



(1 D) INSTITUTO NACIONAL  
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL  
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 88245 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 5)  
C07D257/04 A A61K031/41 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

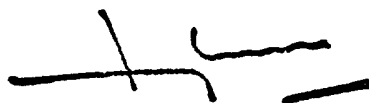
(22) <i>Data de depósito:</i> 1988.08.11	(73) <i>Titular(es):</i> ELI LILLY AND COMPANY LILLY CORPORATE CENTER, 307 EAST MCCARTY STREET INDIANAPOLIS, INDIANA 46285 US
(30) <i>Prioridade:</i> 1987.08.14 US 085586	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1989.06.30	(72) <i>Inventor(es):</i> FRANCIS PATRICK CARR US ROBERT DELANE DILLARD US WINSTON STANLEY MARSHALL US DORIS ELFRIEDE MCCULLOUGH US
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 08/94 1994.08.08	(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 DE TETRAZOLE ANTAGONISTAS DE LEUCOTRIENOS

(57) *Resumo:*

[Fig.]

88.245-



MEMORIA DESCRITIVA

Resumo

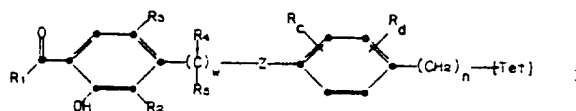
O presente invento fornece um processo para a preparação tetrazoles di-substituidos que antagonizam o efeito de leucotrienos C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> e E<sub>4</sub> em tecidos selecionados. Os tetrazoles di-substituidos são usados em formulações farmacêuticas e em métodos de tratamento de condições causadas por quantidades excessivas de leucotrienos C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> ou E<sub>4</sub> ou de qualquer combinação deles.

=====

ELI LILLY AND COMPANY

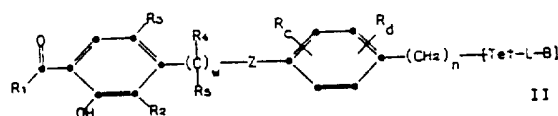
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE TETRAZOLE ANTAGONISTAS DE LEUCOTRIENOS"

Os compostos referidos apresentam a fórmula (I):

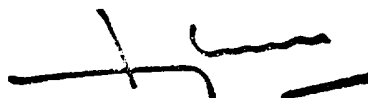


em que  $R_1$  é  $C_1$  e  $C_4$  alquilo;  $R_2$  é  $C_1$  a  $C_6$  alquilo ou  $C_3$  a  $C_6$  alquênilo;  $R_3$  é, por exemplo, hidrogênio, cloro ou bromo;  $R_4$  e  $R_5$  são hidrogênio ou  $C_1$  a  $C_3$  alquilo;  $w$  é de 1 a 6;  $Z$  é por exemplo, O ou S;  $n$  é de 0 a 6;  $R_6$  e  $R_7$  são hidrogênio, hidróxi, halo, ou  $-O-(C_1$  a  $C_6$  alquilo); e /Tet/ é 1H- ou 2H-tetrazolilo substituído.

O processo de preparação consiste, por exemplo, em se fazer reagir um composto de fórmula (II):



em que /Tet-L-B/ é um anel 1H- ou 2H-tetrazolilo substituído, como, por exemplo,  $NH_3$  ou  $H_3S$ , com  $HNR_fR_g$  ou  $HSR_h$



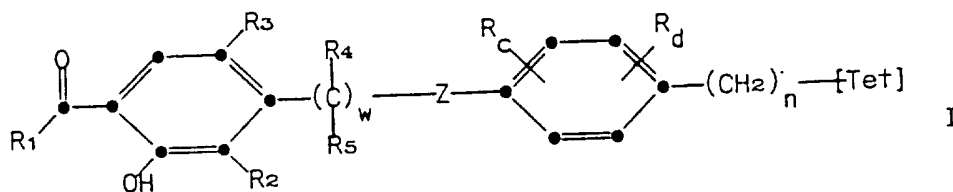
Este invento diz respeito a novos agentes químicos os quais são antagonistas leucotrieno seletivos que podem ser usados terapêuticamente no tratamento de desordens alérgicas tal como asma.

A pesquisa na área de reacção alérgicas do pulmão forneceu evidência que os derivados de ácido araquidônico formados pela acção de lipoxigenases estão relacionados com vários estados de doença. Alguns destes metabolitos de ácido araquidônico foram classificados como membros de uma família de ácidos eicosatetraenóico designados leucotrienos. Três destas substâncias são correntemente interpretadas como sendo componentes principais do que foi previamente chamado substância de reacção lenta de anafilaxia (SRS-A).

Durante a última década, a associação de leucotrienos a uma variedade de condições clínicas foi apreciadas. Evidência obtida durante os últimos anos mostrou a presença de leucotrienos na expectoração de doentes com bronquite crónica (Turnbull, et al., Lancet II, 526 (1977)) e fibrose cística (Cromwell, et al., Lancet II 164 (1981)), sugerindo um papel dos leucotrienos na patologia daquelas doenças. Além disso, Lewis e os colegas [Int. J. Immunopharmacology, 4, 85 (1982)] detectaram recentemente material no fluido sinovial reumatóide que reage antigicalmente com anticorpo ao LTD<sub>4</sub>. Isto pode indicar a existência de factores de permeabilidade do leucotrieno que, juntamente com LTB<sub>4</sub>, aumentam o processo inflamatório nas doenças das articulações.

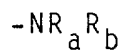
Numa tentativa para tratar as várias condições que têm sido associadas com excesso de leucotrienos, uma variedade de agentes tem sido preparada os quais são antagonistas dos receptores leucotrienos. Ver e.g., a Patente U.S. Nº. 4 661 505.

De acordo com o presente invento fornecem-se compostos de Fórmula I

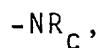


em que:

- R<sub>1</sub> é C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub> alquil;
- R<sub>2</sub> é C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> alquil ou C<sub>3</sub> a C<sub>6</sub> alquênil;
- R<sub>3</sub> é um átomo de hidrogénio, cloro, bromo, nitro ou um grupo de fórmula



- em que R<sub>a</sub> e R<sub>b</sub> são os mesmos ou diferentes e são um átomo de hidrogénio, C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> alquil, fenil, benzil, ou C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> acil;
- R<sub>4</sub> e R<sub>5</sub> são os mesmos ou diferentes e são um átomo de hidrogénio ou C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub> alquil;
- W é de um a seis;
- Z é O, S ou um grupo de fórmula



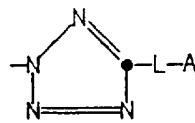
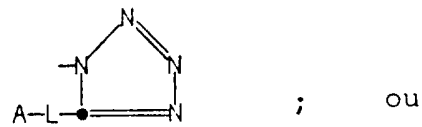
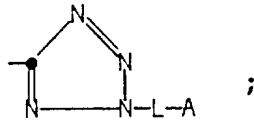
(em que R<sub>e</sub> é um átomo de hidrogénio, C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> alquil, C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> acil, fenil, ou benzil);

*[Handwritten signature]*

n é 0 a 6;

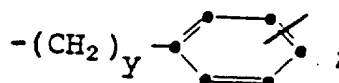
R<sub>c</sub> e R<sub>d</sub> são os mesmos ou diferentes e são hidrogênio, hidroxí, halo ou um grupo éter de fórmula -O-(C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> alquil);

[Tet] é um anel 1H- ou 2H-tetrazolil dissubstituído de fórmula:



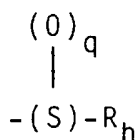
em que:

- L é 1) C<sub>1</sub> a C<sub>10</sub> alquilideno; ou
- 2) um grupo de fórmula



em que Y é 1 a 3 (e o anel fenil está ligado a A); e

- A é 1) 5-(tetrazolil);
- 2) carboxi;
- 3)  $-\text{NR}_f\text{R}_g$ , em que  $\text{R}_f$  e  $\text{R}_g$  são o mesmo ou diferentes e são um átomo de hidrogênio,  $\text{C}_1$  a  $\text{C}_4$  alquil, fenil, benzil ou  $\text{C}_1$  a  $\text{C}_4$  acil; ou
- 4) um grupo de fórmula



em que q é 0, 1 ou 2 e  $\text{R}_h$  é  $\text{C}_1$  a  $\text{C}_4$  alquil, fenil ou benzil;

e seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

O invento também fornece composições farmacêuticas compreendendo um composto de Fórmula I e um suporte farmacêuticamente aceitável. Também fornece métodos para uso no tratamento especificamente da asma, e, em geral, doenças causadas pela libertação de uma grande quantidade excessiva de leucotrienos  $\text{C}_4$ ,  $\text{D}_4$  e  $\text{E}_4$ .

Na Fórmula I, o termo "C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> alquil" refere-se aos radicais alifáticos lineares e ramificados de 1 a 6 átomos de carbono tal como metil, etil, propil, isopropil, butil, isobutil, sec-butil, terc-butil, amil, isoamil, sec-amil, sec-isoamil (1,2-dimetilpropil), terc-amil (1,1-dimetilpropil), hexil, isobecil (4-metilpentil), sec-hexil (1-metilpentil), 2-metilpentil, 3-metilpentil, 1,1-dimetilbutil, 1,3-dimetilbutil, 1,2,2-trimetilpropil, 1,1,2-trimetilpropil, e análogos. O termo "C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> alquil" inclui dentro da sua definição a definição dos termos "C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> alquil" e "C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub> alquil".

O termo "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> alquenil" refere-se a radicais lineares e ramificados de três a seis átomos de carbono tal como alil, isopropenil, butenil, isobutenil, 3-metil-2-butenil, n-hexenil, e análogos.

O termo "C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> acil" inclui formil, acetil, n-propionil, iso-propionil, n-butanoil, sec-butanoil, e terc-butanoil. O termo "halo" refere-se a fluoro, cloro, bromo, e iodo.

O termo "C<sub>1</sub> a C<sub>10</sub> alquilideno" refere-se a cadeias hidrocarboneto divalentes lineares ou ramificadas tal como -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, e análogos. O termo "C<sub>1</sub> a C<sub>10</sub> alquilideno" inclui a definição de grupos alquilideno de cadeia linear ou ramificada da fórmula parcial -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> (quando n é 1 até 6) que são ligados ao grupo [Tet] num extre-

mo e ao grupo fenil no outro extremo da Fórmula I acima.

Os sais farmacêuticamente aceitáveis deste aspecto do invento incluem sais derivados de bases inorgânicas, tal como amônia e hidróxidos de metal alcalino e metal alcalino terroso, carbonatos, bicarbonatos, e análogos, bem como sais derivados de amins básicas orgânicas, tal como amins alifáticas e aromáticas, diaminas alifáticas, hidroxilquilaminas, e análogas. Tais bases úteis na preparação de sais deste invento incluem assim hidróxido de amônio, carbonato de potássio, bicarbonato de sódio, hidróxido de cálcio, metilamina, dietilamina, etilenodiamina, ciclohexilamina, etanolamina, e análogos. As formas salinas de sódio e potássio são particularmente preferidas sendo a forma salina de sódio a mais preferida.

Os especialistas da arte reconhecerão que, quando os grupos alquil ou alquilideno são ramificados, existirão vários estereoisômeros. Este invento não está limitado a qualquer estereoisômero particular mais inclui todos os isômeros individuais possíveis e racematos dos compostos de Fórmula I e Fórmula II. Análogamente, quando um grupo alqueno está presente ambos os isômeros individuais cis e trans e sua mistura estão incluídos como parte deste invento.

Um grupo preferido dos compostos produto final de Fórmula I é formado de compostos em que:

$R_1$  é metil;

$R_2$  é n-propil;

$R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_C$ , e  $R_D$  são um átomo de hidrogênio;

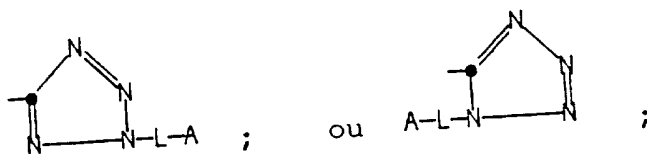
Z é 0;

W é 1;

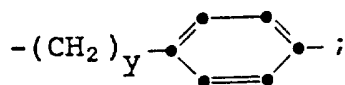
n é 0 ou 1;

[Tet] é um grupo de fórmula:

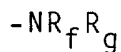
~~\_\_\_\_\_~~



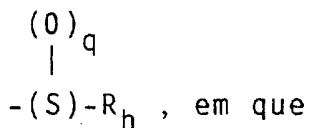
L = 1) C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> alquilideno; ou  
 2) um grupo de fórmula



em que Y é um ( e o anel fenil é também ligado a A);  
 A é 1) 5-(tetrazolil);  
 2) um grupo de fórmula



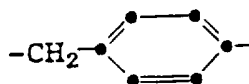
em que R<sub>f</sub> e R<sub>g</sub> são cada metil;  
 3) um grupo de fórmula





$R_h$  é metil; ou  
4) um ácido carboxílico;  
ou um seu sal básico de adição farmacêuticamente aceitável.

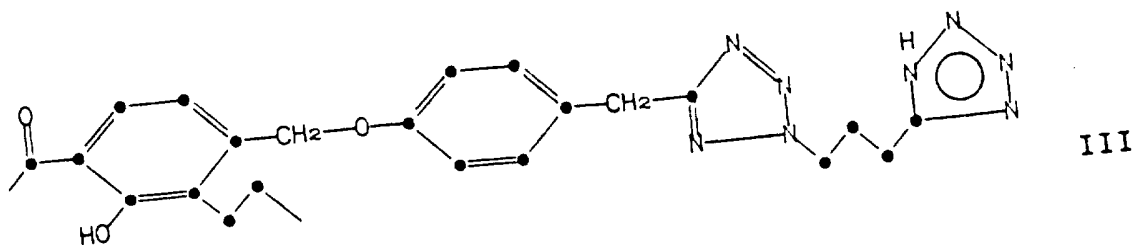
Um grupo mais preferido dos compostos produto final anterior são os compostos bis(tetrazol) em que a 5ª posição do tetrazol interior é ligada ao anel fenil interior (o anel substituído com  $R_c$  e  $R_d$ ) através de um grupo metileno; por outras palavras, em que A é um anel 5-(tetrazolil) e n é um. Dois grupos preferidos dos últimos compostos bis(tetrazol) são distinguidos pela posição dos grupos -L-A no interior do anel tetrazolil dentro do grupo N-2 preferido é um grupo mais preferido que tem L como um grupo metileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, ou um grupo 2,2-dimetil tetrametileno (ligado através da posição C-1 ao grupo A); ou quando L é um grupo de fórmula



(em que o grupo fenil está também ligado a A).

Os compostos mais preferidos nos que imediatamente precedem o grupo mais preferido ocorrem quando L é  $C_3$ , por outras palavras, um composto de Fórmula III.

*[Handwritten signature]*

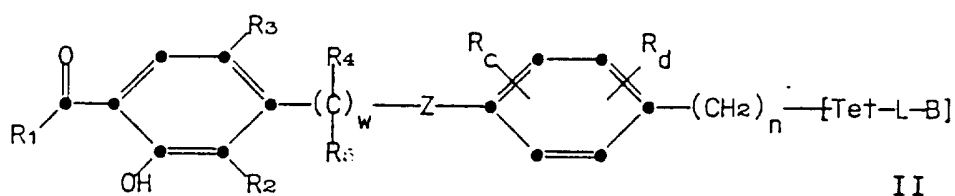


e o isômero correspondente 2-H(tetrazol exteior) e especialmente o seu sal de sódio.

Um segundo grupo mais preferido dos compostos produto final anterior (preferidos) são os compostos carboxi exteriores (i.e., em que A é carboxi) e o tetrazol interior está ligado na 5ª posição ao anel fenil interior por um grupo metileno (i.e., n é um). Um grupo preferido destes compostos ácido exterior ocorre quando o grupo L de ligações exterior é um grupo C<sub>1</sub>, C<sub>3</sub> ou C<sub>4</sub> (metileno, trimetileno ou tetrametileno) de cadeia linear. Um grupo mais preferido ocorre quando a cadeia linear C<sub>1</sub>, C<sub>3</sub> ou C<sub>4</sub> exterior ao grupo de ligação L está ligada na posição N-2 do tetrazol interior, e especialmente assim quando o grupo L ligado na posição N-2 é o trimetileno.

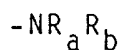
Um segundo aspecto do invento é o composto intermediário de Fórmula II.

*[Handwritten signature]*



em que:

- $R_1$  é  $C_1$  a  $C_3$  alquil;
- $R_2$  é  $C_1$  a  $C_6$  alquil ou  $C_3$  a  $C_6$  alquenil;
- $R_3$  é um átomo de hidrogénio, cloro, bromo, nitro, ou um grupo de fórmula



- em que  $R_a$  e  $R_b$  são os mesmos ou diferentes e são um átomo de hidrogénio,  $C_1$  a  $C_4$  alquil, fenil, benzil, ou  $C_1$  a  $C_4$  acil;
- $R_4$  e  $R_5$  são os mesmos ou diferentes e são um átomo de hidrogénio ou  $C_1$  a  $C_3$  alquil;
- $W$  é de um a seis;
- $Z$  é O, S ou um grupo de fórmula

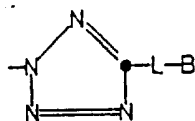
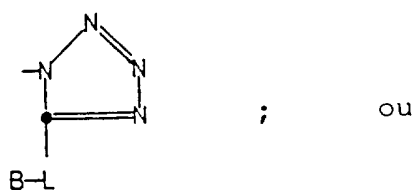
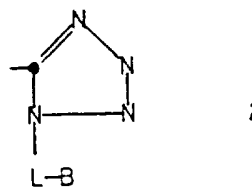
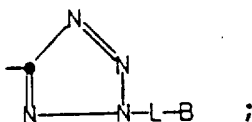


(em que  $R_e$  é um átomo de hidrogénio,  $C_1$  a  $C_4$  alquil, fenil, benzil ou  $C_1$  a  $C_4$  acil);

n é 0 a 6;

$R_c$  e  $R_d$  são os mesmos ou diferentes e são um átomo de hidrogênio, hidroxí, halo ou um grupo éter de fórmula  $-O-(C_1 \text{ a } C_6 \text{ alquil})$ ;

[Tet-L-B] é um anel tetrazolil 1H- ou 2H- dissustituído de fórmula



em que:

- L é 1)  $C_1$  a  $C_{10}$  alquilideno; ou
- 2) um grupo de fórmula



em que Y é 1 a 3 e o anel fenil está também ligado a B; e

- B é 1) ciano;  
2) halo; ou  
3) um grupo de fórmula  $-\text{COOR}_6$ ;  
em que  $R_6$  é etil ou um grupo carboxi de protecção.

Os termos "grupo carboxi de protecção" e "carboxi protegido" como usados na aplicação referem-se a um dos substituintes do ácido carboxílico vulgarmente empregados para bloquear ou proteger a funcionalidade do ácido carboxílico enquanto reagem outros grupos funcionais no composto. Exemplos de tais grupos de protecção de ácido carboxílico incluem terc-butil, 4-metoxibenzil, benzidril (difenílmetil), benzil, para-nitrobenzil, 2,4,6-trimetoxibenzil, tritil, 4-metoxitritil, 4,4'-dimetoxitritil, e 4,4',4''-trimetoxitritil e metades análogas. As espécies de grupo de protecção carboxi empregados não são críticas desde que o ácido carboxílico derivado seja estável à condição da(s) reacção(ões) subsequente(s) (tal como alquilação) noutras posições dos produtos finais de Fórmula I e os intermediários de Formula II e podem ser removidos no local apropriado sem disrupção do resto da molécula. Grupos de protecção de ácido carboxílico preferidos incluem benzil, benzidril (difenílmetil) para-nitro-

benzil e 4-metoxibenzil, sendo os mais preferidos benzidril e para-nitrobenzil. Grupos de protecção carboxi análogos usados na arte heterociclico estão análogamente englobados nos termos anteriores. Exemplos adicionais destes grupos são observados em E. Haslam in "Protective Groups in Organic Chemistry", J.E.W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, N.Y., 1973, Chapter 5, and T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, New York, N. Y. 1981, Chapter 5.

Um grupo preferido dos compostos intermediários de Fórmula II ocorre quando:

$R_1$  é metil;

$R_2$  é n-propil;

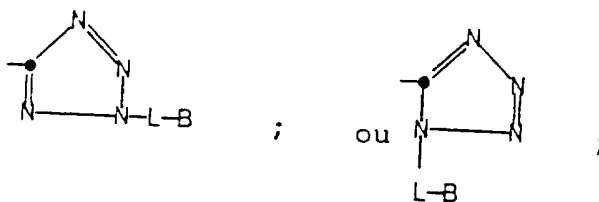
$R_3, R_4, R_5, R_C,$  e  $R_D$  são cada um hidrogênio;

Z é 0;

W é 1;

n é 0 ou 1;

[Tet-L-B] é um anel tetrazolil 1H- ou 2H- disubstituído de fórmula:



L é 1)  $C_1$  a  $C_6$  alquilideno; ou  
2) um grupo de fórmula

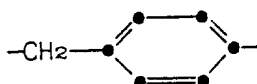


em que Y é um (e o anel fenil está também ligado a B); e

B é ciano, bromo, ou ester etílico.

Os grupos de intermediários mais úteis ocorrem dentro do grupo de intermediários preferidos anteriores. O primeiro tal grupo tem B como ciano, o segundo tem B como éster etílico, e o terceiro tem B como bromo. Todos os três grupos têm n igual a 1; assim a 5ª posição do anel tetrazolil interior está ligada através de um grupo metileno ao anel interior.

O grupo anterior de intermediários ciano (B é ciano) contém mais dois grupos preferidos. Um de tal grupo tem o grupo L de ligação interior como um C<sub>1</sub>, C<sub>3</sub> ou C<sub>4</sub> alquilideno de cadeia linear [metileno, trimetileno ou tetrametileno, respectivamente], cujo grupo L está ligado à posição N-1 do anel tetrazolil interior. O outro grupo preferido de intermediários ciano ocorre quando L é metileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno ou 2,2-dimetiltetrametileno, (em que a posição C-1 do grupo tetrametileno está ligado a B), ou quando L é um grupo de fórmula

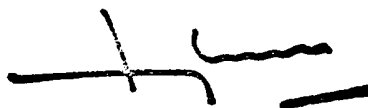


(em que o anel fenil está ligado a B), e L por sua vez está ligado ao outro extremo da posição N-2 do grupo tetrazolil interior. Este último grupo de intermediários ciano contem um composto especialmente útil, em que L é um grupo C<sub>3</sub> alquilideno de cadeia linear (i.e., trimetileno).

O grupo anterior (mais útil) de intermediário de éster etílico (i.e., B é o éster etílico) também contem um grupo de compostos preferidos. O grupo preferido tem L com um grupo alquilideno C<sub>1</sub>, C<sub>3</sub> ou C<sub>4</sub> de cadeia linear (i.e., metileno, trimetileno ou tetrametileno). Um grupo mais preferido tem adicionalmente um extremo de tal grupo L ligado à posição N-2 do anel tetrazolil interior.

O terceiro dos grupos anteriores mais úteis é o grupo bromo de intermediários (B é bromo). No grupo bromo, os compostos em que L é trimetileno, pentametileno, ou hexametileno, são preferidos, e especialmente assim quando um extremo destes grupos L é ligado à posição N-2 do anel tetrazol interior. Outro grupo preferido de compostos bromo ocorre quando L é trimetileno o qual se liga a um extremo da posição N-1 do tetrazol interior.

De acordo com outro aspecto do invento fornece-se um processo para a preparação de compostos



de Fórmula I.

Os compostos finais (Fórmula I) são sintetizados a partir dos presente compostos intermediários por métodos bem conhecidos na especialidade. Por exemplo, quando B na Fórmula II é halo, o intermediário pode ser convertido no intermediário ciano (B = ciano) ou nos produtos finais em que A é o grupo amina  $-NR_fR_g$  ou o grupo tioéter-S- $R_h$ . Assim, o intermediário halo pode reagir com uma fonte de anião cianeto m-cleofilico sob condições  $S_N2$ . Tipicamente, o cianeto de sódio ou potássio (normalmente em excesso) reagiu com o intermediário halo num solvente polar, aprótico (tal como dimetilsulfóxido ou N,N-dimetilformamida) a temperaturas preferivelmente elevadas (50°C para a temperatura de refluxo da mistura, embora a temperatura ambiente seja também aceitável).

Os intermediários halo podem ser convertidos nos produtos finais mercapto por reacção do intermediário halo com o correspondente alquil, fenil ou benzil mercaptan. A reacção é efectuada num solvente polar aprótico tal como dimetilsulfóxido. O aquecimento da mistura reagente é opcional. Sob condições análogas o produto final "amina" (A =  $-NR_fR_g$ ) pode ser sintetizado a partir do sistema intermediário halo. A amina (ou amida) apropriada  $HNR_fR_g$  é combinada com o intermediário halo (preferivelmente com um grande excesso de amina), num solvente aprótico tal como acetonitrilo a baixar temperaturas.

Os produtos final mercapto sintetizados a partir do intermediário halo podem ser convertidos nos compostos sulfóxido e sulfona correspondentes (Fórmula I, q é 1 ou 2, respectivamente) usando um agente de oxidação moderado. O periodato de sódio é o reagente de escolha para a síntese do composto sulfóxido. O reagente periodato e o produto final sulfureto combinam-se em solventes polares, normalmente próticos (tal como uma mistura de água/metanol) e

agitamos à temperatura ambiente ou abaixo. Os perácidos são reagentes efectivos para conversão do produto final sulfureto no produto final sulfona. O sulfureto é dissolvido num solvente inerte (tal como os clorohidrocarbonetos, e particularmente diclorometano). O perácido, tal como ácido meta-cloroperbenzóico, é adicionado lentamente e a mistura agitada à temperatura ambiente. Um ligeiro excesso do perácido está preferivelmente presente.

O intermediário ciano de Fórmula II (B é ciano) pode ser convertido ou no produto final 5-(tetrazolil) (A é 5-(tetrazolil), ou os produtos final carboxi com os seus sais por métodos conhecidos na arte. Assim, os intermediários ciano são tratados com uma azida de metal alcalino como azida de sódio, cloreto de amónio, e (opcionalmente) cloreto de lítio num solvente não reactivo de alto ponto de ebulição tal como N,N-dimetilformamida (DMF), preferivelmente a temperaturas de cerca de 60°C a cerca de 125°C.

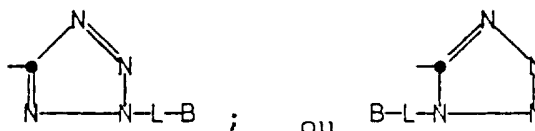
Alternativamente, azida de tri-(n-butil)tin ou azida de tetrametilguanidínio, num solvente tal como tetrahydrofurano, dimetoxietano, dietoxietano, ou análogos, podem ser usados em lugar da azida de metal alcalino, cloreto de amónio, cloreto de lítio e DMF.

Como acima indicado, um método para sintetizar o produto final carboxi (Fórmula I, A = carboxi) é hidrolizar os intermediários ciano. A hidrólise envolve geralmente o aquecimento do derivado ciano em álcool aquoso na presença de uma base tal como hidróxido de sódio ou potássio. Outro método para sintetizar os produtos final carboxi é a hidrólise do éster intermediário (Fórmula II, B é um grupo de fórmula  $-COOR_G$ ). Por exemplo, quando  $R_G$  é etil, o intermediário éster etílico é tratado com solução aquosa de hidróxido de sódio ou potássio a uma temperatura elevada (tal como 50°C até à temperatura de refluxo da mistura). O produto

ácido livre pode ser isolado por acidificação (por exemplo, com ácido clorídrico 5N) da mistura reagente (arrefecida). Se R<sup>6</sup> é um grupo de protecção carboxi, o grupo é removido por métodos bem conhecidos na arte. Assim, o éster benzidril pode ser removido por aquecimento do éster num ácido orgânico forte tal como ácido trifluoroacético ou ácido acético. Os sais dos produtos carboxi finais são produzidos por reacção do ácido livre com a base apropriada numa maneira normal.

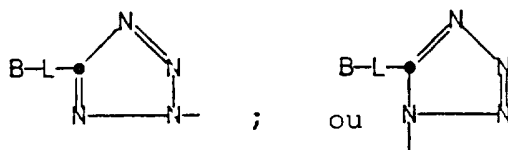
Os produtos desejados das reacções anteriores podem ser isolados por meios convencionais, e preferivelmente por cromatografia. A cromatografia de coluna é um método preferido, e uma coluna cromatográfica de alta pressão sobre sílica gel oferece uma via muito eficiente de purificação dos produtos finais.

Os intermediários de Fórmula II são feitos por uma variedade de métodos. Para fins de conveniência a discussão sintética seguinte será dividida de acordo com os dois tipos amplos de padrão de substituição do tetrazol interior. Assim, a primeira classe de reacções ("Reacções de classe 1") sintetiza intermediários em que [Tet-L-B] (o tetrazol interior) está ligado ao grupo de ligação interior na posição 5 e é de fórmula:



A segunda classe de reacções ("classe 2") sintetiza intermediários onde [Tet-L-B] tem a

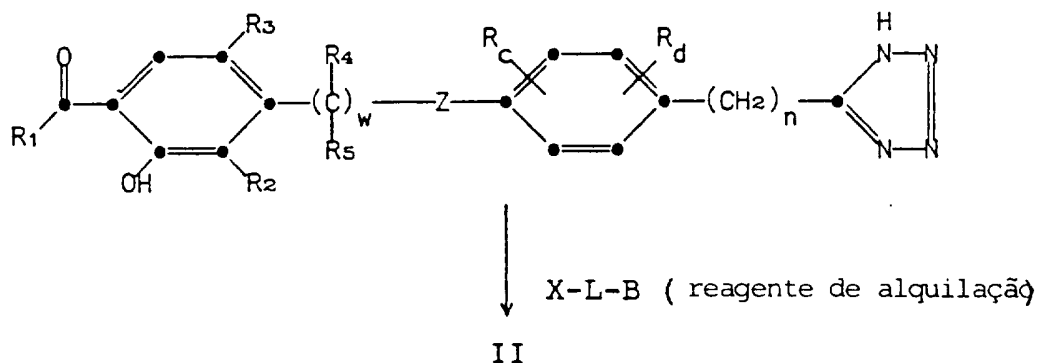
configuração oposta e é de fórmula:



Há duas reacções principais de Classe 1; uma envolve a alquilação do tetrazol interior quando o tetrazol é já uma parte do resto da molécula, a outra envolve o agrupamento do grupo de ligação interior por combinação de duas outras sub-unidades completas (uma contendo a cetofenona e uma contendo o anel tetrazol interior).

A primeira reacção de classe 1, chamada para fins de conveniência "alquilação do núcleo tetrazol", é apresentada a seguir no Esquema 1:

## ESQUEMA 1



No Esquema anterior,  $R_1$  até  $R_5$ ,  $R_c$ ,  $R_d$ , Z, B, L, W e n são como para a fórmula II. "X" é um bom grupo de libertação para as reacções  $S_N2$ , e é preferivelmente cloro ou bromo. (Notar que o tetrazol do material pode também ser isómero 2-H, ou sal de metal alcalino de ou o isómero 1H- ou 2H-).

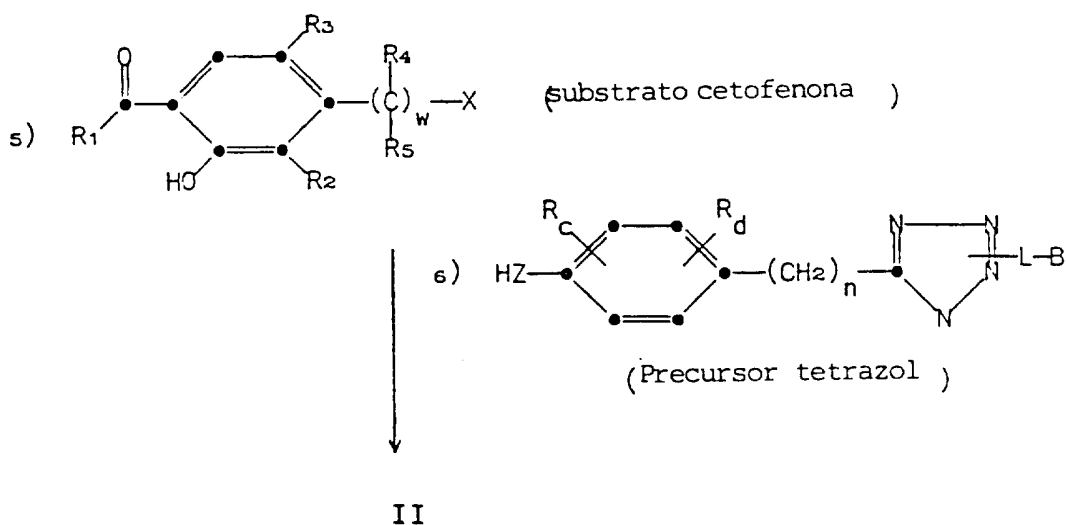
A reacção apresentada no Esquema anterior envolve normalmente quantidades aproximadamente equimolares do material e reagente de partida, embora outras relações, especialmente aqueles em que o reagente de alquilação está em excesso, sejam operativas. A reacção é mais bem efectuada num solvente polar, aprótico, empregando um sal de metal alcalino do material de partida tetrazol, ou na presença de uma base, tal como um hidróxido de metal alcalino. Condições de reacção preferidas envolvem o emprego do sal de sódio tetrazol mono-substituído (4) ou em dimetilformamida ou tetrahydrofurano, juntamente com carbonato de potássio num solvente tal como acetona ou metil etil cetona, ou numa mistura de acetonitrilo e hexametilfosforamida. Quando o grupo de libertação é bromo, uma quantidade catalítica de um sal iodeto, tal como iodeto de potássio, pode ser adicionada para acelerar a reacção. A temperatura de reacção vai de cerca da temperatura ambiente até cerca da temperatura de refluxo da mistura reagente. Quando se empregam temperaturas elevadas, a

reacção fica normalmente completa em 1-4 horas.

O núcleo de alquilação tetrazol representado no Esquema 1 origina ambos os isómeros N-1 e N-2 tetrazol (inferior) dos intermediários. Estes isómeros podem ser separados por técnicas padrão em qualquer um dos estágios intermédios ou após formação dos produtos finais. Tais técnicas incluem cristalização fraccionada ou de preferência técnicas cromatográficas de coluna, tal como cromatografia líquida de alta pressão.

A segunda das duas reacções de Classe 1 é apresentada a seguir como o Esquema 2:

ESQUEMA 2



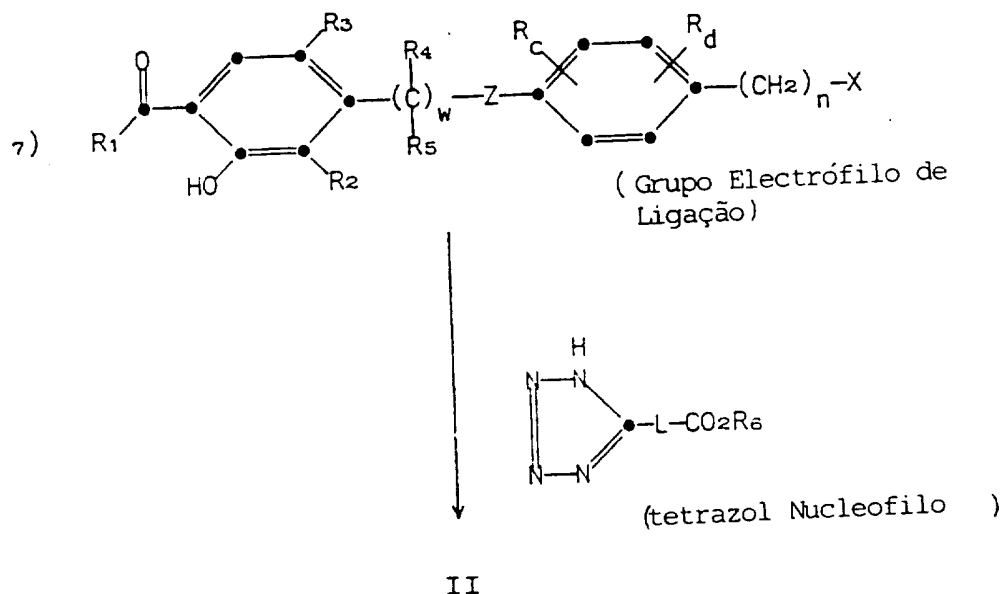
No Esquema anterior as variáveis  $R_1$  até  $R_5$ ,  $R_C$ ,  $R_D$ ,  $W$ ,  $Z$ ,  $n$ , e  $L$  são as mesmas que para a fórmula II.  $B$  ou é ciano ou um grupo de fórmula  $-COOR_6$ . Finalmente,  $X$  é um bom grupo de saída para as condições  $SN^2$ , e é especialmente um grupo cloro ou bromo.

A reacção apresentada no Esquema II anterior emprega normalmente quantidades equimolares do Substrato Cetofenona e Precursor Tetrazol, embora estequiometrias diferentes sejam completamente operativas. A reacção é mais bem efectuada em solventes não reactivos tal como cetonas, especialmente acetona ou metil etil cetona, ou em dimetilformamida, e na presença de uma base (preferivelmente um hidróxido ou carbonato de metal alcalino, e mais preferivelmente carbonato de potássio). Especialmente quando  $X$  é cloro um catalizador tal como iodeto de potássio ou sódio pode ser adicionado para aumentar a velocidade da reacção. Alternativamente, etanol e um equivalente de hidróxido de sódio por equivalente de Precursor Tetrazol podia ser um meio de reacção para o Esquema 2. A reacção pode ser efectuada a temperaturas próximas da temperatura ambiente até ao ponto de ebulição da mistura reagente, sendo preferida a primeira.

Os dois tipos principais de Reacções da Classe 2 (i.e., os produtos da reacção possuem tetrazóis interiores ligados ao grupo de ligação interior através da posição N-1 ou N-2) são apresentados a seguir como os Esquemas 3 e 4.


A primeira de tal reacção alquila o tetrazol interior com o resto do grupo interior de ligação (ligado à cetofenona). Esta alquilação de tetrazol interior está apresentada no Esquema 3 a seguir:

ESQUEMA 3



No Esquema 3 anterior produzem-se ambos os is meros N-1 e N-2 do tetrazol interior. A vari vel n   uma das seis, enquanto todas as outras vari veis usadas que s o uma parte da Formula II t m o mesmo significado que a F rmula II. "X" no "Grupo de Ligac o Electr fido"   um bom grupo de libertac o  $S_N2$ , e   preferivelmente cloro ou bromo.

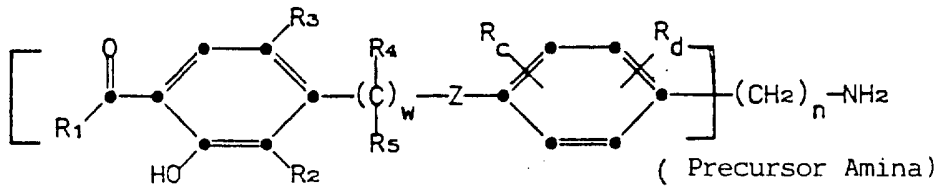
A alquila o do Esquema 3 pode empregar quantidades do grupo de Ligac o Electr fido e Tetrazol Nucle fido, embora a reac o seja operativa usando o excesso de qualquer composto. A reac o usa solventes polares, apr ticos, tal como cetonas (a cetona, metiletilcetona), e preferivelmente metiletilcetona. Uma base fraca (tal como carbonato de s dio ou pot ssio)   adicionada em pelo menos uma quantidade equimolar de nucle fido Tetrazol a fim de converter o tetrazol na forma ani nica in situ. Quando o grupo de



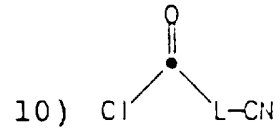
libertação X é bromo, junta-se preferivelmente uma quantidade catalítica de iodeto de potássio ou sódio. A reacção é efectuada de cerca de 25°C até à temperatura de refluxo da mistura. A reacção fica tipicamente completa em duas horas. Os isómeros do produto tetrazol são preferivelmente separados por cromatografia de coluna sobre sílica, e mais preferivelmente com cromatografia líquida de alta pressão eluída com um gradiente de acetato de etilo em hexano mais 1% de ácido acético ou metanol em cloreto de metileno.

A segunda das reacções de Classe II é uma sequência em três partes de uma acilação de amina, sendo a desidratação da amida resultante no cloreto de imino, seguida pela ciclização do cloreto de imino em tetrazol. Esta sequência de reacção é a seguir apresentada como o Esquema 4.

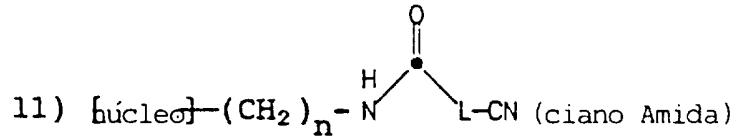
ESQUEMA 4



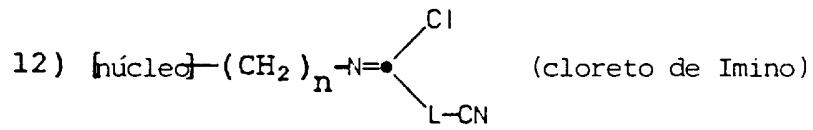
\*  
[ ] = ['núcleo']



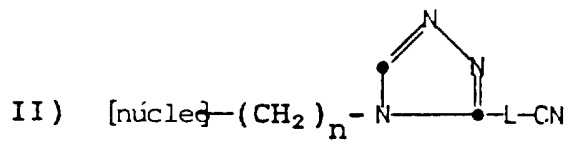
(cloreto de acil)

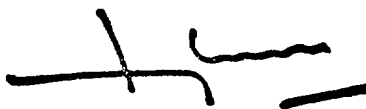


Desidratação



13) MN3





No Esquema anterior, só se produzem os intermediários em que a ligação interior está acoplada à posição que são também usadas em conjugação com os intermediários de Fórmula II são como definidos para a Fórmula II.

A reacção anterior de acilação da amina é efectuada sob condições padrão Schotten-Baumann (i.e., condições alcalinas aquosas). A reacção usa preferivelmente uma quantidade aproximadamente equimolar de Precursor Amina e cloreto de Acilo. (O Cloreto de Acilo é normalmente formado imediatamente antes da reacção do ácido por métodos padrão e usado sem purificação adicional). A temperatura da reacção é normalmente cerca de 0°C. A reacção fica normalmente completa em cerca de 4 horas.

O produto é normalmente isolado por cromatografia liquida de alta pressão sobre silica gel eluida com tolueno/acetato de etilo.

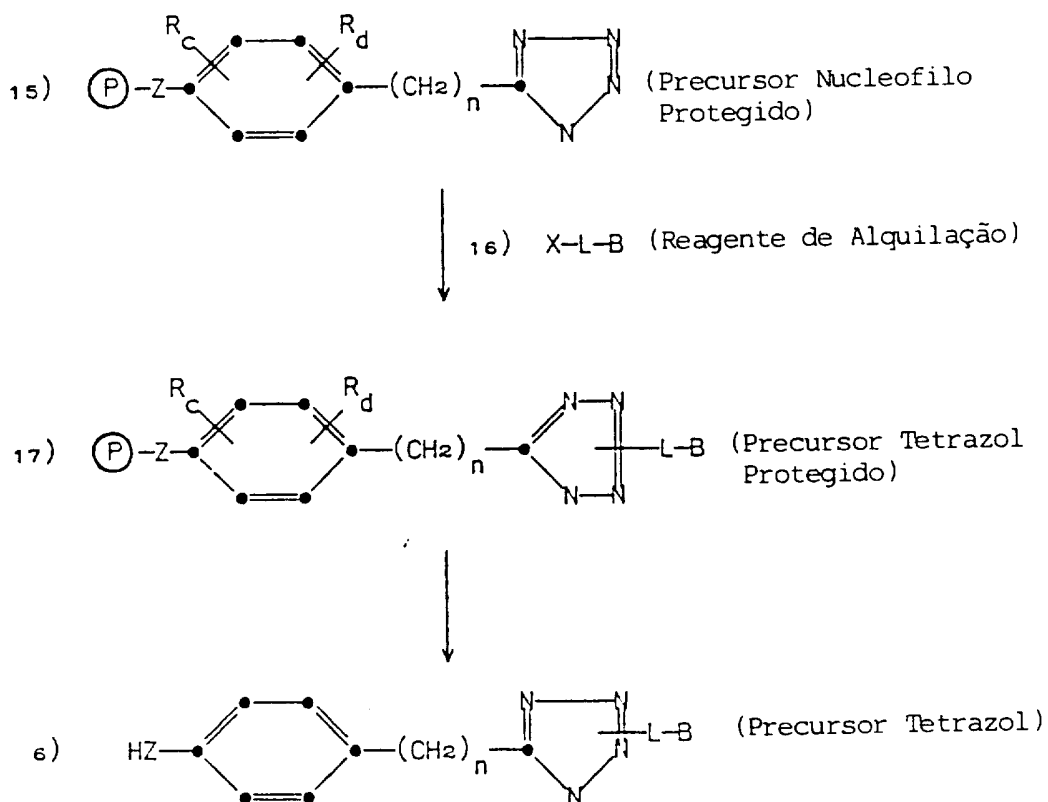
A ciano amida resultante e desidratada ou com cloreto de tionilo ou com fosgénio na presença de uma base sequestrante tal como piridina para obtermos o cloreto de imino. De novo, quantidades equimolares de Ciano Amida e  $\text{SOCl}_2$  com  $\text{COCl}_2$  são normalmente usadas. A reacção é preferivelmente efectuada numa atmosfera seca inerte. O solvente é geralmente um altamente polar, aprótico tal como éter (por exemplo, éter dietílico ou dimetoxietano). A reacção é agitada a 0°C até cerca da temperatura ambiente. O cloreto imino resultante é usado sem purificação adicional.

A reacção final no esquema anterior usa um azido de metal alcalino para efectuar a ciclização do cloreto imino num tetrazol. As condições de reacção para esta reacção são as da conversão dos intermediários ciano de Fórmula II (B = ciano) nos produtos final tetrazol de Fórmula I (A = (5-tetrazolii)).

Muitos dos reagentes e materiais de partida nos anteriores Esquemas 1 até 4 são conhecidos na arte, e alguns são também comercialmente disponíveis. Por exemplo, muitos dos vários precursores, materiais de partida e reagentes são discutidos em Marshall et al., U.S. Patent Nº 4 661 505, de 28 de Abril de 1987, Goldsworthy et al., U.S. Patent Nº 4 595 540, de 27 de Junho de 1986, R.D. Dillard EPO Patent Application Publication Nº. 132 366, publicada em 30 de Janeiro de 1985 e EPO Patent Application Publication Nº. 28 063; 110 541; 132 124; e 146 333, todas as quais são aqui incorporadas para referência.

Mais especialmente, o precursor Nucleófilo Tetrazol do Esquema 2 anterior pode ser sintetizado na maneira apresentada no Esquema 5:

ESQUEMA 5

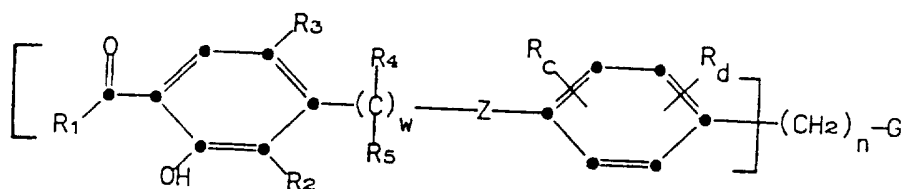


No Esquema anterior, Z, R<sub>C</sub>, R<sub>D</sub>, n, L e B são como descritos para a Fórmula II. X é um bom grupo de libertação tal como cloro ou bromo, e P é um grupo hidroxí, mercaptan ao amino, conforme necessário.

• A primeira reacção no Esquema 5 é uma alquilação do tetrazol, produzindo uma mistura de N-1 e

N-2 isômeros do Nucleófilo Tetrazol protegido. O grupo hidroxi, mercaptan ou amino de protecção é a seguir removido para obtermos o necessário Tetrazol Nucleófilico. Os vários grupos de protecção e métodos para a sua remoção e substituição são conhecidos na especialidade e são observados em trabalhos padrão tal como T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, New York, 1981.

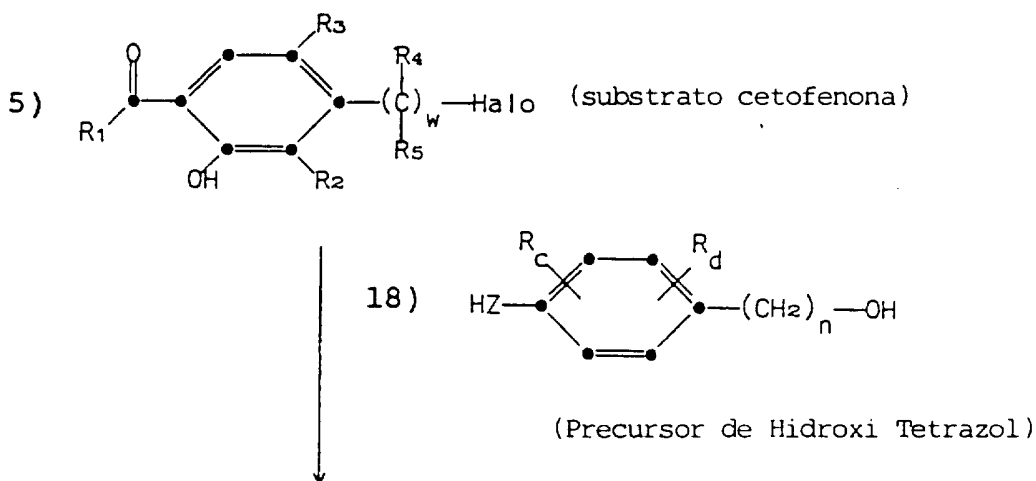
Os maiores precursores para as reacções de Classe II podem também ser produzidos por métodos bem conhecidos na especialidade. Ambas as Reacções do Esquema 3 e Esquema 4 empregam um precursor de Fórmula IV geral seguinte:



IV

em que todas as variáveis excepto G são como descritas nos Esquemas 3 e 4, e G é cloro, bromo ou amino. (A parte da molécula de IV contida entre parentesis será representada pelo símbolo ["núcleo"] a seguir no Esquema 6). A síntese de precursor de Fórmula IV é apresentada a seguir no Esquema 6;

## ESQUEMA 6



19) [núcleo]-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH (núcleo Hidroxialquil)

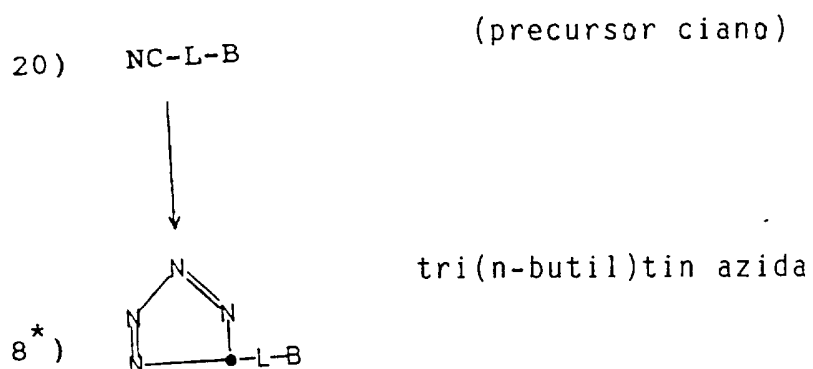
7) [núcleo]-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Halo: ("grupo Electrófilo de Ligação")

9) [núcleo]-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> ("Precursor Amina")

No Esquema 6, as variáveis em ambos o Substrato cetofenona e no Precursor Hidroxialquil Tetrazol são como definidos para o Esquema 2. Além disso, o Núcleo Hidroxialquil é sintetizado de acordo com as condições de reação apresentadas no Esquema 2. Claro que, algum sub-produto indesejável resultará de alquilação sobre o grupo hidroxil "errado", i.e. o hidroxil do grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-. As conversões do grupo hidroxil no grupo halo e do grupo halo no grupo amina primária são feitas por métodos bem conhecidos na especialidade (tal como a síntese Gabriel).

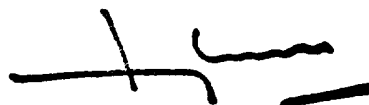
O Esquema 7 a seguir, apresenta a síntese para o Nucleófilo Tetrazol do Esquema 3:

ESQUEMA 7



No Esquema 7, L é como definido para a fórmula II e B ou é um grupo da Fórmula -COOR<sub>6</sub> ou é ciano. A reacção anterior emprega as mesmas condições que a reacção análoga convertendo os intermediários ciano de fórmula II aos produtos final tetrazol (A = 5-(tetrazolil) de Fórmula I. (Quando B acima é também ciano, uma grande quantidade do precursor ciano é usada em relação ao reagente tin azida.

De acordo com outro aspecto deste invento fornece-se o uso de compostos de Fórmula I, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, no tratamento de um ma-



mifero que sofre de ou susceptivel a qualquer condição caracterizada por uma libertação excessiva de leucotrienos.

Os compostos de Fórmula I são útes no tratamento de qualquer condição, incluindo condições clinicas, a qual é caracterizada por libertação excessiva de leucotrienos C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, ou E<sub>4</sub>. Estas condições incluem reacções hipersensitivas tipo imediato tal como asma. Os compostos descritos neste invento deverão também aliviar alguns dos sintomas de bronquite crônica e fibrose cistica e possivelmente artrite reumatóide em virtude da sua capacidade para antagonizar leucotrienos. Os compostos são também útes para inibição de efeitos cardiovasculares de leucotrienos tornando-os assim útes no tratamento de condições tal como choque e doença cardiaca isquêmica.

O termo "libertação excessiva" de leucotrienos refere-se a uma quantidade de leucotrienos suficiente para causar a condição suficiente associada com tal quantidade. A quantidade de leucotrieno que é considerada como sendo excessiva dependerá de uma variedade de factores, incluindo o (s) leucotrieno(s) específico(s) envolvido(s) a quantidade de leucotrieno necessária para causar a condição particular, e as espécies de mamíferos envolvidos. Como será apreciado pelos especialistas da arte, o sucesso do tratamento de um mamífero que sofre de ou susceptivel a, uma condição caracterizada por uma libertação excessiva de leucotrienos com um composto de Fórmula I, será medido pela regressão ou prevenção dos sintomas da condição. Os compostos de Fórmula I fornecem níveis sanguíneos excepcionalmente elevadas.

O antagonismo leucotrieno dos produtos finais reivindicados foi demonstrado pelo processo de teste seguinte:

Porquinhos da India Hartley, macho, pesando 200-450 gramas foram mortos por decepitação. Uma

secção do ileo terminal foi removido, o lumem limpo, e o tecido dividido em segmentos de 2,5 cm. Os ileos foram montados em banhos de tecido de 10 ml contendo solução de bicarbonato Krebs com a composição seguinte em mmoles/litro: KCl, 4,6;  $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , 1,2;  $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ , 1,2; NaCl, 118,2;  $\text{NaHCO}_3$ , 24,8; e dextrose, 10,0. O fluido do banho foi mantido a 37°C e arrefecido com 95 por cento de oxigênio e 5 por cento de  $\text{CO}_2$ . Além disso o tampão continha  $1 \times 10^{-6}\text{M}$  de atropina para reduzir a actividade ideal espontânea. Fizemos medições isométricas com um tradutor Grass FT03C de força-deslocamento e registamos num poligrafo Grass como uma variação de gramas na força. Uma força passiva de 0,5 g foi aplicada aos tecidos. Após um período apropriado de equilíbrio, obtivemos respostas de control submaximal simples ao  $\text{LTD}_4$  puro. Após cinco minutos de exposição do ileo a uma droga experimental, a concentração de control de  $\text{LTD}_4$  foi adicionado a banho de tecido. A resposta do ileo ou  $\text{LTD}_4$  na presença da droga foi comparada à resposta na ausência da droga. Obtivemos vários graus de antagonismo  $\text{LTD}_4$  usando 2-4 concentrações diferentes de um composto experimental num ileo simples. A concentração antagonista que produziu 50% de inibição das respostas  $\text{LTD}_4$  ( $-\log \text{IC}_{50}$ ) foi interpolada a partir destes dados usando regressão linear.

A partir das drogas nesta série, fizemos uma análise mais detalhada do antagonismo  $\text{LTD}_4$ . Nestas experiências, obtivemos curvas cumulativas de concentrações resposta ao  $\text{LTD}_4$  no ileo e traqueia em porquinhos da Índia. Isto foi seguido por incubação de 30 minutos com várias concentrações da droga experimental. A curva concentração resposta ao  $\text{LTD}_4$  foi a seguir repetida na presença do antagonista. Usamos somente uma concentração do antagonista num tecido simples. Calculamos os valores  $K_B$  pelo método de Furchgott /Ann. N.Y. Acad. Sci., 139, 553 (1967)/ usando a equação seguinte.



$$K_B = \frac{[\text{Antagonista}]}{\text{Relação de Dose}^{-1}}$$

As relações de dose refere-se à concentração de agonista necessária para reduzir 50 por cento da resposta máxima ( $ED_{50}$ ) na presença do antagonista, dividida pela  $ED_{50}$  na ausência do antagonista. Os cálculos foram efectuados com a ajuda de um computador e um traçador digital. O log negativo da dissociação  $K_B$  ("p $K_B$ ") é dado para alguns dos compostos na tabela a seguir.

O teste dos compostos de fórmula I nestes dois processos é resumido na Tabela I.

TABELA I

A Percentagem de Inibição LTD<sub>4</sub> despertou contracções ileais

<u>Exemplo Nº</u>	<u>-log IC<sub>50</sub></u>	<u>pK<sub>B</sub></u>
15	-	6,65
16	-	6,01
17	-	6,45
21	7,76	-
22	7,93	-
23	7,85	-
24	8,42	-
25	7,72	-
26	8,09	-
27	-	7,38
28	-	7,70
29	-	7,64
31	7,55	-
32	7,24	-
33	7,70	-
34	7,26	-
35	7,93	-
36	-	7,63
37	-	6,37
38	-	7,90
39	-	6,50
40	-	6,37

De acordo com um aspecto adicional deste invento fornece-se uma formulação farmacêutica com preendendo um composto de fórmula I, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, em associação com um ou mais seus supor-



tes ou diluentes farmacêuticamente aceitáveis.

Os compostos ou formulações do presente invento, podem ser administrados pelas vias oral e rectal, tópicamente, parenteralmente, por exemplo, por injeção e por infusão contínua ou descontínua intra-arterial, na forma de, por exemplo, pastilhas, rebuçados, pastilhas sub-linguais, sáquias, pilulas, elixires, suspensões, aerossóis, untamentos, por exemplo, contendo de 1 a 10% em peso, do composto activo numa base apropriada, cápsulas de gelatina mole e dura, supositórios, soluções e suspensões injectáveis em meio fisiologicamente aceitável, e pós empacotados estéreis adsorvidos sobre um suporte material para produzir soluções injectáveis. Vantajosamente para este fim, as composições podem ser fornecidas na forma de dosagem unitária, contendo preferivelmente cada dosagem unitária de cerca de 5 a 500 mg. (de cerca de 5 a 50 mg no caso de administração parenteral ou inalação, e de cerca de 25 a 500 mg no caso de administração oral ou rectal) de um composto de Fórmula I. Dosagens, terapêuticamente efectivas, e assim antagonizadoras do leucotrieno, de cerca de 0,5 a 300 mg/kg, por dia, preferivelmente 0,5 a 20 mg/kg, do composto de fórmula I a ser administrado, embora se compreenda claramente, evidentemente, que a quantidade do composto ou compostos de Fórmula I a serem realmente administrados seja determinada por um médico, tomando em atenção todas as circunstâncias relevantes incluindo a condição a ser tratada, a escolha do composto a ser administrada e a escolha da via de administração, e portanto a gama de dosagem anterior preferida não pretende limitar de qualquer modo o âmbito do presente invento.

As formulações farmacêuticas do presente invento, consistirão normalmente de pelo menos um composto de Fórmula I misturado com um suporte ou diluído por um suporte, ou fechado ou encapsulado por um suporte ingestível na forma de uma cápsula, sáquia, pílula, papel ou outro contentor ou por um contentor rejeitável tal como uma ampola.

Um suporte (ou diluente) pode ser um material sólido, semi-sólido ou líquido que serve como veículo, excipiente ou meio para a substância terapêutica activa.

Alguns exemplos dos suportes farmacêuticamente aceitáveis que podem ser empregados na formulação farmacêutica do presente invento são lactose, dextrose, sucrose, sorbitol, manitol, propileno glicol, parafina líquida, parafina mole branca, caulino, dióxido de silício fumado, celulose micro-cristalina, silicato de cálcio, sílica, polivinilpirrolidona, álcool cetosteáril, amido, amidos modificados, goma acácia, fosfato de cálcio, manteiga de cacau, ésteres etoxilados, óleo de teobroma, óleo arachis, alginatos, tragacanto, gelatina, xarope, metil celulose, monolaurato de polioxietileno sorbitan, lactato de etil, hidróbenzoato de metil e propiltrioléato de sorbitan, sesquiolato de sorbitan e álcool oleilo e propelantes tal como tricloromonofluorometano, diclorodifluorometano e diclorotetrafluorometano. No caso das pastilhas, um lubrificante pode ser incorporado para evitar a aderência e a ligação dos ingredientes em pó nos corantes e na função da máquina de fazer pastilhas. Para tal fim podemos empregar por exemplo estearatos de alumínio, magnésio ou cálcio, talco ou óleo mineral.

Formulações farmacêuticas preferidas do presente invento são cápsulas, pastilhas, supositórios, soluções injectáveis, cremes e untamentos. Especialmente preferidas são formulações para aplicação de inalação, tal como aerosol, para ingestão oral e soluções injeção intravenosa.

Um invento farmacêutico preferido do presente invento compreende uma quantidade terapêuticamente efectiva dos compostos preferidos de Fórmula I, e um suporte farmacêuticamente aceitável, compreendendo as formulações mais preferidas uma quantidade terapêuticamente efectiva do

composto do Exemplo 24 (ou um seu sal básico de adição farmacêuticamente aceitável) ou o sal de sódio do composto do Exemplo 24 e um suporte farmacêuticamente aceitável.

Métodos preferidos para o tratamento de um mamífero que sofre, ou susceptível a, qualquer condição caracterizada por uma libertação excessiva de leucotrienos  $C_4$ ,  $D_4$ , e  $E_4$ , os quais compreendem a administração ao referido mamífero de uma quantidade leucotrieno antagonizante do composto do Exemplo 24 (ou um seu sal farmacêuticamente aceitável), o sal de sódio do composto do Exemplo 24, ou um composto dos compostos preferidos da Reivindicação 1.

Os Exemplos e Preparações seguintes são fornecidos meramente para ilustrar adicionalmente o invento.

O âmbito do invento não deve ser entendido como consistindo meramente dos Exemplos seguintes.

Nos Exemplos e Preparações seguintes, o ponto de fusão, espectro de ressonância magnético nuclear, cromatografia líquida de alta pressão, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, metiletilcetona, 1,2-dimetoxietano e hexametilfosforamida são abreviadamente m.p., n.m.r., HPLC, EA, DMF, MEK, DME e HMPA, respectivamente. (Os pontos de fusão assinalados são incorrectos).

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear foram obtidos num instrumento General Electric Modelo QE-300 300MHz ou um instrumento Bruker 270 MHz. HPLC foram obtidos em Waters Associates Prep 5000 Escala Preparatória HPLC equipada com colunas PREPPAK® 500 de sílica.

EXEMPLO 1

Etil 5-[(4-((4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenil)metoxi)fenil)metil]-2H-tetrazol-2-(5-valeroato) e o correspondente 1H-tetrazol-1-isómero

Dissolvemos o sal de sódio de 1-[2-Hidroxi-3-propil-4-((4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)fenoxi)metil)fenil]etanona (15,0 g; 0,038 mol) em DMF (150 ml). Juntamos etil 5-bromovalerato (22,99 g; 0,11 mol) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 2 dias. A mistura reagente foi deitada em água e extraída (3x) com acetato de etil. O extracto de acetato de etil foi lavado com água salgada e seco sobre sulfato de sódio. O filtrado foi concentrado in vacuo e o concentrado foi cromatografado por HPLC numa coluna de sílica gel eluída isocráticamente com uma mistura 9:1 de tolueno:acetato de etil para obtermos o 2H-tetrazol-2-isómero com um rendimento de 11,8 g. O solvente eluído foi a seguir mandado para uma mistura 7:3 de tolueno:acetato de etil e o 1H-tetrazol-1-isómero foi obtido com um rendimento de 4,0 g. O 2H-tetrazol-2-isómero tinha as propriedades seguintes: n.m.r. (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ :

1,0 (t, 3H); 1,24 (t, 3H); 1,6 (m, 4H); 2,04 (m, 2H); 2,36 (t, 2H); 2,6 (s, 3H); 2,61 (m, 2H); 4,13 (q, 2H); 4,2 (s, 2H); 4,6 (t, 2H); 5,08 (s, 2H); 6,9 (d, 2H); 7,0 (d, 1H); 7,25 (d, 2H); 7,6 (d, 1H); 12,66 (s, 1H).

Análise Calculada para C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>:

Teórica: C, 65,57; H, 6,93; N, 11,33

Observada: C, 65,64; H, 6,92; N, 11,54.



O 1H-tetrazol-1-isômero tinha as propriedades seguintes: n.m.r. (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$  :

1,0 (t, 3H); 1,24 (t, 3H); 1,6 (m, 4H); 1,8 (m, 2H); 2,25 (t, 2H); 2,64 (s, 3H); 2,7 (m, 2H); 4,12 (m, 4H); 4,24 (s, 2H); 5,08 (s, 2H); 6,91 (d, 2H); 7,0 (d, 1H); 7,14 (d, 2H); 7,62 (d, 2H); 12,66 (s, 1H).

Análise Calculada para  $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_5$ :

Teórica : C, 65,57; H, 6,93; N, 11,33;  
Observada : C, 65,77; H, 7,03; N, 11,31.

## EXEMPLO 2

Etil 5-[4-((4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenil)metoxi)fenil)metil]-2H-tetrazol-2-(4-butirato) e o correspondente 1H-tetrazol-1-isômero.

Num processo análogo ao do Exemplo 1, combinaram-se os reagentes e quantidades seguintes.

Sal de sódio de 1-[2-hidroxi-3-propil-4-((4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)fenoxi)metil)fenil]etanona (15,0 g; 0,38 mol);

Etil 4-bromobutirato (21,4 g; 0,11 mol); e

DMF (150 ml).

O isolamento do produto em bruto e cromatografia foram efectuados pela maneira usual originando 11,2 g do 2H-tetrazol-2-isómero: n.m.r. (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ :

1,0 (t, 3H); 1,25 (t, 3H); 1,6 (m, 2H); 2,35 (m, 4H);  
2,63 (s, 3H); 2,7 (m, 2H); 4,13 (q, 2H); 4,18 (s, 2H);  
4,64 (t, 2H); 5,06 (s, 2H); 6,9 (d, 2H); 7,0 (d, 1H);  
7,15 (d, 2H); 7,6 (d, 1H); 12,66 (s, 1H).

Análise Calculada para  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_5$ :

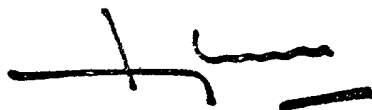
Teórica: C, 64,98; H, 6,71; N, 11,66;  
Observada: C, 65,13; H, 6,63; N, 11,50.

A cromatografia também originou 4,8 g do 1H-tetrazol-1-isómero: n.m.r. (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ :

(t, 3H); 1,26 (t, 3H); 1,6 (m, 2H); 2,06 (m, 2H); 2,32  
(t, 2H); 2,62 (s, 3H); 2,64 (m, 2H); 4,14 (q, 2H); 4,26  
(m, 4H); 5,08 (s, 2H); 6,92 (d, 2H); 7,0 (d, 1H); 7,16  
(d, 2H); 7,6 (d, 1H); 12,66 (s, 1H).

Análise Calculada para  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_5$

Teórica: C, 64,98; H, 6,71; N, 11,66  
Observada: C, 64,91; H, 6,74; N, 11,61.



EXEMPLO 3

Etil-5-[(4-((4-Acetil-3-hidroxi-2-propilfenil)metoxi)fenil)metil]-2H-tetrazol-2-(2-acetato) e o correspondente 1H-tetrazol-1-isômero.

Num processo análogo ao do Exemplo 2, combinaram-se os reagentes e quantidades seguintes:

Sal de sódio de 1-[2-hidroxi-3-propil-4-((4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)fenoxi)metil)fenil]etanolona (15,0 g; 0,38 mol);

Etil 2-Bromoacetato (19,4 g; 0,11 mol); e

DMF (150 ml).

O processamento e cromatografia normal originaram 8,2 g de 2H-tetrazol-2-isômero: n.m.r. (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ :

1,0 (t, 3H); 1,31 (t, 3H); 1,6 (m, 2H); 2,6 (s, 3H); 2,64 (m, 2H); 4,24 (s, 2H); 4,26 (q, 2H); 5,05 (s, 2H); 5,35 (s, 2H); 6,88 (d, 2H); 7,0 (d, 1H); 7,23 (d, 2H); 7,58 (d, 1H); 12,66 (s, 1H).

Análise Calculada para  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_5$ :

Teórica : C, 63,70; H, 6,24; N, 12,38;

Observada : C, 61,91; H, 6,23; N, 11,97.

A cromatografia também originou 8,2 g do isômero 1H-tetrazol: m.p: 105°C; n.m.r. (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ :

0,9 (t, 3H); 1,12 (t, 3H); 1,5 (m, 2H); 2,63 (s, 5H); 4,05 (q, 2H); 4,26 (s, 2H); 5,12 (s, 2H); 5,5 (s, 2H); 6,95 (d, 2H); 7,04 (d, 1H); 7,2 (d, 2H); 7,8 (d, 1H); 12,7 (s, 1H).

Análise Calculada para  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_5$ :

Teórica: C, 63,70; H, 6,24; N, 12,38;  
Observada: C, 63,50; H, 5,96; N, 12,39:

#### EXEMPLO 4

5-[4-((4-Acetil-3-hidroxi-2-propilfenil)metoxi)fenil)metil]-2H-tetrazol-2-acetonitrilo e o correspondente 1H-tetrazol-1-analog

Juntamos o sal de sódio de 1-[2-hidroxi-3-propil-4-((4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)fenoxi)metil)]-etanona (17,3 g; 0,045 mmol) a THF (200 ml). Após agitação durante 5 minutos, a mistura gelou. Juntamos hidróxido de sódio 0,5N (1-2 ml) e o gel dissolveu-se. Juntamos 2-bromoacetonitrilo (6,6 g; 0,5 mol; 3,5 ml) e a solução reagente foi aquecida à temperatura de refluxo e agitamos durante 3 horas. O precipitado resultante foi recolhido por filtração e o fil-

trado foi reduzido in vacuo. O residuo foi dissolvido em acetato de etil. A soluçãõ de acetato de etil foi lavada com água e água salgada, seca sobre sulfato de sódio, filtrada, e o filtrado foi levado à secura e in vacuo. O residuo resultante foi cromatografado por HPLC numa coluna de silica gel, eluida primeiro com tolueno, e a seguir uma mistura 9:1 tolueno:acetato de etil após o composto anterior ter sido eluido. O rendimento do composto 2H-tetrazol-2-isômero foi 6,9 g: m.p. 101-103°C; n.m.r. (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ :

1,0 (t, 3H); 1,6 (q, 2H); 2,6 (s, 3H);  
2,7 (t, 2H); 4,2 (s, 2H); 5,1 (s, 2H); 5,5 (s, 2H); 6,9  
(d, 2H); 7,0 (d, 1H); 7,25 (d, 2H); 7,6 (d, 1H); 12,7  
(s, 1H).

Análise Calculada para C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>:

Teórica : C, 65,17; H, 5,72; N, 17,27;  
Observada : C, 65,61; H, 5,56; N, 17,16.

O rendimento do 1H-tetrazol-1-  
-isômero foi 8,6 g; m.p. 89-92°C; n.m.r. (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ :

1,0 (t,  
3H); 1,6 (q, 2H); 2,65 (s, 3H); 2,7 (t, 2H); 4,4 (s,  
2H); 5,0 (s, 2H); 5,1 (s, 2H); 7,0 (d+d, 3H); 7,2 (d,  
2H); 7,6 (d, 2H); 12,7 (s, 1H).

Análise Calculada para C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>:

Teórica: C, 65,17; H, 5,72; N, 17,27;  
Observada: C, 65,34; H, 5,83; N, 17,02::

EXEMPLO 5

5-[(-(4-Acetil-3-hidroxi-2-propilfenil)metoxi)fenil)metil]-2-(3-bromopropil)-2H-tetrazol e o correspondente 1-isômero.

O sal de sódio de 1-[2-hidroxi-3-propil-4-((4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)fenoxi)metil)fenil]-etanona (15 g; 0,039 mol) foi adicionado a THF (150 ml) e a quantidade mínima da solução de hidróxido de sódio 1N foi adicionada à solução efectiva. Juntamos 1,3-dibromopropano (12,12 g; 0,06 mol) e a solução reagente foi agitada à temperatura ambiente durante 24 horas. A mistura reagente foi concentrada in vacuo. Juntamos água ao concentrado e a mistura resultante foi extraída com acetato de etilo (3x). Juntamos camadas orgânicas, lavamos com água, secamos sobre sulfato de sódio, filtramos, e concentramos. O resíduo resultante foi cromatografado por HPLC numa coluna de sílica gel eluída com uma mistura de 9:1 tolueno:acetato de etilo para obtermos 3,0 g de um óleo amarelo claro do 2H-tetrazol-2-isômero do produto anterior

Analise Calculada para  $C_{23}H_{25}N_4O_3Br$ :

Teórica : C, 56,68; H, 5,58; N, 11,50;

n.m.r. (300 MHz,  $CDCl_3$ ) $\delta$ :

1,0 (t, 3H); 1,6 (q, 2H); 2,5 (q, 2H); 2,6 (s, 3H); 2,65 (t, 2H); 3,4 (t, 2H); 4,2 (s, 2H); 4,75 (t, 2H); 5,15 (s, 2H); 6,9 (d, 2H); 7,0 (d, 1H); 7,3 (d, 2H); 7,6 (d, 1H); 12,7 (s, 1H).

A cromatografia também originou 2,0 g do 1H-tetrazole-1-isômero: n.m.r. (300 MHz,  $CDCl_3$ ) $\delta$ :



1,0  
(t, 3H); 1,6 (q, 2H); 2,3 (q, 3H); 2,6 (s, 3H); 2,6  
(t, 2H); 3,3 (t, 3H); 4,3 (s, 2H, t, 2H); 5,1 (s, 2H);  
6,9 (d, 2H); 7,0 (d, 1H); 7,15 (d, 2H); 7,6 (d, 1H);  
12,7 (s, 1H).

Análise Calculada para  $C_{23}H_{25}N_4O_3Br$ :

Teórica: C, 56,68; H, 5,58; N, 11,50;

Observada: C, 58,60; H, 5,91; N, 11,93.

#### EXEMPLO 6

5-[54-((4-Acetil-3-hidroxi-2-propilfenil)metoxi)fenil)metil]-2H-tetrazol-2-(4-butironitrilo) e o correspondente 1-isômero.

Num processo análogo ao do Exemplo 4, o sal de sódio de 1-[2-hidroxi-3-propil-4-((4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)fenoxi)metil)fenil]etanona (17,3 g; 0,045 mol) foi dissolvido em THF (200 ml) e a seguir juntamos hidróxido de sódio 0,5N (1 ml). Juntamos 4-bromobutironitrilo (7,4 g; 0,05 mol) e a mistura reagente foi agitada à temperatura de refluxo durante a noite. A mistura reagente foi filtrada, e o filtrado foi concentrado in vacuo. O resíduo foi dissolvido em acetato de etilo e a solução foi lavada com água e a seguir seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada in vacuo. O resíduo foi cromatografado por HPLC numa coluna de sílica gel eluída com um gradiente de tolueno para 8:2 to-

lueno:acetato de etil para obtermos 9,9 g do 2H-tetrazol-2-  
-isômero:

m.p. 82-84°C; n.m.r. (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,0 (t, 3H);  
1,6 (q, 2H); 2,4 (m, 2H); 2,5 (m, 2H); 2,6 (s, 3H); 2,7  
(t, 2H); 4,2 (s, 2H); 4,7 (t, 2H); 5,1 (s, 2H); 6,9 (d,  
2H); 7,0 (d, 1H); 7,3 (d, 2H); 7,6 (d, 1H); 12,7 (s, 1H).

Análise Calculada para C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>:

Teórica: C, 66,50; H, 6,28; N, 16,16;

Observada: C, 66,76; H, 6,41; N; 16,29.

A cromatografia também originou  
6,2 g do 1H-tetrazole-1-isômero como um óleo: n.m.r. (300 MHz,

CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,0 (t, 3H); 1,6 (q, 2H); 2,1 (m, 2H); 2,4 (t,  
2H); 2,65 (s, 3H); 2,7 (q, 2H); 4,25 (t, 2H); 4,3 (s,  
2H); 5,1 (s, 2H); 6,9 (d, 2H); 7,0 (d, 1H); 7,1 (d, 2H);  
7,6 (d, 1H); 12,7 (s, 1H).

Análise Calculada para C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>:

Teórica : C, 66,50; H, 6,28; N, 16,16;

Observada : C, 67,12; H, 6,28; N, 15,75.

#### EXEMPLO 7

5-[4-((4-Acetil-3-hidroxi-2-pro-  
pilfenil)metoxi)fenil]-2H-tetrazol-2-(4-butironitrilo):



Juntamos 1-[2-hidroxi-3-propil-4-[4-(1H-tetrazol-5-il)fenoxi]metil]fenil]etanona (10 g; 0,026 mol) a acetona (100 ml) e juntamos um excesso de carbonato de potássio (sólido). A mistura reagente foi agitada durante 30 minutos seguida pela adição de 4-bromobutironitrilo (4,4 g; 0,03 mol). A mistura reagente resultante foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. Juntamos água e a mistura foi extraída com acetato de etilo. O extracto de acetato de etil foi lavado com água, seco sobre sulfato de sódio, filtrado e concentrado in vacuo. O resíduo foi cromatografado em HPLC usando uma coluna de sílica gel eluída com uma mistura de 9:1 tolueno:acetato de etil. Este processo originou o produto em epigrafe:

m. p. 108-110°C: n.m.r. (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,0 (t, 3H); 1,6 (m, 2H); 2,4-2,6 (m, 4H); 2,6 (s, 3H); 2,7 (t, 2H); 4,8 (t, 2H); 5,2 (s, 2H); 7,0 (m, 3H); 7,6 (d, 1H); 8,1 (d, 2H); 12,7 (s, 1H).

Análise Calculada para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>:

Teórica : C, 65,86; H, 6,01; N, 16,70;  
Observada : C, 66,16; H, 6,27; N, 16,05.

#### EXEMPLO 8

5-[4-((4-Acetil-3-hidroxi-2-propilfenil)metoxi)fenil]metil]-2H-tetrazol-2-(5-valeronitrilo) e o correspondente 1H-tetrazol-1-isómero.

Num processo análogo ao do Exemplo 6, combinamos os reagentes e quantidades seguintes:

Sal de sódio de 1-[2-hidroxi-3-propil-4-((4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)fenoxi)metil)fenil]etanona (17,3 g; 0,045 mol);

THF (200 ml);

Solução de hidróxido de sódio 0,5N (1 ml); e

5-bromovaleronitrilo (8,1 g; 0,05 mol);

Depois do processamento usual, o residuo foi cromatografado por HPLC numa coluna de silica gel eluida com um gradiente de tolueno limpo numa mistura de 7:3 tolueno:acetato de etilo para obtermos o 2H-tetrazol-2-isómero como um óleo (9,5 g):

n.m.r. (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,0 (t, 3H); 1,6-1,8 (m, 6H); 2,2 (q, 2H); 2,4 (t, 2H); 2,6 (s, 3H); 2,7 (t, 2H); 4,2 (s, 2H); 4,6 (t, 2H); 5,1 (s, 2H); 6,9 (d, 2H); 7,0 (d, 1H); 7,2 (d, 2H); 7,4 (d, 1H); 12,7 (s, 1H).

Análise Calculada para  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3$ :

Teórica : C, 67,09; H, 6,53; N, 15,65;

Observada : C, 67,32; H, 6,48; N, 15,68.

O 1H-tetrazol-1-isómero foi obtido como um óleo (6,7): n.m.r. (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,0 (t, 3H); 1,5-1,7 (m, 6H); 1,9 (q, 2H); 2,3 (t, 2H); 2,65 (s, 3H); 2,7 (t, 2H); 4,1 (t, 2H); 4,3 (s, 2H); 5,1 (s, 2H); 6,9 (d, 2H); 7,0 (d, 1H); 7,1 (d, 2H); 7,6 (d, 1H); 12,7 (s, 1H).



Análise Calculada para  $C_{25}H_{29}N_5O_3$ :

Teórica : C, 67,09; H, 6,53; N, 15,65;  
Observada : C, 67,28; H, 6,79; N, 15,48.

#### EXEMPLO 9

5-[4-((4-Acetil-3-hidroxi-2-propilfenil)-metoxi)fenil)metil]-2-(5-bromopentanil)-2H-tetrazol.

Num processo análogo ao Exemplo 5, combinaram-se os reagentes e quantidades seguintes:

Sal de sódio de 1-[2-hidroxi-3-propil-4-((4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)fenoxi)metil)fenil]etanova (10 g; 0,026 mol);

1,5-dibromopentano (6,9 g; 0,03 mol);

Carbonato de potássio (5 g); e

MEK (150 ml).

A mistura anterior foi agitada à temperatura ambiente durante 48 horas. O processamento e cromatografia foram como com o Exemplo 5 para obtermos 4,2 g, 31,3% de rendimento de 2H-tetrazol-2-isômero do produto em epigrafe como um óleo amarelo claro: n.m.r. (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,0 (t, 3H); 1,5 (m, 2H); 1,6 (m, 2H); 1,9 (m, 2H), 2,0 (m, 2H); 2,6 (s, 2H); 5,1 (s, 2H); 6,9 (d, 2H); 7,0 (d, 1H); 7,3 (d, 2H); 7,6 (d, 1H); 12,7 (s, 1H).

Análise Calculada para  $C_{25}H_{31}N_4O_3Br$ :

Teórica : C, 58,25; H, 6,06; N, 10,87;

Observada : C, 58,13; H, 6,13; N, 10,64.

EXEMPLO 10

5-[(4-((4-Acetil-3-hidroxi-2-propilfenil)metoxi)fenil)metil]-2H-tetrazol-2-(6-hexanonitrilo).

5-[(4-((4-Acetil-3-hidroxi-2-propilfenil)metoxi)fenil)metil]-2-(5-bromopentanil)-2H-tetrazol (3,9 g; 0,0075 mol) foi dissolvido em DMSO (30 ml). Juntamos cianeto de potássio (0,975 g; 0,015 mol) e a reacção foi empapada à temperatura ambiente durante 6 horas. Juntamos água (250 ml) e a papa e a mistura extraídas com acetato de etil. O conjunto das camadas de acetato de etil foi lavado com água e água salgada, seco sobre sulfato de sódio, filtrado, e concentrado in vacuo. O residuo foi cromatografado por HPLC numa coluna de sílica gel eluida com uma mistura 9:1 tolueno:acetato de etil para obtermos 2,7 g, 77,1% de rendimento do produto (2H-tetrazol-2-isómero) em epigrafe:

n.m.r. (300 MHz,

CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,0 (t, 3H); 1,5 (m, 2H); 1,6 (m, 2H); 1,7 (m, 2H); 2,05 (q, 2H); 2,3 (t, 2H); 2,6 (s, 3H); 2,7 (t, 2H); 4,2 (s, 2H); 4,6 (t, 2H); 5,1 (s, 2H); 6,9 (d, 2H); 7,0 (d, 1H); 7,3 (d, 2H); 7,6 (d, 1H); 12,7 (s, 1H).

Análise Calculada para  $C_{28}H_{37}N_5O_3$ :

Teórica : C, 67,66; H, 6,77; N, 15,15;  
Observada : C, 67,80; H, 6,80; N, 14,99.

EXEMPLO 11

5-[(4-Acetil-3-hidroxi-2-propil-fenil)metoxi)fenil)metil]-2H-tetrazol-2-(7-heptanonitrilo).

Num processo análogo ao Exemplo 7, usamos os reagentes e quantidades seguintes:

Sal de sódio 1-[(2-Hidroxi-3-propil-4-((4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)fenoxi)metil)fenil)etanona (10 g; 0,026 mol);

MEK (100 ml);

carbonato de potássio: (5 g); e

7-bromoheptanonitrilo (5,7 g; 0,03 mol).

A mistura reagente foi agitada à temperatura ambiente durante 48 horas. A mistura reagente foi processada da maneira usual. O resíduo foi cromatografado por HPLC numa coluna de sílica gel, eluída com uma mistura de 8:2 tolueno:acetato de etil para obtermos 2,7 g do 2H-tetrazol-2-isômero como um óleo amarelo claro: n.m.r. (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,0 (t, 3H); 1,4 (m, 2H); 1,5 (m, 2H); 1,8 (m, 4H); 2,0 (q, 2H); 2,3 (t, 2H); 2,6 (s, 3H); 2,7 (t, 2H); 4,2 (s, 2H);



4,6 (t, 2H); 5,1 (s, 2H); 6,9 (d, 2H); 7,0 (d, 1H); 7,3 (d, 2H); 7,6 (d, 1H); 12,7 (s, 1H).

Análise Calculada para  $C_{27}H_{33}N_5O_3$ :

Teórica : C, 68,19; H, 6,99; N, 14,73;

Observada : C, 68,34; H, 7,20; N, 14,49.

#### EXEMPLO 12

5-[4-((4-Acetil-3-hidroxi-2-etil  
fenil)metoxi)fenil)metil]-2-(6-bromohexil)-2H-tetrazol.

Os reagentes e quantidades seguin  
tes foram combinados em acetona (50 ml):

1-[2-Hidroxi-3-etil-4-((4-(1H-tetrazol-5-ilme-  
til)fenoxi)metil)fenil]etanona (8,5 g; 0,0241  
mol);

1,6-dibromohexano (7,32 g; 0,03 mol); e

Carbonato de potássio (5,3 g; 0,004 mol);

A mistura anterior foi agitada durante 24 horas à temperatura ambiente. A mistura foi deitada em água e extraída com acetato de etilo. A camada de acetato de etilo foi lavada com solução de hidróxido de sódio diluído, seca sobre sulfato de magnésio, e concentrada in vacuo. O resíduo foi cromatografado por HPLC numa coluna de sílica gel eluída primeiro com tolueno e a seguir com uma mistura de 5% de acetato de etil em tolueno. A partir da cromato-

grafia recolhemos as fracções contendo 4 g do 2H-tetrazol-2-  
-isómero do produto em epigrafe como um óleo:

n.m.r. (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,18 (t, 3H); 1,32 (m, 2H);  
1,48 (m, 2H); 1,83 (m, 2H); 2,0 (m, 2H); 2,62 (s, 3H);  
2,72 (q, 2H); 3,38 (t, 2H); 4,2 (s, 2H); 4,56 (t, 2H);  
5,06 (s, 2H); 6,91 (d, 2H); 7,0 (d, 1H); 7,24 (d, 2H);  
7,6 (d, 1H); 12,66 (s, 1H).

Análise Calculada para C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Br:

Teórica : C, 58,75; H, 6,00; N, 10,82;  
Observada : C, 58,42; H, 6,19; N, 10,72.

#### EXEMPLO 12A

5-[(4-((4-Acetil-3-hidroxi-2-propilfenil)metoxi)fenil)metil-2-(6-bromohexil)-2H-tetrazol.

Num processo análogo ao do Exemplo 12 anterior, combinamos os reagentes e quantidades seguintes:

Sal de sódio de 1-[2-hidroxi-3-propil-4-((4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)fenoxi)metil)fenil]etanona  
(7,28 g; 0,02 mol);

1,6-dibromohexano (4,88 g; 0,02 mol)

Acetonitrilo (100 ml); e

HMPA (50 ml).

A mistura anterior foi agitada à temperatura ambiente durante 48 horas e a seguir o produto em bruto foi isolado e cromatografado como no Exemplo 12. Este processo originou 3,7 g do 2H-tetrazol-2-isômero:

n.m.r. (300  
MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

1,0 (t, 3H); 1,34 (m, 2H); 1,48 (m, 2H);  
1,6 (m, 2H); 1,83 (m, 2H); 2,0 (m, 2H); 2,6 (s, 3H),  
2,66 (m, 2H); 3,36 (t, 2H); 4,2 (s, 2H); 4,56 (t, 2H);  
5,08 (s, 2H); 6,9 (d, 2H); 7,0 (d, 1H); 7,21 (d, 2H);  
7,6 (d, 1H); 12,66 (s, 1H).

Análise calculada para C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Br:

Teórica : C, 58,98; H, 6,28; N, 10,58;  
Observada : C, 59,95; H, 6,47; N, 10,41.

### EXEMPLO 13

5-[4-((4-Acetil-3-hidroxi-2-etil  
fenil)-metoxi)fenil)metil]-2H-tetrazol-2-(6-heptanonitrilo).

5-[4-((4-Acetil-e-hidroxi-2-etil-  
fenil)metoxi)fenil)metil]-2-(6-bromohexil)-2H-tetrazol (3,7  
0,0072 mol) e cianeto de sódio (7,2 g) foram dissolvidos em  
DMSO (25 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente

durante 1 hora e a seguir diluída com água e extraída com acetato de etilo. O conjunto dos extractos de acetato de etil foi lavado três vezes com água e a seguir seco sobre sulfato de sódio. Os extractos secos foram levados à secura in vacuo para obtermos 3,2 g de um resíduo do produto em epígrafe (2H-tetrazol):


n.m.r. (300 MHz,  
CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,18 (t, 3H); 1,36 (m, 2H); 1,5 (m, 2H);  
1,65 (m, 2H); 2,02 (m, 2H); 2,32 (t, 2H); 2,63 (s, 3H);  
2,72 (q, 2H); 4,2 (s, 2H); 4,56 (t, 2H); 5,06 (s, 2H);  
6,90 (d, 2H); 7,0 (d, 1H); 7,26 (d, 2H); 7,6 (d, 1H);  
12,65 (s, 1H).

Análise calculada para: C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>:  
Teórica: C, 66,79; H, 6,95; N, 15,58;  
Observada: C, 65,54; H, 6,23; N, 14,26.

#### EXEMPLO 14

5-[4-((4-Acetil-3-hidroxi-2-propilfenil)metoxi)fenil)metil]-2H-tetrazol-2-(5-(2,2-dimetilpentanonitrilo)) e o correspondente 1H-tetrazol-1-isómero.

Num processo análogo ao do Exemplo 11, combinamos os reagentes e quantidades seguintes:



Sal de sódio de 1-/2-hidroxi-3-propil-4-((4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)fenoxi)metil)fenil/etanona (9,3 g; 0,024 mol);

MEK (100 ml);

carbonato de potássio: (4 g, 0,024 mol);

iodeto de (4-ciano-3,3-dimetil)butil (5,7 g ; 0,024 mol).

A mistura reagente anterior foi agitada à temperatura ambiente durante 24 horas. Após o processamento usual, o resíduo foi cromatografado por HPLC sobre uma coluna de sílica gel eluído numa mistura de 9:1 tolueno: acetato de etilo. A cromatografia originou o 2H-tetrazol-2-isômero do produto anterior em epígrafe como um óleo:

n.m.r. (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

1,0 (t, 3H); 1,15 (s, 6H); 1,6 (m, 2H); 2,1 (t, 2H); 2,3 (s, 2H); 2,6 (s, 3H); 2,7 (t, 2H); 4,2 (s, 2H); 4,6 (t, 2H); 5,1 (s, 2H); 6,9 (d, 2H); 7,0 (d, 1H); 7,3 (d, 2H); 7,6 (d, 1H); 12,7 (s, 1H).

Análise calculada para C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>:

Teórica: C, 68,19; H, 6,99; N, 14,73;

Observada: C, 68,40; H, 7,27; N, 14,51

A cromatografia também originou o isômero 1H-tetrazol do produto anterior em epígrafe como um óleo:

n.m.r. (300 MHz,  
CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,0 (t, 3H); 1,1 (s, 6H); 1,6 (m, 2H); 1,7 (t,  
2H); 2,15 (s, 2H); 2,6 (s, 3H); 2,7 (t, 2H); 4,15 (t,  
2H); 4,25 (s, 2H); 5,1 (s, 2H); 6,9 (d, 2H); 7,0 (d,  
1H); 7,2 (d, 2H); 7,6 (d, 1H); 12,7 (s, 1H).

Análise calculada para C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>:

Teórica: C, 68,19; H, 6,99; N, 14,73;

Observada: C, 70,28; H, 7,29; N, 13,42,

#### EXEMPLO 15

5-[4-((4-Acetil-3-hidroxi-2-propilfenil)-metoxi)fenil)metil]-2-(3-(dimetilamino)propil)-2H-tetrazol.

Num processo análogo ao do Exemplo 17 combinamos os reagentes e quantidades seguintes:

5-[4-((4-Acetil-3-hidroxi-2-propilfenil)metoxi)fenil)metil]-2-(3-bromopropil)-2H-tetrazol  
(3 g; 0,006 mol);

Acetonitrilo (50 ml); e

Dimetilamina (excesso grande)

A mistura foi arrefecida e agita-



da a 0°C durante 5 horas. O produto em bruto foi isolado e cromatografado como no Exemplo 14, com a exceção que o eluente era uma mistura 9,5:0,5 cloreto de metileno:metanol contendo mais 0,5% de dietilamina. O processo originou 2,4 g, 88,9% de rendimento do produto (2H-tetrazol-2-isômero) em epigrafe como um óleo amarelo:

n.m.r. (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,0 (t, 3H); 1,6 (m, 2H); 2,1 (m, 2H); 2,2 (s, 6H); 2,3 (q, 2H); 2,6 (s, 3H); 2,65 (t, 2H); 4,2 (s, 2H); 4,6 (t, 2H); 5,1 (s, 2H); 6,9 (d, 2H); 7,0 (d, 1H); 7,3 (d, 2H); 7,6 (d, 1H); 12,7 (s, 1H).

Análise calculada para: C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>:

Teórica: C, 66,50; H, 7,37; N, 15,51;

Observada: C, 66,71; H, 7,28; N, 15,58.

#### EXEMPLO 16

5-[4-((4-Acetil-3-hidroxi-2-propilfenil)-metoxi)fenil)metil]-1-(3-(dimetilamino)-propil)-1H-tetrazol

Juntamos 5-[4-((4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenil)metoxi)fenil)metil]-1-(3-bromopropil)-1H-tetrazol (2,0 g; 0,004 mol) a acetonitrilo (40 ml). Dimetilamina (grande excesso) foi arrefecida numa garrafa reagente não aberta e a seguir adicionada à solução de acetonitrilo. A mistura foi arrefecida e agitada a 0°C durante 5 horas e a se

guir concentrada in vacuo. Juntamos água ao concentrado e a solução aquosa foi extraída com acetato de etilo. Juntamos as camadas de acetato de etil, lavamos com água, secamos sobre sulfato de sódio, filtramos, e concentramos à secura in vacuo. O resíduo foi cromatografado por HPLC (escala preparatória, coluna de sílica gel, eluída isocráticamente com uma mistura de 9,5:0,5% cloreto de metileno: metanol e junta mos 0,5% de dietilamina) para obtermos 1,4 g, rendimento de 77,8% do produto em epigrafe como um óleo amarelo:

n.m.r. (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,0 (t, 3H); 1,6 (m, 2H); 1,9 (m, 2H); 2,1 (s, 6H; m, 2H); 2,6 (s, 3H); 2,65 (t, 2H); 4,2 (t, 2H); 4,3 (s, 2H); 5,1 (s, 2H); 6,9 (d, 2H); 7,0 (d, 1H); 7,15 (d, 2H); 7,6 (d, 1H); 12,7 (s, 1H).

Análise calculada para:  $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_3$ :  
Teórica: C, 66,50; H, 7,37; N, 15,51;  
Observada: C, 66,74; H, 7,22; N, 15,59.

#### EXEMPLO 17

5-[4-((4-Acetil-3-hidroxi-2-propilfenil)-metoxi)fenil)metil]-2-(3-metiltiopropil)-2H-tetrazol

Dissolvemos 5-[4-((4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenil)metoxi)fenil)metil]-2-(3-bromopropil)-2H-tetrazol (3,1 g; 0,006 mol) em DM50 (20 ml). Juntamos um

grande excesso de sulfureto de metil e sódio e a mistura reagente foi agitada à temperatura ambiente durante três horas. Juntamos água (100 ml) e a mistura reagente foi extraída com acetato de etil, lavamos com água e água salgada, secamos sobre sulfato de magnésio, filtramos e concentramos in vacuo. O resíduo foi cromatografado por HPLC (escala preparatória, coluna de sílica gel, eluido com uma mistura de 9:1 tolueno: acetato de etil) para obtermos 2,1 g, 77,8% de rendimento do produto em epigrafe como um óleo amarelo o qual cristalizou após repouso:

n.m.r. (300 MHz,  
CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,0 (t, 3H); 1,6 (m, 2H); 2,1 (s, 3H); 2,3 (m, 2H); 2,5 (m, 2H); 2,6 (s, 3H); 2,7 (t, 2H); 4,2 (s, 2H); 4,7 (t, 2H); 5,1 (s, 1H); 6,9 (d, 2H); 7,0 (d, 1H); 7,3 (d, 2H); 7,6 (d, 1H); 12,7 (s, 1H).

Análise calculada para C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S:

Teórica: C, 63,41; H, 6,65; N, 12,32;

Observada: C, 63,62; H, 6,70; N, 12,70.

#### EXEMPLO 18

5-[4-((4-Acetil-3-hidroxi-2-propilfenil)metoxi)fenil)metil]-2H-tetrazol-2-( $\alpha$ -(p-tolunitrilo)

Num processo análogo ao do Exemplo 11, combinamos os reagentes e quantidades seguintes:

1-[2-Hidroxi-3-propil-4-((4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)fenoxi)metil)fenil]etanonã (11 g; 0,03 mol);

acetona (100 ml);

carbonato de potássio (6,9 g; 0,05 mol); e

$\alpha$ -bromo-p-tolunitrilo (6,3 g; 0,032 mol).

A mistura anterior foi agitada durante 72 horas a 25°C e o produto em bruto isolado da maneira usual. O resíduo foi cromatografado por HPLC sobre sílica usando uma mistura de 5% de tolueno em acetato de etil para obtermos o 2H-tetrazol-2-isômero (5,0g):

n.m.r. (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :

1,0 (t, 3H); 1,6 (m, 2H); 2,62 (s, 3H); 2,66 (m, 2H);  
4,2 (s, 2H); 5,08 (s, 2H); 5,76 (s, 2H); 6,9 (d, 2H);  
7,0 (d, 1H); 7,23 (d, 4H); 7,43 (d, 2H); 7,6 (d, 1H);  
7,68 (d, 2H); 12,66 (s, 1H).

Análise calculada para C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>:

Teórica: C, 69,84; H, 5,65; N, 14,54;

Observada: C, 70,85; H, 5,94; N, 13,43.

#### EXEMPLO 19

5-[4-((4-Acetil-3-hidroxi-2-propilfenil)-metoxi)fenil]-2-(3-bromopropil)-2H-tetrazol

Combinamos sal de sódio de 1-[2-hidroxi-3-propil-4-((4-(1H-tetrazol-5-il)fenoxi)metil)fenil]etanona (5g; 0,013 mol), 1,3-dibromopropano (3,5 g; 0,18 mol) e MEK (50 ml) com carbonato de potássio (4,15 g; 0,025 mol) juntamos potássio e a mistura reagente foi agitada à tempera-

tura ambiente durante a noite. A solução reagente foi concentrada sob pressão reduzida. O volume do concentrado foi duplicado pela adição de água e a solução resultante foi extraída com acetato de etil (3X). Juntamos as camadas de acetato de etil, lavamos com água, secamos sobre sulfato de sódio, filtramos, e concentramos in vacuo. O resíduo foi cromatografado por HPLC (escala preparatória, coluna de sílica gel, eluído com uma mistura de 9:1 tolueno:acetato de etil) para obtermos 5,0 g, 82% de rendimento do produto em epígrafe:

n.m.r. (300 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,0 (t, 3H); 1,6 (m, 2H); 2,6 (s and t, 5H); 2,7 (t, 2H); 3,5 (t, 2H); 4,8 (t, 2H); 5,15 (s, 2H); 7,1 (d, 2H); d, 1H); 7,6 (d, 1H); 8,1 (d, 2H); 12,7 (s, 1H).

Análise calculada para C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>H<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Br:  
Teórica: C, 55,82; H, 5,32; N, 11,84;  
Observada: C, 55,95; H, 5,28; N, 11,76.

#### EXEMPLO 20

5-[4-((4-Acetil-3-hidroxi-2-propilfenil)metoxi)fenil]-2H-tetrazol-2-(4-butironitrilo)

Juntamos 5-[4-((acetil-3-hidroxi-2-propilfenil)metoxi)fenil]-1H-tetrazol (10 g; 0,026 mol) a acetona. Juntamos carbonato de potássio (excesso) à solução e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minu-

tos. Juntamos 4-bromobutironitrilo (4,44 g; 3 ml; 0,03 mol) e a mistura foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. Juntamos água e a mistura resultante foi extraída com acetato de etil. As camadas de acetato de etil foram tratadas e cromatografadas como no Exemplo 19 para obtermos 4,8g, 43,6% de rendimento do produto em epígrafe:

m.p.: 108-110°C; n.m.r. (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.0 (t, 3H); 1.6 (m, 2H); 2.4-2.6 ((dois conjuntos de múltiplos, 4H); 2.6 (s, 3H); 2.7 (t, 2H); 4.8 (t, 2H); 5.2 (s, 2H); 7.0-7.1 (dois d, 3H); 7.6 (d, 1H); 8.1 (2, 2H); 12.7 (s, 1H).

Análise calculada para: C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>:

Teórica: C, 65,86; H, 6,01; N, 16,07;

Observada: C, 66,16; H, 6,27; N, 16,50.

#### EXEMPLO 21

1-[2-Hidroxi-3-propil-4-[[4-[[1-(1H-tetrazol-5-ilmetil-1H-tetrazol-5-il]metil]fenoxi]metil]fenil]etanona

Dissolvemos 5-[4-((4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenil)metoxi)fenil]metil-1H-tetrazol-1-(acetanitrilo) (8,6 g; 0,021 mol) em DME (100 ml). Juntamos tri-(n-butil)tin azida (21,1 g; 0,063 mol) e a mistura reagente foi agitada e aquecida à temperatura de refluxo durante 3 dias. A mistura reagente foi arrefecida e deitada numa solução 50/50 de tolueno/ácido clorídrico diluído (1 litro). A

mistura acidificada foi agitada durante várias horas, originando um óleo. O solvente foi decantado a partir do óleo. O óleo foi dissolvido em etanol e a seguir o etanol foi removido in vacuo. (O processo do etanol foi repetido uma vez). O resíduo foi dissolvido em acetato de etil (200 ml) e juntamos hexano à solução até se formar nebulosa. Após repouso, formou-se um precipitado a partir da solução nebulosa, o precipitado foi recolhido por filtração para obtermos 7,7 g do produto em epigrafe:

m.p.: 148°-150°C; n.m.r. (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  
δ: 0,9 (t, 3H); 1,5 (q, 2H); 2,6-2,8 (picos m sobrepostos 5H); 4,3 (s, 2H); 5,1 (s, 2H); 6,1 (s, 2H); 6,9 (d, 2H); 7,1 (d, 1H); 7,2 (d, 2H); 7,8 (d, 1H); 12,7 (s, 1H).

Análise calculada para C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub>:  
Teórica: C, 58,92; H, 5,37; N, 24,99;  
Observada: C, 59,20; H, 5,44; N, 24,72.

#### EXEMPLO 22

1-[2-Hidroxi-3-(propil)-4-[[4-  
-[[2-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il]metil]fenoxi]  
metil]fenil]etanona

Dissolvemos 5-[4-((4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenil)metoxi)fenil]metil]-2H-tetrazol-2-(acetonitrilo) (6,9 g; 0,017 mol) em DME (100 ml). Juntamos tri(n-butil)tin azida (17 g; 0,05 mol) e a mistura reagente foi agitada e aquecida à temperatura de refluxo durante 3 dias. A

mistura reagente foi arrefecida e deitada numa mistura 50/50 de ácido clorídrico diluído e tolueno. O óleo resultante foi recolhido e precipitado a partir da mistura de acetato de etil/hexano para obtermos 2,3 g do produto em epígrafe: m.p. 137°-139°C; n.m.r.: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 0,9 (t, 3H); 1,5 (m, 2H); 2,6-2,7 (s e sobrepostas, 5H); 4,2 (s, 2H), 5,2 (s, 2H); 6,4 (s, 2H); 6,9 (d, 2H); 7,1 (d, 1H); 7,2 (d, 2H); 7,8 (d, 1H); 12,7 (s, 1H).

Análise calculada para C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub>:

Teórica: C, 58,92; H, 5,39; N, 24,99;

Observada: C, 59,15; H, 5,41; N, 24,74.

### EXEMPLO 23

1-[2-Hidroxi-3-propil-4-[[4-[[1-[3-(1H-tetrazol-5-il)propil]-1H-tetrazol-5-ilmetil]-fenoxi]fenil]etanona

Dissolvemos 5-[4-((4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenil)metoxi)fenil)metil]-1H-tetrazol-1-(4-butironitrilo) (6,2 g; 0,014 mol) em DME (100 ml). Juntamos tri(n-butil)tin azida (14,5 g; 0,043 mol) e a mistura reagente foi agitada à temperatura de refluxo durante 3 dias e a seguir arrefecida à temperatura ambiente. A mistura reagente foi deitada numa mistura 50/50 de tolueno/ácido clorídrico aquoso diluído e a mistura resultante foi agitada durante 1 hora. O óleo assim obtido foi isolado por decantação dos solventes. O óleo foi dissolvido duas vezes em etanol e lavado à secura. O resíduo foi dissolvido em acetato de etil (150 ml).

Junatmos hexano à solução de acetato de etil até à solução se tornar nebulosa. Após repouso formou-se um óleo. O óleo foi cromatografado por HPLC (escala preparatória, coluna de sílica gel, eluída com um gradiente de cloreto de metileno limpo numa mistura 9:1 de cloreto de metileno:metanol). Juntamos as fracções resultantes contendo o produto e levamos à secura. O resíduo foi dissolvido em acetato de etil. Junta- mos hexano à solução até ao ponto de turvação. Formou-se um óleo após repouso e a solução foi arrefecida num frigorifico durante a noite. Formou-se um sólido quando a solução arrefe- cida foi agitada. O sólido foi recolhido por filtração. O só lido era o produto em epígrafe:

n.m.r. (300 MHz,  
DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,9 (t, 3H); 1,5 (q, 2H); 2,5 (q, 2H); 2,6  
(s and t, 5H); 2,9 (t, 2H); 4,3 (s, 1H); 4,5 (t, 2H);  
5,1 (s, 2H); 6,9 (d, 2H); 7,0 (d, 1H); 7,2 (d, 2H); 7,8  
(d, 1H); 12,7 (s, 1H).

Análise calculada para C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub>:

Teórica: C, 60,49; H, 5,92; N, 23,51;

Observada: C, 60,47; H, 5,81; N, 23,51.

#### EXEMPLO 24

1-[2-Hidroxi-3-propil-4-[[4-[[2-  
[3-(1H-tetrazol-5-il)propil]-2H-tetrazol-5-il]metil]-fenoxi]  
metil]fenil]etanona

Dissolvemos 5-[4-((4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenil)metoxi)fenil)metil]-2H-tetrazol-2-(4-butironitrilo) (7 g; 0,016 mol) em DME (50 ml). Juntamos tri(n-butil)tin azida (16,3 g; 0,048 mol) e a mistura reagente foi agitada e aquecida à temperatura de refluxo durante 3 dias. A mistura reagente foi arrefecida à temperatura ambiente e deitada numa mistura de tolueno/hexano/ácido clorídrico aquoso a 10% (125 ml/125 ml) (25 ml em 225 ml)). O precipitado resultante foi recolhido por filtração e recristalizado a partir de uma mistura de etanol e água para originar 5,6 g; 71,8% de rendimento do produto em epigrafe:

m.p 118-121°C; n.m.r. (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.9 (t, 3H); 1.5 (m, 2H); 2.4 (m, 2H); 2.6-2.7 (s, 3H; t, 2H); 2.9 (t, 2H); 4.1 (s, 2H); 4.7 (t, 2H); 5.1 (s, 2H); 6.9 (d, 2H); 7.1 (d, 1H); 7.2 (d, 2H); 7.8 (d, 1H); 12.7 (s, 1H).

Análise calculada para C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub>:

Teórica: C, 60,49; H, 5,92; N, 23,52;

Observada: C, 60,88; H, 5,85; N, 23,51.

O sal de sódio foi formado por dissolução do tetrazol livre anterior (12,55 g; 0,0263 mol) em metanol. Juntamos solução de hidróxido de sódio 1N (26,3 ml) e a solução foi agitada durante 30 minutos. O solvente foi removido in vacuo. Formou-se uma espuma a qual foi seca sob vácuo a 30-40°C e era 11,8 g, 85,3% de rendimento do sal de sódio do composto em epigrafe: m.p. 85-90°C; n.m.r. (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,9 (t, 3H); 1,4-1,6 (q, 2H); 2,2 (q, 2H); 2,6-2,8 (picos sobrepostos 7H); 4,2 (s, 2H), 4,7 (t, 2H); 5,1 (s, 2H); 6,9 (d, 2H); 7,0 (d, 1H) 7,2 (d, 2H); 7,8 (d, 1H); 12,7 (s, 1H).

Análise calculada para  $C_{24}H_{27}N_8O_3Na$ :  
Teórica: C, 57,82; H, 5,46; N, 22,48;  
Observada: C, 57,24; H, 5,79; N, 21,46.

#### EXEMPLO 25

1-[2-Hidroxi-3-propil-4-[[4-[[1-[4-1H-tetrazol-5-il)butil]-1H-tetrazol-5-il]metil]-fenoxi]metil]fenil]etanona e o seu sal correspondente

Dissolvemos 5-[4-((4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenil)metoxi)fenil]metil]-1H-tetrazol-1-(5-valeronitrilo) (6,7 g; 0,015 mol) em DME (100 ml). Juntamos tri-(n-butil)tin azida (15,2 g; 0,045 mol) e a mistura reagente foi aquecida à temperatura de refluxo e agitada durante 3 dias. A mistura foi arrefecida e deitada numa mistura 1:1 de tolueno: solução aquosa de ácido clorídrico a 10%. A mistura resultante foi agitada durante vários dias até se formar o precipitado. O precipitado foi recolhido por filtração e recristalizado a partir de uma mistura de acetato de etil: hexano para obtermos 3,6 g, 49% do produto em epigrafe: m.p.: 96-98°C; n.m.r. (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,9 (t, 2H); 1,5 (q, 2H); 1,6-1,8 (pico sobreposto, 6H); 2,6-2,7 (picos sobrepostos, 5H); 2,75 (t, 2H); 4,3 (s, 2H); 4,4 (t, 2H); 5,1 (s, 2H); 7,0 (d, 2H); 7,05 (d, 1H); 7,2 (d, 2H); 7,8 (d, 1H); 12,7 (s, 1H).

Análise calculada para  $C_{25}H_{30}N_8O_3$ :  
Teórica: C, 61,21; H, 6,16; N, 22,84;  
Observada: C, 60,98; H, 6,06; N, 22,71.

EXEMPLO 26

1-[2-Hidroxi-3-propil-4-[[4-[[2-  
-[[4-(1H-tetrazol-5-il)butil]tetrazol-5-il]-metil]fenoxi]me-  
til]fenil]etanona

Dissolvemos 5-[[4-((4-acetil-3-  
-hidroxi-2-propilfenil)metoxi)fenil]metil]-2H-tetrazol-2-(5-  
valeronitrilo) (9,5 g; 0,02 mol) em DME (100 ml). Juntamos  
tri(n-butil)tin azida (21,6 g; 0,06 mol) e a mistura reagen-  
te foi aquecida à temperatura de refluxo e agitada durante 3  
dias. A mistura reagente foi arrefecida e deitada numa mistu-  
ra 1:1 mistura de tolueno: ácido clorídrico aquoso a 10%.  
Após agitação durante 2 horas, separou-se a fase orgânica,  
secou-se sobre sulfato de sódio e levou-se à secura in vacuo.  
O residuo resultante foi cromatografado por HPLC (escala pre  
paratória, coluna de sílica gel, eluída com um gradiente de  
cloreto de metileno limpo numa mistura de 9:1 cloreto de me-  
tileno:metanol). Juntamos as fracções contendo o produto e  
concentramos e a seguir dissolvemos em acetato de etil. Jun-  
tamos hexano à solução de acetato de etil até à solução se  
tornar nebulosa. Formou-se um óleo a partir da solução nebu-  
losa. A mistura foi colocada durante a noite num frigorífico  
originando um precipitado (6,3 g; 64,3%) do produto em epi-  
grafe: m.p.: 119-123°C; n.m.r. (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ: 0,9  
(t, 3H); 1,55 (q, 2H); 1,6 (q, 2H); 1,95 (q, 2H); 2,8 (picos  
sobrepostos, 5H); 2,9 (t, 2H); 4,15 (s, 2H); 4,7 (t, 2H);  
5,1 (s, 2H); 6,9 (d, 2H); 7,1 (d, 1H); 7,2 (d, 2H); 7,8  
(d, 1H); 12,7 (s, 1H).

Análise calculada para C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub>:

Teórica: C, 61,21; H, 6,16; N, 22,84;

Observada: C, 61,03; H, 6,31; N, 22,62.

EXEMPLO 27

1-[2-Hidroxi-3-propil-4-[[4-[[2-[6-(1H-tetrazol-5-il)hexil]-2H-tetrazol-5-il]metil]fenoxi]metil]fenil]etanona

Dissolvemos 5-[4-((4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenil)metoxi)fenil]metil]-2H-tetrazol-2-(7-heptanonitrilo) (2,4 g; 0,005 mol) em glyme. Juntamos tri(n-butyl)tin azida (5,12 g; 0,015 mol) e a misturar reagente foi aquecida à temperatura de refluxo e agitada durante 3 dias. A mistura reagente foi arrefecida à temperatura ambiente e deitada numa mistura 1:1 de tolueno-hexano: ácido clorídrico aquoso a 10%. A mistura acidica foi agitada durante 2 horas originando-se um precipitado. O precipitado foi filtrado e recristalizado a partir de uma mistura de etanol e água para obtermos 1,0 g do produto em epigrafe: m.p.: 110°-113°C; n.m.r. (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,9 (t, 3H); 1,2-1,4 (m, 2H; m, 2H); 1,5 (m, 2H); 1,7 (m, 2H); 1,9 (m, 2H); 2,6-2,7 (s, 3H, t, 2H); 2,8 (t, 2H); 4,1 (s, 2H); 4,6 (t, 2H); 5,1 (s, 1H); 6,9 sobrepostos (d, 2H); 7,1 (d, 2H); 7,2 (d, 2H); 7,8 (d, 2H); 12,7 (s, 1H);

Análise calculada para C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub>:

Teórica: C, 62,53; H, 6,61; N, 21,61;

Observada: C, 62,73; H, 6,83; N, 21,63.

EXEMPLO 28

1-[4-[[4-[[2-[3,3-Dimetil-4-(1H-tetrazol-5-il)butil]-2H-tetrazol-5-il]metil]fenoxi]metil]-2-hidroxi-3-propilfenil]etanona

Dissolvemos 5-[[4-((4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenil)metoxi)fenil]metil]-2H-tetrazol-2-(5-(2,2-dimetilpentanonitrilo)) (4,2 g; 0,008 mol) em diglyme (35 ml). Juntamos tri(n-butyl)tin azida (8,6 g; 0,025 mol) e a mistura reagente foi aquecida à temperatura de refluxo e agitada durante 3 dias. A mistura foi arrefecida à temperatura ambiente e deitada numa mistura 1:1 de tolueno/hexano: ácido clorídrico aquoso a 10% (250 ml). Originou-se um óleo a partir da mistura acidica. O óleo foi isolado por decantação do solvente. O óleo foi dissolvido em etanol e a seguir a solução de etanol foi evaporada à secura. O resíduo foi cromatografado por HPLC (escala preparatória, coluna de sílica gel, eluída com um gradiente de cloreto de metileno limpo numa mistura 9:1 cloreto de metileno: metanol) para obtermos 1,5 g, 38,9% de rendimento do produto em epigrafe como um óleo:

n.m.r. (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,0 (t, 3H); 1,1 (s, 6H); 1,6 (q, 2H); 2,0 (t, 2H); 2,6 (s, 3H); 2,7 (t, 2H); 2,9 (s, 2H); 4,2 (s, 2H); 4,7 (t, 2H); 5,1 (s, 2H); 6,9 (d, 2H); 7,0 (d, 1H); 7,2 (d, 2H); 7,6 (d, 1H); 12,7 (s, 1H).

Análise calculada para C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub>:

Teórica: C, 62,53; H, 6,61; N, 21,61;

Observada: C, 62,38; H, 6,40; N, 21,40.

EXEMPLO 29

Sal de sódio de 1-[2-hidroxi-3-propil-4-[[4-[[2-[5-(1H-tetrazol-5-il)pentil]-2H-tetrazol-5-il]metil]fenoxi]metil]fenil]etanona

Dissolvemos 5-[4-((4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenil)metoxi)fenil]metil]-2H-tetrazol-2-(6-hexanonitrilo) (2,5 g; 0,005 mol) em DME. Juntamos tri(n-butyl)tin azida (5,5 g; 0,016 mol) e a mistura foi agitada e aquecida à temperatura de refluxo durante 3 dias. A mistura reagente foi arrefecida à temperatura ambiente e deitada numa mistura de 1:1 tolueno/hexano: solução aquosa de ácido clorídrico a 10% (200 ml). A mistura acidica originou um óleo. O solvente foi retirado da mistura e o óleo assim isolado foi dissolvido em etanol: A solução de etanol foi levada à secura e o residuo resultante foi cromatografado por HPLC (escala preparatória, coluna de sílica gel, eluida com um gradiente de cloreto de metileno limpo numa mistura 9:1 cloreto de metileno/metanol). A cromatografia originou, com 51,6% de rendimento, 1,3 g de um óleo do produto em epigrafe sem ácido.

O sal de sódio do produto em epigrafe anterior foi formado dissolvente primeiro o óleo anterior composto do ácido livre em etanol. Juntamos solução de hidróxido de sódio 1N (2,6 ml), e a seguir o solvente foi removido in vacuo. Formou-se uma espuma a qual foi seca sob vácuo a 30-40°C para originar 1,4 g do sal de sódio do produto em epigrafe:



m.p. 70°-80°C; n.m.r. (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,9 (t, 3H); 1,3 (m, 2H); 1,5-1,7 (m, 4H); 1,9 (m, 2H); 2,6 (t, 2H); 2,7 (s, 3H; t, 2H); 4,1 (s, 2H); 4,6 (t, 2H); 5,1 (s, 2H); 6,9 (d, 2H); 7,0 (d, 1H); 7,2 (d, 2H); 7,8 (d, 2H); 12,7 (s, 1H).

Análise calculada para C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub>Na:

Teórica: C, 59,30; H, 5,93; N, 21,28;

Observada: C, 59,76; H, 5,93; N, 20,68.

### EXEMPLO 30

Acido 5-[[4-[(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenil)metoxi]fenil]metil]-1H-tetrazol-1-acético.

Juntamos etil 5-[[4-((4-acetil-3-hidroxi-2-(n-propil)fenil)metoxi)fenil]metil]-1H-tetrazol-1-(2-acetato) (7,7 g; 0,017 mol) e solução de hidróxido de sódio 5N (10 ml), agitamos e aquecemos à temperatura de refluxo. Juntamos metanol (50 ml) à solução após a mistura começar a refluxar. Após 1 hora à temperatura de refluxo, a solução foi deitada em água a solução resultante foi tornada acidica pela adição de ácido clorídrico aquoso. A solução acidica foi deixada em repouso durante a noite e a seguir tornada básica com solução de hidróxido de sódio 5N. A camada aquosa foi separada e tornada acidica de novo, pela adição de ácido clorídrico aquoso 5N. A camada aquosa acidificada foi extraída com uma mistura 2:1 de éter: álcool isopropílico. A fase orgânica foi separada e a seguir levada à secura. O resíduo

resultante foi dissolvido numa quantidade minima de DMF quente. Juntamos água à solução de DMF para induzir a cristalização e a mistura foi deixada em repouso durante a noite. O precipitado foi recolhido por filtração e lavado com etanol. O precipitado recolhido foi a seguir seco num forno de vácuo a 40°C. Este processo originou 2,8 g do produto em epigrafe:

m.p.: 205-210°C. n.m.r. (270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,95 (t, 3H); 1,5 (m, 2H); 2,63 (m, 5H); 4,24 (s, 2H); 5,12 (s, 2H); 5,38 (s, 2H); 6,94 (d, 2), 7,04 (d, 1H); 7,2 (d, 2H); 7,8 (d, 1H); 12,7 (s, 1H).

Análise calculada para C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>:

Teórica: C, 62,25; H, 5,70; N, 13,20:

Observada: C, 62,22; H, 5,94; N, 12,98.

#### EXEMPLO 31

Acido 5-[[4-[(4-Acetil-3-hidroxi-2-propilfenil)metoxi]fenil]metil]-2H-tetrazol-2-acético

Combinamos etil 5-[[4-((4-acetil-3-hidroxi-2-propil-fenil)metoxi)fenil]metil]-2H-tetrazol-2-(2-acetato) (7,5 g; 0,017 mol) etanol absoluto (100 ml), e solução de hidróxido de sódio aquoso (5N; 10 ml), agitamos e aquecemos à temperatura de refluxo. Após 1 hora a solução reagente foi deitada em água e a solução resultante foi tornada acidica pela adição de ácido clorídrico 5N. Após repouso durante a noite, a solução acidica foi extraída com acetato de

etil e a camada orgânica foi seca sobre uma mistura de sulfato de magnésio. A camada orgânica foi a seguir evaporada in vacuo até um óleo que após repouso originou alguns cristais. A mistura foi cromatografada por HPLC (escala preparatória, coluna de sílica gel, eluída com um sistema solvente 2:8 de metanol:cloroeto de metileno) para originar dois produtos em fracções 3-6. Juntamos estas fracções, e o solvente foi removido. O resíduo foi aquecido em 20 ml de EtOH e 2,5 ml de NaOH 5N durante 3 horas. Após arrefecimento, a mistura reagente foi diluída com ácido clorídrico 1N (até um volume total de 50 ml). O precipitado resultante foi recolhido por filtração. O precipitado foi recristalizado a partir de 90% de EtOH(H<sub>2</sub>O) para obtermos 0,6 g do produto em epigrafe:

m.p. 87-90°C: n.m.r.

(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,0 (t, 3H); 1,6 (m, 2H); 2,62 (s, 3H); 2,64 (m, 2H), 4,22 (s, 2H), 5,06 (s, 2H), 5,42 (s, 2H); 6,9 (d, 2H), 7,0 (d, 1H); 7,24 (d, 2H); 7,6 (d, 1H); 12,64 (s, 1H).

Análise calculada para C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>:

Teórica: C, 62,25; H, 5,70; N, 13,20;

Observada: C, 62,12; H, 5,83; N, 12,95.

#### EXEMPLO 32

Acido 5-[[[4-[[[4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenil)metoxi]fenil]metil]-1H-tetrazol-1-butirico

Dissolvemos etil 5-[(4-((4-ace-  
til-3-hidroxi-2-propilfenil)metoxi)fenil)metil]-1H-tetrazol-  
-2-propilfenil)metoxi)fenil)metil]-1H-tetrazol-1-(4-butirato  
(4,8 g); 0.010 mol) em etanol absoluto 2N e juntamos solução  
de hidróxido de sódio aquoso (5N; 6 ml). A solução foi agita  
da e aquecida à temperatura de refluxo durante 2 horas e a  
seguir arrefecida à temperatura ambiente. A solução reagente  
arrefecida foi deitada em água e a solução resultante foi  
tornada acidica com a adição de ácido clorídrico concentrado.  
A solução acidificada foi extraída com acetato de etil (2X),  
e as camadas de acetato de etil foram secas sobre sulfato de  
sódio/dióxido de sílica, filtradas e levadas à secura in  
vacuo. O residuo resultante foi cromatografado por HPLC (es-  
cala preparatória, coluna de sílica gel, 5% de metanol em  
cloreto de metileno) para obtermos 2,4 g do produto em epigra  
fe:

n.m.r. (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,96 (t, 3H);  
1,58 (m, 2H); 2,05 (m, 2H); 2,34 (t, 2H); 2,60 (s, 3H);  
3,64 (m, 2H); 4,22 (m, 4H); 5,05 (s, 2H); 6,9 (d, 2H);  
7,98 (d, 1H); 7,12 (d, 2H); 7,6 (d, 1H); 12,66 (s, 1).

Análise calculada para C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>:

Teórica: C, 63,70; H, 6,24; N, 12,38;

Observada: C, 63,48; H, 6,13; N, 12,16.

EXEMPLO 33

Acido 5-[4-[4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenil)metoxi]fenil)metil]-2H-tetrazol-2-butanóico

Dissolvemos etil 5-[4-((4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenil)metoxi)fenil)metil]-2H-tetrazol-2-(4-butirato) (11,2 g; 0,0233 mol) em etanol absoluto 2B. A solução juntamos solução aquosa de hidróxido de sódio (14 ml, 5N) e a solução foi aquecida a refluxo e agitada durante 2 horas. A mistura reagente foi arrefecida e deixada em água e a solução resultante foi tornada acidica com ácido clorídrico concentrado. A solução acidica foi deixada em repouso durante a noite e o sólido resultante foi recolhido por filtração em vácuo. O sólido foi seco in vacuo a 40°C. O sólido seco foi recristalizado a partir de etanol, filtrado, e seco in vacuo para obtermos 7,8 g do produto em epigrafe:

m.p.: 92-94°C.;

n.m.r. (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.92 (t, 3H); 1.52 (m, 2H); 2.1 (m, 2H); 2.26 (t, 2H); 2.62 (m, 5H); 4.16 (s, 2H); 4.66 (t, 2H); 5.15 (s, 2H); 6.95 (d, 2H); 7.05 (d, 1H); 7.2 (d, 2H); 7.8 (d, 1H); 12.7 (s, H).

Análise calculada para C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>:

Teórica: C, 63,70; H, 6,24; N, 12,38;

Observada: C, 63,75; H, 6,34, N, 12,70.

EXEMPLO 34

Acido 5-[4-[(5-acetil-3-hidroxi-2-propilfenil)metoxi]fenil)metil]-1H-tetrazol-1-valérico

Dissolvemos etil 5-[4-((4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenil)metoxi)fenil)metil]-1H-tetrazol-1(5-valerato) (4,0 g; 0,0081 mol) em etanol 2B. Juntamos numa solução de hidróxido de sódio (5N; 5 ml) e a solução foi agitada à temperatura de refluxo durante 2 horas. A solução foi arrefecida à temperatura ambiente, deitada em água, e a solução resultante foi tornada acidica com ácido cloridrico concentrado. A solução acidica foi extraida com acetato de etil (3X). Juntamos as camadas de acetato de etil e secamos sobre sulfato de sódio/dióxido de silicio, filtramos e evaporamos à secura in vacuo. O residuo foi cromatografado por HPLC (escala preparatória, coluna de silica gel, 5% de metanol em cloreto de metileno) para obtermos 2,7 g do produto em epigrafe:

n.m.r. (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:  
0,98 (t, 3H); 1,56 (m, 4H); 1,76 (m, 2H); 2,3 (t, 2H);  
2,62 (s, 3H); 2,64 (m, 2H); 4,13 (t, 2H); 4,24 (s, 2H);  
5,08 (s, 2H); 6,9 (d, 2H); 6,98 (d, 1H); 7,12 (d, 2H);  
7,6 (d, 1H); 12,66 (s, 1H).

Análise calculada para C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>:

Teórica: C, 64,36; H, 6,48; N, 12,01;

Observada: C, 63,05; H, 6,72; N, 11,03.

EXEMPLO 35

Acido 5-[4-[4-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenil)metoxi/fenil)metil]-2H-tetrazol-2-valérico

Dissolvemos etil 5-[4-((4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenil)metoxi)fenil]-2H-tetrazol-2-(5-valerato) (11,8 g; 0,0239 mol) em etanol absoluto 2B. A solução de hidróxido de sódio aquoso (5N; 14,3 ml) foi adicionada à solução e a solução foi agitada à temperatura de refluxo durante 2 horas. O produto em bruto foi isolado da mistura reagente como no Exemplo 34 e cromatografado por HPLC (escala preparatória, coluna de sílica gel, eluída com uma mistura 10:1 cloreto de metileno:metanol eluente) para originar aproximadamente 7,0 g do produto em epigrafe:

n.m.r. (300 MHz,  
CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,0 (t, 3H); 1,64 (m, 4H); 2,06 (m, 2H); 2,4 (t, 2H); 2,62 (s, 3H); 2,64 (m, 2H); 4,2 (s, 2H); 4,6 (t, 2H); 5,08 (s, 2H); 6,9 (d, 2H); 7,0 (d, 1H); 7,24 (d, 2H); 7,6 (d, 1H); 12,66 (s, 1H).

Análise calculada para C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>:  
Teórica: C, 64,36; H, 6,48; N, 12,01;  
Observada: C, 64,59; H, 6,68; N, 11,80.

EXEMPLO 36

1-[2-Hidroxi-3-propil-4-[[4-[2-[3-(1H-tetrazol-5-il)propil]-2H-tetrazol-5-il]fenoxi]metil]fenil]etanona

Combinamos 5-[4-((4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenil)metoxi)fenil]-2H-tetrazol-2-(4-butironitrilo) (4,5 g; 0,11 mol) e tri(n-butil)tin azida (33,2 g; 0,10 mol) em DME. A solução reagente resultante foi aquecida e agitada à temperatura de refluxo durante 3 dias e a seguir deixada numa mistura 50/50 de tolueno/ácido clorídrico aquoso a 10%. O precipitado resultante foi recolhido por filtração e recristalizado a partir de uma mistura de etanol e água para obtermos 4 g, 80% do produto em epigrafe: m.p. 194-196°C.

n.m.r.: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,9 (t, 3H); 1,6 (m, 2H); 2,4-2,6 (m, 4H); 2,7 (t + s, 5H); 3,0 (t, 2H); 4,95 (t, 2H); 5,25 (s, 2H); 7,1 (d, 1H); 7,2 (d, 2H); 7,8 (d, 1H); 8,0 (d, 2H); 12,7 (s, 1H).

Análise calculada para C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub>:

Teórica: C, 59,73; H, 5,67; N, 24,23;

Observada: C, 60,01; H, 5,87; N, 24,03.

EXEMPLO 37

1-[4-[[4-[2-[3-Dimetilamino)propil]-2H-tetrazol-5-il]fenoxi]metil]-2-hidroxi-3-propilfenil]etanol

Dissolvemos 5-[4-((4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenil)metoxi)fenil]-2-(3-bromopropil)-2H-tetrazol (2,8 g; 0,006 mol) em acetonitrilo e arrefecemos a aproximadamente 0°C. Dimetilamina (anidra, em excesso), foi arrefecida numa garrafa de reagente antes de ser aberta e a seguir adicionada à solução fria de acetonitrilo. A solução foi mantida a aproximadamente 0°C com um banho de gelo enquanto agitamos (aproximadamente 5 horas). A mistura reagente foi a seguir concentrada in vacuo. Juntamos água e a solução resultante foi extraída com acetato de etil. Juntamos as camadas de acetato de etil, lavamos com água e secamos sobre sulfato de sódio. As camadas de acetato de etil secas foram concentradas e o residuo resultante foi cromatografado por HPLC (escala preparatória, coluna de sílica gel, eluída isocráticamente com uma mistura 9,5:0,5 cloreto de metileno:metanol à qual tinhamos adicionado 0,05% de dietilamina, para obtermos 88,5% de rendimento do produto em epigrafe:

m.p. 89-91°C;

n.m.r.: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,0 (t, 2H); 1,6 (m, 2H); 2,1 (t, 2H); 2,2 (s, 6H); 2,3, (t, 2H); 2,4 (t, 2H); 2,6 (s, 3H); 2,7 (t, 2H); 4,7 (t, 2H); 5,2 (s, 2H); 7,1 (2d, 3H); 7,6 (d, 1H); 8,1 (d, 2H); 12,7 (s, 1H).

Análise calculada para C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>:

Teórica: C, 65,88; H, 7,14; N, 16,01;

Observada: C, 66,11; H, 7,08; N, 16,23.

EXEMPLO 38

1-[2-Hidroxi-3-propil-4-[[4-[[2-[[4-(1H-tetrazol-5-il)fenil]metil]-2H-tetrazol-5-il]-metil]-fenoxi]metil]fenil]etanolona.

Uma mistura de 4,81 g (0,01 mol) de 5-[[4-((4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenil)metoxi)fenil]metil]-2H-tetrazol-2-(2-p-tolunitrilo)) e 12,18 g (0,037 mol) de tri(n-butil)tin azida em 100 ml de 1,2-dimetoxietano foi aquecida para manter o refluxo durante 40 horas, arrefecida, deitada em 1 litro de HCl a 5%, 200 ml de tolueno, e 300 ml de hexano, agitada 1 hr, e o precipitado filtrado. Duas recristalizações a partir de 90% de EtOH originaram 2,3 g do composto em epigrafe:

m.p. 86-88°C; n.m.r. (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  
δ: 0,9 (t, 3H); 1,52 (m, 2H); 2,62 (m, 5H); 4,2 (s, 2H);  
5,12 (s, 2H); 6,0 (s, 2H); 6,93 (d, 2H); 7,06 (d, 1H);  
7,2 (d, 2H); 7,56 (d, 2H); 7,8 (d, 1H); 8,06 (d, 2H);  
12,7 (s, 1H);

Análise Calculada para C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub>:

Teórica : C, 64,11; H, 5,38; N, 21,36;  
Observada : C, 62,79; H, 4,98; N, 20,50.

EXEMPLO 39


5-[4-((4-Acetil-3-hidroxi-2-propilfenil)metoxi)fenil)metil]-2-(3-metilsulfinilpropil)-2H-tetrazol.

Dissolvemos 5-[4-((4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenil)metoxi)fenil)metil]-2-(3-metiltiopropil)-2H-tetrazol (2,3 g; 0,005 mol) em metanol (75 ml). Dissolvemos periodato de sódio (1,1 g; 0,00525 moles) em água (25 ml) e a solução aquosa foi adicionada à solução de metanol. A mistura reagente foi agitada durante a noite à temperatura ambiente e a seguir diluída com água (100 ml). A mistura reagente diluída foi extraída com acetato de etil. Juntamos os extractos orgânicos, lavamos com água e água salgada, secamos sobre sulfato de magnésio, filtramos e concentramos. O concentrado foi cromatografado por HPLC de escala preparatório (coluna de sílica) eluído isocráticamente com uma mistura 8:2 de tolueno:acetato de etil para obtermos um óleo do composto em epigrafe:

n.m.r. (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,0 (t, 3H); 1,6 (m, 2H); 2,5 (t, 2H); 2,55 (s, 3H); 2,6 (s, 3H); 2,6-2,8 (m, 4H); 4,2 (s, 2H); 5,7-5,8 (m, 2H); 5,1 (s, 2H); 6,8 (d, 2H); 7,0 (d, 2H); 7,2-7,3 (d, 2H); 7,6 (d, 2H); 12,7 (s, 1H).

Análise Calculada para C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S:

Teórica : C, 61,26; H, 6,63; N, 9,97;  
Observada : C, 61,05; H, 6,68; N, 10,08.



EXEMPLO 40

5-[4-((4-Acetil-3-hidroxi-2-propilfenil)metoxi)fenil)metil]-2-(3-metilsulfonilpropil)-2H-tetrazol.

Dissolvemos 5-[4-((4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenil)metoxi)fenil)metil]-2-(3-metiltiopropil)-2H-tetrazol (2,0 g; 0,0044 mol) em cloreto de metileno. Juntamos ácidos meta-cloroperbenzôico (1,6 g) lentamente à solução de cloreto de metileno: A mistura reagente foi agitada durante uma hora à temperatura ambiente e a seguir diluída com cloreto de metileno. A mistura foi lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e água. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada in vácuo. O concentrado precipitou a partir de etanol/água para obtermos o produto em epigrafe:

m.p. 89-91°C; n.m.r. (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:  
0,9 (t, 3H); 1,4-1,6 (m, 2H); 2,3-2,4 (m, 2H); 2,5 (t, 1H); 2,6-2,7 (picos sobrepostos 5H); 3,2 (t, 2H); 3,3 (s, 3H); 4,2 (s, 2H); 4,8 (t, 2H); 5,15 (s, 2H); 6,9 (d, 2H); 7,1 (d, 1H); 7,2 (d, 2H); 7,8 (d, 1H); 12,7 (s, 1H).

Análise Calculada para C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S:

Teórica : C, 59,24; H, 6,21; N, 11,51;  
Observada : C, 59,38; H, 6,34; N, 11,47.

EXEMPLO 41

Preparamos cápsulas duras de gelatina usando os ingredientes seguintes:

	<u>Quantidade (mg/cápsulas)</u>
1-[2-Hidroxi-3-propil-4[[4-[2- 3-(1H-tetrazol-5-il)propil]-2H- tetrazol-5-il]metil]fenoxi]- metil]fenil]etanona	250
Amido	200
Estearato de Magnésio	10

Os ingredientes anteriores são misturados e enchem cápsulas de gelatina dura em quantidades de 460 mg.

EXEMPLO 42

Preparamos pastilhas usando os ingredientes a seguir:

Quantidade (mg/pastilha)

1-[2-Hidroxi-3-propil-4-[[4-[[2- [[3-(1H-tetrazol-5-il)propil]-2H- tetrazol-5-il]metil]fenoxi]metil]- fenil]etanona	250
Celulose, microcristalina	400
Dióxido de Silício, fumado	10
Estearato de magnésio	5

Os componentes são misturados e comprimidos para formar pastilhas pesando 665 mg cada.

EXEMPLO 43

Preparamos uma solução de aerosol contendo os componentes seguintes:

	<u>Peso %</u>
1-[2-Hidroxi-3-propil-4[[4-[2- [3-(1H-tetrazol-5-il)propil]-2H- -tetrazol-5-il]metil]fenoxi]metil] fenil]etanona	0,25
Etanol	30,00
Propelante 11 (triclorofluorometano)	10,25
Propelante 12 (Diclorodifluorometano)	29,75
Propelante 114 (Diclorotetrafluoroetano)	29,75

O composto activo é dissolvido no etanol e a solução é adicionada ao propelante 11 arrefecida a  $-30^{\circ}\text{C}$  e transferida para um utensilio de enchimento. A quantidade necessária é a seguir colocada num contentor que é ainda cheio com os propelantes 12 e 114 pré-misturados por meio do método de enchimento a frio ou método de enchimento sob pressão. O contentor é a seguir equipado com as válvulas.

#### EXEMPLO 44

Pastilhas contendo cada uma 60 mg de ingrediente activo são feitas como se segue:

1-[2-Hidroxi-3-propil-4-[[4-[[2-[4-(1H-tetrazol-5-il)butil]tetrazol-5-il]-metil]fenoxi]metil]fenil]etanona	60 mg
Amido	45 mg
Celulose microcristalina	35 mg
Polivinilpirrolidona (como uma solução de 10% em água)	4 mg
Amido de carboximetil sódio	4,5 mg
Estearato de magnésio	0,5 mg
Talco	1 mg
Total	<hr/> 150 mg

O ingrediente activo, amido e celulose são passadas através de um peneiro US de mesch Nº 45 e misturados vigorosamente. A solução de polivinilpirrolidona é misturada com os pós resultantes os quais passam a seguir através de um peneiro US de mesch nº14. Os grânulos assim produzidos são secos a 50-60°C e passados através de um peneiro US de mesch Nº18. O amido carboximetil de sódio, estearato de magnésio e talco, previamente passados através de um peneiro US de mesch Nº60, são a seguir adicionados aos grânulos os quais, após agitação, são comprimidos numa máquina de pastilhas para obtermos pastilhas pesando cada uma 150 mg.

#### EXEMPLO 45

Cápsulas cada uma contendo 80 mg de medicamento são feitas como se segue:

1-[2-Hidroxi-3-propil-4-[4-[2-[3-(1H-tetrazol-5-il)propil]-2H-tetrazol-5-il]metil]fenoxi]metil]fenil]etanona	80 mg
Amido	59 mg
Celulose microcristalina	59 mg
Estearato de Magnésio	<u>2 mg</u>
Total	200 mg

O ingrediente activo, celulose, amido e estearato de magnésio são misturados, passados através de um peneiro US de mesh N<sup>o</sup>45, e cheio em cápsulas de gelatina dura em quantidades de 200 mg.

#### EXEMPLO 46

Supositórios contendo cada um 225 mg do ingrediente activo são fabricados como se segue:

1-[4-[4-[2-[3,3-Dimetil-4-(1H-tetrazol-5-il)butil]-2H-tetrazol-5-il]metil]fenoxi]metil]-2-hidroxi-3-propilfenil]etanona	225 mg
Glicéridos de ácido gordo saturado ou insaturado até	2000 mg

O ingrediente activo é passado através de um peneiro US de mesch Nº60 e suspenso nos glicéridos de ácido gordo previamente fundidos usando o calor mínimo necessário. A mistura é a seguir deitada num molde de supositório de capacidade nominal 2 g e deixado arrefecer.

EXEMPLO 47

Suspensões contendo cada uma 50 mg de medicamento por dose de 5 ml são fabricados como se segue:

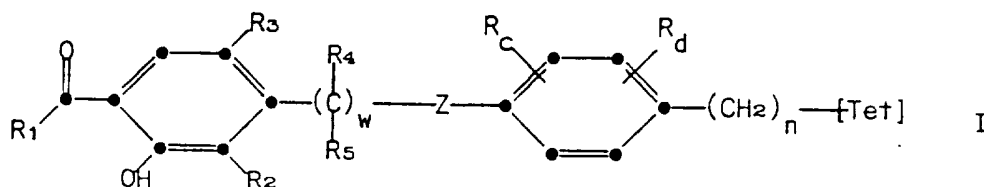
1-[2-Hidroxi-3-propil-4-[[4-[[2- [[3-(1H-tetrazol-5-il)propil]-2H- tetrazol-5-il]metil]fenoxi]- metil]fenil]etana	50 mg
Carboxi metil celulose de sódio	50 mg
Açucar	1 mg
Metil paraben	0,05 mg
Propil paraben	0,03 mg
Fragrância	q.v.
Cor	q.v.
Agua purificada até	5 ml

O medicamento é passado através de um peneiro US de mesch Nº45 e misturado com a carboximetil celulose de sódio, açucar, e uma porção da água para formar

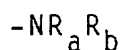
uma suspensão. Os parabens, fragrância e cor são dissolvidos e diluídos com alguma da água e adicionados, com agitação. Juntamos então água suficiente para produzir o volume necessário.

REIVINDICAÇÕES:

1ª. - Processo para a preparação de um composto de fórmula I



em que  $R_1$  é,  $C_1$  a  $C_3$  alquilo;  $R_2$  é  $C_1$  a  $C_6$  alquilo ou  $C_3$  a  $C_6$  alquênilo;  $R^3$  é um átomo de hidrogénio, cloro, bromo, nítro, ou um grupo de fórmula

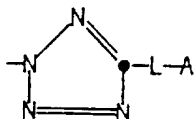
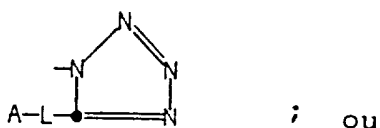
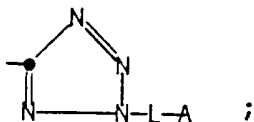


em que  $R_a$  e  $R_b$  são iguais ou diferentes e são um átomo de hidrogénio,  $C_1$  a  $C_4$  alquilo, fenilo, benzilo, ou  $C_1$  a  $C_4$  acilo;  $R^4$  e  $R^5$  são iguais ou diferentes e são um átomo de hidrogénio ou  $C_1$  a  $C_3$  alquilo;  $W$  é de um a seis;  $Z$  é  $O$ ,  $S$  ou um grupo de fórmula

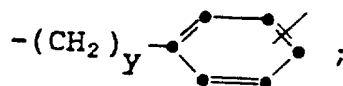


(em que  $R_e$  é um átomo de hidrogénio,  $C_1$  a  $C_4$  alquilo,  $C_1$  a  $C_4$  acilo, fenilo ou benzilo);  $n$  é  $0$  a  $6$ ;  $R_c$  e  $R_d$  são iguais ou

diferentes e são hidrogênio, hidroxí, halo ou um grupo éter de fórmula  $-O-(C_1 \text{ a } C_6 \text{ alquil})$ ; [Tet] é um anel 1H- ou 2H-tetrazolilo substituído de fórmula

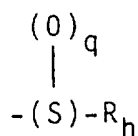


em que L é 1)  $C_1$  a  $C_{10}$  alquilideno, ou  
2) um grupo de fórmula



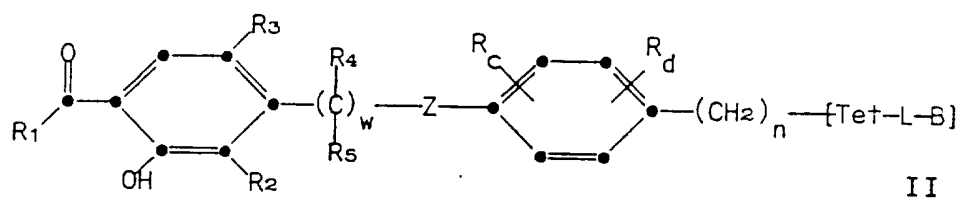
em que Y é 1 a 3 (e o anel fenilo está ligado a A); A é  
1) 5-(tetrazolilo);

- 2) carboxi;
- 3)  $-NR_fR_g$ , em que  $R_f$  e  $R_g$  são iguais ou diferentes e são um átomo hidrogênio,  $C_1$  a  $C_4$  alquilo, fenilo, benzilo ou  $C_1$  a  $C_4$  acilo; ou
- 4) um grupo de fórmula

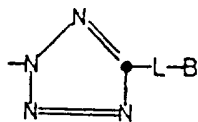
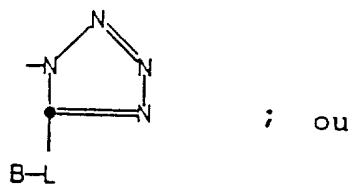
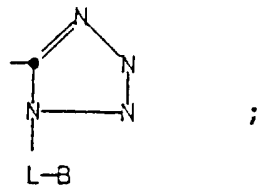
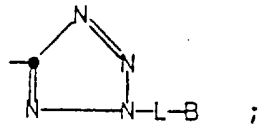


em que  $q$  é 0, 1 ou 2 e  $R_h$  é  $C_1$  a  $C_4$  alquilo, fenilo ou benzilo;  
 ou um seu sal farmacêuticamente aceitável; caracterizado por compreender

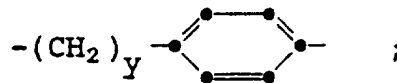
a) a reacção de um intermediário halo de fórmula II



em que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $W$ ,  $Z$ ,  $n$ ,  $R_C$  e  $R_D$  são como atrás definidos e  $[Tet-L-B]$  é um anel 1H- ou 2H-tetrazolilo substituído de fórmula



em que L é 1) C<sub>1</sub> a C<sub>10</sub> alquilideno; ou  
2) um grupo de fórmula



em que Y é 1 a 3 e o anel fenilo está ligado também a B; e B é halo; com HNR<sub>f</sub>R<sub>g</sub> ou HSR<sub>h</sub>, ou

b) a hidrólise de um intermediário de fórmula II como atrás definido em que B é ciano ou  $-COOR_6$ ; ou

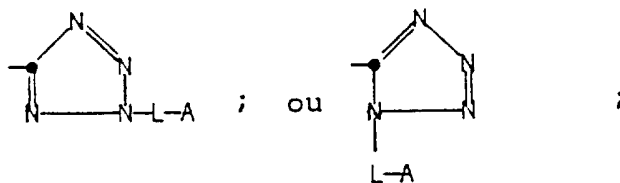
c) a reacção de um intermediário nitrilo de fórmula II como atrás definido em que B é ciano com um derivado azida, ou

d) a oxidação de um composto de fórmula I como atrás definido em que A é  $-SR_n$  com um agente de oxidação, e

e) a conversão opcional do produto resultante num sal farmacêuticamente aceitável.

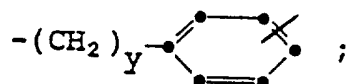
2ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto em que:

$R_1$  é metilo;  $R_2$  é n-propilo;  $R_3, R_4, R_5, R_C,$   
 $R_D$  são um átomo de hidrogénio; Z é 0; W é 1; n é 0 ou 1; [Tet]  
é um grupo de fórmula:



L é 1)  $C_1$  a  $C_6$  alquilideno, ou  
2) um grupo de fórmula

~~\_\_\_\_\_~~



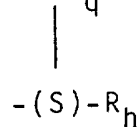
em que Y é um (e o anel fenil está também ligado a A); A é

1) 5-(tetrazolilo;

2) um grupo de fórmula  $-\text{NR}_f\text{R}_g$

onde  $\text{R}_f$  e  $\text{R}_g$  são cada um metilo;

3) um grupo de fórmula  $(\text{O})_q$



em que  $\text{R}_h$  é metilo; ou

4) um ácido carboxílico;

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

3ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar 1[2-hidroxi-3-propil-4-[[4-[[2-[3-(1H-tetrazol-5-il)propil]2H-tetrazol-5-il]metil]-fenoxi]metil]fenil]etanona ou um seu sal farma-

cêuticamente aceitável.

Lisboa, 11 de Agosto de 1988

A handwritten signature in black ink, consisting of several fluid, connected strokes. The signature is positioned above the typed name and address.

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