

Descrição referente à patente de invenção de LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS LTD. A/S ( LØVENS KEMISKE FABRIK PRODUKTIONS-AKTIE-SELSKAB), dinamarquesa, industrial e comercial, com sede em Industriparken 55, DK-2750 Ballerup, Dinamarca, (inventores: IAN Ahnfeldt-Ronne, ERIK Torngaard Hansen, Dorte Kirstein, OLE Bent Tværmose Nielsen e Schneur Rachlin residente na Dinamarca) para :  
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE ANILINA E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"

#### D E S C R I Ç Ã O

A presente invenção refere-se a compostos até agora desconhecidos úteis em terapêutica humana e veterinária, aos seus sais farmacêuticamente aceitáveis e aos respectivos derivados biorreversíveis e refere-se ainda aos processos para a preparação dos referidos novos compostos, às composições farmacêuticas que os contêm, às unidades de dosagem das composições e aos métodos para o tratamento de pacientes utilizando as referidas composições e as referidas unidades de dosagem.



Verificou-se recentemente que os leucotrienos, formados por via da 5-lipoxigenase no metabolismo do ácido araquidônico, estão implicados numa diversidade de funções patofisiológicas, tais como a broncoconstrição, exudação do plasma, espasmo da artéria coronária, quimiotaxia dos leucócitos e desgranulação de neutrófilos (1). Consequentemente é de considerável interesse desenvolver compostos que inibam as 5-lipoxigenases e consequentemente a produção de leucotrienos, ou que antagonizem os efeitos dos leucotrienos.

O Pedido de Patente Alemã DE 3607 382 (correspondente ao Pedido de Patente do Reino Unido Nº.8604183) descreve uma série de derivados de anilina N-substituídos ou substituídos por piridil-metoxi ou -metil-tio, possuindo actividades como inibidores de lipoxigenase e/ou antagonista de leucotrieno. Nestes compostos o N-substituinte pode ser ari-lo ou aralquilo insubstituído ou substituído.

Verificou-se agora surpreendentemente que a introdução de um dos diversos grupos ácidos em tais N-substituintes origina compostos com um efeito ainda mais pronunciado.

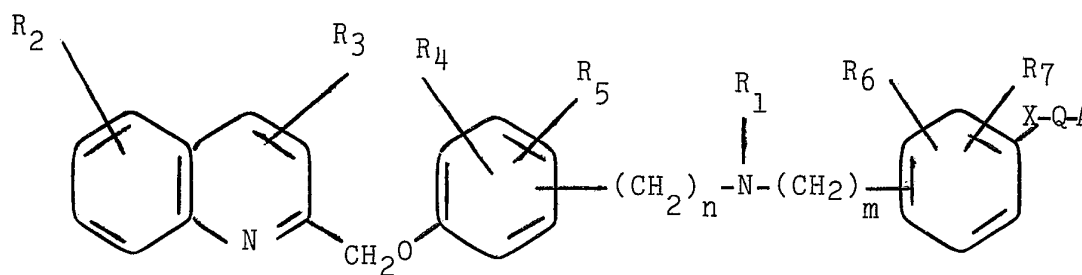
Além disso verificou-se que na presença de tais grupos de ácidos também os compostos que não sejam anilinas, mas nos quais o átomo de azoto esteja separado do grupo fenilo por uma cadeia de carbono, constituem compostos poderosos.

Por outro lado, estes compostos são agentes mais específicos, na medida em que a sua actividade antagonística de leucotrieno é muito mais pronunciada do que a sua actividade como inibidores de lipoxigenase.

Também verificou-se que os compostos da presente invenção são bem absorvidos após administração entérica.

Os compostos da presente invenção possuem a fórmula I

(1) P.J. Piper and M.N. Samhoun, Br.Med.Bull.43 (1987) 297.



I

na qual  $R_1$  representa hidrogênio, alquilo ( $C_1-C_8$ ) substituído ou insubstituído, saturado ou insaturado, de cadeia linear ou ramificada, arilo ou para ar-alquilo ( $C_1-C_4$ ), arilo ou ar-alquilo ( $C_1-C_4$ ) representado o arilo ou ar fenilo insubstituído ou substituído, sendo as substituições anteriores constituídas por um ou vários dos seguintes substituintes: halogênio, pseudo-halogênio, tal como trifluoro-metilo, ciano, nitro, amino, carboxi, carbalcoxi, carbamilo, hidroxil, alquilo, alcoxi;  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  e  $R_7$  possuem significação igual ou diferente e representam hidrogênio, halogênio, pseudo-halogênio, ciano, nitro, amino, carboxi, carbalcoxi, carbamilo, hidroxil, alquilo, alcoxi;  $n$  e  $m$  são iguais ou diferentes e representam um inteiro compreendido entre 0 e 6; desde que  $m$  não possa ser 0 quando  $A$  representar carboxi e  $X$  e  $Q$  representarem ambos uma ligação;  $X$  representa uma ligação ou  $O$ ,  $S$ ,  $S(O)$ ,  $S(O)_2$  ou  $NR_8$  em que  $R_8$  possui as significações anteriormente definidas para  $R_1$ ;  $Q$  representa uma ligação ou alquilenos ( $C_1-C_6$ ) de cadeia linear ou ramificada;  $A$  representa um grupo ácido, por exemplo carboxi, 1H-tetrazolilo, um grupo de ácido sulfônico, um grupo sulfamilo, um grupo ácido sulfínico ou um grupo ácido hidroxâmico.

Entre os compostos preferidos da presente invenção consideram-se os compostos de fórmula I em que  $-X-Q-A$  representa um grupo carboxi-alcoxi ( $C_1-C_6$ ) ou 1H-tetrazolilo.

Os sais dos compostos de fórmula I podem ser formados com ácidos orgânicos e inorgânicos farmacêuticamente aceitáveis tais como o ácido clorídrico, bromídrico

co e iodídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido p-tolueno-sulfônico, ácido metano-sulfônico, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiônico, ácido cítrico, ácido tartárico, e ácido maleico, sem que estes exemplos sejam considerados limitativos para a presente invenção.

Os sais dos compostos de fórmula I também se podem formar com bases inorgânicas ou orgânicas farmacêuticamente aceitáveis. Como exemplos de sais formados com bases não tóxicas farmacêuticamente aceitáveis, é possível referir os sais de metais alcalinos e sais de metais alcalino-terrosos, tais como os sais de lítio, sódio, potássio, magnésio, cálcio, assim como os sais de amônia e de aminas não tóxicas adequadas, tais como as alquil ( $C_1-C_6$ )-aminas, por exemplo trietil-amina, alcanol ( $C_1-C_6$ )-aminas, por exemplo dietanol-amina ou trietanol-amina, procaína, ciclo-alquil-aminas, por exemplo diciclo-hexil-amina, benzil-aminas, por exemplo N-metil-benzil-amina, N-etil-benzil-amina, N-benzil- $\beta$ -fenetil-amina, N,N'-dibenzil-etileno-diamina ou dibenzil-amina, e aminas heterocíclicas, por exemplo morfolina, N-etil-piperidina e semelhantes.

Apesar dos compostos da presente invenção serem bem absorvidos após administração entérica, pode ser vantajoso em alguns casos preparar derivados dos compostos da presente invenção biorreversíveis adequados, isto é, preparar os designados pro-fármacos, de preferência derivados, cujas propriedades físico-químicas conduzem a uma solubilidade melhorada para valores de pH fisiológico e/ou à absorção do composto em questão.

Tais derivados são por exemplo os ésteres de derivados de N-hidroxi-metílicos dos compostos da presente invenção, fazendo-se a preparação de tais compostos por reacção de uma função amina secundária dos compostos da presente invenção, com formaldeído (2,3,4,5), seguindo-se a reac

- (2) R.G. Kallen and W.P. Jencks, J.Biol.Chem.241(1966)5864.
- (3) C.J. Martin and M.A. Marini, J.Biol.Chem.242(1967)5736.
- (4) M.Levy and D.E.Silberman, J.Biol.Chem.118(1937) 723.
- (5) S.Lewin and D.A. Humphany, J.Chem.Soc.B (1966) 210.

ção com um composto ácido adequado ou com derivados activados de tais compostos, por exemplo com bissulfito (6), N,N-dimetil-glicina, N,N-dietil- $\beta$ -alanina, ou com ácido fosfórico (7), mas também se podem utilizar outros ácidos adequados que formem derivados biorreversíveis com propriedades fisico-químicas desejáveis.

Outros exemplos englobam os ésteres formados com a função ácido da molécula, tal como os ésteres aciloxi-alquílico, alcoxi-carbonil-oxi-alquílico ou amino-aciloxi-alquílico, os quais são facilmente hidrolizados in vivo ou in vitro.

Entre os ésteres anteriores são preferíveis os seguintes : alcanoil-oxi-metílico possuindo entre 3 e 8 átomos de carbono, 1-(alcanoil-oxi)etílico possuindo entre 4 e 9 átomos de carbono, alcoxi-carbonil-oxi-metílico possuindo entre 3 e 6 átomos de carbono, 1-(alcoxi-carbonil-oxi)-etílico possuindo entre 4 e 7 átomos de carbono, e  $\alpha$ -amino-alcanoil-oxi-metílico possuindo entre 2 e 6 átomos de carbono.

Outros ésteres preferidos são os ésteres lactonílicos, por exemplo, os ésteres 3-ftalidílico, 4-crotonolactonílico ou  $\gamma$ -butirolacton-4-ylíco.

Também se consideram englobados no âmbito da presente invenção os ésteres metoxi-metílico, ciano-metílico, ou os ésteres amino-alquílicos substituídos por mono- ou di-alquilo, por exemplo, os ésteres 3-dimetil-amino-etílico, 2-dietil-amino-etílico, ou 3-dimetil-amino-propílico.

Em particular, são preferíveis os ésteres que são absorvidos por administração enterea e que durante ou após absorção são hidrolisados proporcionando compostos de fórmula I.

Estes exemplos não pretendem ser limitativos da presente invenção e também é possível utilizar outros métodos adequados para melhorar as propriedades fisico-

(6) B.C. Jain, B.H. Iyer, and P.C. Guha, Science and Culture 11 (1946) 568.

(7) S.A.Varia, S.Schuller, K.B.Sloan and V.J.Stella, J.Pharm. Sci., 73 (1985) 1068 and following papers.

-químicas e a solubilidade dos compostos referidos.

Os metabolitos de ácido araquidônico englobam as prostaglandinas e os leucotrienos. Estes dois grupos de metabolitos são importantes na patofisiologia de reacções inflamatórias e alérgicas. São conhecidos muitos inibidores da síntese de prostaglandina e têm sido utilizados como agentes anti-inflamatórios (8), mas presentemente são relativamente pouco conhecidos os inibidores de leucotrieno, e geralmente não são clinicamente aceitáveis. O primeiro passo na síntese bioquímica de todos os leucotrienos é a peroxidação do átomo de carbono da posição 5 do ácido araquidônico. Esta reacção é catalizada pela enzima 5-lipoxigenase, presente fundamentalmente nos leucocitos. O leucotrieno B<sub>4</sub> é um dos mais poderosos agentes de quimio-atracção para os leucocitos polimorfonucleares, e simultâneamente provoca a agregação e a desgranulação destas células inflamatórias. Constitui portanto uma poderosa hormona anti-inflamatória. Os leucotrienos C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> e E<sub>4</sub> englobam conjuntamente o agente anteriormente conhecido como "substância de reacção lenta de anafilaxia" (SRS-A), o qual é três vezes mais poderoso do que a estamina para originar broncoconstrição e regula também a constractilidade e a permeabilidade do musculo liso microvascular. Por conseguinte constitui um mediador para as reacções asmáticas, alérgicas e inflamatórias.

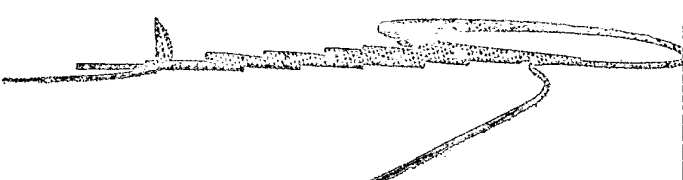
Deste modo, a inibição de 5-lipoxigenase origina uma diminuição na formação de todos estes mediadores inflamatórios e alérgicos. Isto representa implicações clínicas muito importantes, na medida em que os inibidores específicos de 5-lipoxigenase e os antagonista de leucotrieno são potencialmente interessantes para a terapia de asma, alergia, artrite reumatoide, espondiloartrite, gota, aterosclerose, perturbações proliferativas e inflamatórias da pele tais como psoríase e dermatite atópica, doenças intestinais inflamatórias crónicas e outros estados inflamatórios, vasospasmos

(8) R.J. Flower, S. Moncada and J.R. Vane, in: The Pharmacological Basis of Therapeutics (1980), eds. A.G. Gilman, L.S. Goodman and A. Gilman), (Macmillan, New York) p.682.

associados com a angina de peito, hipertensão pulmonar, fibrose cística, síndrome da angústia respiratória nos adultos, danos isquêmicos e de reperfusão, etc. (9). Consequentemente a identificação de inibidores específicos de 5-lipoxigenase e de antagonistas de leucotrieno constitui uma nova abordagem com muito amplas implicações no tratamento de diversos estados clínicos.

Utilizou-se o método seguinte para ensaiar a actividade da 5-lipoxigenase in vitro: recolheram-se células peritoniais de ratazanas por injeção i.p. de 10 ml de uma solução salina equilibrada de Hank (GIBCO, cat. Nº.4025 U.S.A.) contendo 12,5 U/ml de heparina de sódio (Leo, Dinamarca) em ratazanas anestesiadas. A suspensão celular resultante, contendo essencialmente macrofagos, foi transferida para um tubo de ensaio e lavou-se duas vezes por centrifugação (200 g, 10 minutos) e de novo se efectuou uma suspensão em solução salina equilibrada de Hank contendo 0,5% de albumina de soro de bovino (BSA) (Sigma Chem. Co., U.S.A.). Finalmente preparou-se uma nova suspensão com células de 9 ratazanas em solução salina equilibrada de Hank (com BSA) contendo 5  $\mu$  Ci de [ $^{14}$ C] ácido araquidónico (The Radiochemical Centre, Amersham, U.K.) e efectuou-se a incubação durante 90 minutos a 37°C. Isto originou a marcação dos fosfolípidos da membrana celular na medida em que o ácido araquidónico radioactivo foi incorporado na posição 2 do radical glicerol. Depois removeu-se o excesso de ácido araquidónico efectuando a lavagem das células duas vezes conforme anteriormente descrito. Finalmente preparou-se nova suspensão das células na mesma solução (sem BSA) na concentração de  $10^7$  células/ml. Efectuou-se a pre-incubação de 475  $\mu$ l de suspensão celular à temperatura de 37°C durante 5 minutos, quer com 5  $\mu$ l de dimetil-sulfóxido (DMSO) (tubo de ensaio de controlo), quer com 5  $\mu$ l de uma solução de fármaco em DMSO. Depois adicionou-se 20  $\mu$ l de uma mistura em volumes iguais de ionoforo de cálcio A23187,  $10^{-4}$  M em etanol (Calbiochem, U.S.A.) e de  $\text{CaCl}_2$  0,5 M em água. Deste modo a concentração final de A23187 foi

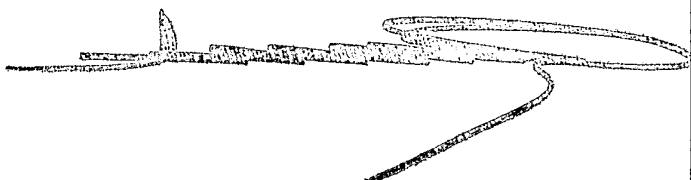
(9) E.J.Goetzl, D.G.Payan and D.W.Goldman, J.Clin.Immunol.4 (1984) 79.



de  $2 \times 10^{-6}M$  e a de  $Ca^{++}$  foi de  $8mM$ . Cinco minutos após a incubação fez-se a transferência dos tubos de ensaio para um banho de gelo e efectuou-se a centrifugação durante 10 minutos a  $3\ 000\ g$  ( $4^{\circ}C$ ). Efectuou-se a contagem de uma aliquota do sobrenadante por espectrometria de cintilação líquida no sentido de se calcular a libertação de radioactividade total induzida por A23187 na presença dos fármacos. Considerou-se que uma diminuição na radioactividade libertada era um indicativo de inibição de fosfolipase  $A_2$ . Seguidamente extraiu-se o sobrenadante com acetato de etilo ( $2\ ml$ ), ajustou-se para 3 o valor do pH com  $HCl\ 1N$  e extraiu-se novamente com  $2\ ml$  de acetato de etilo. Procedeu-se à evaporação dos extractos combinados até à secura in vacuo, dissolveu-se novamente o residuo num pequeno volume de metanol e, por meio de um equipamento "Desaga Autospotter <sup>TM</sup>", aplicou-se a uma placa de camada fina revestida com gel de sílica dotada com uma zona de concentração polar (Merck Art. 11798, Darmstadt, F. R.G.). Efectuou-se o processamento das placas na camada orgânica da mistura solvente constituída por acetato de etilo/ácido acético/iso-octano/água ( $55:10:25:50$ ). Efectuou-se a detecção das manchas radioactivas por autoradiografia (AGFA-GEVAERT, película de Raios X Ostray-RPI, Belgium), e efectuou-se a quantificação das modificações induzidas pelos fármacos no diagrama metabólico do ácido araquidónico com um densímetro de laser (LKB, Ultrosan <sup>TM</sup> 2202, Bromma, Sweden) em combinação com um computador de integração (SP 4100, Spectra-Physics, San Jose, Ca., U.S.A.).

Estas células produziram quantidades mensuráveis de 6-ceto-prostaglandina  $F_{1\alpha}$ , tomboxano  $B_2$ , prostaglandina  $D_2$ , ácido hidroxi-heptadeca-trienóico (HHT) (tudo produtos de ácido 5-hidroxi-eicosatetraenóico (5-HETE) e leucotrieno  $B_4$  (ambos produtos de 5-lipoxigenase), radioactivos.

Quando se adiciona um composto produzido de acordo com um dos Exemplos 2, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 16, 20, 21 ou 22 com uma concentração final de  $10^{-6}M$  à mistura de reacção anteriormente descrita, ocorre uma diminuição específica e significativa na produção de leucotrieno  $B_4$  e 5-HETE. Simultaneamente não se observa uma diminuição na sín-



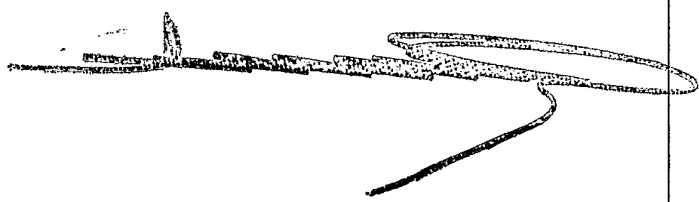
tese de produtos de ciclo-oxigenase HHT, prostagandina D<sub>2</sub>, tromboxano B<sub>2</sub> e 6-ceto-prostaglandina F<sub>1α</sub>. Este diagrama da actividade do fármaco é indicador de uma verdadeira inibição específica de 5-lipoxigenase.

Os antagonistas de leucotrieno podem ser identificados observando as contracções provocadas em preparações de tiras de ileo de porco da Índia em suspensão em tampão fisiológico, por adição de leucotrieno D<sub>4</sub> (LTD<sub>4</sub>) puro (10). Faz-se a ligação das tiras de ileo a um transdutor isotónico e procede-se ao registo contínuo das contracções num gravador multi-canal. Antes da adição de LTD<sub>4</sub> adiciona-se atropina e indometacina ao tampão no sentido de bloquear quaisquer efeitos de contracção colinérgicos ou veiculados pela prostaglandina. Efectua-se a dissolução em DMSO dos compostos de ensaio cujo antagonismo ao leucotrieno se pretende estudar e adiciona-se ao banho de órgãos 2 minutos antes da adição de LTD<sub>4</sub> na concentração de 10<sup>-9</sup>M (concentração final), sendo a concentração final de DMSO 0,1%, sendo possível demonstrar que esta concentração não afecta a resposta do ileo a LTD<sub>4</sub>. Os compostos ensaiados podem ser adicionados em diversas concentrações, começando-se frequentemente a 10<sup>-6</sup>M e diminuindo depois a concentração no caso de antagonismo.

Quando se adicionam os compostos da presente invenção à preparação de ileo antes da adição de LTD<sub>4</sub> ocorre uma inibição significativa da contracção específica induzida por LTD<sub>4</sub>. Em alguns casos esta inibição ocorreu para concentrações do domínio sub-micromolar, por exemplo com um composto de acordo com um dos Exemplos 1 a 6 ou 8 a 19 ou 21 a 22 ( todos os Exemplos excepto o 7 e o 20). Por outro lado, as contracções induzidas com histamina a 10<sup>-7</sup>M não foram inibidas por estes compostos, mesmo para concentrações de domínio micromolar.

É possível caracterizar melhor os antagonistas de leucotrieno utilizando tiras de traqueia de porco da Índia em vez de tiras de ileo (10). Neste modelo relevan-

- (10) I.Ahnfelt-Rønne, D. Kirstein and C. KægaardNielsen,  
European J. Pharmacol. 155 (1988) 117.



te in vitro das vias respiratórias humanas (11) efectua-se a suspensão das tiras de traqueia em tampão fisiológico contendo indometacina. Gera-se uma curva concentração/resposta ao LTD<sub>4</sub> na presença e na ausência de antagonista de leucotrieno. A partir destas curvas pode exprimir-se a potência de um antagonista de leucotrieno pelo valor pK<sub>B</sub>, que representa o logaritmo negativo da constante de dissociação antagonística. O valor pK<sub>B</sub> determina-se pela expressão  $-\log ([\text{antagonista}]/(\text{proporção de dose} - 1))$ , definindo-se a proporção de dose pelo valor EC<sub>50</sub> (presença de antagonista)/EC<sub>50</sub> (ausência de antagonista) em que EC<sub>50</sub> significa a concentração de LTD<sub>4</sub> que proporciona 50% de resposta máxima ao LTD<sub>4</sub> (12). Esta é a forma geralmente aceite de exprimir a potência antagonística de leucotrieno independente da concentração de LTD<sub>4</sub>. Verificou-se que os valores pK<sub>B</sub> para os compostos de acordo com os Exemplos 1, 9 e 10 são 8,3 9,5 e 8,4, respectivamente.

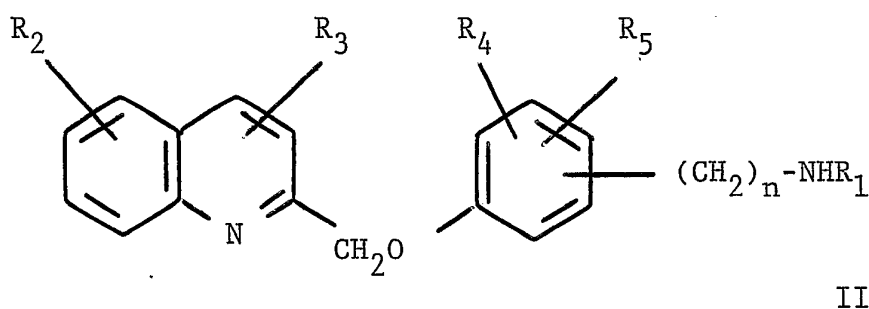
É importante proceder à investigação das propriedades de ligação ao receptor dos antagonistas de leucotrieno relativamente aos seus valores pK<sub>B</sub> (13), isto é, correlacionar o bloqueamento do receptor do antagonista com a inibição da contracção do músculo liso. É possível efectuar os estudos de ligação ao receptor com membranas de pulmão de porco da Índia num ensaio de competição directa entre um antagonista de leucotrieno e (<sup>3</sup>H)LTD<sub>4</sub> para ligação ao receptor de LTD<sub>4</sub> (10,13). Determina-se um valor pIC<sub>50</sub> como logaritmo negativo da concentração molar de (<sup>3</sup>H)LTD<sub>4</sub> inibido-  
ra de antagonismo que se liga a 50%. Verificou-se que os valores pIC<sub>50</sub> para os compostos de acordo com os Exemplos 1, 9 e 10 são respectivamente 7,3 , 8,1 e 7,5. Verificou-se

- (11) R.M.Muccitelli, S.S. Tucker, D.W.P. Hay, T.J.Torphy and M.A.Wasserman, J.Pharmacol.Exp.Ther.243 (1987) 467
- (12) R.F.Furchgott, in:Handbook of Experimental Pharmacology, vol 33 (1972), eds.O.Eichler,A.Farah,H.Herken and A.D. Welch (Springer Verlag, New York) p.283.
- (13) S.Mong, H.-L. Wu, M.O. Scott, M.A. Lewis, M.A. Clark, B.M.Weichman,C.M.Kinzig, J.G.Gleason and S.T.Crooke, J. Pharmacol.Exp.Ther.234 (1985) 316.

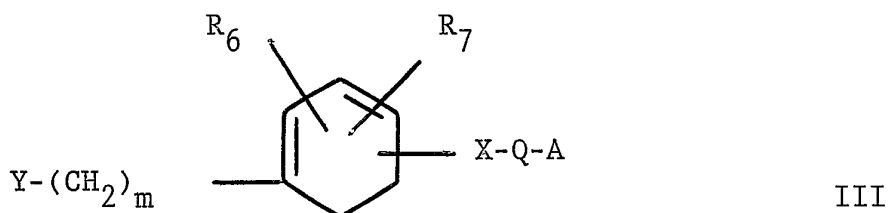
que estes valores  $pIC_{50}$  estão correlacionados com os valores  $pK_B$  antagonistas, provando que a inibição de concentração do músculo liso pelos compostos da presente invenção depende de facto automaticamente da ligação ao receptor de  $LTD_4$ .

A presente invenção também se refere a um método para a preparação dos presentes compostos.

Num dos seus aspectos, faz-se reagir uma amina da fórmula II



em que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  e  $n$  possuem as significações anteriores, com um composto da fórmula III

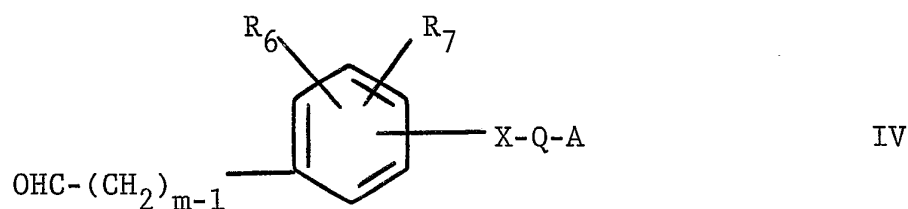


em que  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $X$ ,  $Q$ ,  $A$  e  $n$  possuem as significações anteriores, e  $Y$  é susceptível de formar um "bom grupo removível" pelo que  $Y$  representa por exemplo um átomo de halogéneo tal como o cloro, bromo ou iodo, ou um grupo alquil - ou aril-sulfonil-oxi, mas também se podem utilizar outros grupos removíveis tais como um grupo alquil-sulfato, um grupo cloro-sulfonil-oxi, um grupo alquil-sulfito, um grupo mono- ou di-alquil-fosfato ou um grupo nitrato, para proporcionar um composto da fórmula I.

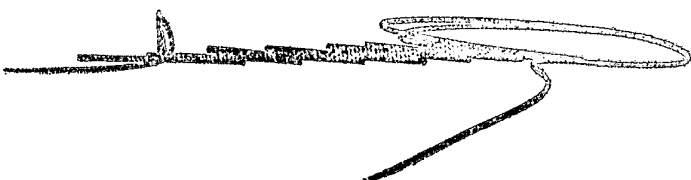
A reacção efectua-se num solvente orgânico inerte adequado, tal como o metanol, etanol, dimetil-formamida ou triamida hexametil-fosfórica, mas também se podem utilizar outros solventes; a reacção efectua-se a uma temperatura compreendida entre a temperatura ambiente e o ponto

de ebulição do solvente utilizado. Todavia, em alguns casos pode ser conveniente arrefecer a mistura de reacção para valores inferiores aos da temperatura ambiente, dependendo da natureza do composto de fórmula III utilizado. A reacção também se efectua convenientemente na presença de uma base orgânica tal como a piridina, trietil-amina, metanolato de sódio ou etanolato de sódio ou na presença de uma base inorgânica adequada tal como um hidróxido de metal alcalino, um carbonato de metal alcalino ou um hidrogeno-carbonato de metal alcalino, mas também se podem utilizar outras bases. Os produtos brutos de reacção da fórmula I são recolhidos por filtração, se for conveniente após diluição com água por exemplo, ou efectua-se a sua extracção a partir da mistura de reacção com um solvente adequado, tal como o éter dietílico, acetato de etilo, dicloro-metano ou clorofórmio. Procede-se à purificação dos produtos, por exemplo por recristalização ou por cromatografia, se for conveniente após conversão em sais com ácidos inorgânicos ou orgânicos adequados conforme anteriormente definido.

Noutro dos seus aspectos, converte-se uma amina da fórmula II em que  $R_1$  representa hidrogénio, num composto de fórmula I em que  $R_1$  representa hidrogénio, por alquilação redutora, por exemplo por reacção com um composto de carbonilo da fórmula IV

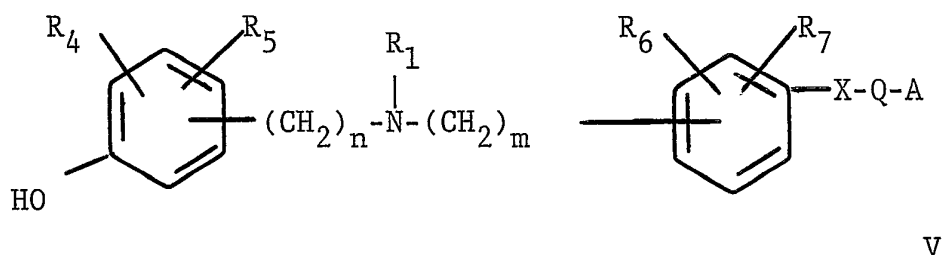


em que  $R_6$ ,  $R_7$ , X, Q, A e m possuem as significações anteriores, seguindo-se a hidrogenação na presença de um catalisador adequado, ou por redução por exemplo com um boro-hidreto de metal alcalino. Se for conveniente pode efectuar-se a hidrogenação ou a redução simultâneamente com a reacção com o composto de carbonilo, isto é, sem isolamento do intermediário, a designada base de Schiff.

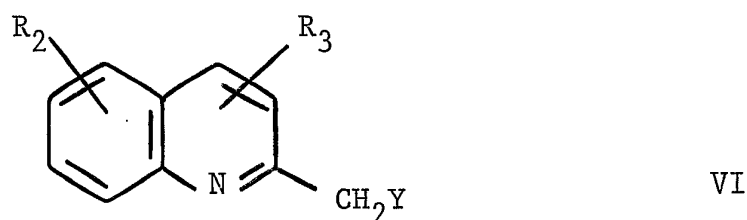


A reacção efectua-se num solvente orgânico inerte adequado, tal como o metanol ou o etanol, mas também se pode utilizar outros solventes. De preferência efectua-se a reacção à temperatura ambiente, mas em alguns casos é conveniente arrefecer a mistura de reacção para uma temperatura inferior à do ambiente, ou aquecer a mistura de reacção para uma temperatura superior à do ambiente, até ao ponto de ebulição do solvente utilizado, dependendo da natureza dos reagentes das fórmulas II e IV utilizados. O isolamento e a purificação dos produtos pode efectuar-se conforme anteriormente descrito.

Noutro aspecto da presente invenção faz-se reagir um composto da fórmula V



na qual  $R_1$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $X$ ,  $Q$ ,  $A$ ,  $n$  e  $m$  possuem as significações anteriores, com um composto da fórmula VI

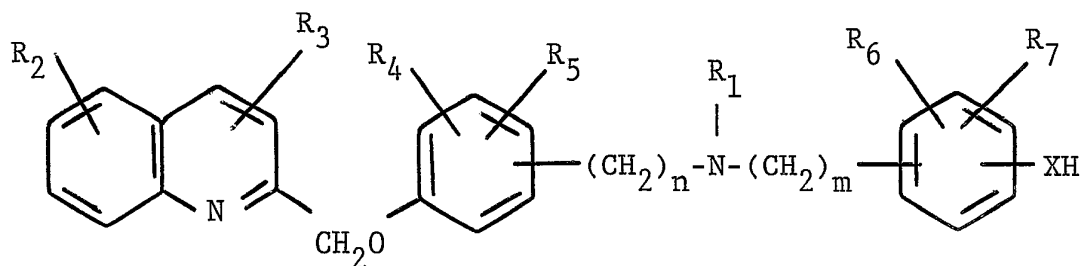


na qual  $R_2$ ,  $R_3$  e  $Y$  possuem as significações anteriores, para proporcionar o desejado composto de fórmula I.

Convenientemente o solvente e as condições de reacção utilizados são os anteriormente descritos para a alquilação de aminas de fórmula II, mas também se pode utilizar outros solventes e/ou outras condições de reacção, dependendo da natureza dos compostos das fórmulas V e VI que

se pretende fazer reagir.

Noutro aspecto da presente invenção faz-se reagir um composto da fórmula VII



VII

na qual  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ ,  $n$  e  $m$  possuem as significações anteriores e  $X$  representa  $O, S$  ou  $NHR_8$ , em que  $R_8$  possui as significações anteriores, com um composto da fórmula VIII

Y-Q-A

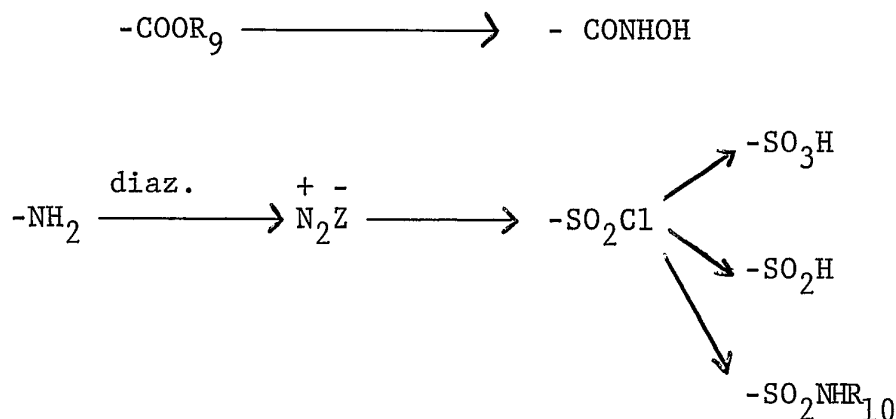
(VIII)

na qual  $A, Q$  e  $Y$  possuem as significações anteriores, para proporcionar o desejado composto de fórmula I.

Convenientemente o solvente e as condições de reacção utilizados são os anteriormente descritos para a alquilação de amins de fórmula II, mas também se pode utilizar outros solventes e/ou outras condições de reacção, dependendo da natureza do composto das fórmulas VII e VIII que se pretende fazer reagir.

Adicionalmente, é possível preparar as funcionalidades ácidas  $A$  de acordo com os seguintes esquemas gerais de reacção.





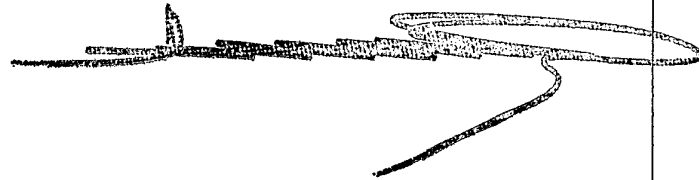
em que  $R_{10}$  possui as mesmas significações de  $R_1$ .

Os compostos da presente invenção destinam-se a utilização em composições farmacêuticas que são úteis para o tratamento das doenças anteriormente referidas.

A quantidade necessária de um composto de fórmula (I) (seguidamente referido como ingrediente activo) para efeitos terapêuticos variará, como é evidente, com um composto particular, com a via de administração e com um mamífero que se pretende tratar. A dose adequada de um composto de fórmula (I) para um mamífero que sofra por exemplo de um estado inflamatório conforme anteriormente definido varia entre 0,5 e 100 mg por quilograma de peso do corpo, estando a dose mais preferencial entre 0,5 e 50 mg/kg de peso do corpo do mamífero, por exemplo entre 5 e 25 mg/kg, administrando-se uma ou várias vezes por dia.

No caso do tratamento ou profilaxia de estados inflamatórios das vias respiratórias, a dose anti-astmática adequada de um composto de fórmula (I) varia entre 1 g e 50 mg de composto por quilograma de peso do corpo, sendo a dosagem mais preferencial entre 1 g e 10mg/kg de peso do corpo do mamífero, por exemplo entre 1 g e 5mg/kg.

Embora seja possível administrar em ingrediente activo isolado como produto químico em bruto, é preferível que esteja presente numa formulação farmacêutica. Convenientemente, o ingrediente activo constitui entre 0,1% e 100% em peso da formulação. Convenientemente, as unidades



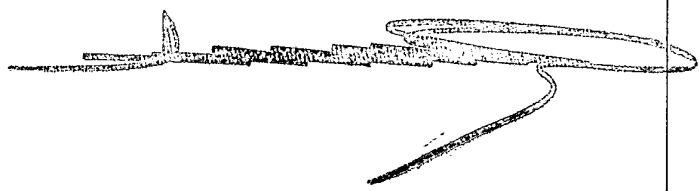
de dosagem de uma formulação contêm entre 0,1 mg e 1g de ingrediente activo. Para administração tópica, o ingrediente activo constitui preferencialmente entre 1% e 2% em peso da formulação, mas o ingrediente activo pode constituir mais do que 10% p/p. As formulações adequadas para administração nasal ou bucal (tais como as formulações que proporcionam pó auto-proporcionado, descritas a seguir), podem conter entre 0,1 e 20% p/p, por exemplo aproximadamente 2% p/p de ingrediente activo.

Com o termo "unidade de dosagem" pretende-se significar uma dosagem unitária, isto é, uma dose simples que seja susceptível de ser administrada a um paciente e que possa ser facilmente manuseada e embalada, permanecendo como uma dose unitária física e quimicamente estável constituída pelo material activo na sua forma inicial ou uma mistura sua com diluentes ou veículos farmacêuticos sólidos ou líquidos.

As formulações da presente invenção, tanto para utilização em veterinária como em medicina humana, são constituídas pelo ingrediente activo em associação com um veículo farmacêuticamente aceitável e opcionalmente com outros ingredientes terapêuticos. O veículo deve ser "aceitável" no sentido em que deve ser compatível com os outros ingredientes das formulações e não deve ser prejudicial para o paciente.

As formulações englobam as formas adequadas para administração oral, oftálmica, rectal, parenteral (incluindo a administração subcutânea, intramuscular e intravenosa), intra-articular, tópica, nasal ou bucal.

As formulações podem ser convenientemente apresentadas na forma de unidades de dosagem e podem ser preparadas por quaisquer métodos conhecidos na especialidade farmacêutica. Todos os métodos englobam o passo do associar o ingrediente activo com o veículo o qual é constituído por um ou vários ingredientes acessórios. Em geral, efectua-se a preparação das formulações misturando uniforme e intimamente o ingrediente activo com um veículo líquido ou com um veículo sólido finamente dividido ou com ambos, e a



seguir, se necessário, moldando o produto com a formulação desejada.

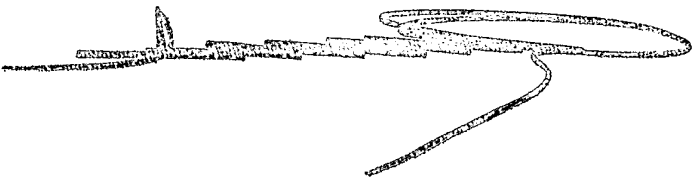
As formulações da presente invenção adequadas para administração oral podem apresentar-se na forma de unidades discretas tais como cápsulas, saquinhos, pastilhas ou comprimidos, contendo cada um uma quantidade pre-determinada do ingrediente activo; na forma de um pó ou de grânulos; na forma de uma solução ou de uma suspensão em meio líquido aquoso ou não aquoso; ou na forma de uma emulsão óleo-em-água ou de uma emulsão em água-em-óleo. Também se pode administrar o ingrediente activo na forma de uma massa, electuário ou pasta.

Pode preparar-se uma pastilha comprimindo ou moldando o ingrediente activo opcionalmente com um ou vários ingredientes acessórios. É possível preparar pastilhas comprimidas fazendo a compressão numa máquina adequada do ingrediente activo numa forma fluída livre, tal como pó ou grânulos, opcionalmente misturado com o ligante, lubrificante, diluente inerte, agente tensio-activo ou agente dispersante. As pastilhas moldadas podem ser preparadas por moldagem numa máquina adequada de uma mistura de ingrediente activo pulverizado e de um veículo adequado humedecido com um diluente líquido inerte.

As formulações para administração rectal podem apresentar-se na forma de um supositório contendo o ingrediente activo num veículo tal como a manteiga de cacau, ou na forma de um clister.

As formulações adequadas para administração parenteral são constituídas convenientemente por uma preparação aquosa ou oleosa esterilizada do ingrediente activo, a qual preferencialmente é isotónica com o sangue do paciente.

As formulações adequadas para administração intra-articular podem apresentar-se na forma de uma preparação aquosa esterilizada do ingrediente activo, o qual pode estar numa forma micro-cristalina, por exemplo, na forma de uma suspensão micro-cristalina aquosa. Também se pode utilizar sistemas poliméricas biodegradáveis ou formulações



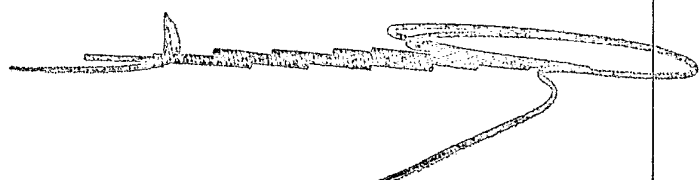
lipossômicas para veicular o ingrediente activo tanto para administração intra-articular como oftálmica.

As formulações adequadas para administração tópica englobam as preparações líquidas ou semi-líquidas, tais como os linimentos, loções, aplicações; emulsões óleo-em-água ou emulsões água-em-óleo, tais como os cremes, ungentos ou pastas ; ou soluções ou suspensões tais como as gotas. Por exemplo, para administração oftálmica, o ingrediente activo pode estar presente na forma de gotas aquosas para os olhos tais como por exemplo uma solução a 0,1-1,0%.

As formulações adequadas para administração pela cavidade nasal ou bucal englobam as formulações em pó, as aspersões e as formulações auto-propulsionadas, tais como os aerossóis e os atomizadores. As formulações, quando dispersas, contêm partículas com uma dimensão preferencial compreendida entre 10 e 100  $\mu$ .

Tais formulações apresentam-se preferencialmente na forma de um pó finamente fragmentado para administração pulmonar a partir de um dispositivo para inalação de pó ou em formulações auto-propulsionadas para proporcionar o pó, em que o ingrediente activo, na forma de um pó finamente fragmentado, pode constituir até 99,9% p/p da formulação. No caso da solução auto-propulsionada e das formulações para aspersão, pode conseguir-se o efeito escolhendo uma válvula que possua as desejadas características de aspersão (isto é, seja susceptível de proporcionar uma aspersão que possua partículas com as dimensões pretendidas) ou fazendo a incorporação do ingrediente activo na forma de um pó em suspensão com controlo da dimensão das partículas. Estas formulações auto-propulsionadas podem ser formulações para distribuir pó ou formulações para distribuir o ingrediente activo na forma de gotas de uma solução ou suspensão.

As formulações auto-propulsionadas para ministrar pó contêm preferencialmente partículas dispersas de ingredientes activos sólidos, e um propulsor líquido que possua um ponto de ebulição inferior a 180°C à pressão atmosférica. O propulsor líquido pode ser qualquer propulsor conhecido que seja adequado para administração medicinal e

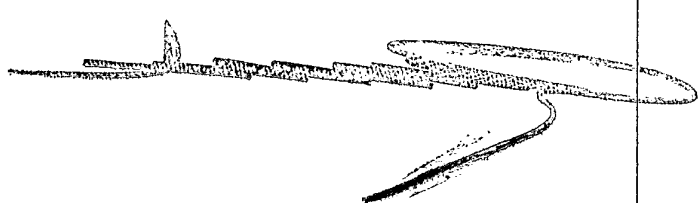


pode ser constituído por um ou vários hidrocarbonetos alquílicos ( $C_1-C_6$ ) ou hidrocarbonetos alquílicos ( $C_1-C_6$ ) halogenados ou misturas suas; os hidrocarbonetos alquílicos ( $C_1-C_6$ ) clorados e fluorados são especialmente preferidos. Geralmente, o propulsor constitui entre 50 e 99,9% p/p da formulação ao passo que o ingrediente activo constitui entre 0,1 e 20% p/p, por exemplo aproximadamente 2% p/p da formulação.

Nas formulações auto-propulsionadas o veículo farmacêuticamente aceitável pode englobar outros constituintes para além do propulsor, em particular um agente tensio-activo ou um diluente sólido ou ambos. Os agentes tensio-activos são desejáveis uma vez que evitam a aglomeração das partículas do ingrediente activo e mantêm o ingrediente activo em suspensão. São especialmente valiosos os agentes tensio-activos líquidos não iónicos e os agentes tensio-activos sólidos aniónicos ou as suas misturas.

Os agentes tensio-activos líquidos não iónicos adequados são os esteres e os esteres parciais de ácidos gordos com alcoois poli-hídricos alifáticos, por exemplo, mono-oleato de sorbitano e trioleato de sorbitano, conhecidos comercialmente como "Span 80" (Nome Comercial) e "Span 85" (Nome Comercial), respectivamente. O agente tensio-activo líquido não iónico pode constituir entre 0,01 e 20% p/p da formulação, embora constitua preferencialmente menos do que 1% p/p da formulação. Os agentes tensio-activos sólidos aniónicos adequados englobam os sais de metais alcalinos, de amónio e de amina de sulfo-succinato de dialquílo (em que os grupos alquílo possuem entre 4 e 12 átomos de carbono).

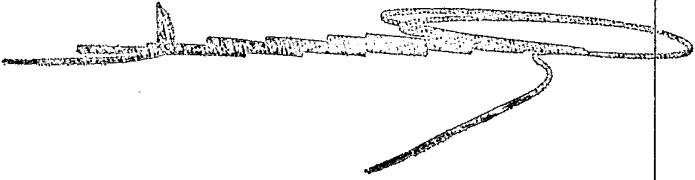
Os agentes tensio-activos sólidos aniónicos podem constituir entre 0,01 e 20% p/p da formulação embora constituam preferencialmente menos do que 1% p/p da composição; nas formulações auto-propulsionadas em que a densidade do ingrediente activo difira substancialmente da densidade do propulsor pode incorporar-se vantajosamente diluentes sólidos; por outro lado, ajudam a manter o ingrediente activo em suspensão. O diluente sólido apresenta-se na forma de um pó fino, possuindo de preferência partículas com dimensões da mesma ordem de grandeza das partículas do ingrediente



activo. Os diluentes sólidos adequados englobam o cloreto de sódio, o sulfato de sódio e os açúcares.

As formulações da presente invenção também se podem apresentar na forma de uma formulação auto-propulsionada em que o ingrediente activo esteja em suspensão ou em solução. Tais formulações auto-propulsionadas podem conter o ingrediente activo, o propulsor e um co-solvente e contêm vantajosamente um estabilizador anti-oxidante. O propulsor é constituído por um ou vários dos compostos já anteriormente referidos. Procedese à escolha dos co-solventes de acordo com a sua solubilidade no propulsor, com a sua capacidade para dissolver o ingrediente activo e por possuírem os mais baixos pontos de fusão consistentes com estas propriedades anteriormente referidas. Os co-solventes adequados são os éteres e os alcoois alquílicos ( $C_1-C_6$ ) e respectivas misturas. O co-solvente pode constituir entre 5 e 40% p/p da formulação, embora preferencialmente constitua menos do que 20% p/p da formulação. É possível incorporar estabilizadores anti-oxidantes em tais soluções/formulações para inibir a deterioração do ingrediente activo, escolhendo-se convenientemente ascorbatos ou bi-sulfitos de metais alcalinos. De preferência estão presentes numa quantidade variável até 0,25% p/p da formulação.

Tais formulações auto-propulsionadas podem ser preparadas por quaisquer métodos conhecidos na especialidade. Por exemplo, mistura-se o ingrediente activo (quer se encontre em partículas conforme anteriormente definido quer se encontre em suspensão num líquido adequado ou ainda em solução a 20% p/v num co-solvente aceitável, conforme apropriado) com quaisquer outros constituintes de um veículo farmacêuticamente aceitável. Arrefece-se a mistura resultante, introduz-se num recipiente arrefecido adequado e adiciona-se-lhe o propulsor na forma líquida; seguidamente veda-se o recipiente. Em alternativa, é possível preparar tais formulações auto-propulsionadas misturando o ingrediente activo em partículas conforme anteriormente definido ou em solução aquosa ou alcoólica variável entre 2 e 20% p/v, conforme apropriado, em conjunto com os outros constituintes do



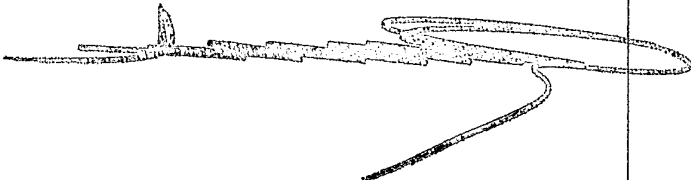
veículo farmacêuticamente aceitável diferente do propulsor; seguidamente introduz-se a mistura resultante, opcionalmente com algum propulsor, num recipiente adequado ; e depois injecta-se o propulsor sob pressão no interior do recipiente à temperatura ambiente, através de uma válvula que constitui parte do recipiente e que é utilizada para controlar a libertação da formulação a partir dele. Desejavelmente, purifica-se o recipiente removendo o ar num passo conveniente de processo de preparação da formulação auto-propulsionada.

Os recipientes adequados para a formulação auto-propulsionada são os que estão equipados com uma válvula de funcionamento manual e podem ser construídos de alumínio, aço inoxidável ou vidro reforçado. Como é evidente, a válvula deverá possuir as desejadas características de aspersão de partículas com as dimensões conforme anteriormente definido. Vantajosamente, a válvula deve ser do tipo que fornece uma quantidade fixa da formulação na ocasião em que é manuseada, por exemplo, entre 50 e 100  $\mu$ l de formulação de cada vez.

As formulações da presente invenção também se podem apresentar na forma de uma solução aquosa ou alcoólica diluída, opcionalmente na forma de uma solução esterilizada do ingrediente activo para utilização num nebulizador ou atomizador, em que se utiliza uma corrente acelerada de ar para proporcionar uma fina nuvem constituída por pequenas gotículas da solução. Em tal formulação também se pode incluir um agente tampão e um agente tensio-activo devendo conter ainda um conservante tal como o hidroxibenzoato de metilo.

As outras formulações adequadas para administração nasal são constituídas por um pó fino possuindo partículas com dimensões compreendidas entre 10 e 100 micra, fazendo-se a administração por aspiração nasal, isto é, uma rápida inalação através das vias nasais, a partir do recipiente do pó que se mantém próximo do nariz.

Para além dos ingredientes anteriormente referidos, as formulações da presente invenção podem conter um ou vários ingredientes adicionais, tais como diluentes, tampões, agentes aromatizantes, ligantes, agentes tensio-acti



vos, espessantes, lubrificantes, conservantes, por exemplo hidroxi-benzoato de metilo (incluindo anti-oxidantes), agentes emulsionantes e semelhantes.

Além disso as composições podem conter outros compostos terapeuticamente activos normalmente aplicados para o tratamento dos estados patológicos anteriormente referidos, por exemplo glucocorticoides, anti-histaminicos, antagonistas do factor de activação das plaquetas (PAF), agentes anti-colinérgicos, metil-xantinas, agentes  $\beta$ -adrenérgicos, salicilatos, indometacina, flufenamato, naproxeno, timgadina, sais de ouro, penicilamina, agentes redutores do colesterol do soro, retinoides, sais de zinco e salicil-azo-sulfapiridina (Salazopirin).

De acordo com a presente invenção faz-se a administração dos compostos actuais a um paciente que sofra de um ou de vários dos estados patológicos anteriormente referidos, numa dose diária (para os adultos) compreendida entre 0,1 mg e 7000 mg, de preferência entre 35 e 3500 mg, e correspondentemente na prática veterinária em doses diárias variáveis entre 0,5 e 100 mg/kg de peso do corpo.

Seguidamente ilustrar-se-à a presente invenção com os seguintes exemplos não limitativos.

#### Exemplo 1

##### 3-(2'-quinolil-metoxi)-N-(3"-carboxi-metoxi-benzil)anilina

A uma solução de 3-(2'-quinolil-metoxi)anilina (2,5 g, 10 mmol) em metanol (100 ml) adicionou-se ácido 3-formil-fenoxi-acético (2,0 g) e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 1 hora. Recolheu-se por filtração a 3-(2'-quinolil-metoxi)-N-(3"-carboxi-metoxi-benzilideno)anilina precipitada, lavou-se com uma quantidade menor de metanol e com éter dietílico e secou-se ao ar. A seguir fez-se uma suspensão em etanol (200 ml) e adicionou-se boro-hidreto de sódio (1,5 g) em diversas porções, durante 1 hora, mantendo-se a agitação à temperatura ambiente. Filtrou-se a mistura resultante através de um filtro e evaporou-se no vácuo. Tratou-se o resíduo com água e neutralizou-se a solução resultante para pH 7,0, utilizando ácido acético diluído.

A seguir extraiu-se 2 vezes com acetato de etilo (cerca de 150 ml) e separou-se a camada orgânica, secou-se ( $\text{MgSO}_4$ ) e evaporou-se no vácuo para proporcionar o composto em epígrafe o qual após recristalização a partir de etanol apresentou um ponto de fusão de 122-124°C com decomposição.

### Exemplos 2-16

Utilizando o procedimento do Exemplo 1 e utilizando os materiais de partida apropriados fez-se a preparação dos compostos da Tabela I.

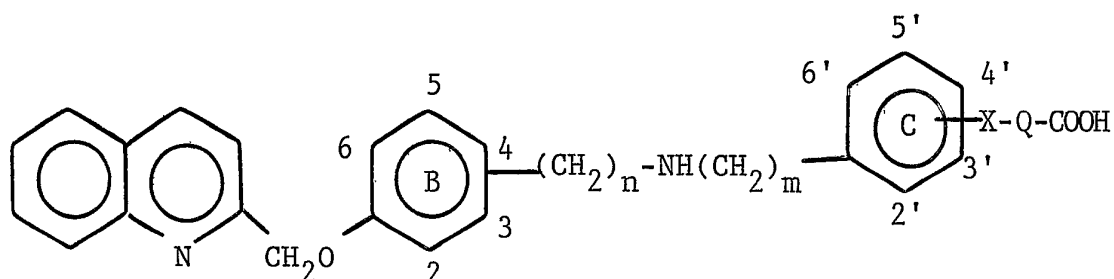
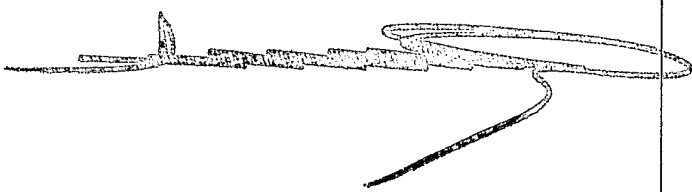


Tabela I.

| Ex.NO.<br>— | Posição<br>da ligação<br>no anel B | Posição<br>de ligação<br>no anel C | n | m | X        | Q                                  | Ponto de fusão | Notas                                                                                             |
|-------------|------------------------------------|------------------------------------|---|---|----------|------------------------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2           | 3                                  | 2'                                 | 1 | 0 | ligação  | ligação                            | 168-170°C      | hidrato<br>Sal de sódio, di-<br>-hidrato<br>di-hidrato                                            |
| 3           | 3                                  | 3'                                 | 1 | 0 | ligação  | ligação                            | 166-168°C      |                                                                                                   |
| 4           | 3                                  | 4'                                 | 1 | 0 | ligação  | ligação                            | 180-182°C      |                                                                                                   |
| 5           | 4                                  | 4'                                 | 1 | 0 | ligação  | ligação                            | > 240°C        |                                                                                                   |
| 6           | 3                                  | 4'                                 | 1 | 1 | ligação  | ligação                            | 175-177°C      | hemi-hidrato                                                                                      |
| 7           | 4                                  | 4'                                 | 1 | 1 | ligação  | ligação                            | 225-227°C      |                                                                                                   |
| 8           | 3                                  | 4'                                 | 1 | 0 | ligação  | -CH <sub>2</sub> -                 | 138-140°C      |                                                                                                   |
| 9           | 3                                  | 2'                                 | 0 | 1 | oxigênio | -CH <sub>2</sub> -                 | 151-152°C      | Sal de sódio,<br>tri-hidrato                                                                      |
| 10          | 3                                  | 4'                                 | 0 | 1 | oxigênio | -CH <sub>2</sub> -                 | 195-235°C      |                                                                                                   |
| 11          | 3                                  | 2'                                 | 0 | 1 | oxigênio | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - | 80-85°C        | hidrato<br>dicloridrato,<br>hidrato                                                               |
| 12          | 3                                  | 4'                                 | 0 | 1 | oxigênio | -CH(CH <sub>3</sub> )-             | 187-189°C      |                                                                                                   |
| 13          | 4                                  | 2'                                 | 0 | 1 | oxigênio | -CH(CH <sub>3</sub> )-             | 175-179°C      | dicloridrato, tri-<br>-hidrato<br><br>dicloridrato,<br>hidrato<br>dicloridrato, hemi-<br>-hidrato |
| 14          | 3                                  | 2'                                 | 0 | 1 | oxigênio | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - | 137-138°C      |                                                                                                   |
| 15          | 3                                  | 3'                                 | 0 | 1 | oxigênio | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - | 160-162°C      |                                                                                                   |
| 16          | 3                                  | 4'                                 | 0 | 1 | oxigênio | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - | 155-170°C      |                                                                                                   |



### Exemplo 17

#### 3-(2'-quinolil-metoxi)-N-(4''-(1H-tetrazolil)benzil)anilina

Durante 5 horas agitou-se a 120°C uma mistura de 3-(2'-quinolil-metoxi)-N-(4''-ciano-benzil)anilina (0,75 g, 2 mmol), de azida de sódio (0,5 g), de cloreto de amônio (0,2 g) e de dimetil-formamida (15 ml). Após o arrefecimento verteu-se a mistura resultante cuidadosamente numa mistura de gelo e de água, após o que se adicionou um excesso de ácido acético diluído para precipitar o composto em epígrafe. Recolheu-se este composto por filtração e dissolveu-se numa quantidade equimolar de hidróxido de potássio diluído. Após evaporação no vácuo e depois de diversas evaporações com etanol, triturou-se o resíduo com isopropanol para proporcionar o sal de potássio do composto em epígrafe na forma de di-hidrato possuindo um ponto de fusão superior a 250°C.

### Exemplo 18

#### 3-(2'-quinolil-metoxi)-N-(3''-(1H-tetrazolil)benzil)anilina

De acordo com o procedimento do Exemplo 17, mas substituindo a 3-(2'-quinolil-metoxi)-N-(4''-ciano-benzil)anilina por 3-(2'-quinolil-metoxi)-N-(3''-ciano-benzil)anilina, obteve-se o composto em epígrafe na forma de hidrato com um ponto de fusão entre 116-118°C.

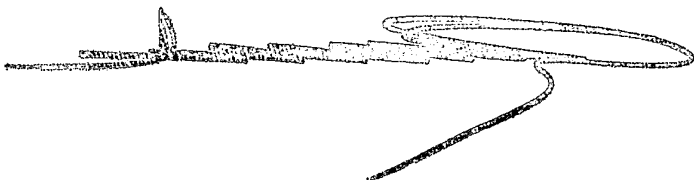
### Exemplo 19

#### 3-(2'-quinolil-metoxi)-N-(4''-(1H-tetrazolil)(3-propiloxi)-benzil)anilina

De acordo com o procedimento do Exemplo 17, mas substituindo 3-(2'-quinolil-metoxi)-N-(4''-ciano-benzil)anilina por 3-(2'-quinolil-metoxi)-N-(4''-ciano (3-propiloxi)benzil)-anilina, obteve-se o composto em epígrafe na forma de di-hidrato do dicloridrato com um ponto de fusão compreendido entre 115-117°C.

### Exemplo 20

#### 3-(2'-quinolil-metoxi)-N-(3''-fluorobenzil)-N-(4''-hidroxamino-carbonil-benzil)anilina



Durante 48 horas agitou-se à temperatura ambiente uma mistura de 3-(2'-quinolil-metoxi)-N-(3"-fluoro-benzil)-N-(4'''-carbometoxi-benzil)anilina (2,4 g; 4,7 mmol) de cloridrato de hidroxil-amina (1,4 g, 20 mmol), de hidróxido de potássio 6,2 N (5 ml) e de metanol (25 ml). Depois acidificou-se a solução resultante utilizando ácido acético 4 N para precipitar o composto em epígrafe, o qual se obteve na forma de hemi-hidrato com um ponto de fusão compreendido entre 157-160°C.

#### Exemplo 21

#### 3-(2'-quinolil-metoxi)-N-(2"-hidroxamino-carbonil-fenil)-anilina

De acordo com o procedimento do Exemplo 20, mas substituindo 3-(2'-quinolil-metoxi)-N-(3"-fluoro-benzil)-N-(4'''-carbometoxi-benzil)anilina por 3-(2'-quinolil-metoxi)-N-(2"-carbetoxi-fenil)anilina, obteve-se o composto em epígrafe com um ponto de fusão compreendido entre 184-187°C.

#### Exemplo 22

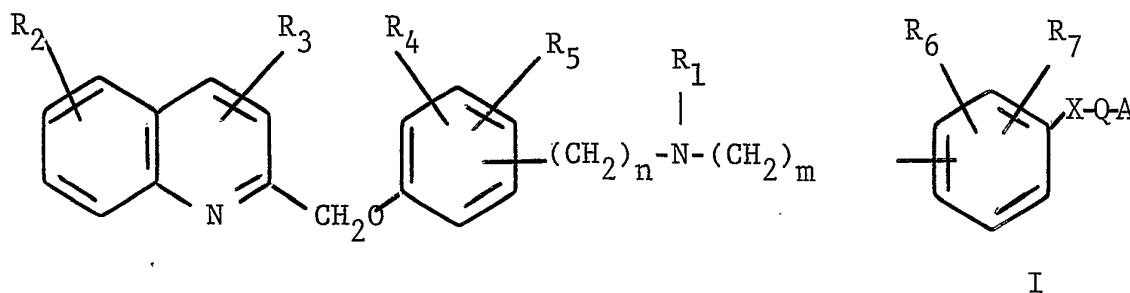
#### 4-(2'-quinolil-metoxi)-N-(2"-carboxi-metoxi-benzil)-anilina

De acordo com o procedimento do Exemplo 1, mas substituindo 3-(2'-quinolil-metoxi) anilina por 4-(2'-quinolil-metoxi)-anilina e substituindo o ácido 3-formil-fenoxi-acético por ácido 2-formil-fenoxi-acético, obteve-se o composto em epígrafe na forma de penta-hidrato de dicloridrato, com um ponto de fusão compreendido entre 215-217°C.

## REIVINDICAÇÕES

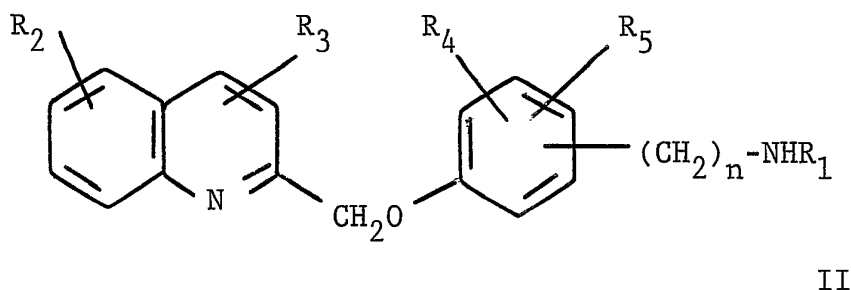
- 1a. -

Processo para a preparação de compostos  
de fórmula I

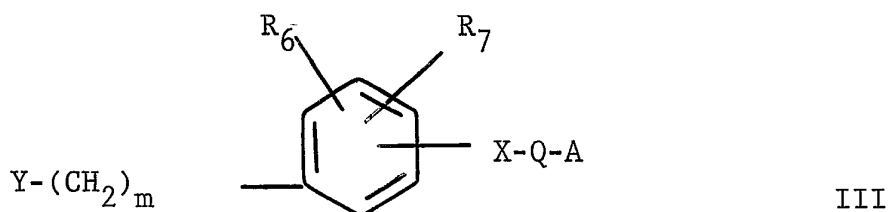


em que  $R_1$  representa hidrogênio, alquilo ( $C_1-C_8$ ) eventualmente substituído, ramificado ou linear, eventualmente saturado, arilo ou ar- $C_1-C_4$ -alquilo, sendo arilo ou ar, fenilo eventualmente substituído, sendo a substituição anterior feita por um ou mais dos seguintes substituintes: halogêneo, pseudo halogêneo, tal como trifluoro, metilo, ciano, nitro, amino, amino substituído, carboxi, carbalcoxi, carbamilo, hidroxí, alquilo, alcoxi;  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  e  $R_7$  são iguais ou diferentes e representam hidrogênio, halogêneo, pseudo halogêneo, ciano, nitro, amino, amino substituído, carboxi, carbalcoxi, carbamilo, hidroxí, alquilo, alcoxi;  $n$  e  $m$  são iguais ou diferentes e representam um número inteiro de 0 a 6; na condição de  $n$  não ser zero quando  $A$  representa carboxi e  $X$  e  $Q$  representam ambos uma ligação;  $X$  representa uma ligação ou  $O$ ,  $S$ ,  $S(O)$ ,  $S(O)_2$  ou  $NR_8$  em que  $R_8$  é definido como  $R_1$  anteriormente;  $Q$  representa uma ligação ou alquilenos ( $C_1-C_6$ ) linear ou ramificado;  $A$  representa um grupo ácido, por ex. carboxi, 1H-tetrazolilo, um grupo de ácido sulfônico, um grupo sulfâmico, um grupo de ácido sulfínico ou um grupo de ácido hidroxâmico e dos seus sais não tóxicos, e esteres hidrolizáveis in vivo farmacêuticamente aceitáveis caracterizado por

a) fazer-se reagir uma amina de fórmula II

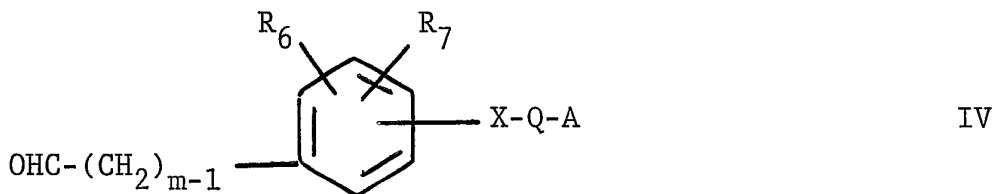


em que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  e  $n$  têm a significação anterior, com um composto da fórmula III



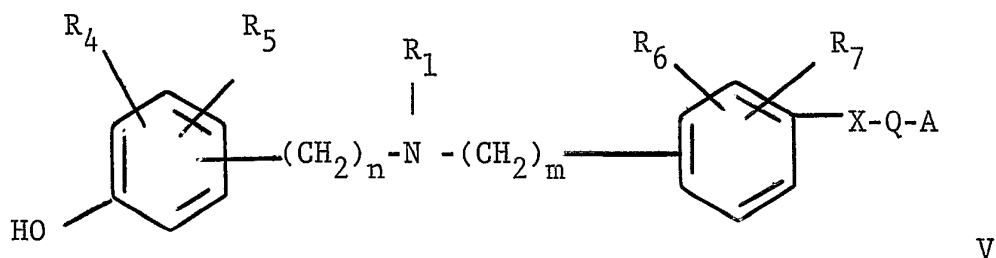
em que  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $X$ ,  $Q$ ,  $A$  e  $m$  têm as significações anteriores, e  $Y$  é susceptível de formar "um bom grupo removível" tal como cloro, bromo ou iodo, um grupo alquil- ou aril-sulfoniloxi, um grupo alquil-sulfato, um grupo cloro-sulfoniloxi, um grupo alquil-sulfito, um grupo mono- ou di-alquil-fosfato ou um grupo nitrato, para formar um composto de fórmula I; ou

b) converter-se uma amina de fórmula II, em que  $R_1$  representa hidrogénio num composto da fórmula I, em que  $R_1$  representa hidrogénio por alquilação redutora, por ex. por reacção com um composto carbonilo da fórmula IV

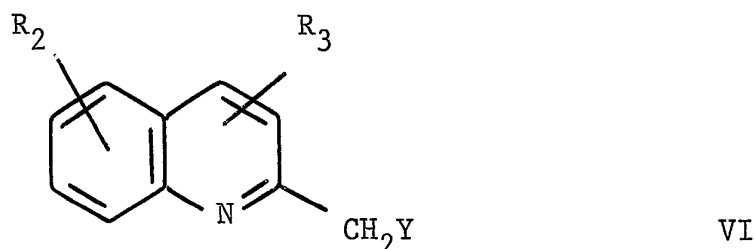


em que  $R_6$ ,  $R_7$ , X, Q, A e m têm as significações anteriores, seguido por hidrogenação na presença de um catalisador adequado ou por redução por ex. com um boro-hidreto de metal alcalino, sendo a hidrogenação ou redução, se conveniente, realizadas simultaneamente com a reacção com o composto carbonilo, que é, sem isolamento do intermédio, também chamado base Schiff para formar o composto desejado de fórmula I; ou

c) fazer-se reagir um composto da fórmula V

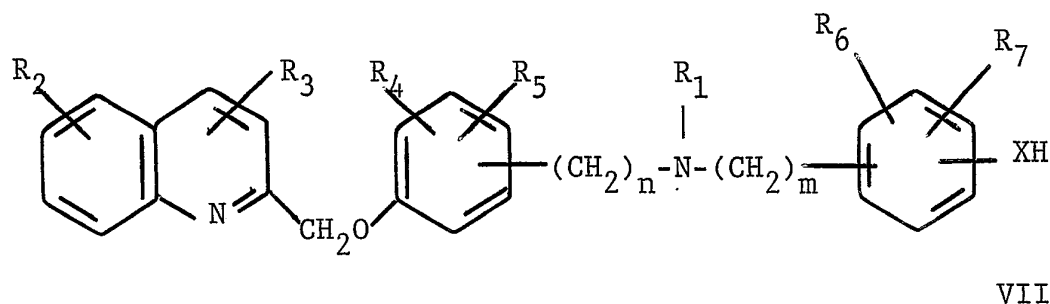


em que  $R_1$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ , X, Q, A, n e m têm as significações anteriores, com um composto da fórmula VI



em que  $R_2$ ,  $R_3$  e Y têm as significações anteriores, para formar o composto desejado de fórmula I; ou

d) fazer-se reagir um composto da fórmula VII

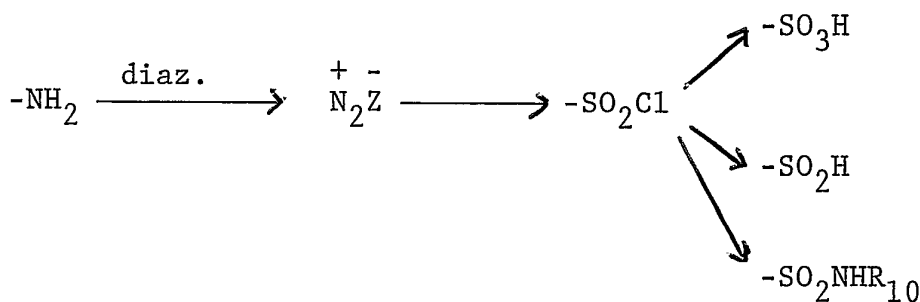
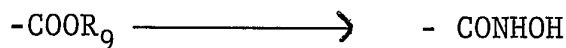
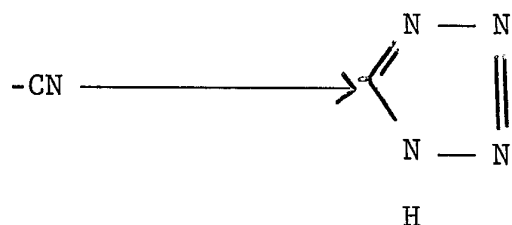


em que  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, n$  e  $m$  têm as significações anteriores, e  $X$  representa  $O, S$  ou  $NHR_8$ , em que  $R_8$  tem as significações anteriores, com um composto de fórmula VIII



em que  $A, Q$  e  $Y$  têm as significações anteriores, para formar o composto desejado de fórmula I;

sendo as funcionalidades ácidas eventualmente preparadas de acordo com os seguintes esquemas gerais de reacção:



tendo  $R_{10}$  as mesmas significações que  $R_1$

- 2a. -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por  $-X-Q-A$  representar um grupo carboxi-alcoxi ( $C_1-C_6$ ) ou um 1H-tetrazolilo.

- 3a. -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o sal obtido ser seleccionado do grupo que consiste em sais formados com ácido clorídrico, bromídrico, iodídrico, fosfônico, sulfúrico, nítrico, p-tolueno-sulfônico, metano-sulfônico, fórmico, acético, propiônico, cítrico, tartárico, e maleico, e se sais de metais alcalinos e de metais alcalino-terrosos, tais como lítio, sódio, potássio, magnésio, cálcio, bem como sais com amônia e amins não tóxicas adequadas, tais como alquilaminas ( $C_1-C_6$ ), por ex. tri-etilamina, alcanol ( $C_1-C_6$ )-aminas; por ex. dietanolamina ou trietanolamina, procaína, ciclo-alquil-aminas por ex. diciclo-hexilamina, benzilaminas por ex. N-metil-benzilamina, N-etil-benzilamina, N-benzil- $\beta$ -fenetilamina, N-N'-dibenzil-etilenodiamina ou di-benzilamina, e amins hetero-cíclicas, por ex. morfolina e N-etil-piperidina.

- 4a. -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter um composto escolhido do grupo que consiste em

- 3-(2'-quinolilmetoxi)-N-(3"-carboxi-metoxi-benzil)anilina;
- 3-(2'-quinolilmetoxi)-N-(2"-carboxi-metoxi-benzil)anilina;
- 3-(2'-quinolilmetoxi)-N-(4"-carboxi-metoxi-benzil)anilina;
- 3-(2'-quinolilmetoxi)-N-(4"-carboxi-etoxi)benzil)-anilina;
- 3-(2'-quinolilmetoxi)-N-(2"-carboxi-(3-propiloxi)benzil)-anilina;
- 3-(2'-quinolilmetoxi)-N-(4"-(1H-tetrazolil)benzil)anilina;
- 3-(2'-quinolilmetoxi)-N-(3"-(1H-tetrazolil)benzil)anilina;
- 3-(2'-quinolilmetoxi)-N-(4"-(1H-tetrazolil)(3-propiloxi)benzil)-anilina;
- 3-(2'-quinolilmetoxi)-N-(3"-fluorobenzil)-N-(4"'-hidroxamino-carbonilbenzil)anilina.

- 5a. -

Processo para a preparação de uma composição farmacêutica caracterizado por se incorporar como ingrediente activo um composto de fórmula I quando preparado de acordo com as reivindicações anteriores em associação com os agentes auxiliares necessários.

A requerente declara que o primeiro pedido desta patente foi apresentado na Grã-Bretanha em 1 de Dezembro de 1987, sob o nº. 8728051.

Lisboa, 30 de Novembro de 1988

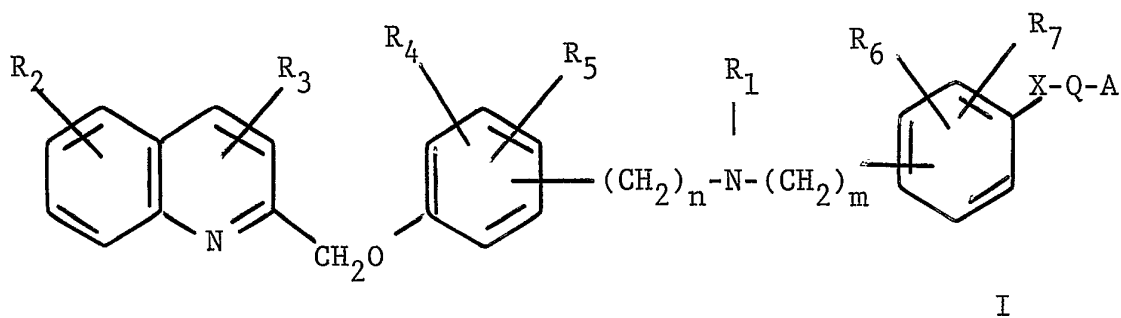
AGENTE GERAL DE PROPRIEDADE INDUSTRIAL

A handwritten signature in dark ink, consisting of a series of loops and a long horizontal stroke.

## R E S U M O

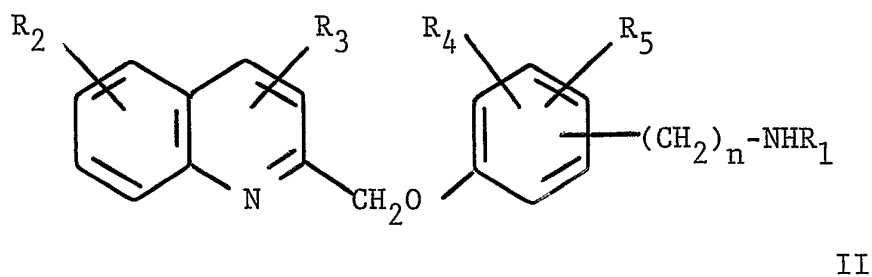
### "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE ANILINA E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de compostos de fórmula I

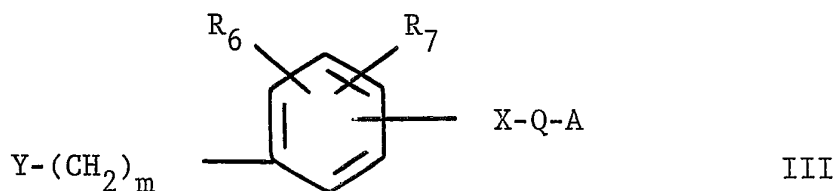


e dos seus sais não tóxicos, e ésteres hidrolizáveis in vivo farmacêuticamente aceitáveis que compreende

a) fazer-se reagir uma amina da fórmula II

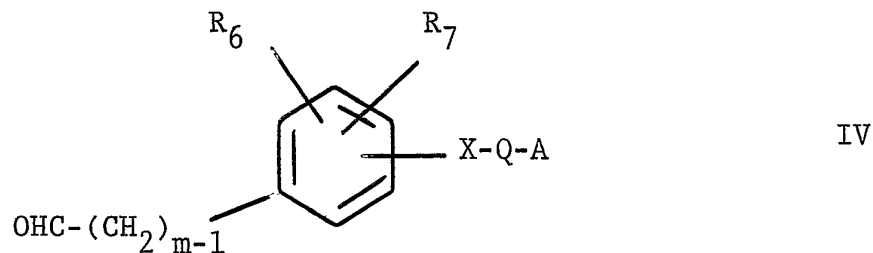


com um composto da fórmula III



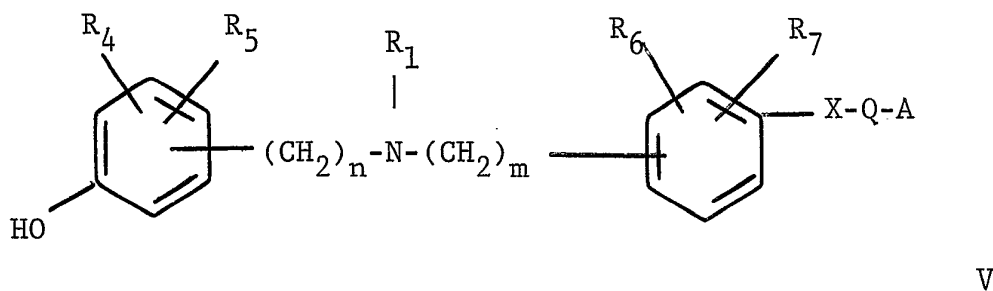
para formar um composto de fórmula I; ou

- b) converter-se uma amina da fórmula II, em que  $R_1$  representa hidrogênio, por alquilação redutora, por ex. por reacção com um composto carbonilo da fórmula IV

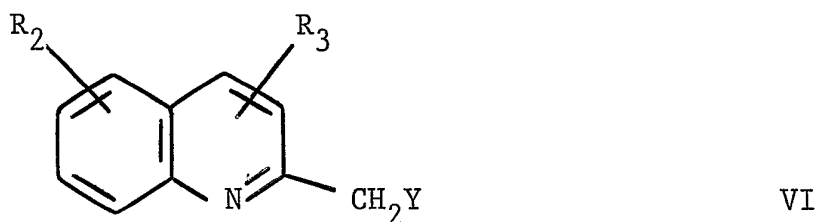


seguido por hidrogenação na presença de um catalisador adequado ou por redução por ex. com um boro-hidreto de metal alcalino, sendo a hidrogenação ou redução, se conveniente, realizadas simultaneamente com a reacção com o composto carbonilo, que é, sem isolamento do intermediário, também chamado base Schiff, para formar o composto desejado de fórmula I; ou

- c) fazer-se reagir um composto da fórmula V

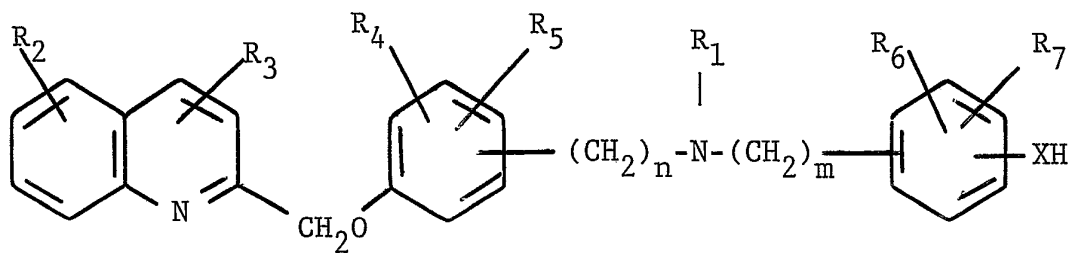


com um composto da fórmula VI



para formar o composto desejado da fórmula I; ou

d) fazer-se reagir um composto da fórmula VII



VII

com um composto de fórmula VIII

Y-Q-A

(VIII)

para formar o composto desejado de fórmula I.