



(19)

INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) Número de Publicação: PT 795547 E

(51) Classificação Internacional: (Ed. 6)
C07D215/26 A A61K031/47 B

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de depósito: 1997.02.27

(30) Prioridade: 1996.03.13 DE 19609827

(43) Data de publicação do pedido:
1997.09.17

(45) Data e BPI da concessão:
2000.05.10

(73) Titular(es):

HOECHST AKTIENGESSELLSCHAFT
BRUNINGSTRASSE 50 D-65929 FRANKFURT AM MAIN DE

(72) Inventor(es):

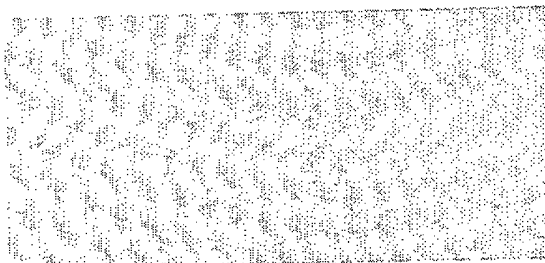
HOLGER HEITSCH DE
KLAUS WIRTH DE
BERNWARD SCHOLKENS DE
ADALBERT WAGNER DE
GERHARD NOLKEN DE

(74) Mandatário(s):

JOSÉ LUÍS FAZENDA ARNAUT DUARTE PT
RUA DO PATROCÍNIO, 94 1350 LISBOA

(54) Epígrafe: (AMINOALQUIL- E ACILAMINOALQUIL-OXI)BENZOLOXIQUNOLINAS PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO E SUA UTILIZAÇÃO COMO ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DA BRADIQUININA

(57) Resumo:



f L A

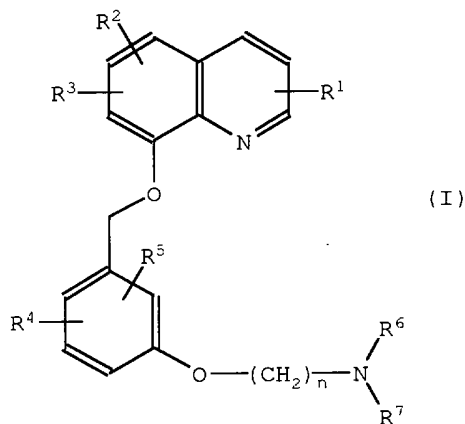
DESCRIÇÃO

"(AMINOALQUIL- E ACILAMINOALQUIL-OXI) BENZILOXIQUINOLINAS,
PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO E SUA UTILIZAÇÃO COMO
ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DA BRADIQUININA"

Aminoalquil- e acilaminoalquiléteres, processo para a sua preparação e sua utilização como antagonistas dos receptores da bradiquinina.

Das EP-A 622 361, US 5 212 182, US 5 216 165 e US 5 438 064 conhecem-se quinolinas O- e N-substituídas e a sua utilização como antagonistas dos receptores da bradiquinina. As quinolinas que apresentam na posição 8 substituintes com uma função aminoalquiléter e acilaminoalquiléter não se encontram descritas. Na WO 96 13485, que é num registo mais antigo uma EPÜ no sentido do Artº 54(3), encontram-se descritas piridopirimidonas, quinolinas e N-heterociclos condensados como antagonistas da bradiquinina.

Os aminoalquil- e acilaminoalquil-éteres descritos na presente invenção distinguem-se por uma elevada afinidade para o receptor B₂ da bradiquinina e por uma melhor solubilidade em água e representam-se pela fórmula geral (I),



f L A

na qual os símbolos têm os seguintes significados:

R^1, R^2, R^3 iguais ou diferentes

1. alquilo- (C_1-C_5) ,
2. arilo- (C_6-C_{10}) ,
3. alquil- (C_1-C_3) -arilo- (C_6-C_{10}) ,
4. halogénio,
5. hidrogénio,
6. cicloalquilo- (C_3-C_8) ,
7. CHO,
8. CO-O-alquilo- (C_1-C_3) ,
9. COOH;

R^4, R^5 iguais ou diferentes

1. hidrogénio,
2. halogénio,
3. alcooxilo- (C_1-C_3) ,
4. nitro,
5. ciano,
6. S-alquilo- (C_1-C_3) ;

n um número de 1 a 8;

- R^6
1. hidrogénio,
 2. alquilo- (C_1-C_3) ,
 3. alquilalcenilo- (C_3-C_5) ,
 4. alquil- (C_1-C_3) -arilo- (C_6-C_{10}) ;

R^7 hidrogénio e os grupos acilo substituídos ou não substituídos seguintes:

alcanoilo- (C_1-C_6) (por exemplo formilo, acetilo, propionilo, etc.), alcooxi- (C_1-C_3) -alcanoilo- (C_2-C_6) (por exemplo metoxiacetilo, etoxiacetilo, etc.), alquilcarbamoil- (C_1-C_6) -alcanoilo- (C_2-C_6) (por exemplo metilcarbamoilacetilo, etc.), aril- (C_6-C_{12}) -alcanoilo- (C_2-C_6) (por exemplo fenilacetilo, tolilacetilo, etc.), alcenoilo- (C_3-C_7) (por exemplo acrilóilo, crotonilo, etc.), cicloalquilcarbonilo- (C_3-C_8) (por exemplo ciclopropilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, etc.), cicloalcenilcarbonilo- (C_5-C_7) (por exemplo ciclohexenilcarbonilo, etc.),

f L A

alcooxicarbonilo-(C₁-C₃) (por exemplo
 metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, etc.,
 ariloxicarbonilo-(C₆-C₁₂) (por exemplo
 fenoxicarbonilo, etc.), aroilo-(C₆-C₁₂) (por exemplo
 benzoilo, naftalilo, etc.), alcooxi-(C₁-C₃)-aroilo-
 (C₆-C₁₂) (por exemplo metoxibenzoilo, etc.), halo-
 aroilo-(C₆-C₁₂) (por exemplo clorobenzoilo, etc.),
 aril-(C₆-C₁₂)-alcenoilo-(C₃-C₆) (por exemplo
 cinamoilo, halocinamoilo, α-metilcinamoilo, 4-
 metilcinamoilo, etc.), alcooxi-(C₁-C₃)-aril-(C₆-C₁₂)-
 alcenoilo-(C₃-C₆) (por exemplo metoxycinamoilo,
 etoxycinamoilo, dimetoxycinamoilo, etc.),
 alquilenodioxi-(C₁-C₃)-aril-(C₆-C₁₂)-alcenoilo-(C₃-
 C₆) (por exemplo metilenodioxicinamoilo, etc.),
 nitro-aril-(C₆-C₁₂)-alcenoilo-(C₃-C₆) (por exemplo
 nitrocinamoilo, etc.), ciano-aril-(C₆-C₁₂)-
 alcenoilo-(C₃-C₆) (por exemplo cianocinamoilo,
 etc.), halo-aril-(C₆-C₁₂)-alcenoilo-(C₃-C₆) (por
 exemplo clorocinamoilo, diclorocinamoilo, etc.),
 halo-alquil-(C₁-C₃)-aril-(C₆-C₁₂)-alcenoilo-(C₃-C₆)
 (por exemplo trifluorometilcinamoilo, etc.), hetero-
 cicloalquil-(C₃-C₈)-aril-(C₆-C₁₂)-alcenoilo-(C₃-C₆)
 (por exemplo morfolinocinamoilo, etc.), amino-aril-
 (C₆-C₁₂)-alcenoilo-(C₃-C₆) (por exemplo
 aminocinamoilo), alquilamino-(C₁-C₄)-aril-(C₆-C₁₂)-
 alcenoilo-(C₃-C₆) (por exemplo metilaminocinamoilo,
 dimetilaminocinamoilo, etc.), acilamino-(C₂-C₅)-
 arilcinamoilo-(C₆-C₁₂) (por exemplo
 acetilaminocinamoilo,
 ciclopropilcarbonilaminocinamoilo, etc.),
 alcooxicarbonilamino-(C₁-C₃)-arilcinamoilo-(C₆-C₁₂)
 (por exemplo metoxicarbonilaminocinamoilo, etc.),
 alquilaminocarbonilaminocinamoilo-(C₁-C₄) (por
 exemplo etilaminocarbonilaminocinamoilo), hetero-
 aril-(C₆-C₁₂)-alcenoilamino-(C₂-C₆)-aril-(C₆-C₁₂)-
 alcenoilo-(C₃-C₆) (por exemplo
 piridilacetilaminocinamoilo, etc.), aroilamino-(C₆-

f L A

C_{12})-aril- (C_6-C_{12}) -alcenoilo- (C_3-C_6) (por exemplo benzoilaminocinamoilo, etc.), hetero-arilcarbonilamino- (C_6-C_{12}) -aril- (C_6-C_{12}) -alcenoilo- (C_3-C_6) (por exemplo piridilcarbonilaminocinamoilo, etc.), alquilsulfonilamino- (C_1-C_5) -aril- (C_6-C_{12}) -alcenoilo- (C_3-C_6) (por exemplo etilsulfonilaminocinamoilo, etc.), alquilureido- (C_1-C_5) -aril- (C_6-C_{12}) -alcenoilo- (C_3-C_6) (por exemplo etilureidocinamoilo, etc.), alcenoil- (C_2-C_6) -aril- (C_6-C_{12}) -alcenoilo- (C_3-C_6) (por exemplo acetilcinamoilo), alcooxicarbonil- (C_1-C_5) -aril- (C_6-C_{12}) -alcenoilo- (C_3-C_6) (por exemplo metoxicarbonilcinamoilo, etc.), alquilcarbamoil- (C_1-C_5) -aril- (C_6-C_{12}) -alcenoilo- (C_3-C_6) (por exemplo etilcarbamoilcinamoilo, etc.), arilcarbamoil- (C_6-C_{12}) -aril- (C_6-C_{12}) -alcenoxilo- (C_3-C_6) (fenilcarbamoilcinamoilo, etc.), aril- (C_6-C_{12}) -alcooxicarbonil- (C_1-C_5) (por exemplo benziloxicarbonilo, etc.), alquilcarbamoil- (C_1-C_5) (por exemplo etilcarbamoilo, etc.), arilcabamoilo- (C_6-C_{12}) (por exemplo fenilcarbamoilo), aroilcarbamoilo- (C_6-C_{12}) (por exemplo benzoilcarbamoilo, etc.), alquilsulfonilo- (C_1-C_6) (por exemplo mesilo, etilsulfonilo, etc.), arilsulfonilo- (C_6-C_{12}) (por exemplo fenilsulfonilo, etc.), aril- (C_6-C_{12}) -alquilsulfonilo- (C_1-C_6) (por exemplo benzilsulfonilo, etc.) e ftaloilo (para $R^6 = R^7$).

bem como os respectivos sais fisiologicamente toleráveis.

Os grupos alquilo, alcenilo e alcinilo podem ser lineares ou ramificados. O mesmo é válido para os grupos deles derivados como por exemplo alcooxilo.

Arilo- (C_6-C_{12}) significa de preferência fenilo, naftilo ou bifenilo. Do mesmo modo se formulam os grupos deles derivados como ariloxi, arilalquilo ou aroilo.

f L A

Por heteroarilo entendem-se grupos com até 9 átomos de C, que formam um anel aromático monocíclico ou bicíclico, no qual um ou mais grupos CH se encontram substituídos por N, O e/ou S. É por exemplo o caso dos grupos tienilo, furanilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirimidilo, indolilo, quinolilo, imidazopiridilo.

Halogénio representa flúor, cloro, bromo e iodo, de preferência cloro.

Por sais fisiologicamente toleráveis dos compostos de fórmula (I) entendem-se tanto os respectivos sais orgânicos como inorgânicos, como se descrevem em Remington's Pharmaceutical Sciences (A.R. Gennaro (Editor), Mack Publishing Co., Easton, PA, 17^a edição, pag. 1418 (1985)). Devido à estabilidade física e química e à solubilidade preferem-se entre outros para os grupos ácidos os sais de sódio, potássio, cálcio e amónio; para os grupos básicos preferem-se outros sais com ácido clorídrico, sulfúrico, fosfórico, ou de ácidos carboxílicos ou sulfónicos, como por exemplo ácido acético, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico e ácido p-toluenossulfónico.

Preferem-se os compostos de fórmula (I), em que os símbolos têm os seguintes significados:

R¹, R², R³ iguais ou diferentes

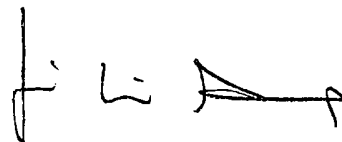
1. hidrogénio,
2. alquilo-(C₁-C₃);

R⁴, R⁵ halogénio;

- R⁶
1. hidrogénio,
 2. metilo, etilo,
 3. benzilo;

e os restantes grupos e variáveis se definem como acima.

Preferem-se em especial os compostos de fórmula (I), em que os símbolos têm os seguintes significados:



R⁷

1. hidrogénio;
2. um grupo acilo, como alcanóilo-(C₂-C₆), aril-(C₆-C₁₂)-alcanóilo-(C₂-C₆), aril-(C₆-C₁₂)-cicloalcanóilo-(C₂-C₆), alquilaminocarbonilo-(C₁-C₆), alcenilaminocarbonilo-(C₃-C₇), alcooxicarbonilo-(C₁-C₃), aril-(C₆-C₁₂)-alquilaminocarbonilo-(C₁-C₆), aril-(C₆-C₁₂)-alcenoílo-(C₃-C₆), alcooxi-(C₁-C₃)-aril-(C₆-C₁₂)-alcenoílo-(C₃-C₆), halo-aril-(C₆-C₁₂)-alcenoílo-(C₃-C₆), amino-aril-(C₆-C₁₂)-alcenoílo-(C₃-C₆), alquilamino-(C₁-C₆)-alcenoílo-(C₃-C₆), heteroaril-(C₆-C₁₂)-alcenoílo-(C₃-C₆) e ftaloílo (para R⁶ = R⁷);

e os grupos e variáveis restantes se definem como acima indicado.

Particularmente preferidos são os compostos de fórmula (I), em que os símbolos têm os seguintes significados:
R¹, R², R³ iguais ou diferentes

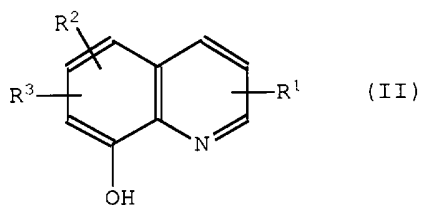
- | | |
|---------------------------------|--|
| | 1. hidrogénio, |
| | 2. metilo, etilo, propilo; |
| R ⁴ , R ⁵ | cloro; |
| n | 1 a 4; |
| R ⁶ | hidrogénio; |
| R ⁷ | 1. hidrogénio, |
| | 2. alcanóilo-(C ₂ -C ₅), |
| | 3. alcenoílo-(C ₃ -C ₅), |
| | 4. alquilaminocarbonilo-(C ₁ -C ₅), |
| | 5. aril-(C ₆ -C ₁₀)-alquilaminocarbonilo-(C ₁ -C ₃), |
| | 6. alquiloxicarbonilo-(C ₁ -C ₅), |
| | 7. aril-(C ₆ -C ₁₀)-alquiloxicarbonilo-(C ₁ -C ₃), |
| | 8. aril-(C ₆ -C ₁₀)-cicloalquilcarbonilo-(C ₃ -C ₇), |
| | 9. um resíduo de ácido cinâmico-trans, cujo anel fenilo está substituído por até 2 grupos, iguais ou diferentes, de entre a série: |
| | a) hidrogénio, |
| | b) alquilo-(C ₁ -C ₃), |

f L A

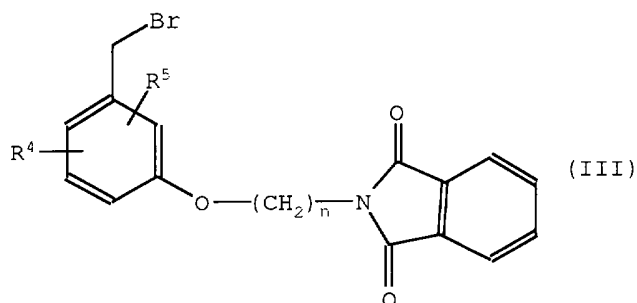
- c) amino,
- d) mono- e di-alkil-(C₁-C₃)-amino,
- e) halogênio,
- f) haloalquilo-(C₁-C₃),
- g) acilamino-(C₂-C₅) e
- h) alcooxilo-(C₁-C₃).

A invenção refere-se ainda a um processo para a preparação de compostos de fórmula (I), caracterizado por

- a) se fazer reagir um composto de fórmula (II)

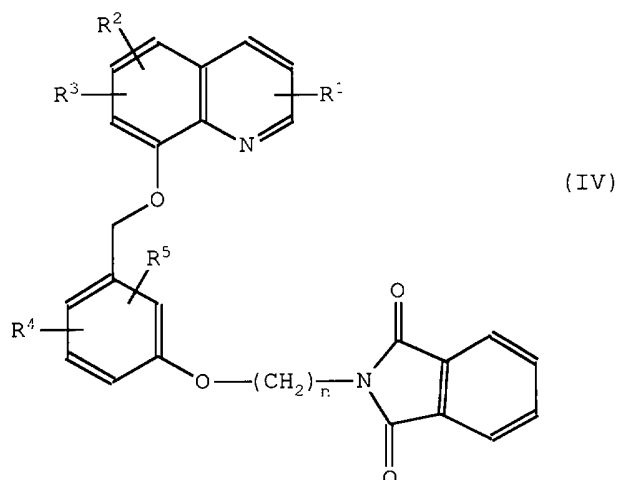


em que R¹, R² e R³ se definem como acima, com um composto de fórmula (III)



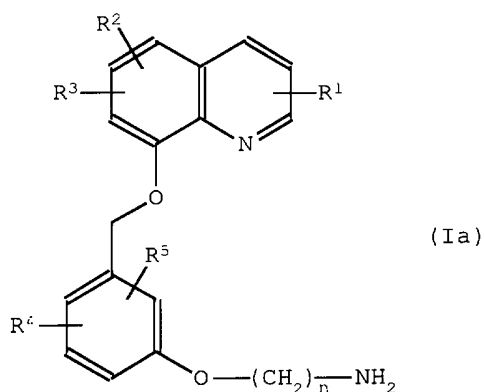
em que R⁴, R⁵ e n se definem como acima, na presença de hidretos metálicos, como hidreto de lítio de potássio ou de sódio, ou carbonatos de metais alcalinos, como carbonato de sódio, de potássio ou de cézio, num solvente inerte, como DMF ou DMSO, a temperaturas de 0°C a 60°C, obtendo-se um composto de fórmula (IV)

f l A



em que os símbolos e variáveis se definem como acima;

b) se transformar um composto de fórmula (IV), por hidrazinólise em etanol a refluxo, num composto de fórmula (Ia),



em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e n se definem como acima;

c) se acilarem e/ou alquilarem, conforme o caso, os compostos de fórmula (Ia), de acordo com métodos conhecidos, e

d) se transformarem, conforme o caso, os compostos de fórmula (I) obtidos, de acordo com métodos conhecidos, nos seus sais fisiologicamente toleráveis.

A acilação dos compostos de fórmula (Ia) efectua-se por reacção com os ácidos carboxílicos ou sulfónicos adequados ou com os respectivos derivados activados e isocianatos.

f l A

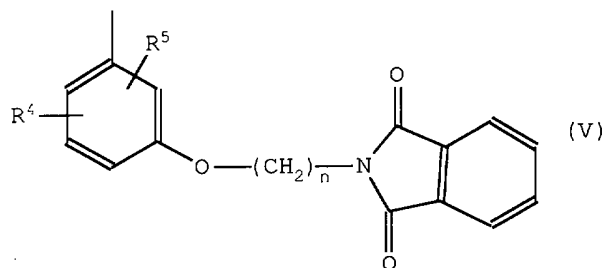
Como derivados de ácido activados referem-se cloretos de ácido, anidridos de ácido e ésteres activos, por exemplo cloretos e brometos de ácido carboxílico, anidridos mistos, anidridos simétricos, ésteres de p-nitrofenilo e ésteres de hidroxissuccinimida. A escolha de um destes derivados activados depende do grupo acilo a introduzir.

No caso dos ácidos livres a acilação efectua-se na presença dos reagentes de condensação utilizados na química peptídica, ver por exemplo Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Vol. 15/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, em especial carbodiimidas como por exemplo N,N'-diciclohexilcarbodiimida, N,N'-diisopropilcarbodiimida e N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida ou sais de urónio como tetrafluoroborato de O-[ciano-(etoxicarbonil)metilenamino]-1,1,3,3,-tetrametilurónio (TOTU) e hexafluorofosfato de O-benzotriazole-1-il-N,N,N',N'-tetrametilurónio (HBTU).

A acilação ou a activação dos derivados de ácido efectua-se em solventes orgânicos convencionais como CH_2Cl_2 , dioxano, THF ou DMF. A acilação efectua-se na presença de uma base inorgânica ou orgânica, a temperaturas de 0°C até à temperatura de refluxo.

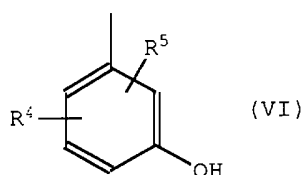
Os processos para a preparação dos compostos de fórmula (II) encontram-se descritos entre outros em H. Fiedler, J. Prakt. Chemie, Vol. 13, 1961, 88 ff.

Os compostos de fórmula (III) preparam-se por halogenação dos compostos metilados correspondentes de fórmula (V)



em que R^4 , R^5 e n se definem como acima, de preferência com N-bromossuccinimida ou 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína, em clorobenzeno sob refluxo.

A preparação dos compostos de fórmula (V) efectua-se por alquilação dos fenóis de fórmula (VI)



em que R^4 e R^5 se definem como acima, com N-(bromoalquil)-ftalimidas comerciais, na presença de carbonatos de metais alcalinos, como carbonato de sódio, de potássio ou de cézio, em DMSO como solvente, à temperatura ambiente e com tempos de reacção de 10 minutos a 1 hora.

Os compostos de fórmula (I) de acordo com a invenção têm, isoladamente ou em combinação, um efeito antagonista da bradiquinina, que pode ser testado em vários modelos (ver Handbook of Exp. Pharmacol. Vol. 25, Springer Verlag, 1970, pags. 53-55), por exemplo no útero da ratazana isolado, no ileu do porquinho da Índia, na artéria pulmonar isolada do porquinho da Índia ou na veia jugular do coelho.

Os efeitos dos compostos de fórmula (I) sobre a constrição dos brônquios induzida pela bradiquinina e sobre o edema da pata induzido por carregenina podem determinar-se de modo análogo ao do procedimento descrito no Br. J. Pharmacol., 102, 74-77 (1991).

f L A

A determinação da afinidade dos compostos de fórmula (I) para o receptor B₂ da bradiquinina efectuou-se em preparações de membranas do ileu do porquinho da Índia (R.B. Innis et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA; 17 (1981) 2630), de acordo com o processo seguinte:

1. Ligando: ³H-BRADIQUININA (de NEN Du Pont)

2. Substâncias tampão:

a) Tampão TES:

25 mM TES (SIGMA, N° Encomenda: T-4152)

1 mM 1,10-fenantrolina (SIGMA, N° Encomenda: P-9375)

b) Tampão de incubação:

25 mM TES (SIGMA, N° Encomenda: T-4152)

1 mM 1,10-fenantrolina (SIGMA, N° Encomenda: P-9375)

0,1% albumina, bovina (SIGMA, N° Encomenda: A-7906)

140 µg/ml bacitracina (SIGMA, N° Encomenda: B-0125)

1 mM ditiotreitól (SIGMA, N° Encomenda: D-0623)

1 µM captopril - 1-[(2S)-3-mercaptopropanil]-L-prolina

Ambos os tampões se ajustam a pH 6,8 com NaOH 5 molar.

3. Preparação de membranas:

Libertam-se ileus de porquinho da Índia do conteúdo dos intestinos esfregando cuidadosamente e purificam-se numa solução de NaCl a 0,9%.

Transferem-se os pedaços de ileu de cerca de 2 cm de comprimento para tampão TES gelado (cerca de 1g / 10 ml) e homogeneiza-se com o aparelho Ultraturrax durante cerca de 30 segundos em banho de gelo. O homogeneizado filtra-se em seguida através de uma gaza de 3 camadas e centrifuga-se o filtrado a 50.000 g durante 10 minutos.

f l A

Rejeita-se a camada sobrenadante, re-homogeneiza-se o peletizado com igual volume de tampão TES e centrifuga-se novamente a 50.000 g durante 10 minutos. Re-homogeneiza-se o peletizado em tampão de incubação (cerca de 1 g/5 ml) e, em porções de 2 ml, congela-se a -70°C em tubos criogénicos.

A concentração de proteínas da suspensão de membranas pronta determina-se segundo o método de LO\NRY e é de cerca de 15 $\mu\text{g}/100 \mu\text{l}$.

4. Teste de ligação:

Todas as incubações se efectuem à temperatura ambiente durante 60 minutos sobre placas de microtitulação (96x300 μl) em volumes de 200 μl . Todas as misturas são em tampão de incubação. Para tal pipetam-se sucessivamente 50 μl do radioligando, 50 μl do preparado a testar e 100 μl da suspensão de membranas para os orifícios da placa de microtitulação.

a) Experiências de saturação (saturação a quente):

Preparação da solução de ^3H -bradiquinina: Para as experiências de saturação utilizam-se as concentrações de 0,05, 0,1, 0,2, 0,4, 0,6, 0,8, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5 e 3,0 nMol/l, o que corresponde a 0,05 a 3,0 pMol/ml. Após preparação das diluições correspondentes utiliza-se 50 μl de cada por amostra.

Ligação não específica: Para cada concentração do ligando radioactivo tem de determinar-se a ligação não específica. Isto pode conseguir-se por adição de uma alta concentração (81-100 $\mu\text{Mol/l}$) do ligando não marcado, de outros antagonistas ou agonistas do receptor da bradiquinina. Neste teste utiliza-se HOE 140 (10 $\mu\text{Mol/l}$). Para tal dissolvem-se 1,826 mg em 1 ml de sulfoxido dimetilico (DMSO), dilui-se a 1:25 com tampão de incubação e adicionam-se 50 μl desta solução às amostras na placa de microtitulação. Inicia-se a reacção por adição de 100 μl da suspensão de membranas.

b) Experiências de competição (IC_{50}):

Neste caso empregam-se uma grande quantidade do ligando radioactivo (0,25 a 0,3 nMol/l de 3H -bradiquinina) e variadas concentrações dos agonistas ou antagonistas não marcados.

A cada 50 μ l da solução de 3H -bradiquinina adicionam-se 50 μ l dos preparados a testar ou dos padrões nas concentrações de 10^{-5} a 10^{-10} Mol/l e inicia-se a reacção por adição de 100 μ l de suspensão de membranas. Neste teste efectuam-se também determinações triplas e incubam-se três amostras para a determinação da ligação não específica com 10 μ Mol/l de HOE 140.

Os preparados a testar em competição dissolvem-se numa concentração de 1 mMol/l em sulfóxido dimetílico (DMSO) e diluem-se depois com mais DMSO. Esta solução dilui-se por fim a 1:25 com tampão de incubação.

Após a incubação filtram-se as amostras num aparelho de colheita celular Skatron com um papel de filtro Whatman GF/B previamente humedecido com 0,1% de PEI (polietilenimina) e lava-se cada amostra com 10 ml de tampão TES gelado. Os filtros ainda húmidos colocam-se em mini-tubos de cintilação que se enchem com 3 ml de cintilador.

Após cerca de 12 horas de amolecimento agitam-se brevemente as amostras e medem-se num contador beta.

c) "Screening":

No "screening" primário utilizam-se em geral apenas 1 a 2 concentrações do preparado a testar (10^{-5} e 10^{-6} Mol/l). Se se observar para a concentração mais alta uma variação do radioligando de 50% ou mais, efectua-se uma análise completa (experiência de competição) com pelo menos 8 concentrações.

f l A

5. Tratamento dos resultados:

O tratamento dos resultados efectua-se através do pacote de programas LIGAND (Mc Pherrson, Minson & Rodbard, firma: Elsevier-BIOSOFT), que efectua os cálculos necessários para a determinação dos valores de IC_{50} e de K_i . Este programa fornece ainda representações gráficas das curvas de saturação ou de variação, bem como os SCATCHARD-Plot, HILL-Plot ou HOFSTEE-Plot.

6. Resultados dos testes:

De acordo com os processos acima mencionados determinaram-se, para os compostos dos exemplos 2, 5 e 6 como compostos representativos dos aminoalquil- e acilaminoalquil-éteres de fórmula (I), os valores de K_i seguintes:

Exemplo	K_i [nM]
2	20
5	61
6	32

Além disso, para a determinação do efeito antagonista da bradiquinina dos compostos de fórmula (I), pode medir-se o seu efeito sobre a contracção do ileu do porquinho da Índia induzida pela bradiquinina, segundo o protocolo seguinte:

Matam-se porquinhos da Índia com um peso de cerca de 300 g (estirpe Morioth, machos e fêmeas) com uma pancada no pescoço e sangram-se. Prepara-se o ileu com um comprimento de cerca de 20 cm, lava-se com solução Tyrode (injecção Record) libertando-se assim do conteúdo do intestino. Corta-se depois em pedaços de 1,5 cm de comprimento. Fixam-se estes pedaços em banhos de órgãos de 10 ml, cheios com solução Tyrode, e ligam-se com fitas elásticas de medição (medição de contracção isométrica). A carga prévia é de 1 g. Aquece-se a solução de Tyrode em banho maria a 37°C e gaseifica-se com ar comprimido. Após um intervalo de 30 minutos, inicia-se o ensaio. Após o traçado da linha zero biológico adiciona-se por banho de órgão bradiquinina numa concentração final de 4×10^{-8} mol/l e regista-

f L A

se a concentração. Em seguida lava-se durante 3 minutos com solução de tirode e após uma pausa de descanso de 20 minutos volta-se a adicionar bradiquinina. Atinge-se o máximo da contracção (controle). Repete-se a lavagem e a pausa de repouso. Adiciona-se então o antagonista de bradiquinina (tempo de acção 10 minutos). Em seguida adiciona-se novamente bradiquinina e compara-se a contracção então obtida com a do controle. O registo do ensaio efectua-se numa impressora de tinta.

Solução de tirode (mM):

NaCl	137
Glucose	5,05
KCl	2,68
NaHCO ₃	11,9
NaH ₂ PO ₄	0,47
MgCl ₂ x 2H ₂ O	0,49
CaCl ₂ x 2H ₂ O	0,68

Amplificador: TF6 V3 Firma Fleck, Mainz

Impressora de tinta: Goerz Metrawatt SE 460, BBC

Bradiquinina: Firma Bachem.

Assim, por exemplo, o composto de acordo com o exemplo 1 tem o seguinte valor de IC₅₀, determinado de acordo com o processo anterior: IC₅₀ = 1,8x10⁻⁶ M.

Para a forma de administração oral ou para aplicação sobre as mucosas misturam-se os compostos activos com os aditivos para tal usuais, como suportes, estabilizadores ou diluentes inertes e, por meio de métodos usuais, transformam-se em formas de administração adequadas, como comprimidos, drageias, cápsulas, suspensões aquosas, alcoólicas ou oleosas, ou soluções aquosas, alcoólicas ou oleosas. Como veículos inertes podem empregar-se por exemplo goma arábica, magnésia, carbonato de magnésio, fosfato de potássio, lactose, glucose, estearilfumarato de magnésio ou amido, em especial amido de milho. A preparação pode efectuar-se tanto na forma de granulado seco como húmido. Como veículos ou solventes oleosos referem-se

por exemplo óleos vegetais ou animais, como óleo de girassol ou óleo de fígado de bacalhau.

Um preparado para aplicação tópica pode estar na forma de solução aquosa ou oleosa, loção, emulsão ou geleia, pomada ou pomada gorda ou, caso seja possível, na forma de spray, em que, conforme o caso, a aderência pode ser melhorada por adição de um polímero.

Para a forma de aplicação intranasal misturam-se os compostos com os aditivos para tal adequados, como estabilizadores ou diluentes inertes e transformam-se, por meio de métodos habituais, em formas de administração adequadas como suspensões aquosas, alcoólicas ou oleosas, ou soluções aquosas, alcoólicas ou oleosas. Às preparações intranasais aquosas podem adicionar-se agentes quelantes, ácido etilenodiamino-N,N,N',N'-tetraacético, ácido cítrico, ácido tartárico ou os respectivos sais. A aplicação das soluções nasais pode efectuar-se por meio de pulverizadores de doseamento ou como gotas nasais com um componente de aumento de viscosidade ou como geles ou cremes nasais.

Os compostos de fórmula (I) descritos e os respectivos sais farmacologicamente adequados são potentes antagonistas da bradiquinina. Daí resulta a sua utilidade terapêutica no tratamento e/ou prevenção de todos os estados patológicos que são mediados, desencadeados ou apoiados pela bradiquinina e por péptidos análogos à bradiquinina. Isto compreende, entre outros, alergias, inflamações, doenças autoimunes, choque, dores e, em especial, asma, tosse, bronquite, rinite, doenças pulmonares obstrutivas crónicas, pneumonias, choque séptico, choque endotóxico, choque anafilático, coagulopatia intravascular disseminativa, artrite, reumático, osteoartrite, lumbago, resorpção óssea induzida por inflamações, conjuntivite, irite, dor de cabeça, enxaqueca, dores de dentes, dores nas costas, dores de origem cancerosa, dores pós-operatórias, traumas (feridas, queimaduras, etc.),

erupções, eritema, edema, eczema, dermatite, zoster, herpes, comichão, psoríase, impingem, doenças inflamatórias do intestino, hepatite, pancreatite, gastrite, esofagite, alergias alimentares, úlcera, irritação intestinal, angina, edema cerebral, hipotensão, trombose, traumas cerebrais e da coluna vertebral, parto prematuro, aterosclerose, ascite em malignomas, metástases de tumores, edema cerebral em tumores, lesões térmicas do cérebro e doenças virais.

Uma vez que se sabe, além disto, que a bradiquinina está ligada com a libertação de mediadores como prostaglandinas, leucotrienos, taquiquininas, histamina, tromboxanos, os compostos de fórmula (I) possuem por isso o potencial para o tratamento e/ou prevenção das doenças que são provocadas por esses mediadores.

A invenção refere-se por isso também à utilização de compostos de fórmula (I) como medicamentos e preparados farmacêuticos que contêm estes compostos.

Os preparados farmacêuticos e os medicamentos contêm uma quantidade eficaz do ingrediente activo de fórmula (I) - isoladamente ou em combinação - juntamente com um suporte inorgânico ou orgânico de utilização farmacêutica.

A aplicação pode efectuar-se por via enteral, parenteral - como por exemplo subcutânea, intramuscular ou intravenosa - sublingual, epicutânea, nasal, rectal, intravaginal, intrabucal ou por inalação. O doseamento do ingrediente activo depende da espécie animal, do peso corporal, da idade e do tipo de aplicação.

Os preparados farmacêuticos da presente invenção preparam-se por processos em si conhecidos de dissolução, mistura, granulação ou formação de drageias.

f l A

Para aplicação inalativa podem utilizar-se pulverizadores ou embalagens de gás comprimido empregando gases de arrastamento.

Para aplicação intravenosa, subcutânea, epicutânea ou intradermal dissolvem-se, suspendem-se ou emulsionam-se os compostos activos ou os respectivos sais fisiologicamente toleráveis, conforme o caso, nos aditivos farmacêuticos usuais, por exemplo para isotonização ou ajuste de pH, bem como em solubilizantes, emulsionantes ou outros aditivos.

Caso a vida média dos medicamentos descritos nos fluidos corporais seja insuficiente, é necessário o emprego de preparações retardadas injectáveis.

Como formas medicamentosas podem utilizar-se por exemplo suspensões cristalinas oleosas, microcápsulas, grânulos ou implantatos, podendo estes últimos ser constituídos por polímeros toleráveis pelos tecidos, em especial por polímeros biodegradáveis, como por exemplo à base de copolímeros de ácido poliláctico - ácido poliglicólico ou albumina humana.

Uma gama de doseamento adequada para formas de aplicação tópica e inalativa são soluções com 0,01-5 mg/l, em formas de aplicação sistémica de 0,01-10 mg/kg.

Em geral, podem aplicar-se quantidades entre 0,1 mg até 1000 mg, em relação a um adulto de 75 kg de peso corporal.

Lista das abreviaturas:

CH ₂ Cl ₂	diclorometano (cloreto de metileno)
DCI	Desorption-Cemical Ionisation
DIP	éter diisopropílico
DMF	N,N-dimetilformamida
AE	acetato de etilo
FAB	Fast Atom Bombardment

f. l. A

h	hora(s)
MeOH	metanol
Min	minuto(s)
RT	temperatura ambiente
TOTU	tetrafluoroborato de O-[ciano(etoxicarbonil)-metilenamino]-1,1,3,3-tetrametilurônio
Dec.	decomposição

A invenção é ilustrada pelos exemplos seguintes.

Exemplo 1

8-[3-(2-aminoetoxi)-2,6-diclorobenzoiloxi]-2-metilquinolina

a) 2,6-dicloro-3-(2-ftaloiletoxi)-tolueno

Agitaram-se 5,0 g (28,2 mmol) de 2,4-dicloro-3-metilfenol e 9,2 g (28,2 mmol) de Cs_2CO_3 em 10 ml de DMSO durante 10 min. à RT. Adicionaram-se 7,5 g (28,2 mmol) de N-(2-bromoetil)ftalimida e agitou-se a mistura reaccional resultante durante 16 h à RT. Adicionou-se H_2O e extraiu-se a solução reaccional várias vezes com AE. Reuniram-se as fases orgânicas, lavaram-se com NaOH 1N, HCl 1N, H_2O e uma solução saturada de NaCl e secou-se sobre Na_2SO_4 . Após filtração, evaporação do solvente e cromatografia em sílica gel com AE/n-heptano 1:4 obtiveram-se 2,9 g do composto do título.

P.f.: 148°C

R_f (SiO_2 , AE/n-heptano 1:4) = 0,15

MS(DCI): 350 (M+H).

b) brometo de 2,6-dicloro-3-(2-ftaloiletoxi)-benzilo

Aqueceram-se uma solução de 1,9 g (5,4 mmol) do composto do exemplo 1a), 1,0 g (5,4 mmol) de N-bromossuccinimida e 50 mg de peróxido de benzoilo durante 2 h a refluxo. Concentrou-se até à secura e tomou-se o resíduo em CH_2Cl_2 . A solução de CH_2Cl_2 obtida lavou-se com uma solução de NaHCO_3 e H_2O e secou-se sobre Na_2SO_4 . Concentrou-se até à secura e

f. L. A.

recristalizou-se o resíduo de AE. Após filtração e secagem dos cristais em alto vácuo obtiveram-se 1,9 g do composto do título.

P.f.: 171°C

R_f (SiO₂, AE/n-heptano 1:2) = 0,19

MS(DCI): 428/430 (M+H).

c) 8-[2,6-dicloro-3-(2-ftaloiletoxi)-benziloxi]-2-metilquinolina

A uma suspensão de 207,0 mg (4,3 mmol) de uma dispersão a 50% de NaH em óleo mineral em 30 ml de DMF absoluta adicionaram-se a pouco e pouco, a 0°C, 700,0 mg (4,3 mmol) de 8-hidroxi-2-metilquinolina. Agitou-se durante 30 min. a 0°C e adicionaram-se, também a pouco e pouco, 1,85 g (4,3 mmol) do composto do exemplo 1b). Após 1 h de agitação a 0°C evaporou-se a solução reaccional até à secura, suspendeu-se o resíduo num pouco de H₂O e extraiu-se várias vezes com CH₂Cl₂. Os extractos orgânicos reunidos secaram-se sobre Na₂SO₄, filtraram-se e concentraram-se. O resíduo obtido recristalizou-se de AE. Após filtração e secagem dos cristais brancos obtiveram-se 2,0 g do composto do título.

P.f.: 176°C

R_f (SiO₂, AE/n-heptano 1:2) = 0,13

MS(DCI): 507 (M+M).

d) 8-[3-(2-aminoetoxi)-2,6-diclorobenziloxi]-2-metilquinolina

Aqueceram-se durante 1,5 h a refluxo uma solução de 1,8 g (3,5 mmol) do composto do exemplo 1c) e 350 µl (7,2 mmol) de hidrato de hidrazina em 30 ml de etanol. Evaporou-se até à secura, suspendeu-se o resíduo obtido em água e extraiu-se várias vezes a suspensão com CH₂Cl₂ após adição de NaOH 2N (pH ~ 12). Após secagem sobre Na₂SO₄, evaporação do solvente e purificação por cromatografia em sílica gel com AE/MeOH/NH₄OH = 8:2:0,1 obtiveram-se 1,3 g do composto do título.

P.f.: 123-125°C

R_f (SiO₂, AE/MeOH/NH₄OH 8:2:0,1) = 0,16

MS(DCI): 377 (M+H).

f L A

Exemplo 2

8-[3-(2-N-(trans-4-aminocinamoil)aminoetoxi)-2,6-diclorobenziloxi]-2-metilquinolina

a) 8-[3-(2-(trans-4-(N-tert-butiloxicarbonil)-aminocinamoil)aminoetoxi)-benziloxi]-2-metilquinolina

Agitaram-se durante 3 h à RT uma solução de 120,0 mg (0,32 mmol) do composto do exemplo 1a), 83,5 mg (0,32 mmol) de ácido trans-4-(N-tert-butiloxicarbonil)amino-cinâmico, 56,0 µl de N-etildiidisopropilamina e 106,3 mg (0,32 mmol) de TOTU em 5 ml de DMF absoluta. Evaporou-se até à secura em alto vácuo, tomou-se o resíduo em CH₂Cl₂/água e separou-se a fase orgânica. Lavou-se com uma solução a 10% de KHSO₄ e com uma solução a 10% de NaHCO₃ e secou-se sobre Na₂SO₄. Após filtração, evaporação do solvente e purificação cromatográfica em SiO₂ com AE/heptano 2:1 obtiveram-se 130 mg do composto do título.

P.f.: 116-118°C

R_f (SiO₂, AE/n-heptano 4:1) = 0,27

MS(FAB): 622 (M+H).

b) 8-[3-(2-N-(4-trans-aminocinamoil)aminoetoxi)-2,6-diclorobenziloxi]-2-metilquinolina

Agitaram-se durante 5 h à RT uma solução de 65,0 mg (0,10 mmol) do composto do exemplo 2a) e 260 µl de ácido trifluoroacético em 5 ml de CH₂Cl₂. Evaporou-se até à secura e tomou-se várias vezes o resíduo em tolueno e evaporou-se novamente à secura. O resíduo resultante tomou-se num pouco de MeOH e cristalizou-se o composto do título por adição de éter diisopropílico. Isolaram-se 60 mg do composto do título na forma de bistrifluoroacetato.

P.f.: 158°C (Dec.)

R_f (AE/n-heptano 10:1) = 0,18

MS(FAB): 522 (M+H).

f l A

Exemplo 3

8-[2,6-dicloro-3-((2-N-etilaminocarbonil)aminoetoxi)-benziloxi]-2-metilquinolina

Agitaram-se durante 1,5 h à RT 80,0 mg (0,21 mmol) do composto do exemplo 1d) e 33,0 μ l (0,42 mmol) de isocianato de etilo em 2 ml de CH_2Cl_2 . Evaporou-se até à secura e agitou-se o resíduo com um pouco de AE. O composto do título precipitou na forma de um precipitado branco, que se filtrou e se lavou com um pouco de AE frio. Após secagem em alto vácuo obtiveram-se 70 mg do composto desejado.

P.f.: 153-154°C

R_f (AE/n-heptano 1:2) = 0,49

MS(DCI): 448 (M+H).

Exemplo 4

8-[2,6-dicloro-3-(2-(3-fenilpropionil)aminoetoxi)-benziloxi]-2-metilquinolina

Fizeram-se reagir 90,0 mg (0,24 mmol) do composto do exemplo 1d), 35,8 mg (0,24 mmol) de ácido 3-fenilpropiónico, 42,0 μ l (0,24 mmol) de N-etildiisopropilamina e 80,0 mg (0,24 mmol) de TOTU em 5 ml de DMF absoluta, segundo o processo indicado no exemplo 2a). Após cromatografia em SiO_2 com AE/n-heptano 2:1 como eluente obtiveram-se 60,0 mg do composto do título.

P.f.: 112-114°C

R_f (SiO_2 , AE/n-heptano 2:1) = 0,12

MS(DCI): 509 (M+H).

Exemplo 5

8-[2,6-dicloro-3-(trans-2-N-cinamoilaminoetoxi)-benziloxi]-2-metilquinolina

Fizeram-se reagir 100,0 mg (0,26 mmol) do composto do exemplo 1d), 39,3 mg (0,26 mmol) de ácido trans-cinâmico, 46,6 μ l (0,26 mmol) de N-etil-diisopropilamina e 88,8 mg (0,26

f L A

mmol) de TOTU em 5ml de DMF absoluta, segundo o processo indicado no exemplo 2a). Após cromatografia em SiO₂ (AE/n-heptano 2:1) obtiveram-se 90 mg do composto do título.

P.f.: 170-171°C

R_f (AE/n-heptano 2:1) = 0,13

MS(DCI): 507 (M+H).

Exemplo 6

8-[2,6-dicloro-3-(2-N-(trans-4-metoxycinamoil)aminoetoxi)-benziloxi]-2-metilquinolina

Fizeram-se reagir 100,0 mg (0,26 mmol) do composto do exemplo 1d), 47,2 mg (0,26 mmol) de ácido trans-p-metoxicinâmico, 46,6 µl (0,26 mmol) de N-etil-diisopropilamina e 88,8 mg (0,26 mmol) de TOTU em 5ml de DMF absoluta, de modo análogo ao do processo indicado no exemplo 2a). Obtiveram-se 69 mg do composto do título.

P.f.: 182°C

R_f (AE/n-heptano 2:1) = 0,12

MS(DCI): 537 (M+H).

Exemplo 7

8-[2,6-dicloro-3-(2-N-(trans-2-fenilciclopropano-1-carbonil)-aminoetoxi)-benziloxi]-2-metilquinolina

Fizeram-se reagir 100,0 mg (0,26 mmol) do composto do exemplo 1d), 43,0 mg (0,26 mmol) de ácido trans-2-fenilciclopropano-1-carboxílico, 46,6 µl (0,26 mmol) de N-etil-diisopropilamina e 88,8 mg (0,26 mmol) de TOTU, segundo o processo indicado no exemplo 2a). Obtiveram-se 65 mg do composto do título.

P.f.: 108°C (Dec.)

R_f (SiO₂, AE/n-heptano 2:1) = 0,15

MS(DCI): 521 (M+H).

f l A

Exemplo 8

8-[2,6-dicloro-3-(2-N-(trans-3-metoxycinamoil)aminoetoxi)-benziloxi]-2-metilquinolina

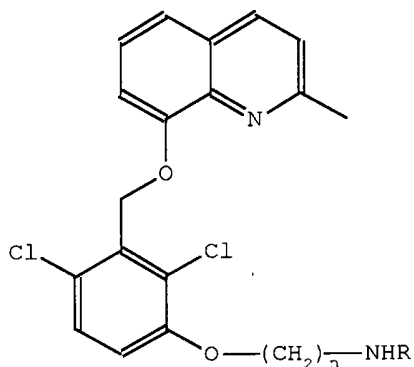
Fizeram-se reagir 100,0 mg (0,26 mmol) do composto do exemplo 1d) com 47,2 mg (0,26 mmol) de ácido trans-metoxycinâmico, segundo o processo indicado no exemplo 2a). Obtiveram-se 55,0 mg do composto do título.

P.f.: 158-159°C

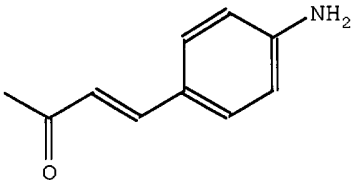
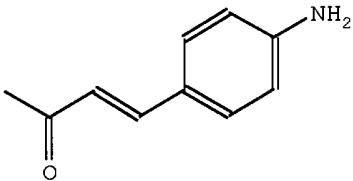
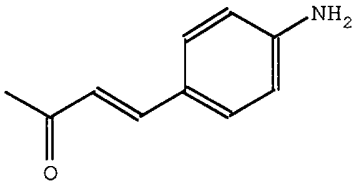
R_f (SiO₂, AE/n-heptano 2:1) = 0,10

MS(DCI): 537 (M+H).

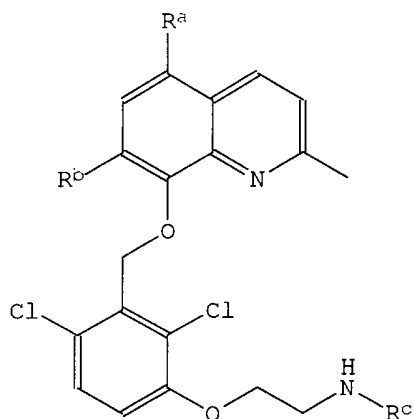
Os exemplos 9-14 seguintes podem preparar-se de modo análogo ao dos processos indicados nos exemplos 1 e 2, utilizando N-(bromometil)ftalimida, N-(3-bromopropil)ftalimida e N-(4-bromobutil)ftalimida em vez da N-(2-bromoetil)ftalimida utilizada no exemplo 1a):



f l A

Exemplo	n	R	MS (DCI)
9	1	-H	363 (M+H)
10	1		508 (M+H)
11	3	-H	391 (M+H)
12	3		536 (M+H)
13	4	-H	405 (M+H)
14	4		550 (M+H)

Os exemplos 15-20 podem preparar-se de modo análogo ao dos processos indicados nos exemplos 1 e 2, utilizando 2,5-dimetil-8-hidroxiquinolina, 2,7-dimetil-8-hidroxiquinolina e 2,5,7-trimetil-8-hidroxiquinolina - sintetizada segundo H. Fiedler, J. Prakt. Chemie, Vol. 13, 1961, 86 ff - em vez da 8-hidroxi-2-metilquinolina utilizada no exemplo 1c):



Exemplo	R ^a	R ^b	R ^c	MS (DCI)
15	-CH ₃	-H	-H	391 (M+H)
16	-CH ₃	-H		536 (M+H)
17	-H	-CH ₃	-H	391 (M+H)
18	-H	-CH ₃		536 (M+H)
19	-CH ₃	-CH ₃	-H	405 (M+H)
20	-CH ₃	-CH ₃		550 (M+H)

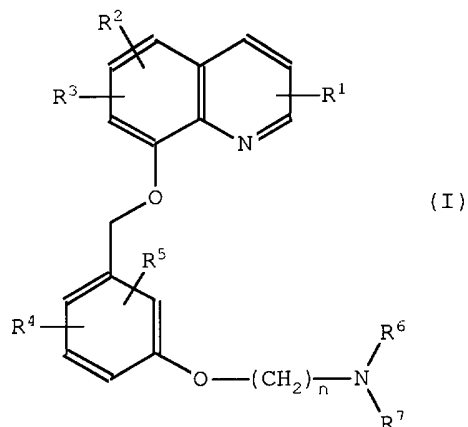
Lisboa, 20 de Julho de 2000
O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

Handwritten signature

f. l. 1

REIVINDICAÇÕES

1. Compostos de fórmula (I),



na qual os símbolos têm os seguintes significados:

R¹, R², R³ iguais ou diferentes

1. alquilo-(C₁-C₅),
2. arilo-(C₆-C₁₀),
3. alquil-(C₁-C₃)-arilo-(C₆-C₁₀),
4. halogénio,
5. hidrogénio,
6. cicloalquilo-(C₃-C₈),
7. CHO,
8. CO-O-alquilo-(C₁-C₃),
9. COOH;

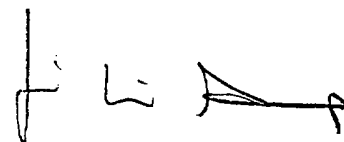
R⁴, R⁵ iguais ou diferentes

1. hidrogénio,
2. halogénio,
3. alcooxilo-(C₁-C₃),
4. nitro,
5. ciano,
6. S-alquilo-(C₁-C₃);

n um número de 1 a 8;

R⁶

1. hidrogénio,
2. alquilo-(C₁-C₃),
3. alquilalcenilo-(C₃-C₅),



R⁷

4. alquil-(C₁-C₃)-arilo-(C₆-C₁₀);

hidrogénio e os grupos acilo substituídos ou não substituídos seguintes:

alcanoilo-(C₁-C₆), alcooxi-(C₁-C₃)-alcanoilo-(C₂-C₆),
 alquilcarbamoil-(C₁-C₆)-alcanoilo-(C₂-C₆), aril-(C₆-C₁₂)-alcanoilo-(C₂-C₆), alcenoilo-(C₃-C₇),
 cicloalquilcarbonilo-(C₃-C₈), cicloalcenilcarbonilo-(C₅-C₇),
 alcooxicarbonilo-(C₁-C₃), ariloxicarbonilo-(C₆-C₁₂),
 aroilo-(C₆-C₁₂), alcooxi-(C₁-C₃)-aroilo-(C₆-C₁₂),
 halo-aroilo-(C₆-C₁₂), aril-(C₆-C₁₂)-alcenoilo-(C₃-C₆),
 alcooxi-(C₁-C₃)-aril-(C₆-C₁₂)-alcenoilo-(C₃-C₆),
 alquilenodioxi-(C₁-C₃)-aril-(C₆-C₁₂)-alcenoilo-(C₃-C₆),
 nitro-aril-(C₆-C₁₂)-alcenoilo-(C₃-C₆), ciano-aril-(C₆-C₁₂)-alcenoilo-(C₃-C₆),
 halo-aril-(C₆-C₁₂)-alcenoilo-(C₃-C₆), halo-alquil-(C₁-C₃)-aril-(C₆-C₁₂)-alcenoilo-(C₃-C₆),
 hetero-cicloalquil-(C₃-C₈)-aril-(C₆-C₁₂)-alcenoilo-(C₃-C₆),
 amino-aril-(C₆-C₁₂)-alcenoilo-(C₃-C₆), alquilamino-(C₁-C₄)-aril-(C₆-C₁₂)-alcenoilo-(C₃-C₆),
 acilamino-(C₂-C₅)-arilcinamoilo-(C₆-C₁₂),
 alcooxicarbonilamino-(C₁-C₃)-arilcinamoilo-(C₆-C₁₂),
 alquilaminocarbonilaminocinamoilo-(C₁-C₄), hetero-aril-(C₆-C₁₂)-alcanoilamino-(C₂-C₆)-aril-(C₆-C₁₂)-alcenoilo-(C₃-C₆),
 aroliamino-(C₆-C₁₂)-aril-(C₆-C₁₂)-alcenoilo-(C₃-C₆), hetero-arilcarbonilamino-(C₆-C₁₂)-aril-(C₆-C₁₂)-alcenoilo-(C₃-C₆),
 alquilsulfonilamino-(C₁-C₅)-aril-(C₆-C₁₂)-alcenoilo-(C₃-C₆), alquilureido-(C₁-C₅)-aril-(C₆-C₁₂)-alcenoilo-(C₃-C₆),
 alcanoil-(C₂-C₆)-aril-(C₆-C₁₂)-alcenoilo-(C₃-C₆),
 alcooxicarbonil-(C₁-C₅)-aril-(C₆-C₁₂)-alcenoilo-(C₃-C₆),
 alquilcarbamoil-(C₁-C₅)-aril-(C₆-C₁₂)-alcenoilo-(C₃-C₆),
 arilcarbamoil-(C₆-C₁₂)-aril-(C₆-C₁₂)-alcenoxilo-(C₃-C₆),
 aril-(C₆-C₁₂)-alcooxicarbonil-(C₁-C₅),
 alquilcarbamoil-(C₁-C₅), arilcabamoilo-(C₆-C₁₂),
 aroilcarbamoilo-(C₆-C₁₂), alquilsulfonilo-(C₁-C₆),
 arilsulfonilo-(C₆-C₁₂), aril-(C₆-C₁₂)-alquilsulfonilo-(C₁-C₆) e ftaloilo (para R⁶ = R⁷)

f l A

bem como os respectivos sais fisiologicamente toleráveis, excluindo-se os compostos 8-[2,6-dicloro-3-(2-ftalimidoetoxi)benziloxi]-2-metilquinolina, 8-[3-(2-aminoetoxi)-2,6-diclorobenziloxi]-2-metilquinolina e 8-[3-(2-acetamidoetoxi)-2,6-diclorobenziloxi]-2-metilquinolina.

2. Compostos de fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, em que os símbolos têm os seguintes significados:

R¹, R², R³ iguais ou diferentes

1. hidrogénio,
2. alquilo-(C₁-C₃);

R⁴, R⁵ halogénio;

- R⁶
1. hidrogénio,
 2. metilo, etilo,
 3. benzilo.

3. Compostos de fórmula (I), de acordo com as reivindicações 1 ou 2, em que os símbolos têm os seguintes significados:

- R⁷
1. hidrogénio ou
 2. um grupo acilo, com os significados indicados na reivindicação 1.

4. Compostos de fórmula (I), de acordo com as reivindicações 1 a 3, em que os símbolos têm os seguintes significados:

R¹, R², R³ iguais ou diferentes

1. hidrogénio,
2. metilo, etilo, propilo;

R⁴, R⁵ cloro;

n 1 a 4;

R⁶ hidrogénio;

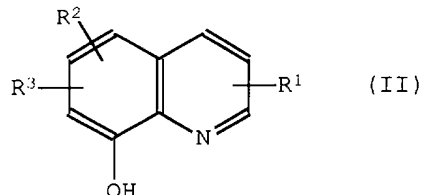
- R⁷
1. hidrogénio,
 2. alcanóilo-(C₂-C₅),
 3. alcenoílo-(C₃-C₅),
 4. alquilaminocarbonilo-(C₁-C₅),
 5. aril-(C₆-C₁₀)-alquilaminocarbonilo-(C₁-C₃),
 6. alquiloxicarbonilo-(C₁-C₅),
 7. aril-(C₆-C₁₀)-alquiloxicarbonilo-(C₁-C₃),

f. L. A.

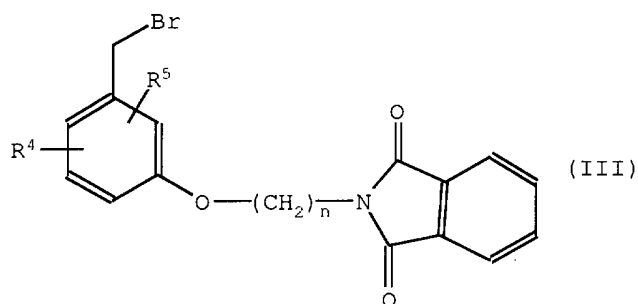
8. aril-(C₆-C₁₀)-cicloalquilcarbonilo-(C₃-C₇),
9. um resíduo de ácido cinâmico-trans, cujo anel fenilo está substituído por até 2 grupos, iguais ou diferentes, de entre a série:
 - a) hidrogénio,
 - b) alquilo-(C₁-C₃),
 - c) amino,
 - d) mono- e di-alquil-(C₁-C₃)-amino,
 - e) halogénio,
 - f) haloalquilo-(C₁-C₃),
 - g) acilamino-(C₂-C₅) e
 - h) alcooxilo-(C₁-C₃).

5. Processo para a preparação de compostos de fórmula (I), de acordo com as reivindicações 1 a 4, caracterizado por

a) se fazer reagir um composto de fórmula (II)



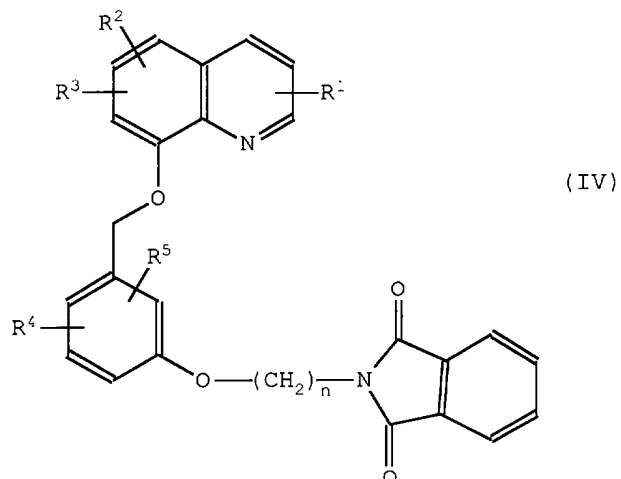
em que R¹, R² e R³ se definem como acima, com um composto de fórmula (III)



em que R⁴, R⁵ e n se definem como acima, na presença de hidretos metálicos, como hidreto de lítio, de potássio ou de sódio, ou carbonatos de metais alcalinos, como carbonato de sódio, de potássio ou de cézio, num solvente inerte, como

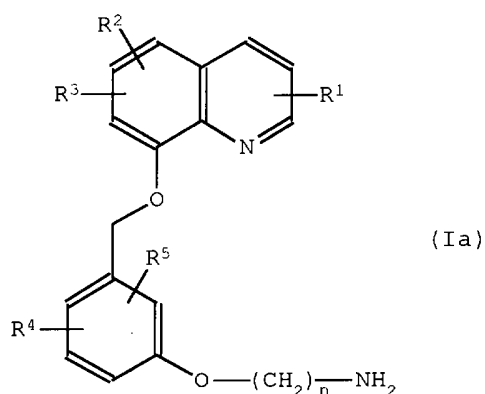
Fig. 1

DMF ou DMSO, a temperaturas de 0°C a 60°C, obtendo-se um composto de fórmula (IV)



em que os símbolos e variáveis se definem como acima;

b) se transformar um composto de fórmula (IV), por hidrazinólise em etanol a refluxo, num composto de fórmula (Ia),



em que R¹, R², R³, R⁴, R⁵ e n se definem como acima;

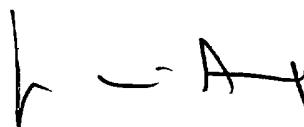
c) se acilarem e/ou alquilarem, conforme o caso, os compostos de fórmula (Ia), de acordo com métodos conhecidos, e

d) se transformarem, conforme o caso, os compostos de fórmula (I) obtidos, de acordo com métodos conhecidos, nos seus sais fisiologicamente toleráveis.

6. Utilização dos compostos de fórmula (I), de acordo com as reivindicações 1 a 4, como medicamentos.
7. Medicamento, caracterizado por conter pelo menos um composto de fórmula (I), de acordo com as reivindicações 1 a 4.

Lisboa, 20 de Julho de 2000

O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized 'h' followed by a horizontal line and the letters 'A' and 'y'.