



(19) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 91913 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)

C07D233/56 A C07D409/04 B

C07D409/06 B C07D405/04 B

C07D405/06 B A61K031/415 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) *Data de depósito:* 1989.10.04

(30) *Prioridade:* 1988.10.06 GB 8823488
1989.01.18 GB 8901095
1989.07.27 GB 8917201

(43) *Data de publicação do pedido:*
1990.04.30

(45) *Data e BPI da concessão:*
11/94 1994.11.22

(73) *Titular(es):*

FARMITALIA CARLO ERBA, S.P.A.
VIA CARLO IMBONATI, 24 MILÃO 20159 IT

(72) *Inventor(es):*

PAOLO COZZI IT
CORRADO FERTI IT
PATRICIA SALVATI IT
GERMANO CARGANICO IT
ANTONIO PILLAN IT

(74) *Mandatário(s):*

ANTÓNIO LUÍS LOPES VIEIRA DE SAMPAIO
RUA DE MIGUEL LUPI 16 R/C 1200 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS N-IMIDAZOLÍlicos E N-IMIDAZOLILMETÍlicos DE COMPOSTOS BICÍclicos SUBSTITUIDOS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÉUTICAS QUE OS CONTÊM

(57) *Resumo:*

[Fig.]

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 91.913

REQUERENTE: FARMITALIA CARLO ERBA S.R.L., italiana, com
sede em Via Carlo Imbonato, 24 - 20159
Milão, Itália

EPÍGRAFE: "Processo para a preparação de derivados N-imida-
zolílicos e N-imidazolilmetílicos de compostos
bicíclicos substituídos e de composições farma-
cêuticas que os contêm"

INVENTORES: Germano Carganico,
Paolo Cozzi,
Antonio Pillan,
Patricia Salvati,
Corrado Ferti,

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

Grã-Bretanha, 06.10.1988 sob o Nº 8823488.5,
Grã-Bretanha, 18.01.1989 sob o Nº 8901095.3,
Grã-Bretanha, 27.07.1989 sob o Nº 8917201.9,

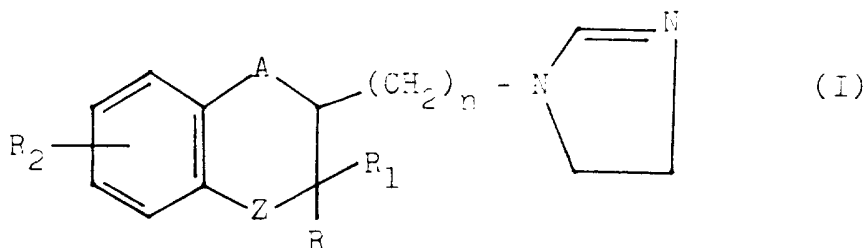
4

FARMITALIA CARLO ERBA S.R.L.

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS N-IMIDAZOLÍFICOS E N-IMIDAZOLILMETÍFICOS DE COMPOSTOS BICÍCLICOS SUSTITUIDOS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"

A presente invenção diz respeito a um processo para a preparação de novos derivados N-imidazolílicos e N-imidazolmetílicos de compostos bicíclicos, em particular derivados N-imidazolílicos e N-imidazolmetílicos de 3,4-dihidro-2H-1-benzopirano, 2H-1-benzopirano, 3,4-dihidro-2H-1-benzotiopirano, 2H-1-benzotiopirano, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno e 1,2-dihidronaftaleno, e a composições farmacêuticas que os contêm.

A presente invenção proporciona novos compostos de fórmula geral:



na qual,

o símbolo A representa um grupo de fórmula geral

$\geq \text{CR}_3$, $> \text{CHR}_3$ ou $> \text{C}=\text{CR}_4\text{R}_5$ em que o símbolo R_3 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ e os símbolos R_4 e R_5 representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$;

BAD ORIGINAL

O símbolo Z representa um átomo de oxigénio ou de enxofre ou um grupo $-\text{CH}_2-$;
o símbolo n representa zero ou o número inteiro 1;
os símbolos R e R_1 representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_1-C_6 ;
o símbolo R_2 representa um grupo $-\text{COCH}_2\text{OH}$ ou um grupo de fórmula geral $-\text{CH}_2\text{OR}'$, $-\text{COOR}'$, $-\text{CONR}'\text{R}''$ ou $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}'$, em que os símbolos R' e R'' representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_1-C_6 ,
e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico; e em que:

- a) o símbolo Z representa um átomo de oxigénio ou um grupo $-\text{CH}_2-$ quando o símbolo n representa zero; ou o símbolo Z representa um átomo de oxigénio ou de enxofre ou um grupo $-\text{CH}_2-$ quando o símbolo n representa o número inteiro 1;
- b) o símbolo n representa o número inteiro 1 quando o símbolo A representa um grupo de fórmula geral $\geq \text{CR}_3$ ou $> \text{CHR}_3$ em que o símbolo R_3 representa um átomo de hidrogénio; e
- c) pelo menos, um dos símbolos R e R_1 não representa um átomo de hidrogénio quando, simultaneamente, o símbolo A representa um grupo de fórmula geral $> \text{CHR}_3$ na qual o símbolo R_3 representa um átomo de hidrogénio, o símbolo Z representa um grupo $-\text{CH}_2-$, o símbolo n representa o número inteiro 1 e o símbolo R_2 representa um grupo de fórmula geral $-\text{COOR}'$, na qual o símbolo R' tem o significado definido antes.

A condição anterior a) exclui da fórmula geral (I) os compostos em que o símbolo n represente zero e o símbolo Z representa um átomo de enxofre, que não são obteníveis de acordo com o processo aqui descrito. A condição b) exclui os compostos previamente referidos nas patentes de invenção norte-americanas N^{os}. 4.510.149 e 4.602.022; e a condição c) exclui os compostos referidos no pedido de patente de invenção europeia N^o 135177.

A presente invenção, inclui, também, no seu âmbito, todos os possíveis isômeros, estereoisômeros e respectivas misturas e os metabolitos e os precursores metabólicos ou bioprecursores dos compostos de fórmula geral (I).

Um grupo alquilo C_1-C_6 ou alquilo C_1-C_5 é, de preferência, um grupo alquilo C_1-C_4 , em particular, um grupo metilo, etilo, propilo ou isopropilo e, com mais preferência, um grupo metilo ou etilo. O substituinte R_2 pode estar ligado a qualquer átomo de carbono do núcleo benzênico.

Os sais aceitáveis, sob o ponto de vista farmacêutico, dos compostos da presente invenção incluem sais de adição de ácido, de ácidos inorgânicos, por exemplo, ácido azótico, clorídrico, bromídrico, sulfúrico, perclórico e fosfórico, ou de ácidos orgânicos, por exemplo, ácido acético, propiónico, glicólico, láctico, oxálico, malónico, málico, maleico, tartárico, cítrico, benzóico, cinâmico, mandélico e salicílico, e sais de bases inorgânicas, por exemplo, sais de metais alcalinos, especialmente de sódio ou de potássio ou sais de metais alcalino-terrosos, especialmente de cálcio ou de magnésio, ou sais de bases orgânicas, por exemplo, alquilaminas, de preferência a trietilamina.

Como se referiu antes, a presente invenção inclui, também, no seu âmbito, bioprecursores aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, (também conhecidos como pró-fármacos), dos compostos de fórmula geral (I), isto é, compostos que possuem uma fórmula diferente da fórmula geral (I) anterior, mas que, contudo, após a administração a seres humanos, se convertem directa ou indirectamente in vivo em um composto de fórmula geral (I).

Compostos preferidos da presente invenção são os compostos de fórmula geral (I), em que sujeitos às condições anteriores, o símbolo A representa um grupo de fórmula geral $\geq CR_3$ ou $\geq CHR_3$, em que o símbolo R_3 representa um grupo alquilo C_1-C_4 , ou um grupo de fórmula geral $\geq C=CHR_4$, na qual o símbolo R_4 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_1-C_4 ;
o símbolo Z representa um átomo de oxigénio ou de enxofre ou um grupo $-CH_2-$;
o símbolo n representa zero ou o número inteiro 1;
os símbolos R e R_1 representam, cada um, um átomo de hidrogénio, o símbolo R_2 representa um grupo $-COCH_2OH$ ou um grupo de fórmula geral $-CH_2OR'$, $-COOR'$, $-CONR'R''$ ou $-CH=CH-COOR'$, em que os símbolos R' e R'' representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_1-C_4 ; e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

Compostos mais preferidos da presente invenção são os compostos de fórmula geral (I), em que sujeitos às condições anteriores,

o símbolo A representa um grupo de fórmula geral $\geq CR_3$ na

qual o símbolo R_3 representa um grupo alquilo C_1-C_4 , ou um grupo $>C=CH_2$;

o símbolo Z representa um grupo $-CH_2-$;

o símbolo n represente zero ou o número inteiro 1;

os símbolos R e R_1 representam, cada um, um átomo de hidrogénio;

o símbolo R_2 representa, um grupo de fórmula geral $-COOR'$, em que o símbolo R' representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_1-C_4 ; ou um grupo $-CONH_2$; e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

Exemplos de compostos preferidos de fórmula geral (I) são os seguintes:

Ácido 5,6-dihidro-7-(1H-imidazol-1-ilo)-8-metil-2-naftalenocarboxílico;

Ácido 5,6-dihidro-8-etil-7-(1H-imidazol-1-ilo)-2-naftalenocarboxílico;

Ácido 5,6-dihidro-7-(1H-imidazol-1-ilmetilo)-8-metil-2-naftalenocarboxílico;

Ácido 5,6,7,8-tetrahidro-7-(1H-imidazol-1-ilmetilo)-8-metil-2-naftalenocarboxílico;

5,6-dihidro-7-(1H-imidazol-1-ilo)-8-metil-2-naftalenocarboxilato de etilo

5,6-dihidro-7-(1H-imidazol-1-ilo)-8-metil-2-naftalenocarboxamida;

5,6-dihidro-7-(1H-imidazol-1-ilmetilo)-8-metil-2-naftalenocarboxilato de etilo;

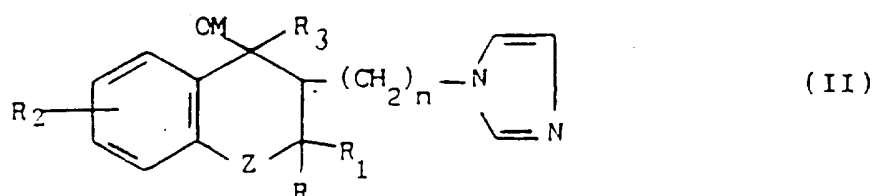
Ácido 5,6-dihidro-8-etil-7-(1H-imidazol-1-ilmetilo)-2-naftalenocarboxílico; e

Ácido 7,8-dihidro-6-(1H-imidazol-1-ilmetilo)-5-metil-2-nafta
lenocarboxílico;

e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

Os compostos da presente invenção e os seus sais podem
ser preparados por meio de um processo que compreende:

a) submeter-se a uma eliminação em posição β um composto de
fórmula geral,



na qual,

os símbolos R, R₁, R₃, n e Z têm o significado definido
antes e

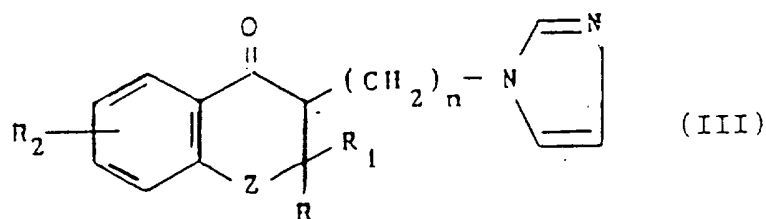
o símbolo M representa um átomo de hidrogénio ou um gru
po acilo,

obtendo-se assim, um composto de fórmula geral (I), na qual o
símbolo A representa um grupo de fórmula geral $\geq C-R_3$ na
qual o símbolo R₃ tem o significado definido antes; ou

b) alquilenção de um composto de fórmula geral,

...

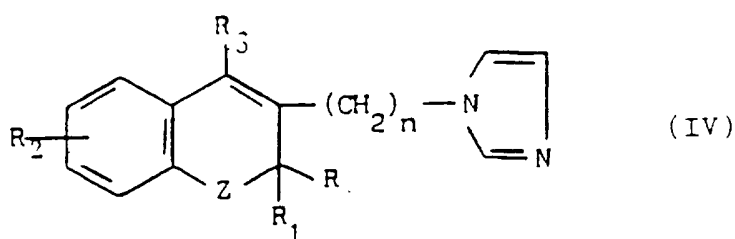
BAD ORIGINAL



na qual,

os símbolos R , R_1 , R_2 , Z e n têm o significado definido antes, obtendo-se assim, um composto de fórmula geral (I), na qual o símbolo A representa um grupo de fórmula geral $>C=CR_4R_5$ na qual os símbolos R_4 e R_5 têm o significado definido antes; ou

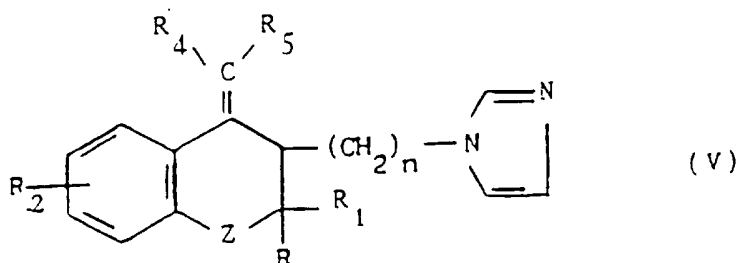
c) redução de um composto de fórmula geral,



na qual,

os símbolos R , R_1 , R_2 , R_3 , n e Z têm o significado definido antes, obtendo-se assim, um composto de fórmula geral (I), na qual o símbolo A representa um grupo de fórmula geral $>CHR_3$, na qual o símbolo R_3 tem o significado definido antes; ou

d) isomerização de um composto de fórmula geral.



na qual,

os símbolos R , R_1 , R_2 , n e Z têm o significado definido antes, um dos símbolos R_4 e R_5 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_1-C_5 e o outro representa um átomo de hidrogénio; e em que, quando o símbolo n representa zero, o símbolo Z representa um átomo de oxigénio ou um grupo $-CH_2-$ e quando o símbolo n representa o número inteiro 1, o símbolo Z representa um átomo de oxigénio ou de enxofre ou um grupo $-CH_2-$, obtendo-se assim, um composto de fórmula geral I, na qual o símbolo A representa um grupo de fórmula geral $\geq CR_3$, na qual o símbolo R_3 representa um grupo alquilo C_1-C_6 ; e eventualmente, conversão de um composto de fórmula geral (I) em outro composto de fórmula geral (I), e/ou, eventualmente, conversão de um composto de fórmula geral (I) em um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico e/ou, eventualmente, conversão de um sal em um composto livre e/ou eventualmente, separação de uma mistura de isómeros de compostos de fórmula geral (I) nos isómeros individuais.

Quando o símbolo M em um composto de fórmula geral (II) representa um grupo acilo, este é, por exemplo, um grupo acilo carboxílico C_2-C_4 , em particular um grupo acetilo, ou pode ser

um grupo mesilo ou tosilo. A eliminação em posição β em um composto de fórmula geral (II), de acordo com o processo a) referido antes, pode efectuar-se na presença de um dissolvente orgânico apropriado, tal como ácido acético glacial, misturas de anidrido acético-piridina, dimetilformamida (DMF) ou dimetilsulfóxido (DMSO), ou benzeno, na presença de quantidades apropriadas, mesmo quantidades catalíticas, de um ácido forte, por exemplo, H_2SO_4 , HCl ou ácido p-toluenossulfónico, concentrados, a temperaturas compreendidas entre cerca de $50^\circ C$, e a temperatura de refluxo. A mesma conversão pode ser efectuada também, submetendo a refluxo um composto de fórmula geral (II), no seio de ácidos concentrados, por exemplo, ácido clorídrico, ácido trifluoroacético ou ácido bromídrico. Quando em um composto de fórmula geral (II), o símbolo M representa um grupo acilo, em particular, um grupo acetilo, a reacção pode ser efectuada, também, mediante pirólise, a temperaturas compreendidas, de preferência, entre cerca de 200 e cerca de $300^\circ C$.

A alquilenação, isto é, a olefinação de um composto de fórmula geral (III) pode ser efectuada por meio dos seguintes métodos conhecidos, por exemplo, por meio da reacção de Wittig ou da reacção de Horner-Emmons. Por exemplo, pode fazer-se um composto de fórmula geral (III) com um sal de fosfónio de fórmula:



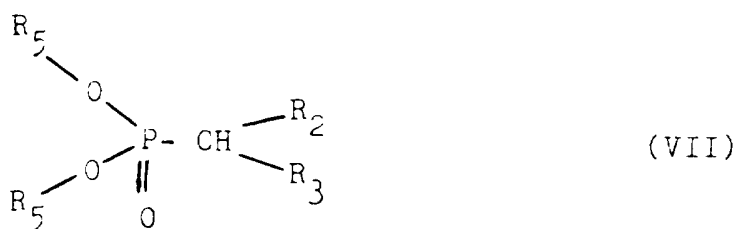
na qual,

os símbolos R_4 e R_5 têm o significado definido antes; o símbolo

Q representa um grupo arilo, em particular um grupo fenilo; e o símbolo Hal representa um átomo de halogéneo, de preferência, iodo ou bromo.

A reacção de um composto de fórmula geral (III) com um composto de fórmula geral (VI) pode ser efectuada na presença de um agente básico forte, tal como um alquil-lítio C_1-C_6 , de preferência butil-lítio; fenil-lítio; um alcóxido de sódio, ou de potássio, de preferência terc.-butilato de potássio; amido de sódio ou hidreto de sódio. A reacção pode ser efectuada no seio de um dissolvente orgânico apropriado, por exemplo tetrahidrofurano, dioxano, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, benzeno ou um álcool inferior; uma temperatura, de preferência, compreendida entre cerca de -60° e cerca de $90^{\circ}C$.

Como alternativa, pode fazer-se reagir um composto de fórmula geral (III) com um fosfato de fórmula geral,



na qual,

os símbolos R_2 e R_3 têm o significado definido antes e o símbolo R_5 representa, por exemplo, um grupo alquilo C_1-C_6 , de preferência, um grupo metilo ou etilo, ou um grupo fenilo.

A reacção de um composto de fórmula geral (II) com um composto de fórmula geral (VII) pode ser efectuada pelo mesmo processo descrito para a reacção de um composto de fórmula geral (II) com um composto de fórmula geral (VI). A redução de

compostos de fórmula geral (IV) para se obter um composto de fórmula geral (I), de acordo com os processos c), pode ser efectuada, por exemplo, por meio de hidrogenação catalítica na presença de um catalisador apropriado, por exemplo, paládio, platina, PtO_2 , ruténio ou níquel de Raney, no seio de um dissolvente orgânico apropriado, de preferência escolhido entre um alcanol inferior, por exemplo, metanol ou etanol, ácido clorídrico, ácido acético, ciclohexano, n-hexano, acetato de etilo, benzeno, tolueno ou as suas misturas, trabalhando-se a uma pressão atmosférica compreendida entre cerca de 30 atmosferas e a uma temperatura compreendida entre a temperatura ambiente e cerca de $100^{\circ}C$. A isomerização de um composto de fórmula geral (V) para se obter um composto de fórmula geral (I), de acordo com o processo d), pode ser efectuada por métodos conhecidos, por exemplo mediante aquecimento no seio de um ácido orgânico forte, por exemplo ácido trifluoroacético ou ácido p-tolueno-sulfónico, ou no seio de um ácido inorgânico, por exemplo, ácido sulfúrico ou um ácido de Lewis, por exemplo $AlCl_3$. A reacção pode ser efectuada utilizando o mesmo ácido como dissolvente ou no seio de um dissolvente orgânico escolhido, por exemplo, entre benzeno, tolueno ou ácido acético, a uma temperatura compreendida, de preferência, entre cerca de 60 e $120^{\circ}C$.

Um composto de fórmula geral (I) pode ser convertido, eventualmente, em outro composto de fórmula geral (I).

Estas conversões opcionais podem efectuar-se por meio de métodos conhecidos.

Um composto de fórmula geral (I) contendo um grupo carboxi esterificado, pode ser convertido em um composto de fórmula geral (I) contendo um grupo carboxi livre, mediante hidrólise.

se ácida ou alcalina, a uma temperatura compreendida entre a temperatura ambiente e cerca de 100°C.

Um composto de fórmula geral (I) contendo um grupo carboxi livre, pode ser convertido em um composto de fórmula geral (I) contendo um grupo carboxi esterificado, mediante esterificação, por exemplo, via o correspondente halogeneto ácido, por exemplo, cloreto, por reacção com um excesso de um álcool alquílico C₁-C₆ apropriado, ou por esterificação directa mediante catálise ácida, isto é, na presença de HCl anidro ou SOCl₂ ou eterato de BF₃.

Um composto de fórmula geral (I) contendo um grupo carbamoilo pode ser convertido em um composto de fórmula geral (I) contendo um grupo carboxi livre por hidrólise, de preferência hidrólise ácida, no seio de um dissolvente apropriado tal como água, ou mediante tratamento com NaNO₂ e um ácido inorgânico forte, aquoso, isto é, H₂SO₄, a uma temperatura compreendida entre a temperatura ambiente e 100°C.

Um composto de fórmula geral (I) contendo um grupo carboxi livre ou esterificado pode ser convertido em um composto de fórmula geral (I) contendo um grupo de fórmula geral

$\text{-CON} \begin{matrix} \text{R}' \\ \text{R}'' \end{matrix}$ na qual os símbolos R' e R'' têm o significado definido antes. Portanto, a conversão de um grupo carboxiesterificado na amida correspondente pode ser efectuada por reacção directa com amoníaco ou uma amina apropriada, no seio de um dissolvente aprótico apropriado, por exemplo, éter ou benzeno ou utilizando um excesso de amina como dissolvente, a uma temperatura compreendida entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo.

A conversão do grupo carboxi livre nas amidas correspondentes pode ser efectuada via um derivado intermédio reactivo que pode, eventualmente, ser isolado.

Os derivados intermédios reactivos podem ser ésteres activos, por exemplo, ésteres NO_2 -fenílicos, ou halogenetos ácidos do éster N-hidroxi-succinimida, de preferência cloreto, anidridos mistos, por exemplo anidrido etoxicarbonílico ou anidrido terc-butilcarbonílico, ou os compostos intermédios reactivos obtidos in situ por reacção do ácido com dicitclohexilcarbodiimida ou carbonildiimidazol. Os compostos intermédios reactivos, obtidos segundo métodos convencionais, como os utilizados, habitualmente, na síntese dos péptidos, reagem com o amoníaco ou uma amina apropriada, no seio de um dissolvente apropriado, ou com um excesso da própria amina, a uma temperatura compreendida entre cerca de -10° e cerca de 50°C .

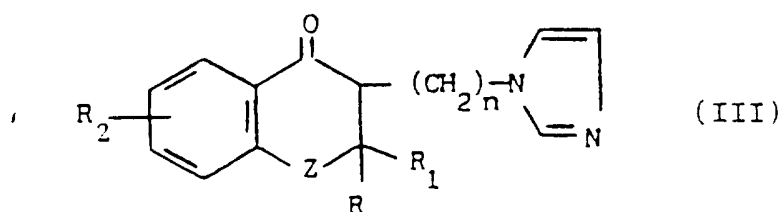
Um composto de fórmula geral (I), na qual o símbolo R_2 representa um grupo carboxi livre ou esterificado, em particular um grupo alcoxicarboxilo inferior, pode ser convertido em um composto de fórmula geral (I), na qual o símbolo R_2 representa um grupo $-\text{CH}_2\text{OH}$, mediante redução segundo métodos convencionais, de preferência com LiAlH_4 , no seio de um dissolvente apropriado, por exemplo, éter etílico ou tetrahidrofurano.

A salificação opcional de um composto de fórmula geral (I), assim como a conversão de um sal no composto livre e a separação de uma mistura de isómeros nos isómeros individuais, podem ser efectuadas por métodos convencionais.

Por exemplo, a separação de uma mistura de isómeros geométricos, por exemplo, isómeros cis e trans, pode ser efectua-

da por cristalização fracionada em um dissolvente apropriado ou por cromatografia, quer cromatografia de coluna, quer cromatografia líquida de alta pressão.

Um composto de fórmula geral (II), em que os símbolos M e R₃ representam átomos de hidrogénio pode ser obtido por redução de um composto de fórmula geral,



na qual, os símbolos Z, R, R₁, R₂ e n têm o significado definido antes, de acordo com processos bem conhecidos, por exemplo, por meio de tratamento com um borohidreto de metal alcalino, por exemplo, NaBH₄, no seio de um dissolvente apropriado tal como álcool metílico ou etílico ou uma mistura de água e álcool etílico, ou por tratamento com LiAlH₄ no seio de um dissolvente anidro, por exemplo, éter dietílico ou tetrahydrofurano, a uma temperatura, em ambos os casos, compreendida, de preferência entre 0°C e a temperatura de refluxo, com um tempo de reacção compreendido entre cerca de 1 hora e 6 horas.

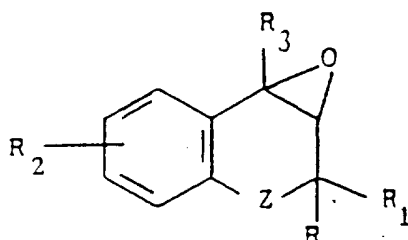
Um composto de fórmula geral (II), na qual o símbolo M representa um átomo de hidrogénio e o símbolo R₃ representa um grupo alquilo C₁-C₆, pode ser obtido mediante reacção de um composto de fórmula geral (III), como se definiu antes, com um composto de fórmula geral R₃-Mg-X, na qual o símbolo R₃ representa

um grupo alquilo C_1-C_6 e o símbolo X representa um átomo de halogéneo, em particular de cloro ou bromo. A reacção pode ser efectuada de acordo com processos bem conhecidos para a reacção de Grignard, por exemplo, a uma temperatura compreendida entre cerca de -78°C e a temperatura de refluxo, de preferência, entre cerca de -10°C e cerca de 30°C , no seio de um dissolvente anidro apropriado, por exemplo, éter dietílico ou tetrahidrofuranano, com tempos de reacção, aproximadamente, de 1 a 6 horas.

Um composto de fórmula geral (II), na qual o símbolo M representa um grupo acilo, como se definiu antes, pode ser obtido de acordo com métodos conhecidos, por exemplo, mediante reacção de um composto de fórmula geral (II), na qual o símbolo M representa um átomo de hidrogénio, com um halogeneto de acilo ou de sulfonilo apropriado, de preferência cloreto, por exemplo, com cloreto de acetilo ou com cloreto de tosilo ou de mesilo, por exemplo no seio de piridina anidra ou de um dissolvente inerte, por exemplo, benzeno anidro, eventualmente na presença de uma quantidade equimolar de uma base, tal como trietilamina, a uma temperatura compreendida entre a temperatura ambiente e cerca de 60°C . Como alternativa, um composto de fórmula geral (II'), na qual o símbolo M representa um átomo de hidrogénio, o símbolo n representa zero e os símbolos R, R_1 , R_2 , R_3 e Z têm o significado, definido antes, pode ser obtido mediante reacção de um composto de fórmula geral,

...

BAD ORIGINAL



(VIII)

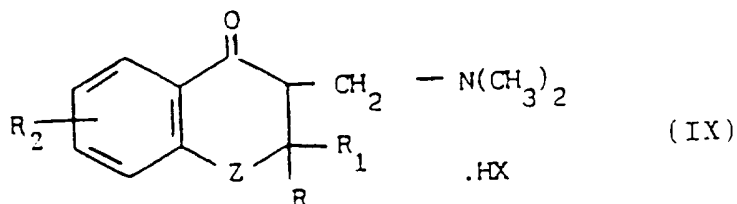
na qual, os símbolos R, R₁, R₂, R₃ e Z têm o significado definido antes, com imidazol ou um seu sal, que é, de preferência, de um metal alcalino, por exemplo, sal de sódio ou de potássio, ou um sal de prata. A reacção efectua-se, de preferência, quer a) na ausência de dissolvente, a uma temperatura, de preferência, compreendida entre a temperatura ambiente e cerca de 180°C e com um tempo de reacção compreendido entre alguns minutos e cerca de 20 horas, utilizando-se eventualmente, um excesso de imidazol ou de um seu sal, quer

b) na presença de um dissolvente apropriado, de preferência dimetilformamida, dimetilacetamida, hexametilfosforotriamida, benzeno, tolueno, acetato de etilo, álcool etílico, dioxano ou acetona, a uma temperatura, de preferência compreendida entre cerca de 0°C e a temperatura de refluxo, com um tempo de reacção compreendido entre alguns minutos e cerca de 12 horas.

Os compostos de fórmula geral (III), na qual o símbolo n representa zero, são compostos conhecidos ou podem ser preparados segundo processos conhecidos, por exemplo, os processos descritos em J. Het. Chem. 21, (1984), 311; J. Het. Chem. 22 (1985), 441 e J. Med. Chem. 26 (1986), 404.

Os compostos de fórmula geral (III), na qual o símbolo

n representa o número inteiro 1, podem ser preparados de acordo com processos conhecidos, por exemplo, por um processo que compreende a reacção de uma base de Mannich de fórmula geral



na qual, os símbolos R, R₁, R₂ e Z têm o significado definido antes e o símbolo X representa um átomo de cloro ou de bromo, com imidazol. Esta reacção pode ser efectuada em água ou em misturas de água e álcool, de preferência em misturas água-etanol ou água-metanol, a uma temperatura compreendida entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo. A base de Mannich de fórmula geral (IX) pode ser preparada segundo processos conhecidos, por exemplo, os descritos e citados em Synthesis (1984), 694.

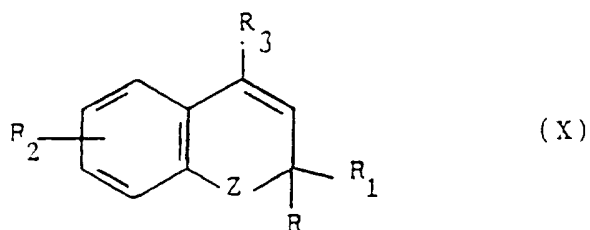
Os compostos de fórmula geral (IV) são compostos de fórmula geral (I), de acordo com a presente invenção, na qual o símbolo A representa um grupo de fórmula geral $\geq \text{CR}_3$ e podem ser obtidos pelo processo a) descrito antes.

Também os compostos de fórmula geral (V) são compostos de fórmula geral (I), de acordo com a presente invenção, na qual o símbolo A representa um grupo de fórmula geral $\geq \text{C}=\text{CR}_4\text{R}_5$ e podem obter-se pelo processo b), descrito antes.

Por essa razão, a redução de um composto de fórmula geral (IV), de acordo com o processo c) e a isomerização de um

composto de fórmula geral (V), de acordo com o processo d), descrito antes, podem considerar-se como exemplos de conversões opcionais de um composto de fórmula geral (I) em outro composto de fórmula geral (I).

Os compostos de fórmula geral (VIII), ou são compostos conhecidos ou podem obter-se por métodos bem conhecidos, por exemplo, mediante epoxidação de um composto de fórmula geral,



na qual, os símbolos R, R₁, R₂, R₃ e Z têm o significado definido antes. A reacção efectuada, de preferência, quer a) mediante tratamento de um composto de fórmula geral (X) com um peróxido apropriado, por exemplo, peróxido de hidrogénio, ou com um persácido apropriado, por exemplo, ácido peracético ou ácido metacloroperbenzóico, no seio de um dissolvente apropriado, por exemplo, água ou ácido acético, a uma temperatura compreendida entre 0°C e a temperatura ambiente e com um tempo de reacção compreendido entre alguns minutos e 20 horas; quer b) por meio de um tratamento de um composto de fórmula geral (X) com um halogéneo, de preferência bromo, ou com N-halogenossuccinimida, de preferência N-bromossuccinimida, na presença de uma quantidade catalítica de uma base, por exemplo, hidróxido de potássio ou de um ácido, por exemplo, ácido clorídrico, no seio de um dissolvente apropriado, por exemplo, água ou tetra-

hidrofurano ou misturas de água e tetrahidrofurano, a uma temperatura compreendida entre 0°C e a temperatura de refluxo, com um tempo de reacção compreendido entre 1 e 20 horas, e tratamento do halogenohidreto impuro obtido, com uma base apropriada, por exemplo, metóxido de sódio, no seio de um dissolvente apropriado, por exemplo, metanol, a uma temperatura compreendida entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo, com um tempo de reacção compreendido entre 1 hora e 12 horas.

Os compostos de fórmula geral (VI), (VII) e (X) são compostos conhecidos ou podem ser obtidos por processos bem conhecidos em química orgânica. Quando nos compostos da presente invenção e nos seus compostos intermédios, estão presentes grupos que necessitam de ser protegidos durante as reacções referidas antes, esses grupos podem ser protegidos por processos convencionais antes das reacções terem lugar e, depois, serem desprotegidos após o seu final, de acordo com métodos bem conhecidos.

FARMACOLOGIA

Consideramos que os compostos de fórmula geral (I) e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico são inibidores selectivos da síntese do tromboxano A_2 (TxA_2) e, portanto, são utilizáveis no tratamento de doenças relacionadas, em particular, com um aumento da síntese de TxA_2 nos mamíferos, incluindo os seres humanos.

Os compostos de fórmula geral (I) foram testados, por exemplo, em relação à sua capacidade para inibir a actividade da síntese de TxA_2 (reflectida pelo TxB_2 gerado no sangue total

durante a coagulação) in vitro nos ratos.

Método

O efeito de um grupo representativo de compostos, de acordo com a presente invenção, sobre a síntese de TxB_2 foi avaliado em comparação com compostos conhecidos, no sangue total de ratos normais Sprague Dawley (Charles River Italy). O sangue foi retirado da aorta abdominal de animais, sob ligeira anestesia com éter. Dividiu-se o sangue, imediatamente, em porções de 0,5 ml e distribuiu-se por tubos de vidro contendo uma concentração do composto do teste ou dos compostos de referência. Depois, deixaram-se as amostras a coagular durante 1 hora à temperatura de 37°C , centrifugaram-se a 3000 r.p.m. durante 10 minutos, recolheu-se o soro e armazenou-se à temperatura de -20°C até serem analisadas. Determinaram-se os níveis de TxB_2 por meio de RIA, de acordo com processos previamente descritos [Thromb. Res. 17, (3/4), (1980), 317] utilizando-se anticorpos altamente sensíveis.

O Quadro 1 seguinte mostra que os compostos, de acordo com a presente invenção, inibem acentuadamente a síntese de TxA_2 no sangue total.

Que-

BAD ORIGINAL

Quadro I - Efeito in vitro sobre a síntese de TxE_2 em ratos normais. Os dados são expressos como CI_{50} (M) e limites para $p=0,95$

Composto	CI_{50} (M)	LIMITES
FCE 25672	$2,9 \times 10^{-7}$ M	$(1,2 - 5,4 \times 10^{-7})$
FCE 26333	$4,3 \times 10^{-8}$ M	$(1,2 - 10 \times 10^{-8})$
FCE 26252	$7,4 \times 10^{-7}$ M	(não calculado)
FCE 22178	$1,0 \times 10^{-6}$ M	$(0,56 - 1,6 \times 10^{-6})$
ASA	$3,1 \times 10^{-5}$ M	$(2,6 - 3,8 \times 10^{-7})$

O código interno FCE 25672 significa:

ácido 5,6-dihidro-7-(1H)-imidazol-1-il)-8-metil-2-naftaleno-carboxílico;

O código interno FCE 26333 significa:

ácido 5,6-dihidro-7-(1H-imidazol-1-ilmetil)-8-metil-2-naftalenocarboxílico;

O código interno FCE 26252 significa:

ácido 5,6,7,8-tetrahidro-7-(1H-imidazol-1-il)-8-metileno-2-naftalenocarboxílico;

O código interno FCE 22178 significa:

ácido 5,6-dihidro-7-(1H-imidazol-1-il)-2-naftalenocarboxílico, que é conhecido a partir da patente de invenção norte-americana Nº 4.510.149 e é um inibidor da síntese do tromboxano; (ASA), ácido acetilsalicílico, é um inibidor da ciclooxige-

nase.

Os compostos da presente invenção, por serem capazes de inibir, selectivamente, a formação de TxA_2 , podem ser utilizados como vasodilatadores e como agentes antiagregantes, por exemplo, em todos os casos de trombozes, vasculopatias periféricas e doenças das artérias coronárias. De facto, a inibição da produção de TxA_2 reduz a probabilidade da formação de trombos e de vasoconstrição com as situações isquémicas consequentes e, deixando inalterada (ou aumentada) a produção de PGI_2 , melhora a vasodilatação, o fornecimento de sangue aos tecidos e protege a parede dos vasos.

Outra utilização dos compostos da presente invenção é no tratamento da enxaqueca. Como se sabe, por exemplo, no caso da enxaqueca, verifica-se uma vasoconstrição difusa induzida por uma superprodução de plaquetas de TxA_2 [J. Clin. Pathol. 24 (1971), 250; J. Headache, 17 (1977), 101 7. Uma superprodução de plaquetas de TxA_2 e de MDA (Malondialdeído), na diabetes mellitus, foi verificada e correlacionada com defeitos microcirculatórios da doença [Metabolism 28 (1979), 394; Eu. J. Clin. Invest. 9 (1979) 223; Thrombosis Haemost. 42 (1979), 983; J. Lab. Clin. Med. 97 (1981) 87 7. Por conseguinte, os compostos da presente invenção podem ser utilizados no tratamento da diabetes, em particular na microangiopatia diabética.

Além disso, os compostos da presente invenção podem ser utilizados como agentes anti-inflamatórios. Como se sabe, por exemplo, o fluído obtido a partir do granuloma, induzido por carragininina, converte-o ácido araquidónico em TxA_2 in vitro

e os níveis de TxA_2 aumentam no fluído sinovial dos doentes com artrite reumatóide e no fluído das inflamações induzidas por carragenina, nos ratos. [/Prostaglandis 13, (1977), 17; Scand. J. Rheum. 6 (1977), 151]. Recentemente, demonstrou-se também que uma superprodução de TxA_2 está envolvida na patogénese da hipertensão e que se pode utilizar um inibidor específico da produção de TxA_2 na hipertensão [/Eu J. Pharmacol. 70 (1981), 247].

De facto, os compostos da presente invenção podem ser utilizados como agentes hipotensores. Por exemplo, uma síntese aumentada de TxA_2 e uma síntese diminuída de prostaciclina estão referidas na hipertensão induzida pela gravidez [/Am. J. Obstet: Gynecol. 157, (1987), 325; Hipertension 11, (1988) 550]. O tratamento com inibidores da síntese do tromboxano é, por conseguinte, utilizável nesta patologia. Além disso, verifica-se um papel do TxA_2 na patogénese das perturbações ulcerativas do estômago, de acordo com a sua poderosa actividade vasoconstritora gástrica, de maneira que também neste campo, é útil um inibidor de TxA_2 [/Nature, 202, (1981), 472]. De facto, os compostos da presente invenção estão indicados no tratamento das úlceras pépticas.

Os compostos da presente invenção podem ser, também, agentes anti-tumorais. Também se sabe, por exemplo, que uma inibição selectiva da síntese de TxA_2 reduz o número de metástases pulmonares e atrasa o crescimento do tumor [/Nature 295 (1982), 188].

A respeito da correlação entre a síntese do TxA_2 e o transporte de cálcio, recentemente mostrada por alguns autores,

os inibidores específicos da síntese do TxA_2 , tal como os compostos da presente invenção, podem encontrar utilização, também no tratamento da osteoporose, por exemplo, na osteoporose post-menopáusia [/Prostaglandins 21, (1981), 401 /].

Além disso, os compostos da presente invenção estão indicados no tratamento da angina pectoris e da insuficiência cardíaca. A este respeito, sabe-se por exemplo, que se encontraram altos níveis de TxA_2 nos doentes com angina de Prinzmetal [/Prostaglandins and Med. 2, (1979), 243 /] e nos doentes com ataques de angina recorrentes [/Sixth Intern. Congress on Thrombosis, Monte Carlo, Outubro de 1980 Abs Nº 140 /].

A actividade anti-agregante dos compostos da presente invenção sobre as plaquetas foi avaliada in vitro e in vivo, por exemplo, de acordo com métodos modificados de Born [/Born G.V.R., Nature 194 (1962), 927 /] e Silver [/Silver M. J. Science 183 (1974), 1035 /].

Considera-se que os compostos da presente invenção possuem actividade inibitória, in vitro, sobre a agregação plaquetária induzida por colagénico ou por ADP (adenosina-5'-difosfato) em plasma, rico em plaquetas, de cobaias [/Dunkin Hantley Iva: PDH (SPF) Ivanovas GmbH, Alemanha /].

Além disso, os compostos da presente invenção podem ser úteis na prevenção ou redução da perda de plaquetas durante a circulação extra-corporal; por exemplo, durante os processos de derivação e de enxerto da artéria coronária ou durante a diálise renal. Além disso, tem-se constatado que o choque circulatório, por exemplo, o choque hemorrágico e o choque endotóxico, está associado ao aumento da síntese de TxA_2

de maneira que os compostos da presente invenção podem ser úteis nestas patologias.

Além disso, os compostos da presente invenção podem ser úteis, também, no tratamento da hiperreactividade brônquica na terapia da asma.

Pode-se provar um papel do TxA_2 na asma, com base na sua actividade broncoconstritora nos modelos animais de experiência [Br. J. Pharmacol. 82 (3) (1984), 565]. Refere-se também, uma actividade inibitória de broncoespasmo induzido pelo factor de activação plaquetária (PAF), nos ratos, por exemplo, pelos inibidores da síntese do TxA_2 , descritos na patente de invenção britânica Nº 2.205.494.

Os compostos da presente invenção podem ter utilidade, também, no tratamento das nefropatias, por exemplo, formas de glomerulonefrites, nefropatias diabéticas ou nefropatias secundárias ao lupus eritematoso sistémico (USLE), e na prevenção e/ou tratamento da nefrose induzida pela ciclosporina A. Portanto, os compostos da presente invenção podem, também, ser utilizados para a prevenção e/ou tratamento toxémico durante a gravidez, tipicamente na pré-eclampsia e na eclampsia, nas toxémias pré-eclâpticas (eclâpticas e eclamptogénicas).

Recentemente, provou-se uma correlação positiva entre o aumento da síntese intravenal do TxA_2 e a progressão da doença glomerular crónica, em diferentes modelos animais imunes e não-imunes a lesões renais e nos seres humanos [J. Clin. Invest. 75 (1985), 94; J. Clin. Invest. 76, (1985), 1.011].

Portanto, os inibidores da síntese do TxA_2 , recentemente descritos, por exemplo, na patente de invenção britânica

Nº 2.205.240, são considerados como activos na redução dos níveis no soro da proteinúria e da creatinina, na nefrose induzida pela doxorubicina, nos ratos, e na redução da proteinúria e no aumento da velocidade de filtração glomerular (GFR), na glomeruloesclerose focal espontânea, na estirpe de ratos monotensos Milan (MMS).

Os compostos da presente invenção podem também, ser utilizados para inibir a rejeição nas transplantações cardíacas e renais. De facto, tem sido referido que, nos seres humanos e nos ratos, após a transplantação, há aumento da excreção urinária de TxB_2 e da síntese de TxA_2 no sangue total Lancet ii, (1981), 431; Transplantation 43, (1987), 346.

Outra utilização dos compostos da presente invenção é no tratamento da hiperlipidémia, nomeadamente na hipercolesterolemia e na hipertrigliceridémia, secundárias da síndrome nefrótica. A hiperlipidémia é um facto vulgar na síndrome nefrótica dos seres humanos New England. J. Med. 312 (24) (1983), 1544 e, em aditamento, referem-se níveis elevados de colesterol e trigliceridos nos modelos animais, tal como na síndrome nefrótica induzida pela doxorubicina Expt. Mol. Pathology 39, (1983), 282; a excreção urinária elevada de albumina tem sido considerada como o mecanismo patogénico Kidney International, 32, (1987), 613. Também, os inibidores da síntese do TxA_2 , recentemente descritos na patente de invenção britânica Nº 2.205.240, por exemplo, mostraram ser activos na redução do colesterol e trigliceridos em ratos velhos da estirpe normotenso, Milan e na redução dos triglicéridos em ratos tratados com doxorubicina.

Também se tem mostrado que nos coelhos alimentados com colesterol, um modelo animal com aterosclerose induzida por dieta, o metabolismo do ácido araquidônico é um factor importante no desenvolvimento de lesões recentes. Em particular, uma alteração no metabolismo do TxA_2 para PGE_2 pode suprimir o desenvolvimento da lesão (isto é, placa ateromatosa) na hipercolesterolemia. Os compostos da presente invenção podem ser utilizados, portanto, nesta patologia.

Os compostos da presente invenção podem ser utilizados, também, em associação com agentes trombolíticos (por exemplo, tPA, estreptoquinase, pro-uroquinase) com a finalidade de reduzir as doses dos últimos, necessárias na terapia trombolítica, e para baixar a incidência de reoclusão e, possivelmente, a hemorragia.

A toxicidade dos compostos da presente invenção é insignificante; portanto, podem utilizar-se, sem perigo, na terapêutica.

Trataram-se murganhos e ratos, privados de alimentação durante 9 horas, por via oral, com administrações simples de doses crescentes dos compostos da presente invenção, que depois foram engaiolados e alimentados normalmente. Avaliou-se a toxicidade aguda orientadora (DL_{50}) no sétimo dia após o tratamento e, por exemplo, para o composto indicado como FCE 26572, aquela foi superior a 800 mg/kg.

Em virtude do seu elevado índice terapêutico, os compostos da presente invenção podem utilizar-se, sem perigo, em medicina.

O regime terapêutico para as diferentes síndromas clí-

nica deve adaptar-se ao tipo de patologia, tendo em conta, como é usual, também, a via de administração, a forma sob a qual, se administra o composto e a idade, peso e estado de saúde do indivíduo em questão.

Utiliza-se a via oral, em geral, em todas as situações que requerem tais compostos. Dá-se a preferência à injeção intravenosa ou à infusão para o tratamento de estados patológicos agudos.

Para manutenção do regime é preferível a via oral ou a via parenteral, por exemplo, a via intramuscular.

O nível de dosagem apropriado para a administração oral a seres humanos adultos, dos compostos da presente invenção, por exemplo, ácido 5,6-dihidro-7-(1H-imidazol-1-il)-8-metil-2-nafalenocarboxílico, deve estar compreendido entre cerca de 50 mg e cerca de 500 mg por dose, 1 a 3 vezes por dia.

Naturalmente, estes regimes de dosagem devem ser ajustados para proporcionarem a resposta terapêutica óptima.

A natureza das composições farmacêuticas que contêm os compostos da presente invenção em associação com veículos ou diluentes, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, deverá naturalmente, depender da via de administração desejada. As composições podem ser formuladas, de modo convencional com os ingredientes habituais. Por exemplo, os compostos da presente invenção podem ser administrados sob a forma de soluções aquosas ou oleosas, suspensões, comprimidos, pílulas, cápsulas de gelatina, xaropes, gotas ou supositórios.

Assim, para a administração oral, as composições farmacêuticas que contêm os compostos da presente invenção, são de

preferência, comprimidos, pílulas ou cápsulas de gelatina, que contêm a substância activa juntamente com diluentes, tal como lactose, dextrose, sacarose, manitol, sorbitol e celulose; agentes lubrificantes, por exemplo, sílica, talco, ácido esteárico, estearato de cálcio ou de magnésio e/ou polietilenoglicóis; ou podem conter, também, agentes de ligação, tais como amidos, gelatina, metilcelulose, carboximetilcelulose, goma arábica, tragacanto e, polivinilpirrolidona; agentes desagregantes, tais como amidos, ácido algínico, alginatos e glicolato de amido e sódio; misturas efervescentes; corantes; agentes correctivos do sabor; agentes molhantes, tal como lecitina, polisorbatos e laurilsulfatos; e em geral, substâncias não-tóxicas e inactivas sob o ponto de vista farmacológico, utilizadas em formulações farmacêuticas. As citadas preparações farmacêuticas podem ser preparadas, de modo conhecido, por exemplo, por processos de mistura, granulação, compressão, revestimento de açúcar ou revestimento de película. As dispersões líquidas para administração oral podem ser, por exemplo, xaropes, emulsões e suspensões. Os xaropes podem conter como veículo, por exemplo, sacarose ou sacarose com glicerina e/ou manitol e/ou sorbitol. As suspensões e as emulsões podem conter como veículo, por exemplo, uma goma natural, agar, alginato de sódio, pectina, metilcelulose, carboximetilcelulose ou álcool polivinílico. As suspensões ou soluções para injeções intramusculares podem conter, juntamente com o composto activo, um veículo aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, por exemplo, água esterilizada, azeite, oleato de etilo, glicóis, por exemplo, propilenoglicol e, eventualmente, uma quantidade apropriada de cloridrato de lidocaína.

As soluções para injeção intravenosa ou para infusão podem conter como veículo, por exemplo, água esterilizada ou, de preferência, podem apresentar-se sob a forma de soluções salinas isotónicas aquosas esterilizadas.

Os supositórios podem conter, juntamente com o composto activo, um veículo aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, por exemplo, manteiga de cacau, polietilenoglicol, um éster tensoactivo de ácido gordo e polioxietileno sorbitano ou lecitina.

Os exemplos seguintes ilustram, mas não limitam, a presente invenção.

Exemplo 1

Aqueceu-se à temperatura de 80°C, durante 4 horas, uma solução de 4 g de ácido 5,6,7,8-tetrahydro-8-hidroxi-8-metil-7-(1H-imidazol-1-il)-2-naftalenocarboxílico em 50 ml de ácido acético glacial e 12 ml de ácido sulfúrico concentrado. Após arrefecimento, verteu-se a mistura reaccional em 100 ml de água gelada, neutralizou-se com hidróxido de amónio e extraiu-se com acetato de etilo. Secou-se a camada orgânica sobre sulfato de sódio e evaporou-se até à secura. Cromatografou-se o composto impuro, resultante, sobre gel de sílica (eluente: CHCl₃:CH₃OH = 90:10), obtendo-se 3,7 g do ácido 5,6-dihidro-7-(1H-imidazol-1-il)-8-metil-2-naftalenocarboxílico; p.f. 241-243°C (dec.).

Análise elementar

	C	H	N
Calculado para C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₂ :	70,85	5,54	11,01
Encontrado:	70,52	5,65	10,84

R.M.N. (DMSO- d_6) ppm:

1,97 (3H, t, CH_3)
 2,50-3,21 (4H, m, CH_2-CH_2)
 7,00-8,00 (6H, m, fenil e imidazol).

Mediante um processo análogo, podem preparar-se os seguintes compostos:

Ácido 5,6-dihidro-7-(1H-imidazol-1-ilmetil)-8-metil-2-naftalenocarboxílico. P. F. 278-280°C.

Análise elementar

	C	H	N
Calculado para $C_{16}H_{16}N_2O_2$:	71,62	6,01	10,44
Encontrado:	70,05	5,98	10,39

Ácido 5,6-dihidro-8-etil-7-(1H-imidazol-1-il)-2-naftalenocarboxílico;

Ácido 3-(1H-imidazol-1-ilmetilo)-4-metil-2H-1-benzotiopirano-6-carboxílico;

Ácido 3-(1H-imidazol-1-ilmetilo)-4-etil-2H-1-benzopirano-6-carboxílico.

Exemplo 2

Adicionou-se uma solução de 1,9 g de ácido 5,6-dihidro-7,8-epoxi-8-metil-2-naftalenocarboxílico (preparado por meio de epoxidação do ácido 5,6-dihidro-8-metil-2-naftalenocarboxílico; P. F. 150-153°C) em DMF anidra a uma solução de sal de potássio de imidazol, preparada a partir de 3,16 g de imidazol e 1,81 g de potássio, em 100 ml de DMF anidra, e aqueceu-se à temperatura de 130°C, com agitação vigorosa, durante 6 horas.

L

Evaporou-se o dissolvente, sob pressão reduzida, e misturou-se o resíduo com água e acetato de etilo. Separou-se a camada aquosa e acidificou-se até pH 5 com ácido acético. Evaporou-se a água sob vácuo e cromatografou-se o resíduo sobre gel de sílica (eluyente: $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}$, 70:30) para se obterem 1,6 g de ácido 5,6,7,8-tetrahidro-8-hidroxi-8-metil-7-(1H-imidazol-1-il)-2-naftalenocarboxílico.

Exemplo 3

Hidrogenou-se durante 8 horas à temperatura ambiente, uma mistura de 1,5 g de ácido 5,6-dihidro-7-(1H-imidazol-1-il)-3-metil-2-naftalenocarboxílico, 0,65 g de paládio a 10 % sobre carvão activado, 100 ml de etanol a 95 %, 30 ml de ácido acético glacial e 10 ml de ácido clorídrico concentrado, num aparelho Parr-Burgess de baixa pressão, com uma pressão inicial de 3,5 kg/cm² (50 psi). No final deste tempo, a quantidade teórica do hidrogénio foi absorvida.

Filtrou-se o catalisador, lavou-se com etanol a 95 % e evaporou-se a solução, sob pressão reduzida. Cristalizou-se o resíduo sólido com a mistura etanol a 95 %-éter etílico para se obterem 1,4 g do cloridrato do ácido 5,6,7,8-tetrahidro-7-(1H-imidazol-1-il)-8-metil-2-naftalenocarboxílico.

Por meio de processo análogo, podem preparar-se os seguintes compostos:

Cloridrato do ácido 5,6,7,8-tetrahidro-8-etil-7-(1H-imidazol-1-il)-2-naftalenocarboxílico;

Cloridrato do ácido 5,6,7,8-tetrahidro-7-(1H-imidazol-1-il)-8-metil-2-naftalenocarboxílico; e

Cloridrato do ácido 3,4-dihidro-3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-4-metil-2H-1-benzotiopirano-6-carboxílico.

Após tratamento com uma quantidade estequiométrica de hidrogenocarbonato de sódio, podem preparar-se os seguintes compostos:

Ácido 5,6,7,8-tetrahidro-7-(1H-imidazol-1-il)-8-metil-2-naftalenocarboxílico,

P. F. 283-285°C.

T.L.C. eluente CHCl_3 : CH_3OH : CH_3COOH = 85 : 15 : 0,5 RF=0,36.

Ácido 5,6,7,8-tetrahidro-7-(1H-imidazol-1-ilmetil)-8-metil-2-naftalenocarboxílico;

P. F. 259-261°C.

Exemplo 4

Aqueceu-se à temperatura de 80°C, durante 3 horas, uma solução de 3,0 g de ácido 3,4-dihidro-3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-4-hidróxi-2H-1-benzopirano-6-carboxílico em 60 ml de ácido acético glacial e 30 ml de ácido sulfúrico concentrado. Após arrefecimento, verteu-se a mistura reaccional em gelo esmagado, neutralizou-se com hidróxido de amónio e extraiu-se com cloreto de metileno. Secou-se a camada orgânica sobre sulfato de sódio e evaporou-se até à secura. Tratou-se o resíduo resultante com éter etílico para se obterem 1,5 g do ácido 3-(1H-imidazol-1-ilmetilo)-2H-1-benzopirano-6-carboxílico; P.F. : 258-259°.

Análise elementar

	C	H	N
Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$:	65,62	4,72	10,93
Encontrado:	65,58	4,70	10,96

R.M.N. (CF_3COOD) ppm : 4,91 (2H, s, CH_2N), 5,06 (2H, s, OCH_2) 6,68 (1H, s. largo, H-4), 6,98-8,80 (6H, m, fenil e imidazol).

De modo análogo, podem preparar-se os seguintes compostos:

Ácido 5,6-dihidro-7-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-naftalenocarboxílico; P. F. 298-300°C.

Análise elementar:

	C	H	N
Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$:	70,90	5,51	11,00
Encontrado:	70,70	5,55	10,98

TLC: eluente CHCl_3 : CH_3OH : CH_3COOH = 100:45:5 Rf = 0,67

R.N.M. ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

2,27 (2H, t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{CH}$), 2,91 (2H, t, $\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{C}=\text{CH}$)
 5,07 (2H, s, CH_2N), 6,56 (1H, s, $-\text{HC}=\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_2$),
 7,24-9,22 (6H, m, fenilo e imidazol).

Ácido 3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2H-1-benzotiopirano-6-carxílico;

Ácido 3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-metil-2H-1-benzotiopirano-6-carboxílico;

Análise elementar:

	C	H	N	S
Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$:	62,92	4,93	9,78	11,20
Encontrado:	63,4	4,90	9,85	11,40

TLC: eluente CH_2Cl_2 : CH_3OH : CH_3COOH = 80:20:0,5 Rf = 0,45.

R.M.N. ($\text{DMSO}-d_6$) δ p.p.m.;

1,04 (d, 3H); 3,5 (q, 1H); 4,87 (s. largo, 2H); 6,43 (s largo, 1H);

6,95 (dd, 1H); 7,22 (dd, 1H); 7,35 (dd, 1H); 7,6-7,8 (m, 3H);
 Ácido 3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2H-1-benzopirano-6-carboxílico;
 3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2H-1-benzotiopirano-6-carboxilato
 de etilo;
 5,6-dihidro-7-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-naftalenocarboxilato
 de etilo; e
 3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2H-1-benzotiopirano-6-metanol.

O ácido 3,4-dihidro-3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-4-hidroxi-2H-1-benzopirano-6-carboxílico, utilizado antes, prepara-se do modo seguinte:

Adiciona-se, gota a gota, 4,2 g de NaBH_4 a uma solução de 10 g de ácido 3,4-dihidro-3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-4-oxo-2H-1-benzopirano-6-carboxílico em 500 ml de metanol à temperatura de 10 a 15°C. Adiciona-se a mistura agitada à temperatura ambiente durante 2 horas, com 600 ml de água e neutraliza-se com ácido clorídrico. Extrai-se a solução com CHCl_3 e seca-se o dissolvente orgânico e evapora-se até à secura para se obterem 6,6 g do ácido 3,4-dihidro-3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-4-hidroxi-2H-1-benzopirano-6-carboxílico; P. F. 265°C (dec.).

Análise elementar:

	C	H	N
Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$:	61,30	5,14	10,21
Encontrado:	61,22	5,15	10,23

O ácido 3,4-dihidro-3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-4-oxo-2H-1-benzopirano-6-carboxílico, utilizado antes, prepara-se a partir do correspondente cloridrato da base de mannich (27,8 g) [cloridrato do ácido 3,4-dihidro-3-N,N-dimetilaminometil-4-oxo-2H-1-benzopirano-6-carboxílico; P.F.: 200°C (dec.)]

e 66,2 g de imidazol em 280 ml de água. Agita-se a mistura à temperatura ambiente durante 3 horas e evapora-se até à secura. O resíduo tratado com metanol-éter etílico, origina 20 g do ácido 3,4-dihidro-3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-4-oxo-2H-1-benzopirano-6-carboxílico; P. F.: 205°C (dec.).

	C	H	N
Calculado para $C_{14}H_{12}N_2O_4$:	61,76	4,44	10,29
Encontrado:	61,58	4,45	10,31

Exemplo 5

Hidrogenou-se durante 7 horas, à temperatura ambiente, uma mistura de 0,6 g de ácido 3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2H-1-benzopirano-6-carboxílico, 0,3 g de paládio a 10 % sobre carvão activado, 50 ml de etanol a 95 %, 25 ml de ácido acético glacial e 5 ml de ácido clorídrico concentrado, num hidrogenador Parr-Burgess de baixa pressão com uma pressão inicial de 3,5 Kg/cm² (50 psi).

No final desse tempo, a quantidade teórica de hidrogénio tinha sido absorvida.

Filtrou-se o catalisador e evaporou-se a solução sob pressão reduzida. Tratou-se o resíduo sólido com etanol a 99 % e éter etílico para se obter 0,6 g do cloridrato do ácido 3,4-dihidro-3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2H-1-benzopirano-6-carboxílico; P. F.: 270°C (dec.).

Análise elementar:

	C	H	N	Cl
Calculado para $C_{14}H_{15}Cl N_2O_3$:	57,05	5,13	9,50	11,98
Encontrado :	56,96	5,14	9,52	12,02

R.M.N. (DMSO- d_6) δ p.p.m.: 2,7 (3H, m, CH-CH₂)
 3,8-4,5 (4H, m, OCH₂ e NCH₂), 6,84-7,7 (5H, m, benzeno H e
 NCHCHN), 9,25 (1H, s. largo, NCHN).

De modo análogo, podem preparar-se os seguintes compos-
 tos:

Cloridrato do ácido 3,4-dihidro-3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2H-
 -1-benzotiopirano-6-carboxílico;

Cloridrato do ácido 3,4-dihidro-3-(1H-imidazo-1-ilmetilo)-2-
 -metil-2H-1-benzotiopirano-6-carboxílico; e

Cloridrato do 3,4-dihidro-3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2H-1-ben-
 zopirano-6-carboxilato de etilo.

Exemplo 6

Adicionaram-se, gota a gota, com agitação e sob azoto
 anidro, à temperatura ambiente, 5,68 g de iodeto de metiltrí-
 fenilfosfônio a uma mistura de 1,58 g de terc.-butilato de po-
 tássio e 60 ml de tetrahidrofurano anidro.

Agitou-se a mistura à temperatura ambiente, durante
 30 minutos, e depois adicionaram-se por porções, uma solução
 de 2,0 g de 5,6,7,8-tetrahidro-7-(1H-imidazol-1-il)-8-oxo-2-
 -naftalenocarboxilato de etilo em 60 ml de tetrahidrofurano
 anidro.

Após agitação, à temperatura de 40°C, durante 3 horas,
 filtrou-se a mistura reaccional e evaporou-se até à secura.
 Retomou-se o resíduo com cloreto de metileno, lavou-se a solu-
 ção resultante com água e extraiu-se com ácido clorídrico a
 5%. Reuniram-se as camadas aquosas ácidas, neutralizaram-se
 com hidrogenocarbonato de sódio e extraíram-se com cloreto de

metileno. Secou-se a camada orgânica sobre sulfato de sódio e evaporou-se para se obter um resíduo sólido que se cromatografou numa coluna de gel de sílica, eluindo-se com cloreto de metileno-metanol (20:1).

O eluato, evaporado até à secura, originou 1,1 g do 5,6,7,8-tetrahidro-7-(1H-imidazol-il)-8-metileno-2-naftaleno-carboxilato de etilo.

Análise elementar:

	C	H	N
Calculado para $C_{17}H_{18}N_2O_2$:	72,32	6,42	9,92
Encontrado:	72,02	6,43	9,89

R.M.N. ($CDCl_3$) p.p.m.:

1,41	(3H, t, CH_3)
2,2-2,5	(2H, m, CH_2-CH)
3,0	(2H, m, $CH_2-\emptyset$)
4,40	(2H, q, OCH_2)
4,87	(1H, d, CH)
5,01	(1H, m, CH-N)
5,86	(1H, d, -CH)
6,95-8,36	(6H, m, fenil e imidazol).

Por meio de processo análogo, podem preparar-se os seguintes compostos:

5,6,7,8-tetrahidro-7-(1H-imidazol-1-il)-8-metileno-2-naftaleno-carboxilato terc-butilo;

5,6,7,8-tetrahidro-8-etilideno-7-(1H-imidazol-1-il)-2-naftalenocarboxilato de etilo;

5,6,7,8-tetrahidro-8-etilideno-7-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-naftalenocarboxilato de terc-butilo e

5,6,7,8-tetrahidro-7-(1H-imidazol-1-ilmetilo)-8-metileno-2-naftalenocarboxilato de terc-butilo.

Exemplo 7

Aqueceu-se à temperatura de refluxo, durante 2 horas, uma mistura de 0,46 g de 5,6,7,8-tetrahidro-7-(1H-imidazol-1-il)-8-metileno-2-naftalenocarboxilato de etilo, 0,8 g de hidróxido de sódio, 40 ml de etanol e 5 ml de água. Evaporou-se a solução, dissolveu-se o resíduo em água, acidificou-se a solução com ácido acético e extraiu-se com cloreto de metileno. secou-se a camada orgânica sobre sulfato de sódio e evaporou-se para se obter 0,35 g do ácido 5,6,7,8-tetrahidro-7-(1H-imidazol-1-il)-8-metileno-2-naftalenocarboxílico; P. F.: 227-229°C.

Análise elementar:

	C	H	N
Calculado para $C_{15}H_{14}N_2O_2$:	70,85	5,55	11,01
Encontrado:	70,48	5,62	10,90

R.M.N. (DMSO- d_6) p.p.m.:

2,25 (2H, m, CH_2 -CH)

2,90 (2H, m, $\overline{CH_2}$ -Ø)

4,50 (1H, d, -CH)

5,15 (1H, dd, $\underline{CHN}$)

5,80 (1H, d, -CH)

6,92-8,20 (6H, m, fenilo e imidazol)

T.I.C. : eluente CH_2Cl_2 : CH_3OH : CH_3COOH =190:20:5 Rf=0,45

Por meio de processo análogo, podem preparar-se os seguintes compostos:

Ácido 5,6,7,8-tetrahidro-3-etilideno-7-(1H-imidazol-1-ilmetil-
lo)-2-naftalenocarboxílico.

Análise elementar:

	C	H	N
Calculado para $C_{17}H_{18}N_2O_2$:	72,32	6,42	9,92
Encontrado :	71,96	6,39	9,83

Ácido 5,6,7,8-tetrahidro-7-(1H-imidazol-ilmetilo)-8-metileno-
-2-naftalenocarboxílico; e

Ácido 5,6,7,8-tetrahidro-8-etilideno-7-(1H-imidazol-1-il)-2-naf-
talenocarboxílico.

Exemplo 8

Submeteu-se a refluxo, durante 40 horas, uma solução de 2,1 g de 5,6,7,8-tetrahidro-7-(1H-imidazol-1-il)-8-metileno-2-naftalenocarboxilato em 100 ml de ácido trifluoroacético. Após arrefecimento, evaporou-se o dissolvente, sob pressão reduzida, e dissolveu-se o resíduo em água.

Alcalinizou-se a solução com hidróxido de sódio diluído e, depois, acidificou-se com ácido acético. Filtrou-se o precipitado sólido, lavou-se com água e secou-se para se obterem 2,0 g do ácido 5,6-dihidro-7-(1H-imidazol-1-il)-8-metil-2-naftalenocarboxílico; P. F.: 241-243°C (dec.).

Por meio de processo análogo, podem preparar-se os seguintes compostos:

Ácido 5,6-dihidro-7-(1H-imidazol-1-ilmetil)-8-metil-2-naftalenocarboxílico; e

Ácido 5,6-dihidro-8-etil-7-(1H-imidazol-1-il)-2-naftalenocarboxílico.

Exemplo 9

A uma suspensão de 0,23 g de magnésio anidro e um pequeno cristal de iodo em 3 ml de éter dietílico anidro, adicionou-se, gota a gota, uma solução de 1,3 g de iodeto de metilo em 6 ml de éter dietílico anidro. Aqueceu-se a mistura à temperatura de refluxo durante 1 hora e, depois, arrefeceu-se até à temperatura ambiente. A esta mistura adicionou-se, gota a gota, uma solução de 1,0 g de 5,6,7,8-tetrahidro-7-(1H-imidazol-1-ilmetil)-8-oxo-2-naftalenocarboxilato de terc.-butilo, em 25 ml de tetrahidrofurano anidro. Verteu-se a mistura reaccional em água, após agitação à temperatura ambiente durante 2 horas, neutralizou-se com ácido clorídrico diluído e extraiu-se com cloreto de metileno. Secou-se a camada orgânica sobre sulfato de sódio e evaporou-se até à secura. Tratou-se o resíduo com ácido trifluoroacético e aqueceu-se à temperatura de refluxo durante 45 minutos. Evaporou-se a solução resultante sob pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna de gel de sílica, eluindo-se com cloreto de metileno-metanol-ácido acético (180:20:2), para se obter 0,6 g do ácido 5,6-dihidro-7-(1H-imidazol-1-ilmetil)-8-metil-2-naftalenocarboxílico; P. F.: 278-280°C.

Análise elementar:

	C	H	N
Calculado para: $C_{16}H_{16}N_2O_2$:	71,62	6,01	10,44
Encontrado:	71,01	5,99	10,40

R.M.N. (DMSO- d_6) p.p.m.

2,05 (2H, m, $CH_2-CH_2-C=C$)

2,20 (3H, s, CH₃-C=C)
 2,70 (2H, m, CH₂Ø)
 4,89 (2H, s, CH₂N)
 6,87-7,88 (6H, m, fenil e imidazol)

T.L.C.: eluente CH₂Cl₂: CH₃OH:CH₃COOH = 190:20:5 RF = 0,27.

Por meio de processo análogo, podem preparar-se os seguintes compostos:

Ácido 5,6-dihidro-8-etil-7-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-naftalenocarboxílico: P. f.: 257-260°C.

Análise elementar:

	C	H	N
Calculado para: C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₂ :	72,32	6,42	9,92
Encontrado:	72,02	6,44	9,89

R.M.N. (DMSO-d₆) p.p.m.:

1,07 (3H, t, CH₃-CH₂)
 1,98 (2H, t, CH₂-C =)
 2,65 (4H, m, CH₂Ø, CH₂-CH₃)
 4,83 (2H, s, CH₂N)
 6,87-8,02 (6H, m, fenil e imidazol)

Ácido 7,8-dihidro-6-(1H-imidazol-1-ilmetil)-5-metil-2-naftalenocarboxílico.

Exemplo 10

A uma suspensão de 0,5 g do ácido 5,6-dihidro-7-(1H-imidazol-1-il)-8-metil-2-naftalenocarboxílico em 25 ml de benzeno anidro, adicionaram-se, gota a gota, 0,37 ml de cloreto de oxalilo, sob arrefecimento num banho de gelo.

Agitou-se a mistura reaccional durante 2 horas à temperatura de 8 a 10°C, e, depois, evaporou-se até à secura sob pressão reduzida. Dissolveu-se o resíduo em 15 ml de dimetilformamida e formou-se NH₃ gasoso através da solução, com agitação e arrefecimento num banho de gelo durante 5 horas. Evaporou-se a mistura reaccional até à secura, sob pressão reduzida, adicionou-se NaOH 1N ao resíduo e extraiu-se, com acetato de etilo.

Secou-se a fase orgânica sobre Na₂SO₄, filtrou-se e evaporou-se até à secura e tratou-se o resíduo com éter etílico e filtrou-se para se obter 0,24 g de 5,6-dihidro-7-(imidazol-1-il)-metil-2-naftalenocarboxamida; P. F.: 207-210°C.

Análise elementar:

	C	H	N
Calculado para: C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₄ :	71,12	5,96	16,58
Encontrado:	70,16	6,04	15,69

T.L.C. eluente CHCl₃: CH₃OH (80:20) R_f = 0,53

R.M.N. (DMSO-d₆) P.P.M.:

1,95	(3H, t, CH ₃)
2,61	(2H, m, CH ₂ -C =)
2,98	(2H, t, CH ₂ -Ø)
7,03-8,01	(8H, m, fenilo, imidazol e CONH ₂)

Exemplo 11

A uma solução de cloreto de hidrogénio em 50 ml de etanol absoluto, adicionaram-se 0,5 g do cloridrato do ácido 5,6-dihidro-7-(1H-imidazol-1-il)-8-metil-2-naftalenocarboxílico.

Aqueceu-se a mistura reaccional à temperatura de 60°C durante 3 horas e, depois, evaporou-se sob pressão reduzida até à secura. Tratou-se o resíduo com éter etílico e filtrou-se para se obter 0,45 g do cloridrato de 5,6-dihidro-7-(1H-imidazol-1-il)-8-metil-2-naftalenocarboxilato de etilo; P.F.: 202-203°C.

Análise elementar:

	C	H	N	Cl
Calculado para $C_{17}H_{18}NO_2$; HCl:	64,04	6,00	3,78	11,12
Encontrado :	62,89	6,02	3,45	10,73

T.L.C. elvente $CHCl_3$: $CH_3OH:CH_3COOH$ (45:5:0,5) $R_f=0,67$

R.M.N. (DMSO- d_6) p.p.m:

1,32	(3H, t, $COOCH_2CH_3$)
1,98	(3H, t, $CH_3-C=$)
2,71	(2H, m, $CH_2-C=$)
3,08	(2H, t, CH_2-O)
4,32	(2H, q, $COOCH_2$)
7,44-9,29	(6H, m, fenilo e imidazol)

Por meio de processo análogo, pode preparar-se os seguintes compostos:

Cloridrato de 5,6-dihidro-7-(1H-imidazol-1-ilmetil)-8-metil-2-naftalenocarboxilato de etilo.

Após tratamento com a quantidade estequiométrica de hidrogeno carbonato de sódio, podem obter-se os seguintes compostos:

5,6-dihidro-7-(1H-imidazol-1-il)-8-metil-2-naftalenocarboxilato de etilo;

5,6-dihidro-7-(1H-imidazol-1-ilmetil)-8-metil-2-naftalenocarboxilato de etilo.

Exemplo 12

Tratou-se uma suspensão de 0,5 g de ácido 5,6-dihidro-7-(1H-imidazol-1-il)-8-metil-2-naftalenocarboxílico em 40 ml de etanol absoluto com 0,2 ml de ácido clorídrico a 37 %

e adicionou-se éter dietílico.

Filtrou-se o precipitado e lavou-se com éter dietílico para se obter 0,41 g do cloridrato do ácido 5,6-dihidro-7-(1H-imidazol-1-il)-8-metil-2-naftalenocarboxílico.

Exemplo 13

Adicionou-se 0,5 g do ácido 5,6-dihidro-7-(1H-imidazol-1-il)-8-metil-2-naftalenocarboxílico, sob agitação, a 39 ml de NaOH 0,05N e ajustou-se o pH da solução com algumas gotas de NaOH 0,05N até se obter uma solução límpida.

Depois evaporou-se a solução sob pressão reduzida e se cou-se o resíduo num forno à temperatura de 90°C, in vácuo, obtendo-se, assim, o sal de sódio do ácido 5,6-dihidro-7-(1H-imidazol-1-il)-8-metil-2-naftalenocarboxílico.

Exemplo 14

Podem preparar-se comprimidos, cada um com o peso de 150 mg e contendo 50 mg da substância activa, do modo seguinte:

Composição (para 10 000 comprimidos):

Acido 5,6-dihidro-7-(1H-imidazol-1-il)-8-metil-2-naftalenocarboxílico	500	g
Lactose	710	g
Amido de cereais	237,5	g
Talco em pó	37,5	g
Estearato de magnésio	15	g

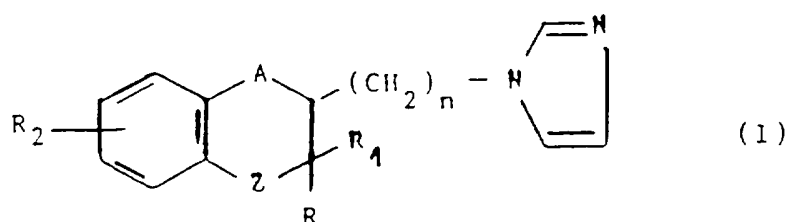
Misturam-se ácido 5,6-dihidro-7-(1H-imidazol-1-il)-
-8-metil-2-naftalenocarboxílico, lactose e metade do amido de
cereais; depois, força-se a mistura através de uma peneira
com aberturas de 0,5 mm. Suspendem-se 16 mg de amido de ce-
reais em 180 ml de água quente. Utiliza-se a pasta resultan-
te para granular o pó. Secam-se os grânulos, pulverizam-se
sobre uma peneira com a dimensão de 1,4 mm, depois adicionam-
-se a restante quantidade de amido, o talco e o estearato de
magnésio, cuidadosamente misturados, e obtêm-se comprimidos,
utilizando-se punções de 3 mm de diâmetro.

Rei-

BAD ORIGINAL

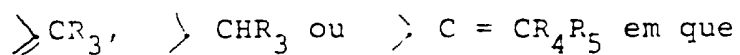
REIVINDICAÇÕES

1.- Processo para a preparação de compostos de fórmula
geral



na qual

A representa um grupo de fórmula geral



R_3 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo C_{1-6} e R_4 e R_5 representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo C_{1-5} ;

Z representa um átomo de oxigênio ou de enxofre
ou um grupo $-\text{CH}_2$;

n representa zero ou o número inteiro 1;

R e R_1 representam, cada um, independentemente, um
átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo C_{1-6} ; e

R_2 representa um grupo $-\text{COCH}_2\text{OH}$ ou um grupo de
fórmula geral $-\text{CH}_2\text{OR}'$, $-\text{COOR}'$, $-\text{CONR}'\text{R}''$ ou
 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}'$ em que R' e R'' representam, cada um,
independentemente, um átomo de hidrogênio ou um
grupo alquilo C_{1-6} ; com a condição de

(a) Z representar um átomo de oxigênio ou um grupo
 $-\text{CH}_2-$ quando n representa zero; ou Z representar um
átomo de oxigênio ou de enxofre ou um grupo CH_2-
quando n representa o número inteiro 1;

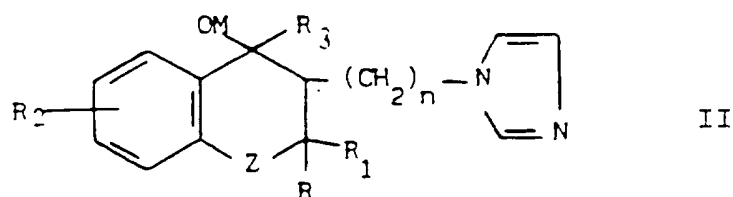
(b) n representar o número inteiro 1 quando A repre-
senta um grupo de fórmula geral >>CR_3 ou >CHR_3
em que R_3 representa um átomo de hidrogênio;

(c) pelo menos um dos símbolos R e R_1 não representar
um átomo de hidrogênio quando, simultaneamente, A re-
presenta um grupo de fórmula geral >CHR_3 na qual R_3
representa um átomo de hidrogênio, Z representa um
grupo $-\text{CH}_2-$, n representa o número inteiro 1 e R_2 re-
presenta um grupo de fórmula geral $-\text{COOR}'$ na qual R'
tem o significado definido antes,

e dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, ca-

racterizado pelo facto

(a) de se submeter a uma eliminação em posição β um composto de fórmula geral



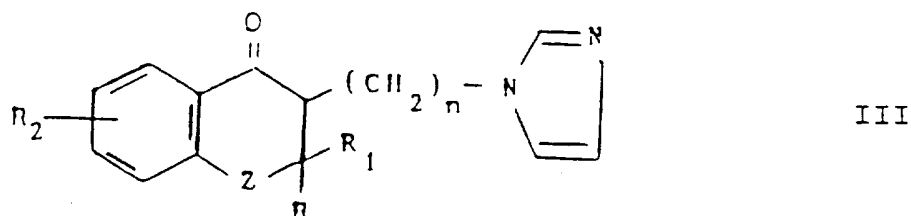
na qual

R , R_1 , R_2 , R_3 , n e Z têm os significados definidos antes, e

M representa um átomo de hidrogénio ou um grupo acilo, para se obter um composto de fórmula geral I na qual A representa um grupo de fórmula geral $\gg C-R_3$, na qual R_3 tem o significado definido antes;

ou

(b) de se alquilenar um composto de fórmula geral



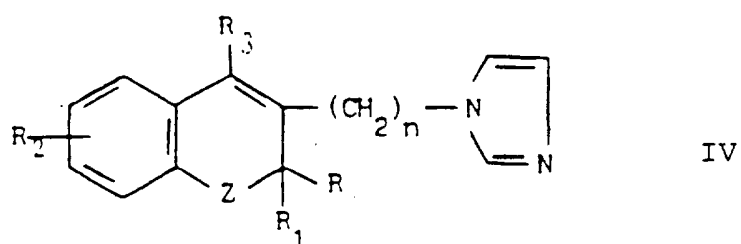
na qual

R , R_1 , R_2 , Z e n têm os significados definidos antes, para se obter um composto de fórmula geral I na qual A representa um grupo de fórmula geral $\setminus C=CR_4R_5$, na qual R_4 e R_5 têm os

significados definidos antes;

ou

(c) de se reduzir um composto de fórmula geral

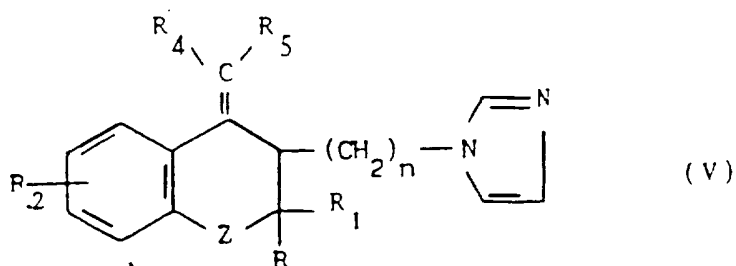


na qual

R , R_1 , R_2 , R_3 , n e Z têm os significados definidos antes, para se obter um composto de fórmula geral I na qual A representa um grupo de fórmula geral CHR_3 na qual R_3 tem o significado definido antes,

ou

(d) de se isomerizar um composto de fórmula geral



na qual

R , R_1 , R_2 , n e Z têm os significados definidos antes, um dos símbolos R_4 e R_5 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo C_{1-5} e o outro representa um átomo de hidrogênio; com a condição de Z representar

um átomo de oxigênio ou um grupo $-\text{CH}_2-$ quando n representa zero e Z representar um átomo de oxigênio ou de enxofre ou um grupo $-\text{CH}_2-$ quando n representa o número inteiro 1,

para se obter um composto de fórmula geral I na qual A representa um grupo de fórmula geral >>CR_3 na qual R_3 representa um grupo alquilo C_{1-6} ; e de se converter, eventualmente, um composto de fórmula geral I num outro composto de fórmula geral I, e/ou, de se converter, eventualmente, um composto de fórmula geral I num seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, e/ou, de se converter, eventualmente, um sal num composto livre, e/ou, de se separar, eventualmente, uma mistura de isômeros de compostos de fórmula geral I nos isômeros individuais.

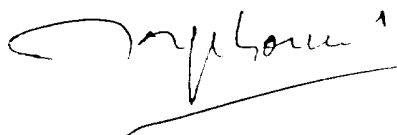
2.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual A representa um grupo de fórmula geral >>CR_3 , >CHR_3 ou >C=CHR_4 em que R_3 representa um grupo alquilo C_{1-4} e R_4 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo C_{1-4} ; Z representa um átomo de oxigênio ou de enxofre ou um grupo $-\text{CH}_2-$; n representa zero ou o número inteiro 1; R e R_1 representam, cada um, um átomo de hidrogênio; e R_2 representa um grupo $-\text{COCH}_2\text{OH}$ ou um grupo de fórmula geral $-\text{CH}_2\text{OR}'$, $-\text{COOR}'$, $-\text{CONR}'\text{R}''$ ou $-\text{CH=CH-COOR}'$ em que R' e R'' representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo C_{1-4} ; e dos seus sais aceitáveis sob o ponto

de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

3.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual A representa um grupo $>C = CH_2$ ou um grupo de fórmula geral $\gg CR_3$ na qual R_3 representa um grupo alquilo C_{1-4} ; Z representa um grupo $-CH_2-$; n representa zero ou o número inteiro 1; R e R_1 representam, cada um, um átomo de hidrogénio e R_2 representa um grupo $-CONH_2$ ou um grupo de fórmula geral $-COOR'$ na qual R' representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_{1-4} , e dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

4.- Processo para a preparação de composições farmacêuticas utilizadas no tratamento de doenças relacionadas com um reforço da síntese do tromboxano A_2 , caracterizado pelo facto de se misturar uma quantidade efectiva, compreendida entre cerca de 50 e 500 mg, de um composto de fórmula geral I, quando preparado pelo processo de acordo com a reivindicação 1, como ingrediente activo, ou de um seu sal, com um veículo e/ou diluente aceitável sob o ponto de vista farmacêutico,

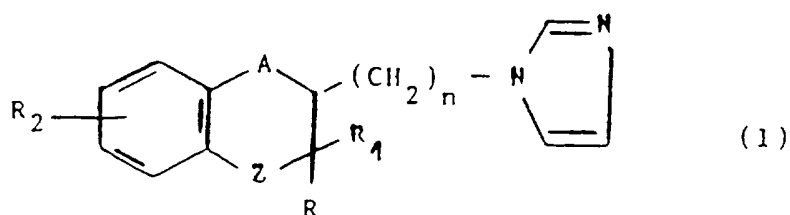
Lisboa, 4 de Outubro de 1989
O Agente Oficial da Propriedade Industrial



R E S U M O

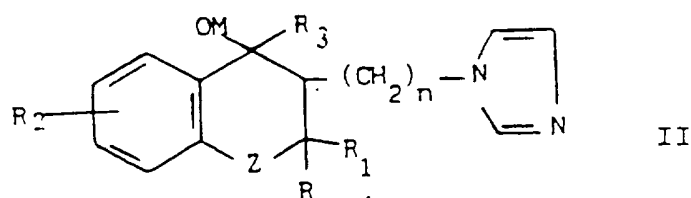
"Processo para a preparação de derivados N-imidazolílicos e N-imidazolilmetílicos de compostos bicíclicos substituídos e de composições farmacêuticas que os contêm"

Descreve-se um processo para a preparação de compostos de fórmula geral



e dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico que consiste

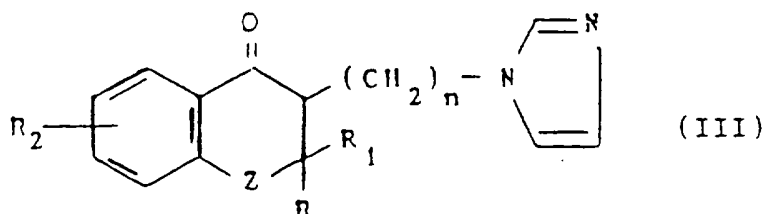
(a) em submeter a uma eliminação em posição β um composto de fórmula geral



para se obter um composto de fórmula geral I na qual A representa um grupo de fórmula geral >> C-R_3 ; ou

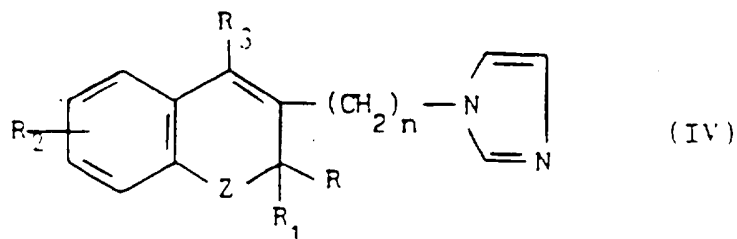
(b) em alquilenar um composto de fórmula geral

...



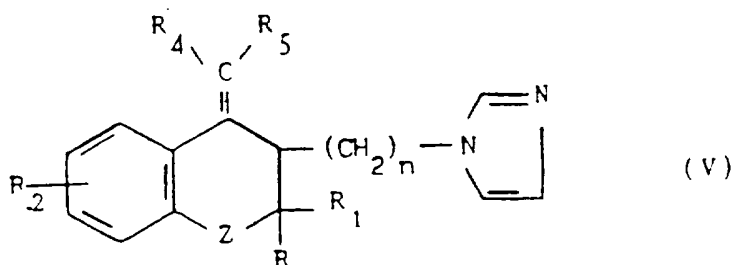
para se obter um composto de fórmula geral I na qual A representa um grupo de fórmula geral $\text{>C} = \text{CR}_4\text{R}_5$;
ou

(c) em reduzir um composto de fórmula geral



para se obter um composto de fórmula geral I na qual A representa um grupo de fórmula geral >CHR_3 ; ou

(d) em isomerizar um composto de fórmula geral



para se obter um composto de fórmula geral I na qual A representa um grupo de fórmula geral >>CR_3 , na qual R_3 representa um grupo alquilo C_{1-6} ; e em converter, eventualmente, um composto de fórmula geral I num outro composto de fórmula geral I, e/ou, em con-

verter, eventualmente, um composto de fórmula geral I num seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, e/ou, em converter, eventualmente, um sal num composto livre, e/ou, em separar, eventualmente, uma mistura de isómeros de compostos de fórmula geral I nos isómeros individuais.

Estes compostos são inibidores selectivos da síntese do tromboxano A_2 pelo que se utilizam no tratamento de doenças relacionadas, especialmente, com o reforço da síntese deste composto.

Lisboa, 4 de Outubro de 1989
O Agente Oficial da Propriedade Industrial

