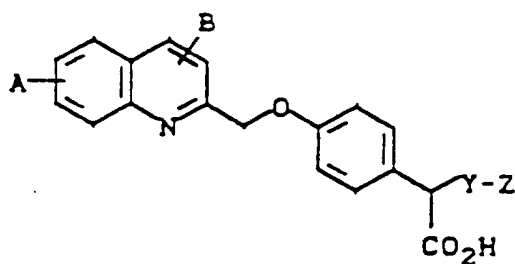
na qual

Y e Z tem o significado acima mencionado e

X - representa cloro, bromo ou iodo,

e no caso dos ácidos os esteres são hidrolisados,
ou pelo facto de

[B] os ácidos de fórmula geral (Ib)



(Ib)

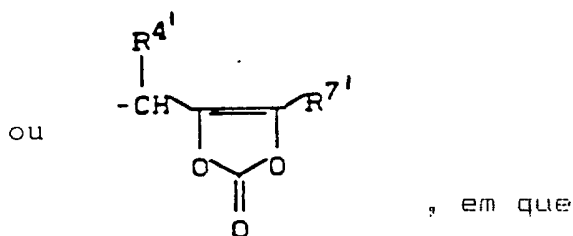
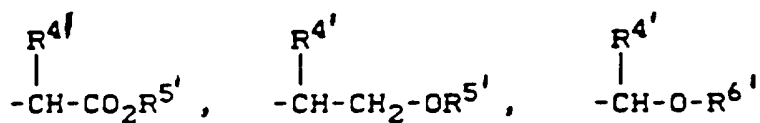
na qual

A, B, Y e Z tem o significado acima indicado,
são esterificados com compostos de fórmula geral (III)



na qual

R^{12} - representa um grupo de fórmula



$R^{4'}$ - representa alquilo, aralquilo ou arilo, os quais podem ser opcionalmente substituídos por hidroxilo, carboxilo, alcóxicarbonilo, alquiltio, heteroarilo ou aminocarbonilo,

$R^{5'}$ - representa alquilo, arilo ou aralquilo,

$R^{6'}$ - representa um grupo de fórmula $-COR^{5'}$ ou $-CO_2R^{5'}$, em que

$R^{5'}$ tem o significado acima mencionado,

$R^{7'}$ - representa alquilo ou arilo,

e

X tem o significado acima mencionado, e no caso dos ácidos os esteres são submetidos a clivagem hidrogenolítica, ou pelo facto de

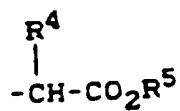
[C] os ácidos de fórmula geral (Ib) são amidados com âminas de fórmula geral (IV)



na qual

R^2 e R^3 tem o significado acima mencionado,

com a condição de que R^5 não é hidrogénio se R^2 ou R^3 representam o grupo



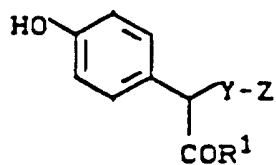
em que

R^4 e R^5 tem o significado acima definido,

na presença dos reagentes de activação usuais, e no caso dos ácidos os esteres são hidrolisados,

ou pelo facto de

[D] fenóis de fórmula geral (V)

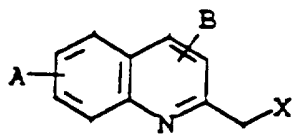


(V)

na qual

R¹, Y e Z tem o significado acima definido,
são eterificados com

2-halogenometilquinolinas de fórmula (VI)



(VI)

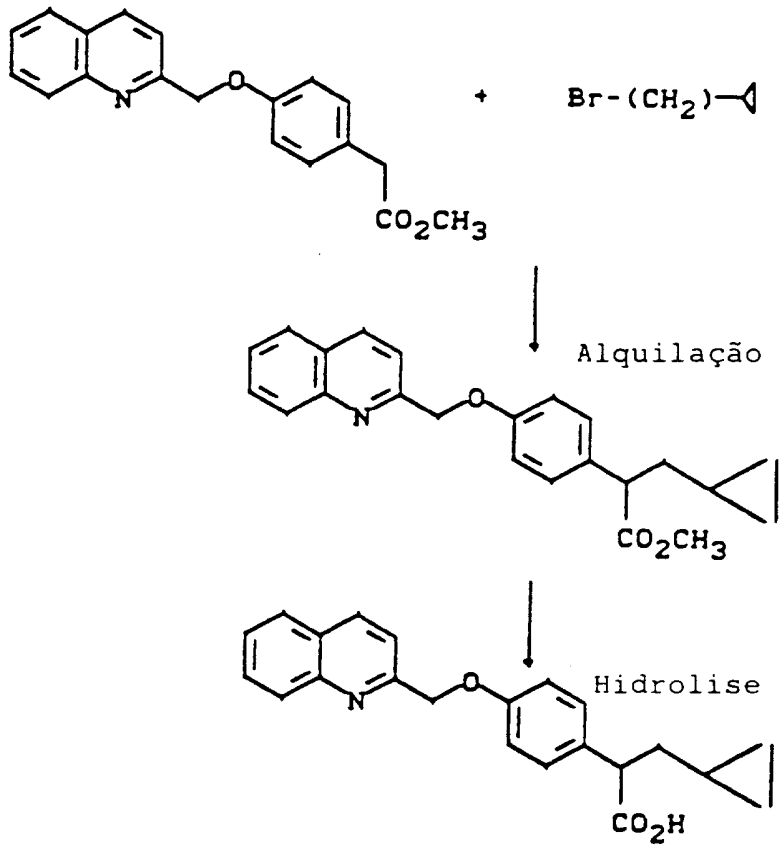
na qual

A, B e X tem o significado acima definido,
e no caso dos ácidos os esteres são hidrolisados.

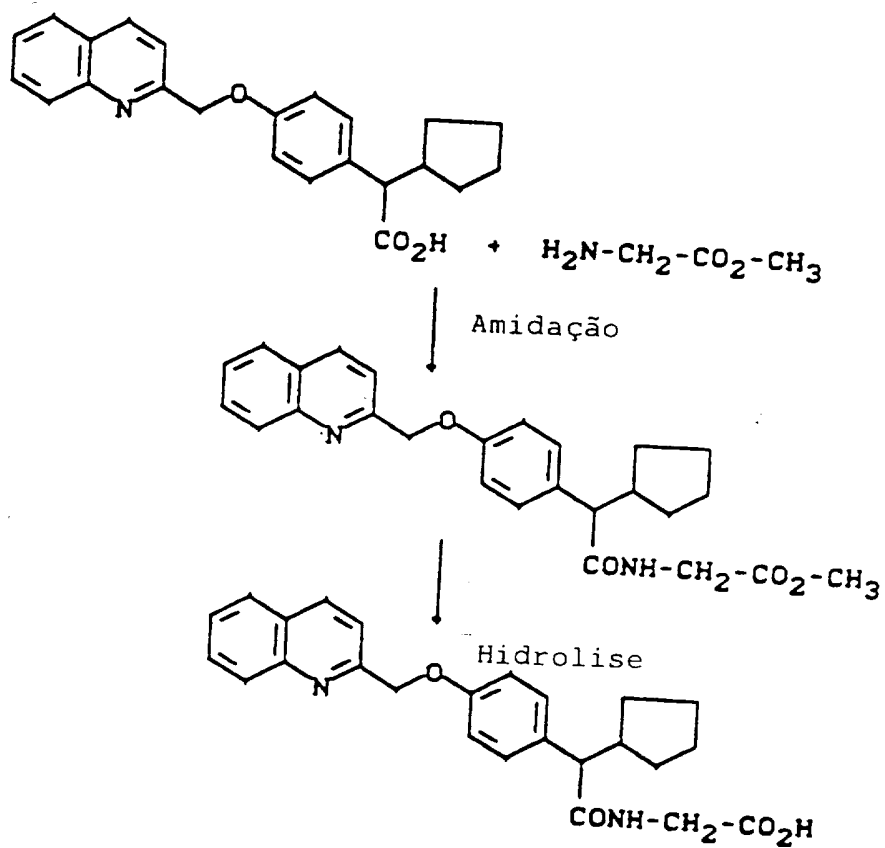
O processo de acordo com o invento pode ser ilustrado
pelas equações seguintes:

[A]

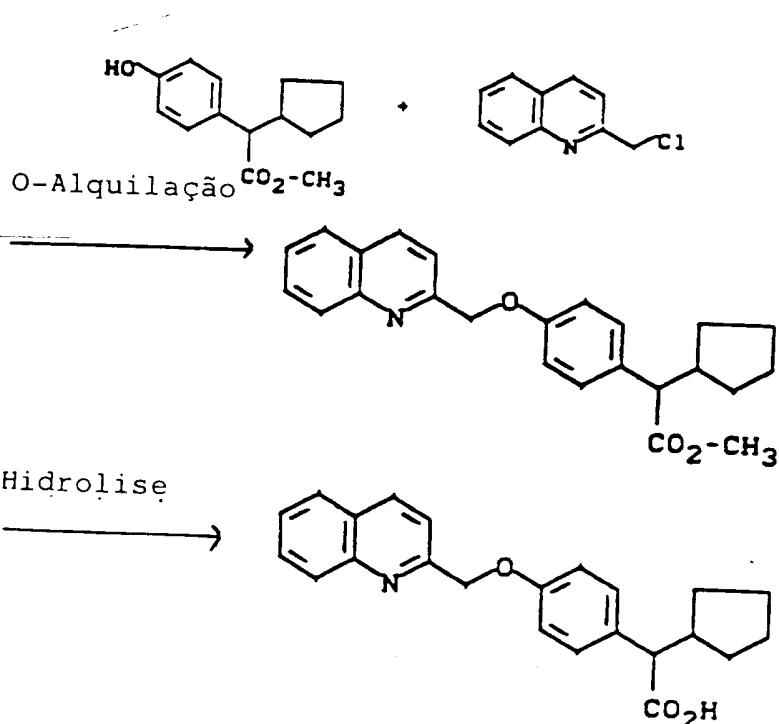
~~_____~~



[C]



[D]



A alquilação dos compostos C-H ácido (fórmula Ia) com alquil halogenetos é em geral efectuado em solventes inertes na presença de uma base.

Solventes apropriados para esta reacção são todos os solventes orgânicos inertes, dependendo da natureza do agente de alquilação. Estes solventes incluem, de preferência, éteres, tal como éter dietílico, dioxano ou tetrahydrofurano, ou hidrocarbonetos, tal como benzeno, tolueno ou xileno, ou dimetilformamida

ou triamida de ácido hexametilfosfórico, ou misturas dos solventes mencionados.

Bases apropriadas são os compostos básicos usuais. Estes incluem, de preferência, hidretos de metal alcalino, tal como hidreto de sódio, amidas de metal alcalino, tal como amida de sódio ou diisopropilamida de lítio, alcoólatos de metal alcalino, tal como metanolato de sódio, etanolato de sódio, metanolato de potássio, etanolato de potássio ou terc.-butilato de potássio, ou aminas orgânicas, tal como triálquilaminas, por exemplo trietilamina, ou compostos organolítio, tal como butil-lítio ou fenil-lítio.

A alquilação dos compostos C-H ácido é em geral efectuada numa gama de temperatura de 0°C a 150°C, de preferência de 10°C a 100°C.

A alquilação dos compostos C-H ácido é em geral efectuada sob pressão normal. No entanto, é também possível efectuar o processo sob pressão reduzida ou pressão elevada (por exemplo na gama de 0,5 a 5 bar).

Em geral, empregamos 0,5 a 5, preferivelmente 1 a 2, mole de halogeneto por mole de parceiro de reacção. A base é em geral empregada numa quantidade de 0,5 a 5 mole, de preferência 1 a 3 mole, em relação ao halogeneto.

A hidrólise dos esteres de ácido carboxílico é efectuada pelos métodos usuais, tratando os esteres com as bases usuais em solventes inertes, sendo possível que os sais inicialmente formados sejam convertidos nos ácidos carboxílicos livres por tratamento com ácido.

As bases apropriadas para a hidrólise são as bases inorgânicas usuais. Estas incluem, de preferência, hidróxidos de metal alcalino ou hidróxidos de metal alcalino terroso, tal como, por exemplo, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio ou hidróxido de bário, ou carbonatos de metal alcalino, tal como carbonato de sódio ou potássio ou bicarbonato de sódio, ou alcólatos de metal alcalino, tal como etanolato de sódio, metanolato de sódio, etanolato de potássio, metanolato de potássio ou terc.-butanolato de potássio. De preferência são particularmente empregados hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio.

Os solventes apropriados para a hidrólise são água ou os solventes orgânicos usuais para a hidrólise. Estes incluem de preferência, alcóois, tal como metanol, etanol, propanol, isopropanol ou butanol, ou éteres, tal como tetrahidrofurano ou dioxano, ou dimetilformamida ou dimetil sulfóxido. Alcóois, tal como metanol, etanol, propanol ou isopropanol, são de preferência particularmente usados. E do mesmo modo possível empregar misturas dos solventes mencionados.

A hidrólise é em geral efectuada numa gama de temperatura 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 pressão elevada (por exemplo de 0,5 a 5 bar).

Ao efectuar a hidrólise, a base é em geral empregada numa quantidade de 1 a 3 mole, de preferência 1 a 1,5 mole, por mole de ester ou lactona. Quantidades molares dos reagentes são de preferência particularmente usados.

Ao efectuar a hidrólise, os sais dos compostos de acordo com o invento são formados na primeira etapa como produtos intermediários que podem ser isolados. Os ácidos de acordo com o invento são obtidos por tratamento dos sais com os ácidos inorgânicos usuais. Estes incluem, de preferencia, ácidos minerais, tal como, por exemplo, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico ou ácido fosfórico. Na preparação dos ácidos carboxílicos, provou-se aqui vantajoso para a mistura reagente básica da hidrólise ser acidificada numa segunda etapa sem isolar os sais. Os ácidos podem ser a seguir isolados da maneira usual.

A esterificação dos ácidos carboxílicos é efectuada pelos métodos usuais por tratamento dos ácidos com halogenetos de alquilo em solventes inertes, se apropriado na presença de uma base.

Bases apropriadas são as aminas orgânicas apropriadas. Estas incluem, de preferencia, alquilaminas, tal como trietilamina, diisopropilamina, dicitclohexilamina e etildiisopropilamina.

Solventes apropriados aqui são todos os solventes orgânicos inertes. Estes incluem, de preferencia, éteres, tal como éter dietílico, dioxano ou tetrahydrofurano, ou hidrocarbonetos, tal como benzeno, tolueno ou xileno, ou dimetilformamida ou misturas dos solventes mencionados.

A esterificação dos ácidos carboxílicos é em geral efectuada numa gama de temperatura de 0°C a 150°C, de preferencia de 10°C a 100°C.

A esterificação dos ácidos carboxílicos é em geral efectuada sob pressão normal. No entanto, é também possível

efectuar o processo sob pressão reduzida ou pressão elevada (por exemplo na gama de 0,5 a 5 bar).

Em geral, empregamos 0,5 a 5, preferivelmente 1 a 2, mole de halogeneto por mole de parceiro de reacção. A base é em geral empregada numa quantidade de 0,5 a 5 mole, de preferencia 1 a 3 mole, em relação ao halogeneto.

Em geral, empregamos 0,01 a 1, preferivelmente 0,05 a 0,5, mole de catalizador por mole de parceiro de reacção.

A clivagem hidrogenolitica dos esteres benzilicos é efectuada por métodos usuais por hidrogenação de esteres benzilicos com gás hidrogénio num solvente inerte na presença de um catalizador.

Catalizadores apropriados são os catalizadores metálicos usuais, os quais se aplicam, se apropriado, a um suporte inerte, tal como, por exemplo, carvão, em concentrações variáveis. Estes catalizadores incluem de preferencia paládio, níquel e platina, em particular de preferencia 5 a 15% de força de paládio sobre carvão activo.

Solventes apropriados aqui são todos os solventes organicos inertes. Estes incluem, de preferencia, éteres, tal como éter dietilico, dioxano ou tetrahydrofurano, ou hidrocarbonetos, tal como benzeno, tolueno ou xileno, ou alcoois, tal como metanol, etanol ou propanol, ou esteres de baixo ponto de ebulição, tal como acetato de etilo, ou aminas, tal como dietilformamida ou misturas dos solventes mencionados.

A clivagem hidrogenolitica é em geral efectuada numa

gama de temperatura de 0°C a 150°C, de preferencia de 10°C a 100°C.

A clivagem hidrogenolitica é em geral efectuada com hidrogénio sob pressão normal. No entanto, é também possível efectuar o processo sob pressão elevada (por exemplo na gama de 1 a 10 bar).

Em geral, empregamos 0,01 a 1, preferivelmente 0,05 a 0,5, mole de catalizador por mole de parceiro de reacção.

A amidação dos compostos (Ib) com aminas é em geral efectuada em solventes inertes na presença de uma base.

Solventes apropriados aqui são todos os solventes organicos inertes. Estes incluem, de preferencia, éteres, tal como éter dietilico, dioxano ou tetrahydrofurano, ou hidrocarbonetos, tal como benzeno, tolueno ou xileno, ou dimetilformamida ou misturas dos solventes mencionados. Dimetilformamida é de preferencia preferida.

Bases apropriadas são os compostos básicos usuais. Estes incluem, de preferencia, aminas organicas, tal como trialkilaminas, por exemplo trietilamina.

Componentes amina apropriados são, além das aminas usuais, tal como, por exemplo, propilamina, dimetilamina ou dietilamina, também esteres amino-ácidos activos, tal como, por exemplo, os esteres de alanina, leucina, metionina, treonina, tirosina, cistina, glicina, isoleucina, lisina, fenilalanina, fenilglicina, ou valina, ou amino-alcoois, tal como, por exemplo, 2-aminoetanol ou fenilglicinol/alamina, sendo possível ao ultimo ser preparado na forma opticamente pura por redução do amino-ácido correspondente por um método conhecido (compare

G.C.Barrett, Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids, Chapman and Hall, 1985) .

As amidas diastereoméricas dos compostos de fórmula (I) podem assim ser preparadas por um processo análogo ao processo [C] acima descrito pelo uso dos componentes amina acima mencionados. Após decomposição dos diastereómeros pelos métodos usuais acima listados e subsequente hidrólise, obtemos os enantiómeros puros dos compostos de fórmula (I) de acordo com o invento.

Os reagentes de activação que usamos são em geral os reagentes usuais de ligação de peptideos. Estes incluem de preferencia, carbodiimidias, tal como, por exemplo, diisopropilcarbodiimida, dicitclohexilcarbodiimida ou cloreto de N-(3-dimetilaminoisopropil)-N'-etilcarbodiimida, ou compostos carbonilo, tal como carbonildiimidazol ou compostos oxazolium, tal como 2-etil-5-fenil-1,2-oxazolium-3-sulfonato, ou anidrido propanofosfónico ou cloroformato de isobutilo ou hexaflúorofosfato de benzotriazoliloxi-tris-(dimetilamino)fosfónio ou amida-ester difenilo de ácido fosfórico ou cloreto de metanosulfonilo, se apropriado na presença de bases, tal como trietilamina ou N-etilmorfolina ou N-metilpiperidina ou dicitclohexilcarbodiimida e N-hidroxisuccinimida.

A hidrólise é em geral efectuada com ácidos inorgánicos ou orgánicos, tal como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido metanosulfónico ou ácido trifluoroacético, ou misturas dos ácidos mencionados.

A amidação dos compostos de fórmula geral (I) de acordo com o invento é em geral efectuada numa gama de temperatura de 0°C a +150°C, de preferencia de 0°C a +50°C.

A amidação é em geral efectuada sob pressão normal. No entanto, é também possível efectuar o processo sob pressão reduzida ou pressão elevada (por exemplo na gama de 0,5 a 5 bar).

Os esteres de fórmula geral (Ia) usados como compostos de partida são também preparados a partir de ácidos 4-hidroxifenilacético conhecidos por esterificação com 2-halogenometilquinolinas de fórmula geral (VI) analogamente ao processo D.

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

Os solventes para a eterificação podem ser solventes orgânicos inertes os quais não mudam nas condições da reacção. Estes incluem, de preferencia, éteres, tal como éter dietílico, dioxano ou tetrahydrofurano, ou hidrocarbonetos halogenados, tal como cloreto de metileno, clorofórmio, tetracloreto de carbono, 1,2-dicloroetano ou tricloroetano, hidrocarbonetos, tal como benzeno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano ou fracções de petróleo, nitrometano, dimetilformamida, acetonitrilo, acetona ou triamida de ácido hexametilfosfórico. É também possível empregar misturas dos solventes mencionados.

Bases inorgânicas ou orgânicas podem ser empregadas para a esterificação. Estas incluem, de preferencia, hidróxidos de metal alcalino ou hidróxidos de metal alcalino terroso, tal como, por exemplo, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio ou hidróxido de bário, ou carbonatos de metal alcalino, tal como carbonato de sódio ou potássio, carbonatos de metal alcalino terroso, tal como carbonato de cálcio ou aminas orgânicas (trialquil(C₁-C₆)aminas), tal como tretilamina, ou compostos heterocíclicos, tal como piridina, metilpiperidina, piperidina ou morfina.

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

A eterificação para preparar compostos de fórmula (Ia) é em geral efectuada numa gama de temperatura de 0°C a 150°C, de preferencia de 10°C a 100°C, em geral efectuada sob pressão normal. No entanto, é também possível efectuar o processo sob pressão reduzida ou pressão elevada (por exemplo na gama de 0,5 a 5 bar).

Em geral, empregamos 0,5 a 5, preferivelmente 1 a 2, mole de halogeneto por mole de parceiro de reacção. A base é em geral empregada numa quantidade de 0,5 a 5 mole, de preferencia 1 a 3 mole, em relação ao halogeneto.

Os esteres de ácido 4-hidroxifenilacético são conhecidos ou podem ser preparados por métodos vulgares a partir dos fenóis correspondentes, sendo os grupos de protecção apropriados divididos [compare H. Beyer, Lehrbuch der organischen Chemie (Textbook of Organic Chemistry), S. Hirzel Verlag, Stuttgart; Protective Groups in Organic Synthesis, J. Wiley & Sons, 1981, New York].

Os esteres de ácido 4-hidroxifenilacético substituído de fórmula geral (V) são na maioria dos casos novos e podem ser preparados a partir dos esteres de ácido 4-hidroxifenilacético acima referido por alquilação por métodos conhecidos (compare Ferri, Reaktionen der organischen Synthese, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1978).

2-Halogenometilquinolinas de fórmula (VI), tal como, por exemplo, 2-clorometilquinolina, são conhecidas e podem ser

preparadas por métodos usuais [compare Chem. Berichte. 120, 649, 1987].

Os compostos de fórmula (II) e (III) são conhecidos ou podem ser preparados por métodos de halogenação vulgares [compare Organikum VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1977].

Os ácidos, esterés e amidas de acordo com o invento podem ser empregadas como compostos activos em medicamentos. As substancias tem uma acção em particular como inibidores de reacções enzimáticas no contexto do metabolismo de ácido araquidónico, em particular de 5-lipoxigenase.

Os compostos de acordo com o invento apresentam uma boa acção após administração oral em modelos de teste sensíveis à lipoxigenase.

Eles são portanto próprios para tratamento e prevenção de doenças do aparelho respiratório, tal como alergias/asma, bronquite, emfisemas, colapso do pulmão, hipertensão pulmonar, inflamações/reumatismo e endemas, trombose e tromboembolismos, isquemias (distúrbios de circulação periféricos, cardíacos e cerebrais), enfartes cardíacos e cerebrais, distúrbios no ritmo cardíaco, angina de peito e arteriosclerose, para tecido de transplantes, dermatoses, tal como psoríase, e metastases e para citoprotecção no aparelho gastrointestinal.


Os novos compostos activos podem ser convertidos nas formulações usuais, tal como pastilhas, cápsulas, pastilhas revestidas, pilulas, granulos, aerosóis, xaropes, emulsões, suspensões e soluções, numa maneira que é conhecida per se usando excipientes ou solventes inertes farmacologicamente aceitáveis não tóxicos. O composto terapeuticamente activo deve em cada caso

estar presente na mistura total aqui com uma concentração de cerca de 0,5 a 90% em peso, de preferencia 10 a 70% em peso, isto é em quantidades que sejam suficientes para atingir a gama de dosagem afirmada.

As formulações são preparadas, por exemplo, por extensão dos compostos activos com solventes e/ou excipientes, se apropriado usando agentes emulsionantes e/ou agentes dispersantes, e, por exemplo, no caso onde usamos a água como diluente, podemos usar solventes organicos, se apropriado, como solventes auxiliares.

Exemplos de auxiliares que podem ser mencionados são: água, solventes organicos não tóxicos, tal como parafinas (por exemplo fracções de petróleo), óleos vegetais (por exemplo noz moida/óleo de sésamo), alcoois (por exemplo alcool etilico e glicerol) e glicóis (por exemplo propileno glicol e polietileno glicol), excipientes sólidos, tal como pós de rocha natural (por exemplo caulinos, aluminas, talco e gesso), pós de rocha sintética (por exemplo ácido silicico altamente disperso e silicatos), açucares (por exemplo sacarose, lactose e glicose), agentes emulsionantes (por exemplo esterres de ácido gordo polioxietileno, éteres de alcool gordo polietileno, alquilsulfonatos e arilsulfonatos), agentes dispersantes (por exemplo licores refugo de linhino-sulfito, metilcelulose, amido e polivinilpirrolidona) e lubrificantes (por exemplo estearato de magnésio, talco, ácido esteárico e lauril sulfato de sódio.

A administração pode ser efectuada da maneira usual, de preferencia oralmente ou parenteralmente, em particular perlingualmente ou intravenosamente. No caso de uso oral, podem claro está conter além dos excipientes mencionados, aditivos tal como citrato de sódio, carbonaro de cálcio e fosfato dicálcico, em



conjunto com várias substâncias adicionais, tal como amido, de preferência fécula da batata, gelatina e análogos. Lubrificantes, tal como estearato de magnésio, lauril sulfato de sódio e talco, podem além disso ser co-usados para o fabrico de pastilhas. No caso de suspensões e/ou elixires aquosos para uso oral, podemos adicionar vários agentes para melhorar o paladar ou corantes aos compostos activos além dos auxiliares acima mencionados.

No caso de uso parenteral, podemos usar soluções dos compostos activos, empregando excipientes líquidos apropriados.

Em geral, provou-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 do corpo para atingir resultados eficazes. 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 do corpo.

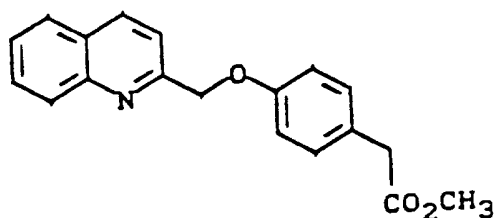
No entanto, pode por vezes ser necessário desviarmo-nos das quantidades mencionadas, e em particular fazer isto como uma função do peso do corpo ou natureza da via de administração, o comportamento individual em relação ao medicamento, a natureza da sua formulação e o tempo ou intervalo em que a administração tem lugar. Assim pode nalguns casos ser suficiente utilizar menos do que a quantidade mínima acima mencionada, enquanto noutros casos o limite superior mencionado deve ser excedido. Quando se administram quantidades relativamente grandes, pode ser aconselhável dividir estas em várias doses individuais ao longo do dia.

Os ácidos e esteres de acordo com o invento podem ser usados em ambas a medicina humana e a medicina veterinária.

Exemplos de Preparação

Exemplo 1 (composto de partida)

Metil 4-(quinolin-2-il-metoxi)fenilacetato



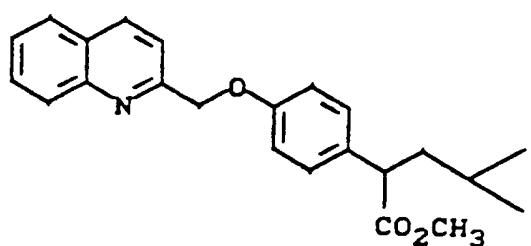
Agitamos 200 g (1,2 mole) de metil 4-hidroxifenilacetato e 166 g (1,2 mole) de carbonato de potássio em 2 l de dimetilformamida a 25 °C durante 1 hora. Após adição de 214 g (1,2 mole) de 2-clorometilquinolina, a mistura é aquecida a 50 °C durante 15 horas. Após concentração in vacuo, o residuo é dividido entre água e acetato de etilo e a fase organica é seca sobre sulfato de sódio e concentrada. O produto que resta é recristalizado a partir de metanol.

Rendimento: 293 g (79% do teórico)

Ponto de fusão: 71 - 73°C

Exemplo 2

Metil 2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil]-3-ciclopropilpropionato



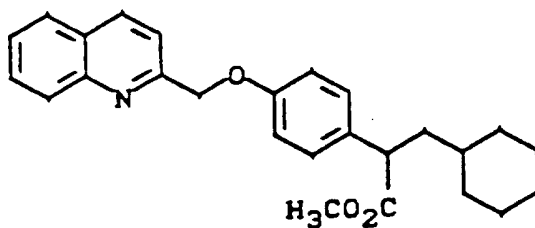
Juntamos gota a gota 15,4 g (50 mmole) de metil 4-(quinolin-2-il-metoxi)fenilacetato a uma suspensão de 1,5 g (55 mmole) de hidreto de sódio em 60 ml de dimetilformamida a 0 °C sob um gás inerte. Quando acaba a libertação do hidrogénio, a mistura é subsequentemente agitada a 25 °C durante 1 hora, juntamos gota a gota 7,4 g (55 mmole) de (bromometil)-ciclopropano em 60 ml de dimetilformamida, enquanto arrefecemos com gelo, e a mistura é agitada a 25 °C durante 16 horas. Após o solvente ter sido evaporado in vacuo, o residuo é dividido entre acetato de etilo e água e a fase orgânica é seca sobre sulfato de sódio e concentrada. O residuo é recristalizado a partir de metanol.

Rendimento: 15 g (83% do teórico)

Ponto de fusão: 47 °C

Exemplo 3

Metil 2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil]-3-ciclohexil-propionato



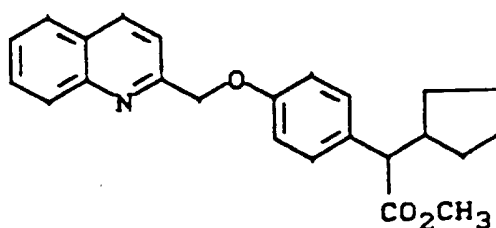
A preparação é efectuada a partir de 15,4 g (50 mmole) de metil 4-(quinolin-2-il-metoxi)fenilacetato e 9,74 g (55 mmole) de (bromometil)-ciclohexano analogamente às instruções do Exemplo 2.

Rendimento: 15,9 g (79% do teórico)

Ponto de fusão: 69 °C

Exemplo 4

Metil 2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil]-2-ciclopentil-
acetato



Processo a)

A preparação é efectuada a partir de 15,4 g (50 mmole) de metil 4-(quinolin-2-il-metoxi)fenilacetato e 8,2 g (55 mmole) de brometo de ciclopentilo analogamente às instruções do Exemplo 2.

Rendimento: 12,8 g (68% do teórico)

Ponto de fusão: 94 °C

Processo b)

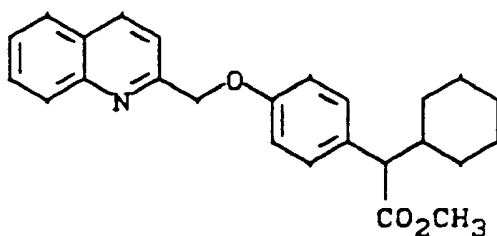
Dissolvemos 2,3 g (10 mmole) de metil 2-(ciclopentil-2(4-hidroxifenil)acetato em 30 ml de dimetilformamida. Após adição de 1,4 g (10 mmole) de carbonato de potássio, a mistura é

agitada a 60 °C durante 1 hora, juntamos uma solução de 2,3 g (10 mmole) de 2-clorometilquinolina em 20 ml de dimetilformamida e a mistura é agitada a 60 °C durante 15 horas. Após arrefecimento, a mistura é concentrada, o residuo é processado em acetato de etilo e a mistura é lavada duas vezes com água. Após secagem sobre sulfato de sódio, a mistura é concentrada e o residuo é recristalizado a partir de metanol.

Rendimento : 3,18 g (85% do teórico)

Exemplo 5

Metil 2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil]-2-ciclohexil-acetato



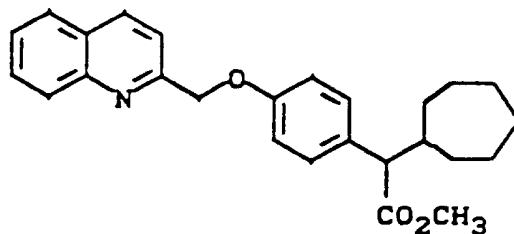
A preparação é efectuada a partir de 15,4 g (50 mmole) de metil 4-(quinolin-2-il-metoxi)fenilacetato e 11,55 g (55 mmole) de iodeto de ciclohexilo analogamente às instruções do Exemplo 2.

Rendimento: 11,74 g (60% do teórico)

Ponto de fusão: 92 °C

Exemplo 6

Metil 2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil]-2-cicloheptil-
acetato



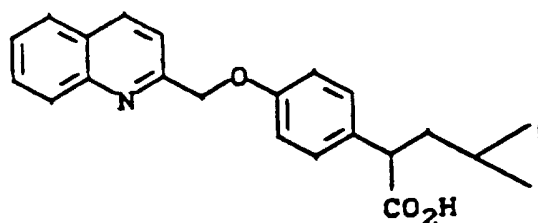
A preparação é efectuada a partir de 15,4 g (50 mmole) de metil 4-(quinolin-2-il-metoxi)fenilacetato e 9,07 g (55 mmole) de brometo de cicloheptilo analogamente às instruções do Exemplo 2.

Rendimento: 16 g (80% do teórico)

Ponto de fusão: 81 °C

Exemplo 7

Acido 2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil]-3-ciclopropilpropiónico



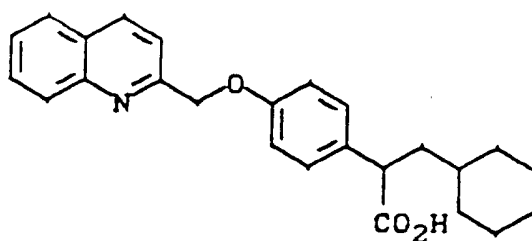
Aquecemos 13,33 g (37 mmole) de metil 2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil]-3-ciclopropil-propionato sob refluxo em 200 ml de metanol e 55,4 ml de solução de hidróxido de sódio 1 molar durante 10 horas. Após arrefecimento, a mistura é acidificada com ácido clorídrico concentrado e o produto que precipitou é filtrado com sucção e seco.

Rendimento: 12,5 g (98% do teórico)

Ponto de fusão: 146 °C

Exemplo 8

Acido 2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil]-3-ciclohexil-propiónico



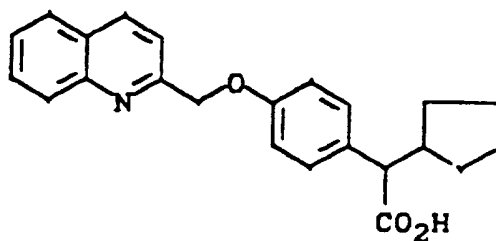
A preparação é efectuada a partir de 6,25 g (15,5 mmole) de metil 2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil]-3-ciclohexil-propionato analogamente às instruções do Exemplo 7.

Rendimento: 5 g (83% do teórico)

Ponto de fusão: 148-151 °C

Exemplo 9

Acido 2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil]-3-ciclopentil
acético



A preparação é efectuada a partir de 10,87 g (29 mmole) de metil 2-[4-(quinolinil-2-il-metoxi)fenil]-2-ciclopentil-acetato analogamente às instruções do Exemplo 7.

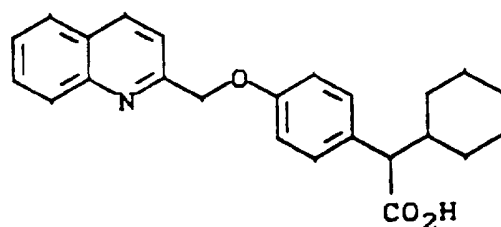
Rendimento: 8,8 g (84% do teórico)

Ponto de fusão: 183-185 °C

~~_____~~

Exemplo 10

Acido 2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil]-3-ciclohexil
acético



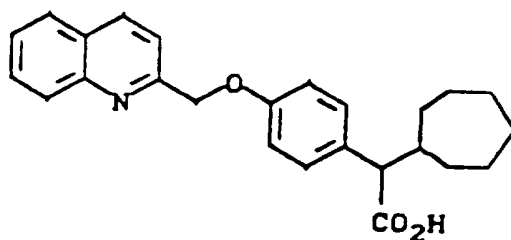
A preparação é efectuada a partir de 10 g (26 mmole) de metil 2-[4-(quinolil-2-il-metoxi)fenil]-2-ciclohexil-acetato analogamente às instruções do Exemplo 7.

Rendimento: 8,7 g (90% do teórico)

Ponto de fusão: 201-207 °C

Exemplo 11

Acido 2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil]-3-cicloheptil
acético



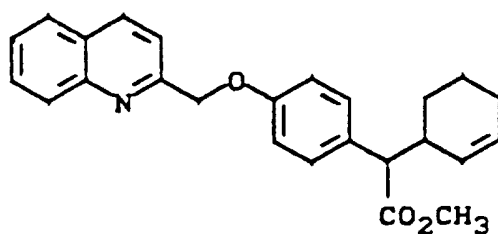
A preparação é efectuada a partir de 11 g (27 mmole) de metil 2-[4-(quinolinil-2-il-metoxi)fenil]-2-cicloheptil-acetato analogamente às instruções do Exemplo 7.

Rendimento: 9,3 g (87% do teórico)

Ponto de fusão: 176 °C

Exemplo 12

Metil 2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil]-2-ciclohex-2-enil)acetato



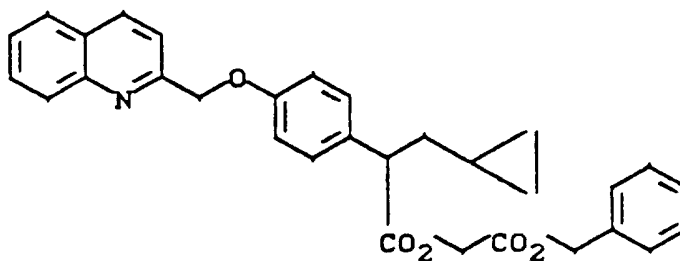
A preparação é efectuada a partir de 15,4 g (50 mmole) de metil 4-(quinolin-2-il-metoxi)fenilacetato e 8,86 g (55 mmole) de 3-bromociclohexeno analogamente às instruções do Exemplo 2.

Rendimento: 14,74 g (76% do teórico)

Ponto de fusão: 102-104 °C

Exemplo 13

Benziloxicarbonilmetil 2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil]-3-ciclopropilpropionato



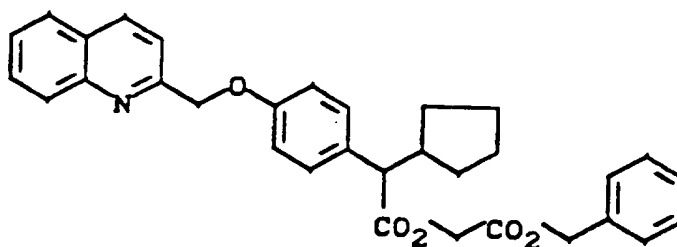
Aquecemos 7 g de ácido 2-[4-(quinolil-2-il-metoxi)fenil]-3-ciclopropil-propiónico, 5 g de bromoacetatao de benzilo e 4 g de dicitclohexilamina sob refluxo em 100 ml de tetrahidrofurano durante 15 horas. Após arrefecimento a 0 °C, o sal que precipitou é filtrado e o solvente é evaporado in vacuo. O residuo é cromatografado sobre sílica gel usando cloreto de metileno. Obtemos um óleo.

Rendimento: 9,27 g (98% do teórico)

R_t (HPLC) = 4,30 minutos (RF B, 7 µm; acetonitrilo/água 70:30).

Exemplo 14

Benziloxicarbonilmetil 2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)fe-
nil]-2-ciclopentilacetato



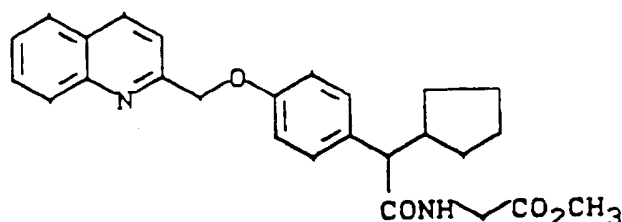
A preparação é efectuada a partir de 7,22 g (20 mmole) de ácido 2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil]-2-ciclopentil acético e 5 g (22 mmole) de bromoacetato de benzilo analogamente às instruções do Exemplo 13.

Rendimento: 8,03 g (79% do teórico)

Ponto de fusão: 63-65 °C (cloreto)

Exemplo 15

Acido 2-[4-(Quinolin-2-il-metoxi)fenil]-2-ciclopentilacético metiloxicarbonilmetilamida



Dissolvemos 7,22 g (20 mmole) de ácido 2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil]-2-ciclopentilacético e 3,0 g (24 mmole) de cloreto de ester metil glicina em 75 ml de dimetilformamida. Após arrefecimento a 0 °C, juntamos gota a gota 6,6 g (24 mmole) de ester difenil-azida de ácido fosfórico, dissolvido em 25 ml de dimetilformamida, e a mistura é subsequentemente agitada durante 30 minutos. Juntamos a seguir gota a gota 7,3 g (72 mmole) de trietilamina e a mistura é subsequentemente agitada a 0 °C durante 4 horas e a 25 °C durante 15 horas. A solução reagente é deixada em 300 g de gelo e extraída tres vezes com acetato de etilo. As fases orgânicas são lavadas uma vez com ácido clorídrico 1 normal e uma vez com água, secas sobre sulfato de sódio e concentradas. O produto é recristalizado a partir de metanol.

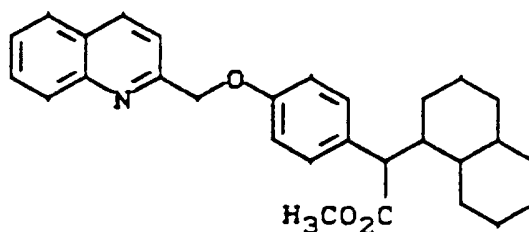
[Handwritten signature]

Rendimento : 5,34 g (62% do teórico)

Ponto de fusão : 134 - 136 °C

Exemplo 16

Metil 2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil]-2-(1-decalinil)acetato



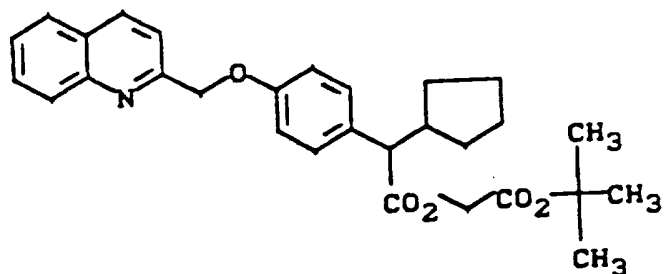
A preparação é efectuada a partir de 15,4 g (50 mmole) de metil 4-(quinolin-2-il-metoxi)fenilacetato e 9,55 g (55 mmole) de 1-cloro-decalina analogamente às instruções do Exemplo 2.

Rendimento: 3,11 g (14% do teórico)

Ponto de fusão: 118 °C

Exemplo 17

terc.-Butiloxicarbonilmetil 2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil]-2-ciclopentil-acetato



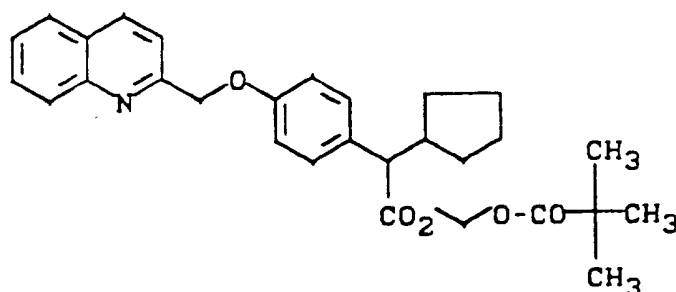
A preparação é efectuada a partir de 3 g (8,3 mmole) de ácido 2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil]-2-ciclopentil-acético e 1,77 g (9,1 mmole) de terc.-butilbromoacetato analogamente às instruções do Exemplo 13.

Rendimento: 3,18 g (80,5% do teórico)

Ponto de fusão: 88 - 91 °C

Exemplo 18

Fivaloiloximetil 2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)-
fenil]-2-ciclopentil-acetato



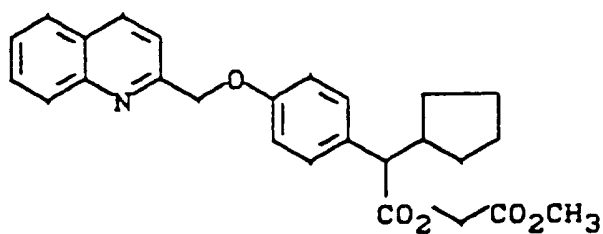
A preparação é efectuada a partir de 3 g (8,3 mmole) de ácido 2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil]-2-ciclopentil-acético e 1,37 g (9,1 mmole) de pivalato de clorometilo analogamente às instruções do Exemplo 13.

Rendimento: 1,38 g (35% do teórico)

Ponto de fusão: 30 - 32 °C

Exemplo 19

Metoxycarbonilmetil 2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)-
fenil]-2-ciclopentil-acetato



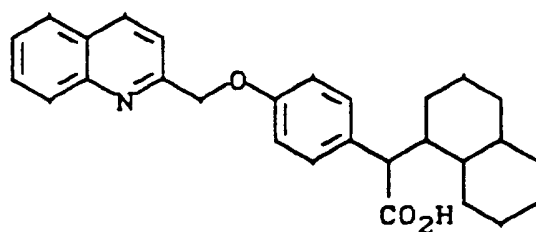
A preparação é efectuada a partir de 3 g (8,3 mmole) de ácido 2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil]-2-ciclopentil-acético e 1,39 g (9,1 mmole) de bromoacetato de metilo analogamente às instruções do Exemplo 13.

Rendimento: 3,37 g (94% do teórico)

Ponto de fusão: 90 - 93 °C

Exemplo 20

Acido 2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil]-2-(1-decalil-
nil)-acético



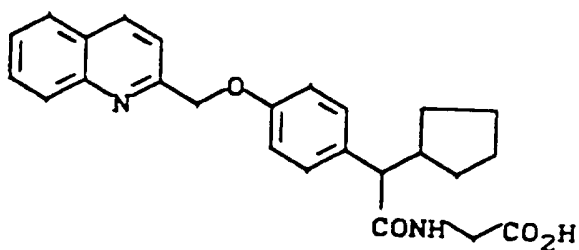
A preparação é efectuada a partir de 610 mg (1,37 mmole) de metil 2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil]-2-(1-decalil)acetato analogamente às instruções do Exemplo 7.

Rendimento: 470 mg (80% do teórico)

Ponto de fusão: 200 - 207 °C

Exemplo 21

Carboximetilamida de ácido 2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)-fenil]-2-ciclopentil-acético



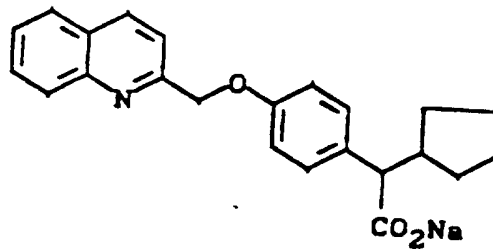
A preparação é efectuada a partir de 3 g (69 mmole) de metoxycarbonil-metilamida de ácido 2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil]-2-ciclopentil)-acético analogamente às instruções do Exemplo 7.

Rendimento: 2,47 g (85% do teórico)

Ponto de fusão: 182 - 185 °C

Exemplo 22

2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil]-2-ciclopentil-acetato
de sódio



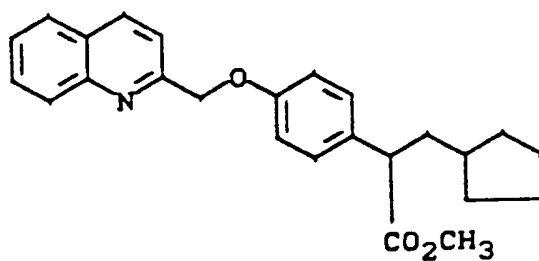
Dissolvemos 10 g (27,7 mmole) de ácido 2-[4-(quinolil-
-2-il-metoxi)fenil]- 2-(ciclopentil-acético em 100 ml de água.
Após adição de 27,7 ml de solução de hidróxido de sódio, a
mistura é agitada a 25 °C
durante 1 hora e a seguir é concentrada e o residuo é seco in
vacuo a 100 °C.

Rendimento: quantitativo

Ponto de fusão: > 230 °C

Exemplo 23

Metil 2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil]-3-ciclopentil-propionato



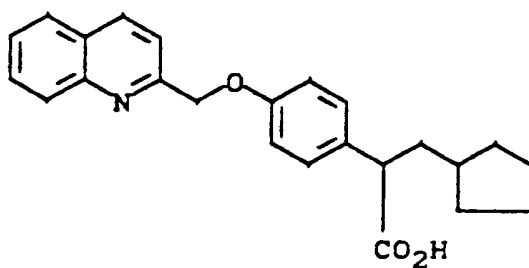
A preparação é efectuada a partir de 6,2 g (20 mmole) de metil 4-(quinolin-2-il-metoxi)fenilacetato e 3,3 g (20 mmole) de bromometil-ciclopentano analogamente às instruções do Exemplo 2.

Rendimento: 5,1 g (65,5% do teórico)

Ponto de fusão: 66 - 68 °C

Exemplo 24

Acido 2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil]-3-ciclopentil-
-propiónico



A preparação é efectuada a partir de 5 g (12,8 mmole) de metil 2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil]-3-ciclopentil-propionato analogamente às instruções do Exemplo 7.

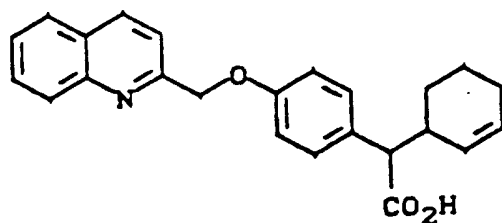
Rendimento: 2,5 g (52% do teórico)

Ponto de fusão: 126 - 128 °C

[Handwritten signature]

Exemplo 25

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



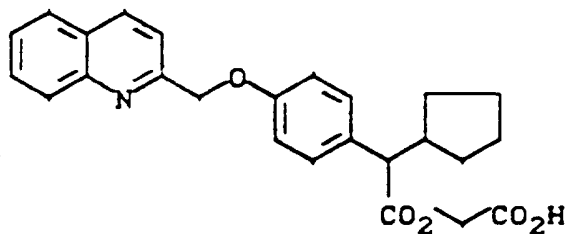
A preparação é efectuada a partir de 24,34 g (62,8 mmole) de metil 2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil]-2-(ciclohex-2-enil)-acetato analogamente às instruções do Exemplo 7.

Rendimento: 18,3 g (78% do teórico)

Ponto de fusão: 188 - 192 °C

Exemplo 26

Carboximetil 2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil]-3-ciclo-
pencil-acetato



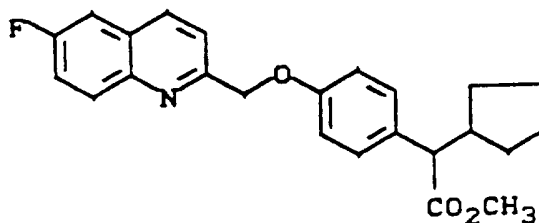
Dissolvemos 6,91 g (13,5 mmole) de benziloxycarbonilmetil 2[4-(quinolil-2-il-metoxi)-fenil]-2-ciclo-pencil-acetato em 100 ml de acetato de etilo e 10 ml de trietilamina, e juntamos 0,5 g de catalizador paládio (10 % de força sobre carvão) e a hidrogenação é efectuada sob pressão normal a 25 °C. Após consumo da quantidade teórica de hidrogénio, o catalizador é filtrado. Após concentração in vacuo, o residuo é recristalizado a partir de metanol.

Rendimento : 3,15 g (55,6% do teórico)

Ponto de fusão : 168 - 171 °C

Exemplo 27

Metil 2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil]-2-ciclopentil-
acetato



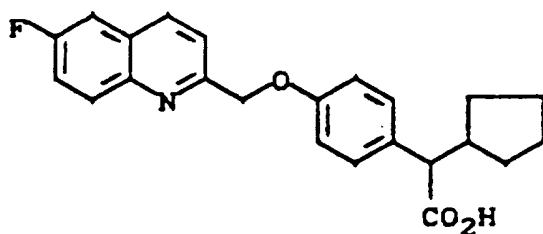
Dissolvemos 4,68 g (20,4 mmole) de metil 2-[4-hidroxi-fenil 2-ciclopentil-acetato em 50 ml de dimetilformamida. Após adição de 2,82 g (20,4 mmole) de carbonato de potássio, a mistura é agitada a 50 °C durante 1 hora, juntamos 4 g (20,4 mmole) de 2-clorometil-6-flúoro-quinolina e a mistura é agitada a 50 °C durante mais 15 horas. Após arrefecimento in vacuo, o residuo é dividido entre água e acetato de etilo, e a fase organica é seca sobre sulfato de sódio e concentrada e o residuo é recristalizado a partir de metanol.

Rendimento : 7,36 g (91,6% do teórico)

Ponto de fusão : 117 - 119 °C

Exemplo 28

Acido 2-[4-(6-flúoroquinolin-2-il-metoxi)fenil]-2-ciclopentil-acético



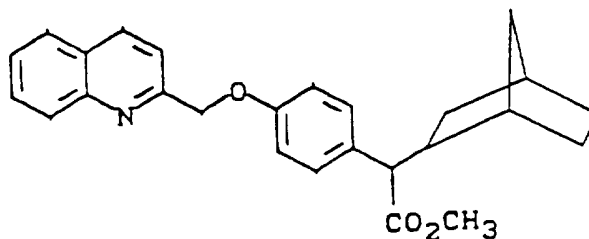
A preparação é efectuada a partir de 7 g (17,8 mmole) de metil 2-[4-(flúoroquinolin-2-il-metoxi)fenil]-2-(ciclopentil-acetato analogamente às instruções do Exemplo 7.

Rendimento: 4,51 g (67% do teórico)

Ponto de fusão: 182 - 184 °C

Exemplo 29

Metil 2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil]-3-norbornil-
-acetato



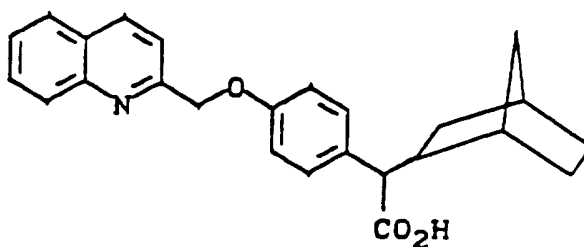
A preparação é efectuada a partir de 6,2 g (20 mmole) de metil 2-[4-(flúoroquinolin-2-il-metoxi)fenil]-acetato e 3,5 g (20 mmole) de cloreto de exo-2-norbornilo analogamente às instruções do Exemplo 2. Para purificação, o produto é cromatografado sobre sílica gel 60 (eluente : tolueno/acetato de etilo 9:1)

Rendimento: 0,2 g (2,5% do teórico)

Ponto de fusão: 123 - 125 °C

Exemplo 30

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



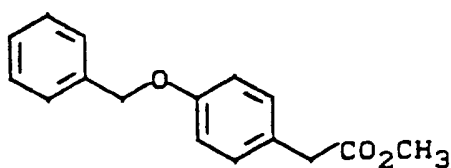
A preparação é efectuada a partir de 0,4 g (1 mmole) de metil 2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil]-2-norbornil-acetato e analogamente às instruções do Exemplo 7.

Rendimento: 0,36 g (93% do teórico)

Ponto de fusão: 158 - 160 °C

Exemplo 31

Metil 4-benziloxifenilacetato



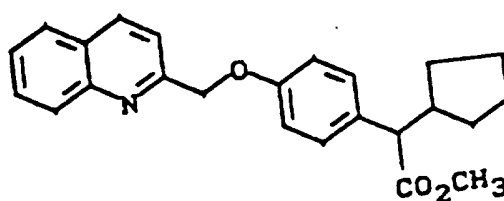
Agitamos 397 g de metil 4-hidroxifenilacetato e 330 g de carbonato de potássio em 2 l de dimetilformamida a 25 °C durante 1 hora. Juntamos 302 g de cloreto de benzilo e a mistura é aquecida a 50 °C durante 15 horas. Após concentração in vacuo, o residuo é dividido entre água e acetato de etilo, e a fase organica é seca sobre sulfato de sódio e concentrada. O produto é recristalizado a partir de metanol.

Rendimento : 511 g (83% do teórico)

Ponto de fusão : 60 °C

Exemplo 32

Metil 2-(4-benziloxifenil)-2-ciclopentilacetato



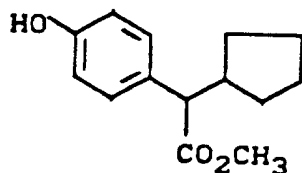
Dissolvemos 256,3 g (1 mmole) de metil 4-benziloxifenil-acetato em 1 l de dimetilformamida e a solução é adicionada gota a gota a uma suspensão de 24 g (1 mole) de hidreto de sódio em 100 ml de dimetilformamida a 0 °C sob gás inerte (argon). Quando terminou a libertação do H₂, a mistura é subsequentemente agitada a 0 °C durante 2 horas. Juntamos então gota a gota à mesma temperatura, 149 g (1 mole) de brometo de ciclopentilo, dissolvido em 400 ml de dimetilformamida. Após terminar a adição, a mistura é subsequentemente agitada à temperatura ambiente durante 15 horas. O solvente é concentrado in vacuo e juntamos água quente (80 °C) ao residuo. A mistura é arrefecida lentamente, enquanto agitamos (agitador KPG). O produto cristalizado é filtrado com sucção, lavado vigorosamente com água, seco e recristalizado a partir de metanol.

Rendimento : 276 g (85% do teórico)

Ponto de fusão : 77 - 78 °C (metanol)

Exemplo 33

2-ciclopentil-2-(4-hidroxifenil)

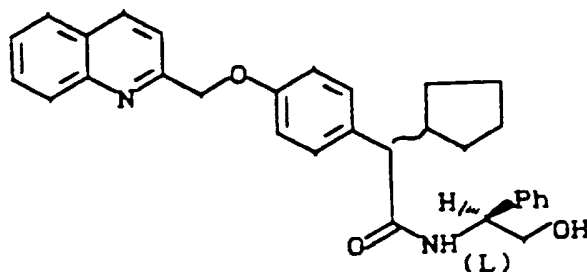


Dissolvemos 65 g (0,2 mole) de metil 2-(4-benziloxi-fenil)-2-ciclopentil-acetato em 100 ml de tetrahidrofurano, 200 ml de etanol e 100 ml de trietilamina. Após adição de 1,5 g de catalizador paládio (10 % de força sobre carvão), a mistura é hidrogenada sob 3 bar de hidrogénio durante 2 horas. O cataliza-dor é filtrado, e o filtrado é concentrado e o residuo é cromatografado sobre sílica gel (eluente : cloreto de metileno). Obtemos um óleo viscoso.

Rendimento : 43,7 g (93% do teórico)

Exemplos 34 A e 34 B

Diastereomeros de [(L)-2-hidroxi-1-feniletil]amida de ácido 2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil]-2-ciclopentil-acético



Dissolvemos 7,2 g (20 mmole) de ácido 2-[4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil]-2-ciclopentil-acético e 3,3 g (24 mmole) de (L)-fenilglicinol em 100 ml de dimetilformamida. Juntamos à solução gota a gota lentamente 6,6 g (24 mmole) de azida de ester difenil de ácido fosfórico em 25 ml de dimetilformamida, a qual é a seguir arrefecida a -10 °C, juntamos então 4,8 g (48 mmole) de trietilamina e a mistura é agitada a -10 °C durante 15 horas. A mistura reagente é deitada em gelo e o produto em bruto é filtrado, lavado com água e seco. A recristalização tres vezes a partir de etanol originou o diastereomero 34 A. O diastereomero 34 B é obtido por recristalização do conjunto das águas mãe tres vezes a partir de cloreto de metileno.

Exemplo 34 A : Rendimento : 1,93 g (20,1% do teórico)

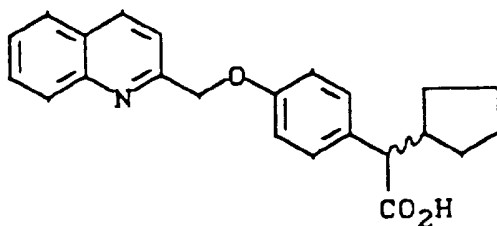
Ponto de fusão : 201 - 203 °C (EtOH)

Rendimento : 1,52 g (15,8% do teórico)

Exemplo 34 B : Ponto de fusão : 158 - 159 °C (CH₂Cl₂)

Exemplo 35

Acido (+)-4-(2-quinolin-2-il-metoxi)fenil]-2-ciclopentil-acético



(+)-Enantiomero

Aquecemos 4,8 g (10 mmole) de diastereomero A do exemplo 34 sob refluxo em 50 ml de dioxano e 50 ml de ácido sulfurico 5 normal durante 24 horas. Após arrefecimento a 0°C, o pH é levado a 3 com solução de hidróxido de sódio 5 normal. O produto é filtrado com sucção e recristalizado a partir de etanol.

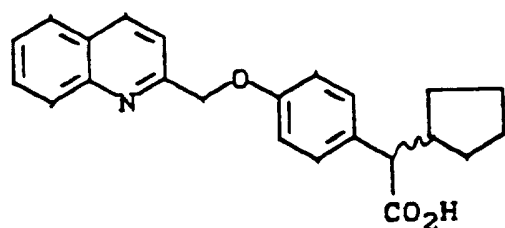
Rendimento : 2,38 g (65,8% do teórico)

$\alpha_D^{25} = +40,9$ (c = 1, CHCl₃)

Ponto de fusão : 170 - 172 °C (EtOH)

Exemplo 36

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



(-)-Enantiomero

A preparação do composto 36 é efectuada analogamente às instruções do Exemplo 35 usando 4,8 g (10 mmole) de diastereomero B do Exemplo 34.

Rendimento : 2,28 g (63,2% do teórico)

$$\alpha_D^{25} = -40,7 \text{ (C = 1, CHCl}_3\text{)}$$

Ponto de fusão : 170 - 172 °C (EtOH)

Exemplo 37 (exemplo de uso)

A libertação de leucotrieno E_4 (LTB_4) a partir de leucocitos polimorfonucleares de ratos (PMN) após a adição de substancias e determinamos um Ca-ionofor por meio de HPLC de fase inversa pelo método de Borgeat, P. et al., Proc. Nat. Acad. Sci. (USA) 76, 2148-2152 (1979) como medida de inibição lipoxigenase.

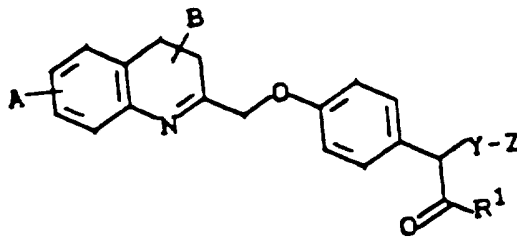
Os valores conseguidos neste teste com alguns compostos de acordo com o invento são listados a título de exemplo na Tabela 1 :

Tabela 1 Inibição lipoxigenase

<u>Exemplo No.</u>	<u>Inibição LO IC₅₀ (µM)</u>
7	0,14
8	0,01
9	0,04

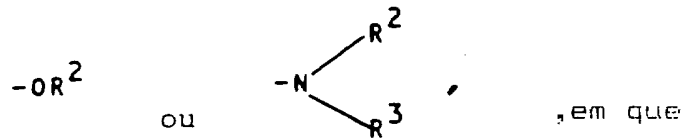
REIVINDICAÇÕES:

13 - Processo para a preparação de derivados substituídos de ácido 4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil-acético de fórmula



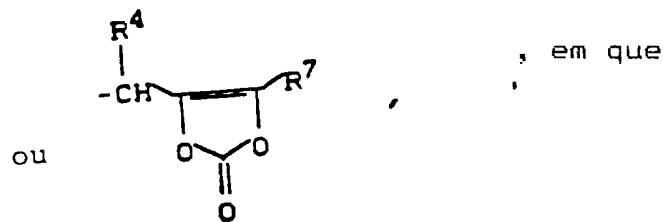
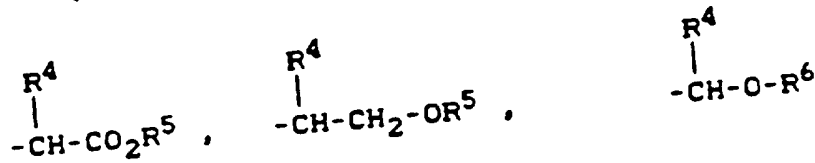
na qual

R¹ - representa um grupo de fórmula



R² e R³ são idênticos ou diferentes e

- representam hidrogénio, alquilo, arilo, aralquilo ou um grupo de fórmula



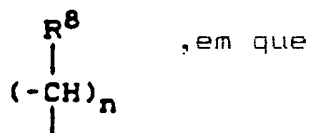
R^4 - representa hidrogénio, alquilo, aralquilo ou arilo, os quais podem ser opcionalmente substituídos por hidroxilo, carboxilo, alcóxicarbonilo, alquiltio, heteroarilo ou carbamilo,

R^5 - representa hidrogénio, alquilo, arilo ou aralquilo,

R^6 - representa um grupo de fórmula $-COR^5$ ou $-CO_2R^5$, em que R^5 tem o significado atrás mencionado,

R^7 - representa hidrogénio, alquilo ou arilo,

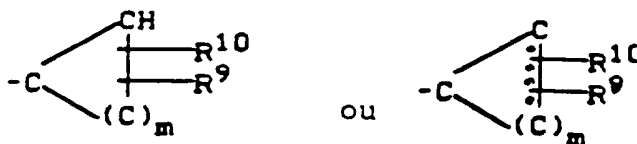
Y- representa um grupo de fórmula



R^8 - representa hidrogénio, alquilo ou arilo

n - indica um número de 0 a 5,

Z - representa norbornilo, ou
representa um grupo de fórmula



em que

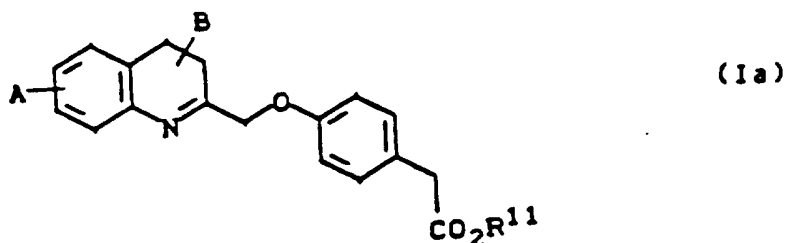
R^9 e R^{10} são idênticos ou diferentes e indicam hidrogénio, alquilo ou arilo, ou

R^9 e R^{10} podem em conjunto formar um anel carbocíclico saturado tendo até 6 átomos de carbono e

m - indica um número de 1 a 6, e

A e B são idênticos ou diferentes e indicam hidrogénio, alquilo inferior ou halogénio e de seus sais, caracterizado por:

[A] se alquilarem ésteres de ácido 4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil-acético de fórmula geral (Ia)

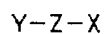


na qual

R^{11} - representa alquilo e

A e B têm o significado atrás mencionado,

com compostos de fórmula geral (II)



(II)

na qual

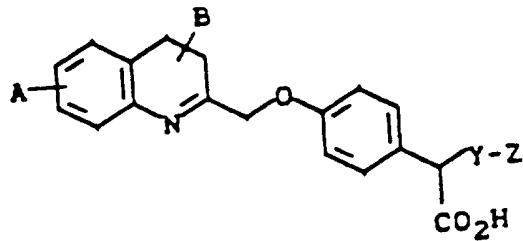
Y e Z têm o significado atrás mencionado e

X- representa cloro, bromo ou iodo,

e no caso dos ácidos, se hidrolisarem os ésteres,

ou,

[B] se esterificarem os ácidos de fórmula geral (Ib)



na qual

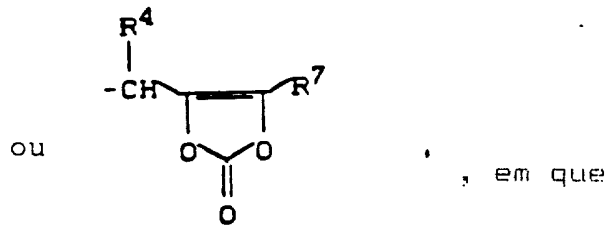
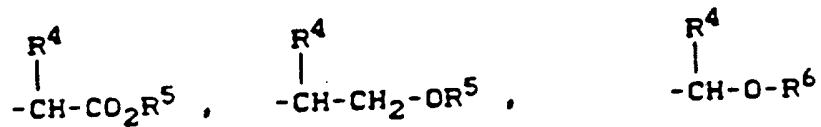
A, B, Y e Z têm o significado atrás indicado,

com compostos de fórmula geral (III)



na qual

R^{12} - representa um grupo de fórmula



R^4 - representa alquilo, aralquilo ou arilo, os quais podem ser opcionalmente substituídos por

hidroxilo, carboxilo, alcóxicarbonilo, alquiltio, heteroarilo ou carbamoilo,

$R^{5'}$ - representa alquilo, arilo ou aralquilo,

$R^{6'}$ - representa um grupo de fórmula $-COR^{5'}$ ou $-CO_2R^{5'}$, em que

$R^{5'}$ tem o significado atrás mencionado,

$R^{7'}$ - representa alquilo ou arilo,

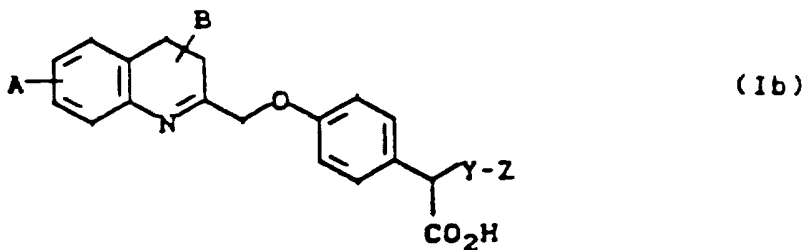
e

X tem o significado atrás mencionado,

e, no caso dos ácidos, se submeterem os ésteres a clivagem hidrogenolítica,

ou,

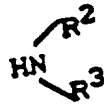
[C] se amidarem os ácidos de fórmula geral (Ib)



na qual

A, B, Y e Z têm o significado atrás mencionado, com aminas de fórmula geral

(IV)

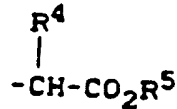


na qual

R^2 e R^3 têm o significado atrás mencionado,

com a condição de que R^5 não é hidrogénio se R^2 ou R^3 representam o grupo

em que

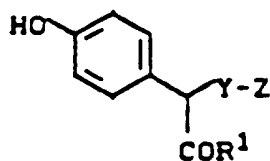


R^4 e R^5 têm o significado atrás definido,

na presença dos reagentes de activação usuais, e no caso dos ácidos, se hidrolisarem os ésteres,

ou,

[D] se eterificarem fenóis de fórmula geral (V)

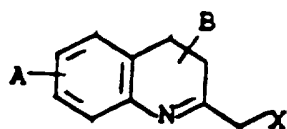


(V)

na qual

R¹, Y e Z têm o significado atrás definido,

com 2-halogenometilquinolinas de fórmula (VI)



(VI)

na qual

A, B e X têm o significado atrás definido,

e, no caso dos ácidos, se hidrolisarem os ésteres.

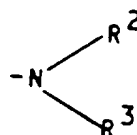
2a. - Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por ser efectuado na gama de temperaturas de 0 a 150 °C.

3a. - Processo de acordo com a Reivindicação 1 ou 2, caracterizado por se prepararem derivados substituídos de ácido 4-(quinolin-2-il-metoxi)fenil-acético de fórmula (I), e seus sais em que

R¹ - representa um grupo da fórmula



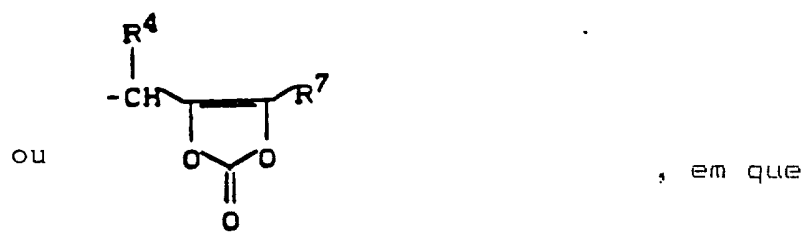
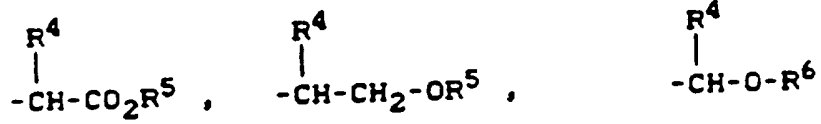
ou



, em que

R² e R³ são idênticos ou diferentes e

- representam hidrogénio, alquilo inferior, benzilo, fenilo ou um grupo de fórmula



R^4 - representa hidrogénio, alquilo inferior, fenilo ou benzilo, os quais podem ser opcionalmente substituídos por hidroxilo, carboxilo, alcóxicarbonilo inferior, alquiltio inferior, heteroarilo ou carbamóilo,

R^5 - representa hidrogénio, alquilo inferior, fenilo ou benzilo,

R^6 - representa um grupo de fórmula $-COR^5$ ou $-CO_2R^5$, em que R^5 tem o significado atrás mencionado,

R^7 - representa hidrogénio, alquilo inferior ou fenilo,

Y- representa um grupo de fórmula

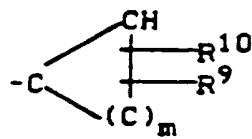


R^8 - representa hidrogénio, alquilo inferior ou fenilo,

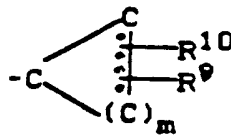
e

n- indica um número de 0 a 5,

Z- representa norbornilo, ou
representa um grupo de fórmula



ou



, em que

R⁹ e R¹⁰ são idênticos ou diferentes e indicam hidrogénio, alquilo inferior ou fenilo, ou

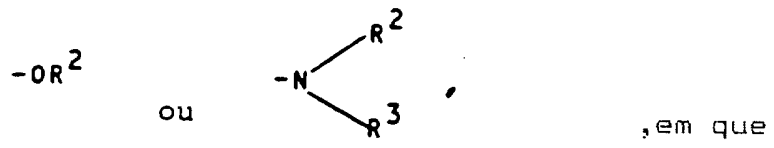
R⁹ e R¹⁰ podem em conjunto formar um anel carbocíclico saturado tendo até 6 átomos de carbono e

m- indica um número de 1 a 6, e

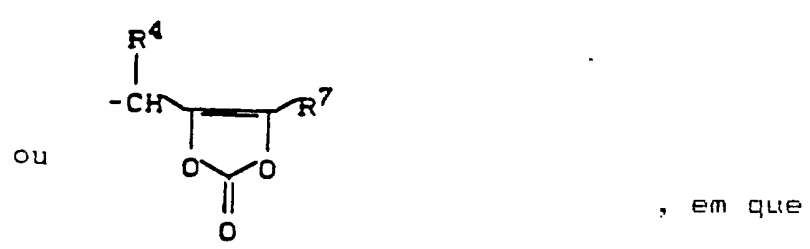
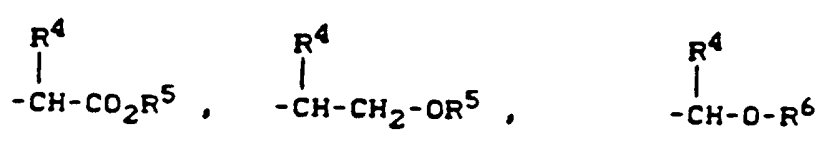
A e B são idênticos ou diferentes e indicam hidrogénio, metilo, etilo, flúor, cloro ou bromo,

4a. - Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado por se prepararem derivados substituídos de ácido 4-(quinolin-2-il-metoxi)fenilacético de fórmula (I), e seus sais, em que

R¹- representa um grupo de fórmula



R^2 e R^3 são idênticos ou diferentes e
 - representam hidrogénio, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc.-butilo, fenilo ou benzilo, ou representa um grupo de fórmula



R^4 - representa hidrogénio, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc.-butilo, benzilo ou fenilo, os quais podem ser opcionalmente substituídos por hidroxilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, carboxilo, metiltio, etiltio, propiltio, imidazolilo ou carbamoilo,

R^5 - representa hidrogénio, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc.-butilo, fenilo ou benzilo,

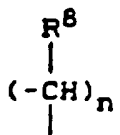
R^6 - representa um grupo de fórmula $-COR^5$ ou $-CO_2R^5$, em que

R^5 tem o significado atrás mencionado,

e

R^7 - representa hidrogénio, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc.-butilo, fenilo

Y- representa um grupo de fórmula



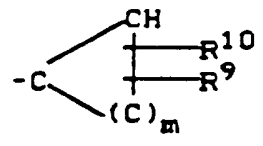
, em que

R^6 - representa hidrogénio, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc.-butilo ou fenilo,

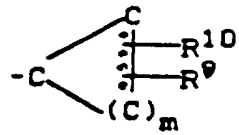
e

n- indica um número de 0 a 5,

Z- representa norbornilo, ou
representa um grupo de fórmula



ou



em que,

R^9 e R^{10} são idênticos ou diferentes e indicam hidrogénio, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo ou terc-butilo, ou

R^9 e R^{10} podem em conjunto formar um anel carbocíclico saturado tendo até 6 átomos de carbono e

m- indica um número de 1 a 6, e

A e B são idênticos ou diferentes e indicam hidrogénio, metilo, etilo, flúor ou cloro,

5ã. Processo para a preparação de medicamentos, caracterizado por se incluir nos referidos medicamentos derivados substituídos de ácido 4-(quinolin-2-il-metoxi)fenilacético obtidos de acordo com as Reivindicações 1 a 4, juntamente com excipientes ou solventes adequados inertes, não tóxicos, farmacologicamente aceitáveis.

6ã. - Processo de acordo com a Reivindicação 5, caracterizado por se preparar um medicamento contendo 0,5 a 90 % em peso de derivados substituídos de ácido 4-(quinolin-2-il-metoxi)fenilacético.

7ã. - Método para a utilização de derivados substituídos de ácido 4-(quinolin-2-il-metoxi)fenilacético para o tratamento de doenças, caracterizado por se administrar a um paciente os referidos compostos, sendo a gama de dosagem de composto activo de 0,01 a 200 mg, por quilograma de peso corporal, por dia, de preferência de 0,01 a 100 mg/kg/dia.

Lisboa, 29 de Maio de 1989



J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A, 1.º
1200 LISBOA