

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 99.521


REQUERENTE: HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, alemã, com sede em D-6230 Frankfurt am Main 80, República Federal Alemã

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE AZOIS SUBSTITUÍDOS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"

INVENTORES: Dr. Heinz-Werner Kleemann, Dr. Hermann Gerhards e Prof. Dr. Berward Schölkens

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

Alemanha em 16 de Novembro de 1990 sob o N.º P 40 36 645.6



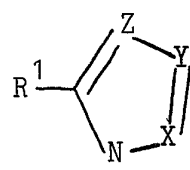
Descrição referente à patente de invenção de HOECHST AKTIEN-GESELLSCHAFT, alemã, industrial e comercial, com sede em D-6230 Frankfurt am Main 80, República Federal Alemã, (inventores: Dr. Heinz-Werner Kleemann, Dr. Hermann Gerhards e Prof. Dr. Bernward Schölkens, residentes na República Federal Alemã), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE AZOIS SUBSTITUÍDOS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM".

Descrição

Das especificações EP-A-324377, EP-A-253310 EP-A-28834 e EP-A-323841 são conhecidos derivados de imidazol de pirrol, de pirazol ou triazol e a sua utilização como antagonistas de receptores de angiotensina-II.

Foram agora descobertos novos compostos do tipo azol, que surpreendentemente são antagonistas altamente ativos de receptores de angiotensina-II, tanto in-vitro como in vivo.

A invenção refere-se a compostos de fórmula I,



(I)

L-A-T-E

na qual

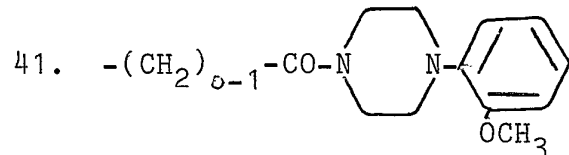
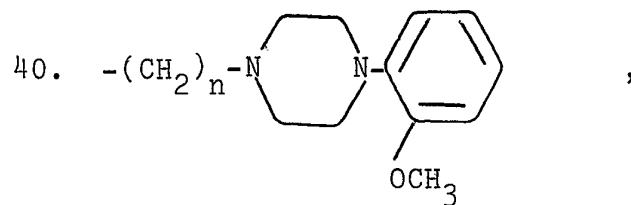
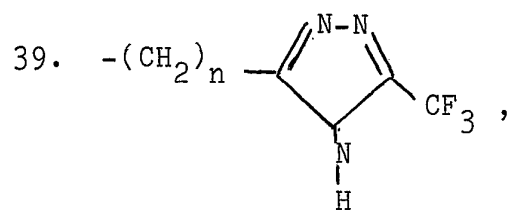
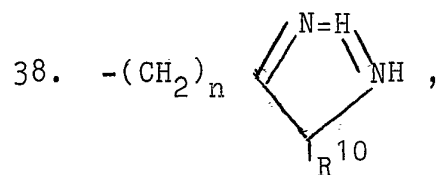
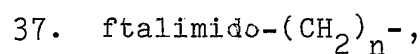
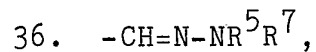
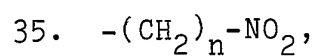
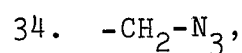
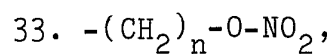
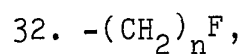
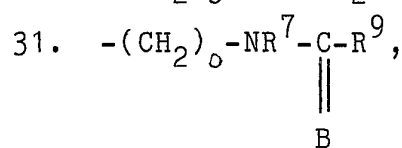
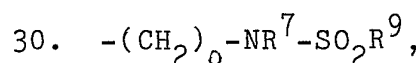
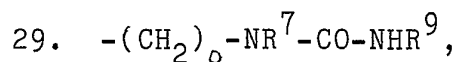
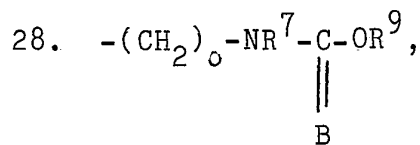
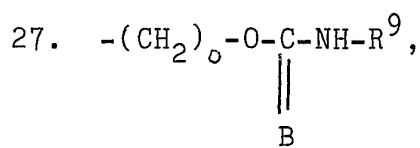
a) X, Y e Z são iguais ou diferentes e representam N ou CR^2 ,

b) R^1 representa

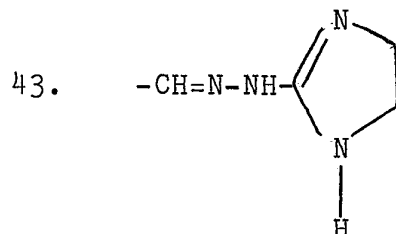
1. (C_2-C_{10}) -alquilo,
2. (C_3-C_{10}) -alcenilo,
3. (C_3-C_{10}) -alcinilo,
4. OR^3 ,
5. (C_3-C_8) -cicloalquilo,
6. (C_4-C_{10}) -cicloalquilalquilo,
7. (C_5-C_{10}) -cicloalquilalcenilo,
8. (C_5-C_{10}) -cicloalquilalcinilo,
9. $-(CH_2)_m-B-(CH_2)_n-R^4$,
10. benzilo,
11. um radical como foi definido em b) 1., 2., 3. ou 9., que está monossubstituído como CO_2R^3 ,
12. um radical como foi definido em b) 1., 2., 3. ou 9., no qual 1 até todos os átomos de hidrogénio estão substituídos por flúor, ou
13. o radical definido em b) 10., que está substituído, no grupo fenilo, por 1 ou 2 radicais iguais ou diferentes da série halogéneo, (C_1-C_4) -alcoxi e nitro,

c) R² representa

1. hidrogénio,
2. halogéneo,
3. nitro,
4. C_vF_{2v+1},
5. SF₅,
6. pentafluorofenilo,
7. ciano,
8. (C₁-C₄)-alcóxi, benzilóxi,
9. fenilo,
10. fenil-(C₁-C₃)-alquilo
11. (C₃-C₁₀)-alquilo,
12. (C₃-C₁₀)-alcenilo,
13. fenil-(C₂=C₆)-alcenilo,
14. 1-imidazolil-(CH₂)_m-,
15. 1,2,3-triazolil-(CH₂)_n-,
16. tetrazolil-(CH₂)_m-,
17. -(CH₂)_{o-1}-CHR⁷-OR⁵,
18. -(CH₂)_o-O-CO-R³,
19. -(CH₂)_o-S-R⁶,
20. -S-S(O)_r-R⁶,
21. -CH=CH-(CH₂)_m-CHR³-OR³
22. -CH₂=CH-(CH₂)_m-CO-R⁸
23. -CO-R⁸,
24. -CH=CH-(CH₂)_m-O-CO-R⁷,
25. -(CH₂)_m-CH(CH₃)-CO-R⁸,
26. -(CH₂)_o-CO-R⁸,



42. fenil-SO₂-NH-N=CH-



44. $-(CH_2)_n-SO_2-NR^7-CO-NR^6R^9$,

45. $-(CH_2)_o-SO_2R^9$,

46. um radical como definido em c) 9. ou 10., que está substituído, no grupo fenilo, com 1 ou 2 radicais iguais ou diferentes da série halogéneo, hidroxi, metóxi, trifluorometrilo, CO₂R³ e fenilo,

47. um radical como foi definido em c) 11., 12. ou 20., no qual 1 até todos os átomos de hidrogénio estão substituídos por flúor, ou

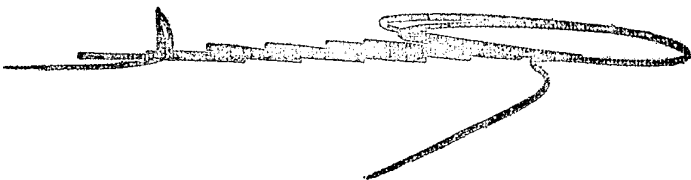
48. o radical definido em c) 15., que está substituído por um ou dois radicais iguais ou diferentes da série metoxicarbonilo e (C₁-C₄)-alquilo;

d) R³ representa

1. hidrogénio,
2. (C₁-C₈)-alquilo,
3. (C₃-C₈)-cicloalquilo,
4. fenilo,
5. benzilo ou
6. o radical definido em d) 2., no qual 1 até todos os átomos de hidrogénio estão substituídos por flúor;

e) R⁴ representa

1. hidrogénio,

- 
2. (C₁-C₆)-alquilo,
 3. (C₃-C₈)-cicloalquilo,
 4. (C₂-C₄)-alcenilo ou
 5. (C₂-C₄)-alcinilo;

f) R⁵ representa

1. hidrogénio,
2. (C₁-C₆)-alquilo,
3. (C₃-C₈)-cicloalquilo,
4. fenilo ou
5. benzilo;

g) R⁶ representa

1. hidrogénio,
2. (C₁-C₆)-alquilo,
3. (C₃-C₈)-cicloalquilo,
4. (C₆-C₁₂)-arilo, de preferência fenilo,
5. benzilo,
6. (C₁-C₉)-heteroarilo, que também pode estar hidrogenado parcial ou totalmente, de preferência 2-pirimidinilo,
7. (C₁-C₄)-alcanoilo,
8. (C₁-C₉)-heteroaril-(C₁-C₃)-alquilo, em que o heteroarilo também pode estar hidrogenado parcial ou totalmente, ou
9. um radical como foi definido em g) 4., 6. ou 8., que está substituído por 1 ou 2 radicais iguais ou diferentes da série halogénio, hidróxi metoxi, nitro, ciano, CO₂R³, NR¹¹R¹² e trifluorometilo;

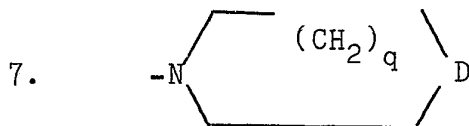
h) R⁷ representa

1. hidrogénio,

2. (C₁-C₆)-alquilo,
3. (C₃-C₈)-cicloalquilo,
4. (C₆-C₁₂)-aril-(C₁-C₆)-alquilo, de preferência benzilo,
5. fenilo ou
6. (C₁-C₉)-heteroarilo;

i) R⁸ representa

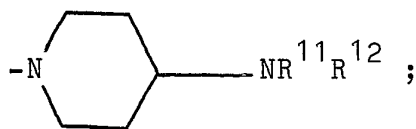
1. hidrogénio,
2. (C₁-C₆)-alquilo,
3. (C₃-C₈)-cicloalquilo,
4. fenilo-(CH₂)_q-,
5. OR⁵,
6. NR¹¹R¹² ou



j) R⁹ representa

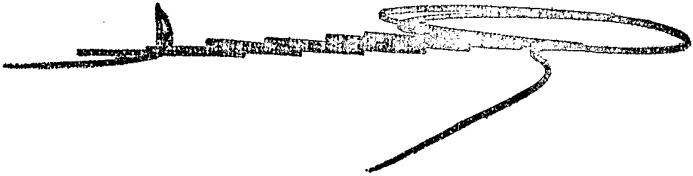
1. (C₁-C₆)-alquilo,
2. 1-adamantilo,
3. 1-naftilo,
4. 1-naftiletilo,
5. fenil-(CH₂)_q- ou
6. o radical definido em j) 1., no qual 1 até todos os átomos de hidrogénio estão substituídos por flúor;

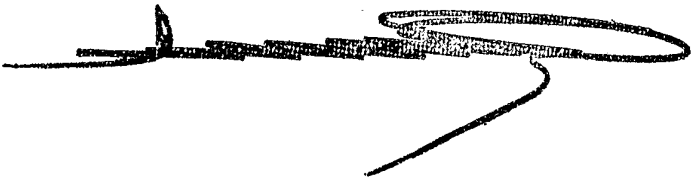
ou R⁶ representa mais R⁸ em conjunto com o átomo de N a que estão ligados,



- k) R^{10} representa ciano, nitro ou CO_2R^7 ;
- l) R^{11} e R^{12} são iguais ou diferentes e representam
1. hidrogénio,
 2. (C_1-C_4) -alquilo,
 3. fenilo,
 4. benzilo ou
 5. -metilbenzilo;
- m) D representa NR^{13} , O ou CH_2 ;
- n) R^{13} representa hidrogénio, (C_1-C_4) -alquilo ou fenilo;
- o) A representa
- α) um radical (C_6-C_{14}) -arilo ou
 - β) (C_1-C_9) -heteroarilo,

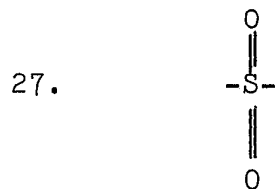
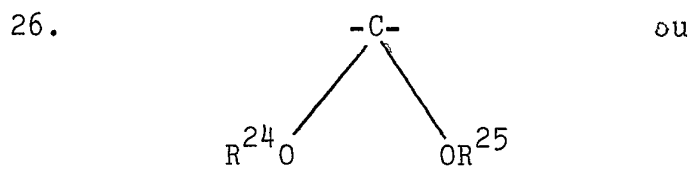
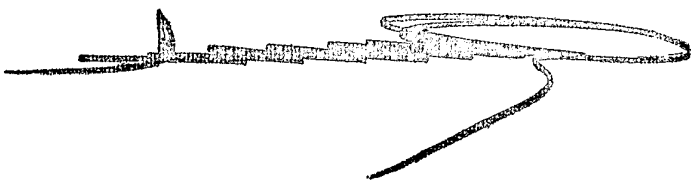
o qual ou pode ser aromático ou estar parcialmente hidrogenado ou totalmente hidrogenado, ou
 - γ) o radical de um heterociclo condensado ao anel contendo 8 até 10 átomos em anel, dos quais até 9 átomos em anel são átomos de C, em que A pode estar substituído por até 3 radicais iguais ou diferentes da série
1. halogénio,
 2. oxo,
 3. nitroso,
 4. nitro,
 5. ciano,
 6. hidróxi,

- 
7. (C₁-C₆)-alquilo,
 8. (C₁-C₄)-alcanoilo,
 9. (C₁-C₄)-alcanoiloxi,
 10. CO₂R³
 11. metanossulfonilamino,
 12. trifluorometanossulfonilamino,
 13. -CO-NH-OR⁹
 14. -SO₂-NR⁶R⁷,
 15. -CH₂-OR⁷,
 16. (C₆-C₁₂)-arilo,
 17. (C₃-C₈)-cicloalquilo,
 18. (C₁-C₄)-alcóxi,
 19. (C₁-C₉)-heteroarilo,
 20. CO₂R³,
 21. NR⁶R⁷,
 22. Sulfo,
 23. -SO₃,R³,
 24. -SO₂-NR⁷-CO-NR⁶R⁹,
 25. -NR⁷-CO-NR⁶-SO₂-CH₂-R⁵,
 26. -C(CF₃)₂OH,
 27. fosfenoóxi,
$$\begin{array}{c}
 \text{O} \\
 \parallel \\
 -\text{O}-\text{P}-\text{OH} \\
 \parallel \\
 \text{OH}
 \end{array}$$
 28. -PO₃H₂,
 29. -NH-PO(OH)₂,
 30. -S(O)_rR₆,
 31. -CO-R⁸ e
 32. -CO-NR⁶R⁹

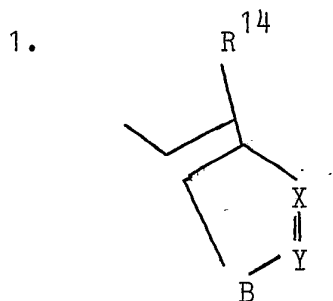


p) T representa

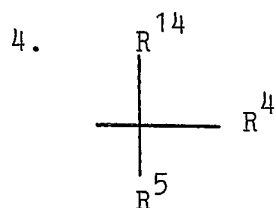
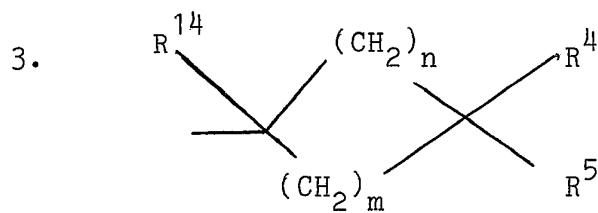
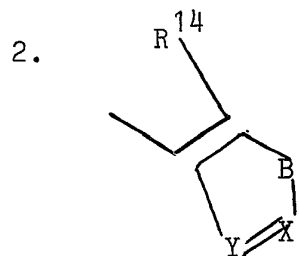
1. uma ligação simples,
2. -CO-
3. $\text{-CH}_2\text{-}$
4. -O-
5. -S-
6. $\text{-NR}^{21}\text{-}$
7. $\text{-CO-NR}^{21}\text{-}$
8. $\text{-NR}^{21}\text{-CO-}$
9. $\text{-O-CH}_2\text{-}$
10. $\text{-CH}_2\text{-O-}$
11. $\text{-S-CH}_2\text{-}$
12. $\text{-CH}_2\text{-S-}$
13. $\text{-NH-CR}^{20}\text{-R}^{22}$
14. $\text{-NR}^{21}\text{-SO}_2\text{-}$
15. $\text{SO}_2\text{-NR}^{21}\text{-}$
16. $\text{-CR}^{20}\text{R}^{22}\text{-NH-}$
17. -CH=CH-
18. CF=CF- ,
19. -CF=CF- ,
20. -CF=CH- ,
21. $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$,
22. $\text{-CF}_2\text{-CF}_2\text{-}$,
23. $\text{-CH(OR}^3\text{)-}$,
24. $\text{-CH(OCOR}^5\text{)-}$,
25. $\begin{array}{c} \text{-C-} \\ \parallel \\ \text{NR}^{23} \end{array}$,



q) E representa um radical

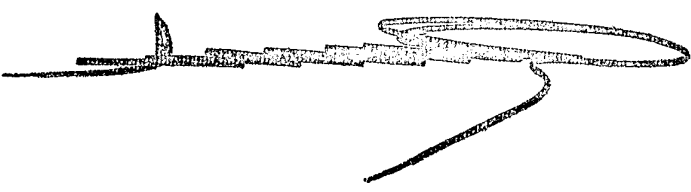


com a condição de que,
caso $X=Y=CH$, R^{14} não
representa $COOH$,



r) B representa O, NR^7 ou S;

s) L representa (C_1-C_3) -alcanodiilo;



t) R^{14} representa $-CO_2R^3$, $-CH_2CO_2R^3$, $-PO_3H_2$, $-SO_3H$ ou trazolilo;

u) m é um número inteiro de 0 até 5,

v) n é um número inteiro de 1 até 5,

w) o é um número inteiro de 1 até 10,

x) r é 0, 1 ou 2, e

y) v é um número inteiro de 1 até 6;

bem como aos seus sais fisiologicamente aceitáveis.

Os grupos alquilo, alcenilo e alcinilo, podem ter cadeia normal ou ramificada. O mesmo é válido para os radicais deles derivados, tais como alcanóilo ou alcóxi.

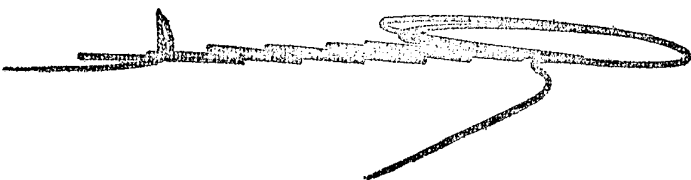
Como cicloalquilo entendem-se também os anéis substituídos por alquilo.

(C_6-C_{12}) -arilo é por exemplo fenilo, naftilo ou bifenililo, de preferência fenilo. O mesmo é válido também para os radicais deles derivados, tais como aroilo ou aralquilo.

Como (C_1-C_9) -heteroarilo são entendidos especialmente radicais, que derivam de fenilo ou naftilo, nos quais em lugar de um ou mais grupos CH se encontram átomos de N/ e/ou nos quais se encontra um átomo de S, de NH ou de O em lugar de no íntimo dois grupos CH adjacentes com formação de um anel aromático de cinco membros. Ademais, também um ou ambos os átomos do ponto de condensação dos radicais bicíclicos (tais como em indolizínilo pode ser um átomo de N.

Esses são por exemplo furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, quinolino, isoquinolino, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo e cinolinilo.

Como heterobicíclicos condensados entendem-

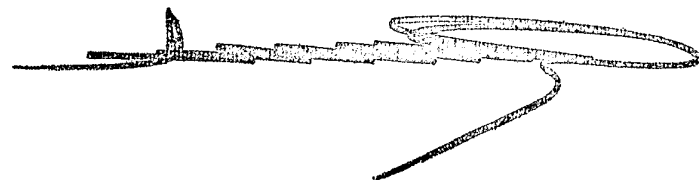


-se especialmente um sistema anelar bicíclico contendo 8 até 10 átomos no anel, dos quais até 9 são átomos de C, no qual dois átomos adjacentes são constituintes comuns de ambos os anéis. Um ou ambos desses anéis derivam formalmente do benzeno, no qual N, O⁺ e S⁺ se encontram em lugar de um ou de vários grupos CH e/ou no qual S, NH ou O se encontram em lugar de dois grupos CH adjacentes (com formação de um anel aromático de cinco membros).

Estes são por exemplo um radical de benzotiofeno, benzofurano, indol, isoindol, indazol, benzimidazol, quinolina, isoquinolina, ftalazina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, benzotiazol, benzotiazol-1,1-dióxido, cumarina, cromano, benzoxazol, benzisotiazol, benzodiazina, benzotriazol, benzotriazina, benzoxazina, imidazo-piridina, imidazo-pirimidina, imidazo-pirazina, imidazo-piridazina, imidazo-tiazol, pirazolopiridina, tienopiridina e pirrolpirimidina. O heterobiciclo citado também pode ser parcial ou totalmente hidrogenado. De preferência, porém, um anel permanece aromático, sendo especialmente preferido um heterobiciclo condensado com benzeno.

No caso de radicais contendo S e/ou parcialmente saturados, o biciclo pode também por exemplo ser oxosubstituído, tal como é o caso do radical do benzo-1,2,3-triazinona.

Como sais fisiologicamente aceitáveis dos compostos de fórmula I entendem-se tanto os seus sais orgânicos como também os seus sais inorgânicos, tais como são descritos em Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª edição, página 1418 (1985). Em virtude da estabilidade física e química e da solubilidade, para os grupos ácidos são referidos, entre outros, sais de sódio, potássio, cálcio e de amônio; para grupos básicos são preferidos, entre outros, os sais obtidos por reacção com ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácidos carboxílicos ou ácidos sulfônicos, tais como ácido acético, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico e ácido p-toluenossulfônico.



São preferidos os compostos da fórmula I,
na qual

- a) X representa N, Y representa CR^2 e Z representa CR^2 ;
- b) significa CR^2 , Y significa N e Z significa CR^2 ;
- c) X representa CR^2 , Y representa CR^2 e Z representa N ou
- d) X, Y e Z representam, cada um, N.

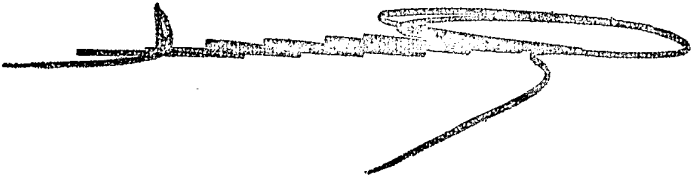
Adicionalmente, são ainda preferidos os
compostos da fórmula I nos quais

a) R^1 representa

- 1. (C_3-C_{10}) -alquilo,
- 2. (C_3-C_{10}) -alcenilo,
- 3. (C_3-C_{10}) -alcinilo,
- 4. (C_3-C_8) -cicloalquilo,
- 5. benzilo,
- 6. benzilo, que apresenta substituição tal como
acima, ou
- 7. $-(CH_2)_m-B-(CH_3)_n-R^4$;

b) R^2 representa

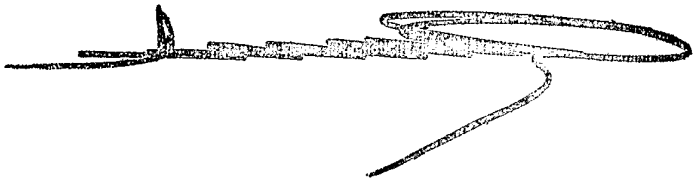
- 1. hidrogénio,
- 2. halogéneo,
- 3. nitro,
- 4. C_vF_{2v+1} ,
- 5. SF_5
- 6. pentafluorofenilo,
- 7. ciano,
- 8. (C_1-C_4) -alcoxi, benziloxi,
- 9. fenilo,
- 10. fenil- (C_1-C_3) -alquilo,

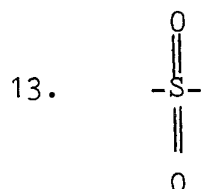
- 
11. (C₁-C₁₀)-alquilo,
 12. (C₃-C₁₀)-alcenilo,
 13. fenil-(C₂-C₆)-alcenilo,
 14. 1-imidazolil-(CH₂)_m-
 15. 1,2,3-triazolil-(CH₂)_o-
 16. tetrazolil-(CH₂)_m-
 17. -(CH₂)_{o-1}-CHR⁷-OR⁵,
 18. -(CH₂)_o-O-COR³,
 19. -COR⁸,
 20. -(CH₂)_o-CO-R⁸,
 21. -S(O)_rR⁶,
 22. -CH=CH-(CH₂)_m-CHR³-OR⁶,
 23. -CH₂=CH-(CH₂)_m-CO-R⁸,
 24. -(CH₂)_o-NH-CO-OR⁹,
 25. -(CH₂)_o-NH-SO₂-R⁹,
 26. -(CH₂)_n^F,
 27. -(CH₂)_o-SO₃R⁹,
 28. -(CH₂)_n-SO₂-NH-CO-NR⁶R⁹ ou
 29. um radical como é definido em b) 9., 10., 11., 12. ou 15., o qual está substituído, em cada caso, como é acima descrito para um tal radical em c) 46., 47. ou 48.

c) R⁸ representa hidrogénio, (C₁-C₅)-alquilo, OR⁵, NR¹¹R¹² ou morfolina;

d) T representa

1. uma ligação simples,
2. -CO-,
3. -CONR²¹-,
4. -CH₂-CH₂-,

- 
5. $-\text{NR}^{21}-\text{CO}-$,
 6. $-\text{O}-\text{CH}_2-$,
 7. $-\text{CH}_2-\text{O}-$,
 8. $-\text{S}-\text{CH}_2-$,
 9. $-\text{NH}-\text{CH}_2-$,
 10. $-\text{NH}-\text{CH}_2-$,
 11. $-\text{CH}_2-\text{NH}-$,
 12. $-\text{CH}=\text{CH}-$, ou

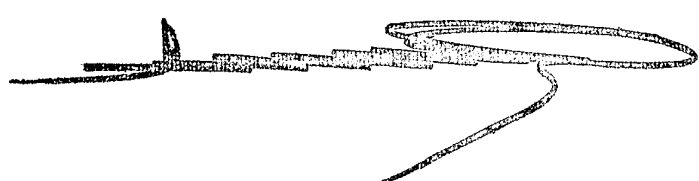


e os radicais e variáveis restantes são definidos como acima.

São especialmente preferidos os compostos da fórmula I na qual

- a) R^1 representa (C_3-C_7) -alquilo, (C_3-C_7) -alcenilo ou (C_3-C_7) -alcinilo;
- b) R^2 representa

1. hidrogénio,
2. cloro,
3. bromo,
4. $\text{C}_v\text{F}_{2v+1}$ com $v = 1, 2$ ou 3 ,
5. pentafluorofenilo,
6. (C_1-C_4) -alcoxi, benziloxi,
7. $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^6$,
8. SF^5 ,
9. $(\text{CH}_2)_{o-1}-\text{CHR}^7\text{OR}^5$,

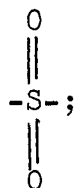
- 
10. $(\text{CH}_2)_o-\text{O}-\text{CO}-\text{R}^3$,
 11. $-\text{COR}^8$,
 12. $-(\text{CH}_2)_o-\text{CO}-\text{R}^8$,
 13. $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{R}^8$,
 14. $-(\text{CH}_2)_o-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}^9$,
 15. $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHR}^3-\text{OR}^6$,
 16. tetrazolil- $(\text{CH}_2)_m-$,
 17. $-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{NR}^6\text{R}^9$,
 18. $-(\text{CH}_2)_o-\text{SO}_3\text{R}^9$ ou
 19. (C_1-C_6) -alquilo eventualmente substituído por hidróxi, de preferência hidroximetilo

- c) R^3 representa hidrogénio ou (C_1-C_4) -alquilo;
- d) R^6 representa hidrogénio, (C_1-C_4) -alquilo, (C_1-C_4) -alcanoilo, fenilo, que eventualmente pode estar substituído por 1 ou 2 radicais iguais ou diferentes da série halogéneo, hidróxi, metóxi, nitro, ciano, CO_2R^3 e trifluorometilo, ou (C_1-C_9) -heteroarilo, que também pode estar hidrogenado parcial ou totalmente, de preferência 2-pirimidilo;
- e) R^7 representa hidrogénio, (C_1-C_4) -alquilo, (C_1-C_9) -heteroarilo, ou $(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ -aril- (C_1-C_4) -alquilo;
- f) R^8 representa hidrogénio, (C_1-C_4) -alquilo, OR^5 ou morfolino;
- g) R^9 representa CF_3 , (C_1-C_6) -alquilo ou fenilo;
- h) A representa
- α) um radical $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ -arilo ou
 - β) (C_1-C_4) -heteroarilo, que pode ser aromático ou estar parcialmente hidrogenado ou totalmente hidrogenado ou
 - γ) o radical de um heterociclo condensado contendo 8 até 10 átomos em anel, dos quais até 9 átomos em anel são átomos de C;

em que

A pode estar substituído por até 3 radicais iguais ou diferentes da série halogéneo, nitro, ciano, hidróxi, $-NR^6R^7$, fenilo, $-S(O)_rR^6$ e $-CO_2R^3$;

- 1) T representa uma ligação simples, $-O-$, $-CO-$, $-NHCO-$, $-OCH_2-$ ou



e os radicais e variáveis restantes são definidos como acima.

São muito especialmente preferidos os compostos da fórmula I, nos quais

- a) R^1 representa (C_3-C_5) -alquilo,
- b) R^2 representa hidrogénio, cloro, metóxi- $-S(O)_rR^6$ ou benziloxi,
- c) R^3 representa hidrogénio ou (C_1-C_4) -alquilo,
- d) R^4 e R^5 são iguais ou diferentes e representam hidrogénio ou (C_1-C_4) -alquilo
- d) R^6 representa hidrogénio, (C_1-C_4) -alquilo, fenilo ou 4-tolúilo
- f) R^{14} representa $-COOH$, $-PO_3H_2$, $-SO_3H$ ou 5-tetrazolilo
- g) A representa fenilo ou o radical de um heterociclo condensado:ao anel contendo 8 até 10 átomos em anel, dos quais até 9 átomos em anel são átomos de carbono, em que,
- h) B representa O, NH ou S,
- i) L representa $-CH_2-$
- j) r é 0, 1 ou 2,
- k) q é 0,

- 1) T representa uma ligação simples,
 m) m representa 0, 1, 2 ou 3 e
 n) n tem os valores 1, 2 ou 3
 e X, Y e Z como acima definidos.

A invenção refere-se também a um processo para a preparação de compostos de fórmula I, que é caracterizado por se promover a alquilação de compostos de fórmula II



na qual R¹, X, Y e Z são definidos tal como acima, com compostos de fórmula III




na qual L, A, T e E são definidos tal como acima e U representa um grupo dissociável por se dissociarem novamente grupos de bloqueio eventualmente introduzidos temporariamente, e por se transformarem os compostos de fórmula I obtidos, eventualmente, nos seus sais fisiologicamente aceitáveis.

Os grupos dissociáveis U apropriados são de preferência um grupo nucleofugo (ver *Angew. Chem.* 72 (1960)71) tais como halogêneos, p-toluenossulfonato, mesilato ou triflato.

Os processos para a preparação das precursoras de fórmula II são conhecidos, entre outros, da patente US 4 355 044, EP-A-324 377 e EP-A-323 841.

Outros processos são descritos em G.L'abbe, *Chem. Rev.* 69, 345 (1969); T. Srodsky em "The Chemistry of the Azido Group", Wiley, New York, 1971, página 331; H. Wamhoff em "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", S. Ka-



trizky Ed., Pergamon Press, New York (1984).

Para a alquilação dos azóis de fórmula II são apropriados por exemplo os correspondentes halogenetos, tosilatos, mesilatos ou trifalatos de benzilo ou os correspondentes halogenetos, tosilatos, mesilatos ou triflatos de alquilo.

A síntese de derivados tais como benzofurano, benzotiofeno e indóis contendo grupos $-CH_3$ benzílicos, foi descrita entre outros por R.P. Dickson et al. em J. Med. Chem. 29, 1637 (1986) e ibid. 29, 1643 (1986). A preparação de benzoimidazóis, benzotiazóis, benzodiazinas, benzopironeos, benzotiazolonas, benzotriazinas, benzoxazinas, benzoxazóis é esquematizada na edição acima citada de "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", S, Katritzky Ed. Pergamon Press, New York (1984).

A alquilação é feita de maneira análoga a processos em princípio conhecidos.

O derivado azólico de fórmula II por exemplo, é transformado em sal metálico em presença de uma base. As bases preferidas são hidretos metálicos de fórmula MH tais como por exemplo hidreto de lítio de sódio ou de potássio, usando como solvente por exemplo DMF ou DMSO, ou alcóxidos metálicos de fórmula MOR, em que R representa metilo, etilo, t-butilo e a reacção é executada no álcool correspondente, em DMF ou em DMSO. Os sais dos azóis assim formados são dissolvidos num solvente aprótico, tal como DMF ou DMSO, e tratados com uma quantidade apropriada do reagente de alquilação.

Uma possibilidade de alternativa para a desprotonização são derivados azólicos que constitui por exemplo a reacção com carbonato de potássio em DMF ou DMSO.

As reacções são executadas a temperaturas inferiores à temperatura ambiente até ao ponto de ebulição da mistura de reacção, de preferência entre $+20^{\circ}C$ e o ponto de ebulição da mistura de reacção, durante cerca de 1 até 10 horas.

A síntese de fragmentos de fórmula II

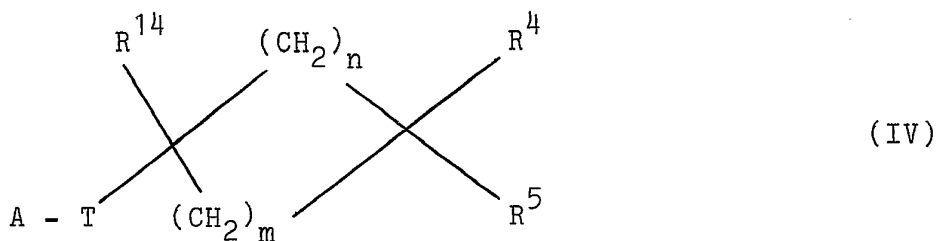


é feita por meio da adição de isonitrilos na forma de sais metálicos (Angew. Chem. 86, 878 (1974), 89, 351 (1977) a cloretos de ácido de fórmula III, em solventes inertes a -78°C até ao ponto de ebulição do solvente, de preferência em éter dietílico ou THF, a -78°C até 0°C .

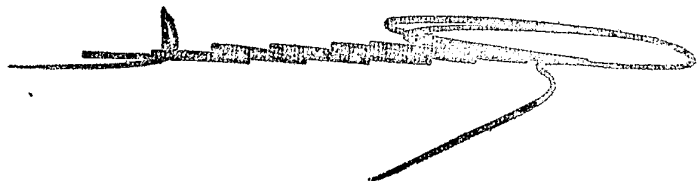


A síntese de g fragmentos de fórmulas IV e

V



é feita de maneira análoga à alquilação em princípio conhecida, de derivados de ácidos arilacéticos ou de arilacetoni-
trilos, ou em éteres tais como éter dietílico, THF ou dimetoxi-



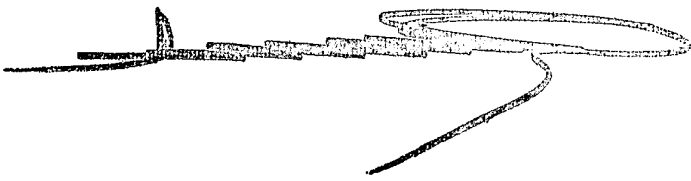
etano, com LDA a -78°C ou com KOtBu à temperatura ambiente em t-butanol.

Os compostos de fórmula I de acordo com a invenção possuem efeitos antagonísticos sobre receptores de angiotensina-II e por isso podem ser utilizados para o tratamento de hipertensão dependente de angiotensina-II. Existem além disso possibilidades de aplicação em insuficiência cardíaca, cardioprotecção, infarto do miocárdio, hipertrofia do coração, arteriosclerose, nefropatia, colapsos nervosos, bem como em doenças vasculares do cérebro, tais como ataques isquémicos transitórios e comoções cerebrais.

A renina é um enzima proteolítico da classe das aspartilproteases, a qual, em consequência de diferentes estímulos (deplecção de volume, carência de sódio, estimulação de β -receptores), é secretada na circulação do sangue pelas células justaglomerulares dos rins. Ali separa-se a decapeptídeo angiotensina I, a partir dos angiotensinógenos libertados pelo fígado. Esse decapeptídeo é transformado em angiotensina-II por meio do "enzima conversor de angiotensina" (AEC). A angiotensina-II desempenha um importante papel na regulação da pressão sanguínea, já que ela aumenta directamente a pressão sanguínea através de contracção vascular. Adicionalmente, ela estimula a secreção de aldosterona da glândula suprarrenal e aumenta dessa maneira, através da inibição da eliminação de sódio, o volume de líquido extra-celular, o que por seu turno contribui para um aumento da pressão sanguínea.

Os efeitos pós-receptores são, entre outros, a estimulação da produção de fosfoinositol (libertação de Ca^{+2} , activação da proteinacina C) e facilitação de receptores de hormona dependentes de cAMP.

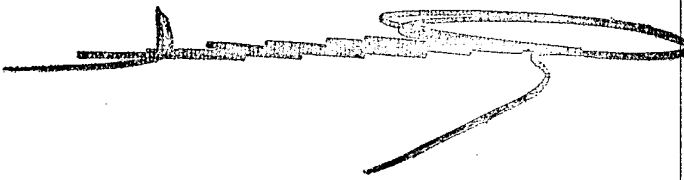
A afinidade dos compostos de fórmula I para o receptor angiotensina-II pode ser determinada através de medição do deslocamento de I 125-angiotensina-II ou ^3H -angiotensina de receptores em membranas da Zona glomerulosa das glândulas suprarrenais de bovinos. Para tal, as membranas



Preparadas são postos em suspensão em tampão a pH 7,4. A fim de evitar a degradação dos radioligantes durante a incubação adiciona-se aprotinina, um inibidor de peptidase. Adicionalmente são utilizados cerca de 14000 cpm de um 'tracer' com actividade específica de 74 tBq/mmol fornecido por Amersham Buchler) e uma quantidade de proteína receptora, que liga 50% do 'tracer'. A reacção é iniciada através da adição de 50 μ l da suspensão de membrana a uma mistura de 100 μ l de tampão + + aprotinina; 50 μ l de tampão contendo ou não angiotensina-II ou antagonista de receptor e 50 μ l de 'tracer'. Decorrido um tempo de incubação de 60 minutos a 25°C, é feita a separação entre radioligantes unidos e livres, através de um ensaio de filtração com filtros Whatmann [®] GFIC sobre um colector celular Skatron [®].

As ligações não específicas são evitadas através do tratamento dos filtros com polietilenoimino a 0,3% pH = 10 (Sigma, número 3143). Através da medição da radioactividade em um contador de cintilação gama é determinada a intensidade do deslocamento dos radioligantes do receptor. Os valores IC₅₀, os quais significam a concentração do inibidor necessário para deslocar 50% dos ligantes, são determinados de acordo com Chem. et. al., J. Theor. Biol. 59, 253 (1970). Para os compostos de fórmula (I) eles situam-se na gama de 10⁻⁴ a 10⁻⁹M.

Para a determinação do efeito antagonístico dos compostos de fórmula (I), pode ser medido o seu efeito sobre a elevação da pressão sanguínea induzida por angiotensina-II em cobaias Sprague-Dawley narcotizadas. Como narcótico é utilizado Na-tiobarbital (Trapanal [®], Byk Gulden) na dosagem 100 mg/kg i.p. A aplicação i.v. é feita na veia jugular. A pressão sanguínea é medida na artéria carótida. Inicialmente os animais sofrem um pré-tratamento com tartarato de pentolínio (10 mg/kg i.m.), de tal forma que se atinja um nível de pressão sanguínea mais baixo (bloqueio ganglionar). A ANG II (Hypertensin [®], CIBA) é aplicada i.v. em volume de 0,1 ml/100 g em intervalos de 10 minutos. A dose é de 0,5 μ g/



/kg. Os compostos de fórmula (I) são dissolvidos em água destilada e aplicados intravenosamente ou intraduodenalmente nas dosagens 0,1; 1; 10 e 100 mg/kg.

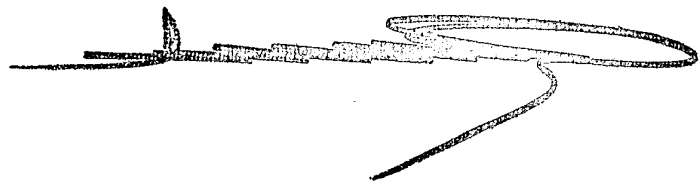
Os compostos de fórmula (I) são activos na gama de 0,1 - 100 mg/kg.

A invenção refere-se do mesmo modo a composições farmacêuticas constituídas por um composto de fórmula I e outras substâncias activas, tais como por exemplo diuréticos ou substâncias activas anti-inflamatórias não esteroidais. Os compostos de fórmula I também podem ser utilizados como diagnósticos do sistema renina-angiotensina.

As composições farmacêuticas contêm uma quantidade activa da substância activa de fórmula I e eventualmente outras substâncias activas, juntamente com um suporte inorgânico ou orgânico, utilizável farmacêuticamente. A aplicação pode ser feita intranasalmente, intravenosamente, subcutaneamente ou peroralmente. A dosagem da substância activa depende da espécie de animal de sangue quente, do peso corporal, da idade e do tipo de aplicação.

As composições farmacêuticas da presente invenção são preparadas por processos, em princípio conhecidos de dissolução, de mistura, de granulação ou de drageação.

Para uma forma de aplicação oral, os compostos activos são misturados com os aditivos usualmente empregados com esta finalidade, tais como suportes, estabilizadores ou diluentes inertes, e, através de métodos usuais, são transformados em formas de prescrição tais como comprimidos, drageias, cápsulas, supositórios, suspensões aquosas alcoólicas ou oleosas. Como suportes inertes podem ser utilizados por exemplo goma arábica, magnésia, carbonato de magnésio, fosfato de potássio, lactose, glucose, estearilfumarato de magnésio ou amido, especialmente amido de milho. A preparação pode ser feita tanto como granulado seco, quanto como granulado húmido. Como suportes oleosos ou solventes interessam óleos vegetais ou animais, tais como óleo de semente de giras-



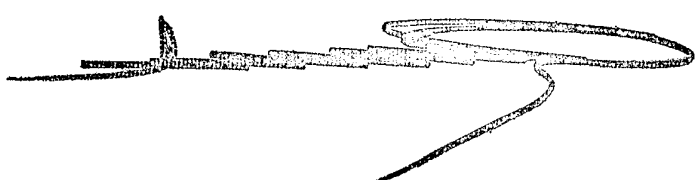
sol ou óleo de fígado de bacalhau.

Para a aplicação subcutânea ou intravenosa, os compostos activos ou seus sais fisiologicamente aceitáveis, se desejado conjuntamente com substâncias correntes para o efeito, tal como promotores de solubilização, emulsionantes ou outras substâncias auxiliares, são transformados em soluções, suspensões ou emulsões. Como solventes interessam por exemplo: água, soluções fisiológicas de cloreto de sódio ou álcoois, por exemplo etanol, propanodiol ou glicerina, e secundariamente também soluções de açúcares tais como soluções de glucose ou de manitol, ou também uma mistura dos diferentes solventes citados.

Listas das abreviaturas:

DMF	N,N-dimetilformamida
NBS	N-bromossuccinimida
AIBN	α,α -azobis-isobutironitriló
RI	"electron impact"
DCI	"Desorption-Chemical Ionisation"
RT	Temperatura ambiente
EE	acetato de etilo (EtOAc)
DIP	éter diisopropílico
THF	tetrahidrofurano
pf	ponto de fusão
MTB	éter metil-t-butílico
p.e. _x	ponto de ebulição a ^x Torr
Et ₃ N	trietilamina
MS	espectro de massa
FAB	"fast atom bombardment"
LDA	lítio-diisopropilamida

Os exemplos seguintes ilustram a invenção



sem contudo a tornarem limitada a esses Exemplos.

Exemplo 1

1-[4-(1-carboxi-1-ciclopentil)-benzil]-2-n-butil-4-cloro-5-formil-imidazol

a) éster etílico do ácido 1-(p-tolil)-ciclopentanóico

10 g de ácido 1-(p-tolil)-ciclopentanóico são postos em suspensão em 200ml de metanol, misturados lentamente com 4,3 ml de SOCl_2 e fervidos durante 24 horas sob refluxo. O excesso de SOCl_2 é removido em vácuo, extrai-se com 100 ml de EE, lava-se 2 vezes com 50 ml de solução aquosa saturada de Na_2CO_3 e seca-se sobre Na_2SO_4 . Depois o solvente é removido sob vácuo e obtém-se 11,3 g do composto do título como cristais castanhos claros pf: 47°C .

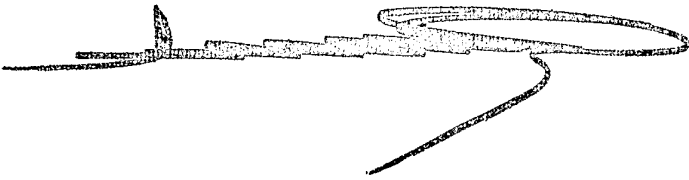
b) éster etílico do ácido 1-(4-bromoetil)-fenil-ciclopentanóico

2,5 g de éster etílico do ácido 1-(p-tolil)-ciclopentanóico, 1,94 g de NBS e 200 mg de peróxido de benzóilo são fervidos sob refluxo em 50 ml de clorobenzeno durante 3 horas. Em seguida o solvente é removido sob vácuo, extrai-se com 300 ml de EE, lava-se 1 vez com solução aquosa a 5% de Na_2SO_3 e 2 vezes com solução saturada de NaHCO_3 e seca-se sobre Na_2SO_4 . Finalmente o solvente é removido sob vácuo e obtém-se 3,2g do composto do título na forma de óleo.

R_f (SiO_2 ; EE/heptano 1:4) = 0,50 MS (DCI) : 211 (M+1)

c) 1-[4-(1-etoxicarbonil-ciclopentil)-benzil]-2-n-butil-cloro-5-formil-imidazol

342 mg de éster etílico do ácido 1-(4-bromoetil)-fenil-ciclopentanóico, 187 mg de 2-n-butil-4-cloro-5-formil-imidazol e 138 mg de K_2CO_3 são agitados à temperatura ambiente em 10 ml de DMF durante 22 horas. Dilui-



-se com 100 ml de EE, lava-se uma vez com 50 ml de H₂O e uma vez com solução aquosa de NaCl a 5%, seca-se sobre Na₂SO₄ e remove-se o solvente em vácuo. A cromatografia em sílica-gel com DIP produz 240 mg do composto do título na forma de um óleo incolor.

R_f (SiO₂; DIP/MTB 1:1) = 0,68 MS (DCI) : 417 (M+1)

d) 1-[4-(1-carboxi-1-ciclopentil)-benzil]-2-n-butil-4-cloro-5-formil-imidazol

115 mg de 1-[4-(1-etoxicarbonil-1-ciclopentil)-benzil]-2-n-butil-4-cloro-5-formil-imidazol e 415 ul de NaOH 1 n são aquecidos sob refluxo em 8 ml de EtOH durante 29 horas. O etanol é removido em vácuo, dilui-se com 30 ml de H₂O e lava-se com 10 ml de DIP. Em seguida ajusta-se o pH a 1-2 e extrai-se duas vezes, de cada vez com 50 ml de EE. Seca-se sobre Na₂SO₄ e remove-se o solvente em vácuo. A cromatografia sobre sílica-gel com MTB produz 68 mg do composto do título como um sólido castanho claro.

pf : 134°C

R_f (SiO₂; MTB) = 0,30 MS(DCI) : 389 (M+1)

Os compostos do título dos Exemplos 2 e 3 são sintetizados de maneira análoga ao Exemplo 1 através do éster metílico.

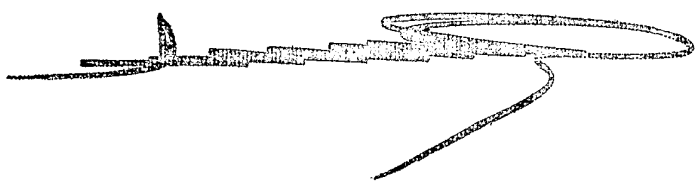
Exemplo 2

1-[4-(carboxi-1-ciclohexil)-benzil]-2-n-butil-4-cloro-5-formil-imidazol

Exemplo 3

1-[4-(1-carboxi-1-ciclohexil)-benzil]-2-n-butil-4-metoxi-5-formil-imidazol

670 mg de 1-[4-(1-metoxicarbonil-1-ciclohexil)-benzil]-2-n-butil-4-cloro-5-formil-imidazol são levados



à reacção, tal como é descrito no Exemplo 1d). Obtém-se 300 mg do composto do título do Exemplo 2.

R_f (SiO₂ MTB/DIP 1:1) = 0,25 MS (DCI) : 399 (M+1)

pf. : 167°C

que são substituídos à separação cromatográfica sobre sílica-gel com MTB/DIP 1:1.

Exemplo 4

1-(4-[1-carboxi-1-(4,4-dimetil)-ciclohexil]-benzil)-2-n-butil-4-cloro-5-formil-imidazol

a) 1-p-tolil-4,4-dimetil-ciclohexano-carbonitrilo

27,6 g de t-butilato de potássio são introduzidos em 200 ml de butanol e aquecidos sob refluxo. Em seguida é feita a adição gota-a-gota de uma solução constituída por 32 g de 1,5-dibromo-3,3-dimetil-pentano e 16,3 ml de 4-tolilacetoneitrilo em 100 ml de t-butanol, durante 1 hora. Aquece-se durante 4 horas sob refluxo, o solvente é removido em vácuo e o resíduo é introduzido em 200 ml de solução aquosa saturada de NaHCO₃, 200 ml de MTB. Extrai-se 2 vezes, cada uma com 200 ml de MTB, seca-se sobre Na₂SO₄ e remove-se o solvente em vácuo. A destilação em vácuo fino produz 9,7 g de um óleo incolor.

p.e._{0,2} = 135-140°C MS (DCI) : 228 (M+1)

b) ácido 1-p-tolil-4,4-dimetil-ciclohexanóico

4,0 g de 1-p-tolil-4,4-dimetil-ciclohexano-carbonitrilo e 3,0 g de KOH são fervidos em 50 ml de dietilenoglicol durante 3 horas sob refluxo. Deixa-se arrefecer, verte-se sobre 100 ml de NaOH 0,1 n e lava-se 2 vezes de cada vez com 30 ml de DIP. Ajusta-se depois o valor do pH a 1-2 e extrai-se 3 vezes, de cada vez com 100 ml de éter dietílico. Seca-se sobre Na₂SO₄ e remove-se o solvente em vácuo.

Obtêm-se 4,0 g de cristais amarelo-claro.

pf. : 128°C MS(DCI) : 141 (M+)

c) éster etílico do ácido 1-p-tolil-4,4-dimetil-ciclohexanóico

4,0 g de ácido 1-p-tolil-4,4-dimetil-ciclohexanóico são dissolvidos em 50 ml de etanol e misturados com 1,5 ml de SOCl_2 . Agita-se durante 3 horas a 50°C e depois 3,5 horas sob refluxo. O solvente é removido em vácuo, transfere-se o resíduo para 200 ml de EE e lava-se 3 vezes, de cada vez com 50 ml de solução aquosa saturada de Na_2CO_3 . Seca-se sobre Na_2SO_4 e remove-se o solvente em vácuo. Obtém-se 5,0 g de um óleo castanho, levemente impuro, que pode ser processado adicionalmente sem purificação.

MS (DCI) : 275 (M+1)

d) éster etílico do ácido 1-(4-bromoetil)-fenil-4,4-dimetil-ciclohexanóico

5,0 g de éster etílico do ácido 1-p-tolil-4,4-dimetilciclohexanóico, 2,9 g de NBS e 50 mg de peróxido de benzoilo são fervidos durante 1,5 horas sob refluxo em 50 ml de clorobenzeno. Remove-se depois o solvente em vácuo, transfere-se o resíduo para 200 ml de EE, lava-se 1 vez com 100 ml de solução aquosa saturada de Na_2SO_3 e 1 vez com solução de NaCl . Seca-se sobre Na_2SO_4 e remove-se o solvente em vácuo. Obtém-se 5,4 g de um óleo castanho.

R_f (SiO_2 ; EE/heptano 1:8) = 0,39 MS (DCI) : 353 (M+1)

A reacção posterior é feita de maneira análoga aos exemplos 1c e 1d, com formação de 1-(4-[1-carboxi-1-(4,4-dimetil)-ciclohexil]-benzil)-2-n-butil-4-cloro-5-formilimidazol

R_f (SiO_2 ; DIP) = 0,16 MS (DCI) : 431 (M+1)

Exemplo 5

1-(4-[1-(5-tetrazolil)-ciclohexil]-benzil)-2-n-butil-
-4-cloro-5-hidroximetil-imidazol

a) 1-(4-tolil)-ciclohexano-carbonitrilo

O composto foi sintetizado de maneira aná-
loga ao Exemplo 3a).

p.e._{0,3} = 95-100°C

MS (DCI) : 200 (M+1)

b) 1-(4-bromometil-fenil)-ciclohexano-carbonitrilo

O composto foi sintetizado de maneira aná-
loga ao Exemplo 3d).

R_f /SiO₂; EE/Hep 1:4) = 0,46 MS(DCI) : 278 (M+1)

c) 1-[4-(1-ciano-1-ciclohexil)-benzil]-2-n-butil-4-cloro-
-5-formil-imidazol

O composto foi sintetizado de maneira aná-
loga ao Exemplo 1c).

R_f (SiO₂; DIP) = 0,33 MS (DCI) : 384 (M+1)

d) 1-[4-(1-ciano-1-ciclohexil)-benzil]-2-n-butil-4-cloro-
-5-hidroximetil-imidazol

1,0 g de 1-[4-(1-ciano-1-ciclohexil)-ben-
zil]-2-n-butil-4-cloro-5-formil-imidazol e 400 mg de NaBH₄ são
dissolvidos em 25 ml de etanol e agitados durante 18 h, à tem-
peratura ambiente. Adiciona-se então lentamente, até se atin-
gir pH 2, uma solução aquosa a 5%^{v/v} de NaHSO₄, o etanol é re-
movido em vácuo, extrai-se o resíduo 3 vezes com 50 ml de EE.
Seca-se sobre Na₂SO₄ e remove-se o solvente em vácuo. Obtém-se
1,0 g de um óleo incolor.



R_f (SiO₂; MTB) = 0,54 MS (DCI) : 386 (M+1)

e) 1-(4-[1-(2-trimetilestanil-5-tetrazolil)-1-ciclohexil]-benzil)-2-n-butil-4-cloro-5-hidroximetil-imidazol

1,1 g de um 1-[4-(1-ciano-1-ciclohexil)-benzil-2-n-butil-4-cloro-5-hidroximetil-imidazol e 1,1 g de trimetilazida de estanho são fervidos durante 48 horas sob refluxo em 25 ml de tolueno. O solvente é removido em vácuo e o resíduo é utilizado ulteriormente sem purificação.

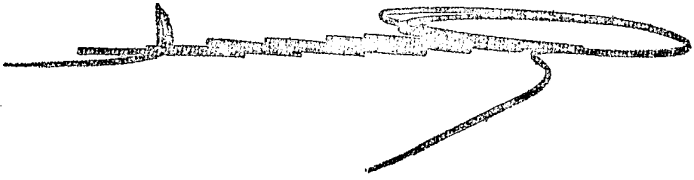
f) 1-(4-[1-(1-trifenilmetil-5-tetrazolil)-1-ciclohexil]-benzil)-2-n-butil-4-cloro-5-hidroximetil-imidazol

O composto do título do Exemplo 5e, sem purificação, é dissolvido em 7 ml de CH₂ Cl₂ e 1,5 ml de THF, misturado com 0,35 ml de NaOH 10 n e agitado durante 5 minutos à temperatura ambiente. Mistura-se depois com 900 mg de cloreto de tritilo e agita-se durante 3 dias, à temperatura ambiente. Dilui-se com 100 ml de EE, lava-se 2 vezes, de cada vez com 10 ml de NaOH 0,1 n e 2 vezes, de cada vez com 10 ml de solução aquosa contendo saturação de cloreto de sódio, seca-se sobre Na₂SO₄ e remove-se o solvente em vácuo. A cromatografia sobre sílica-gel com MTB/DIP 1:1 produz 400 mg do composto do título na forma de uma espuma branca.

R_f (SiO₂; DIP/MTB 1:1) = 0,32 MS (FAB) : 677 (M+Li)

g) 1-(4-[1-(5-tetrazolil)-ciclohexil]-benzil)-2-n-butil-4-cloro-5-hidroximetil-imidazol

400 mg de 1-(4-[1-trifenilmetil-5-tetrazolil)-1-ciclohexil]-benzil)-2-n-butil-4-cloro-5-hidroximetil-imidazol e 300 ul de HCl aquoso 4 n são dissolvidos em 4ml de metanol e agitados 2 horas, à temperatura ambiente. Então dilui-se com 10 ml de H₂O, remove-se o metanol em vácuo e ajusta-se o pH a um valor de 13 com NaOH 2n. Lava-se 3 vezes, de cada vez com 5 ml de tolueno, em seguida ajusta-se o pH a um valor de 4 com solução de KH₂PO₄ a 10% e extrai-se 3 vezes,



de cada vez com 50 ml de EE. Seca-se sobre Na_2SO_4 e remove-se o solvente em vácuo. Em seguida, faz-se a digestão com 20 20ml de EE em banho de ultra-sons, separa-se por filtração e lava-se o filtrado 2 vezes, de cada vez com 2 ml de EE. O resíduo é secado em vácuo fino, obtêm-se 170 mg do composto do título na forma de cristais incolores.

pf. : 179°C/com decomposição

R_f (SiO_2 ; EE/MeOH 10:1) = 0,44 MS (FAB) : 429 (M+1)

Exemplo 6

1-[4-(4-carboxi-5-oxazolil)-benzil]-2-n-butil-4-cloro-5-formil-imidazol

a) éster metílico do ácido 4-bromometil-benzóico

50 g de éster metílico do ácido p-tolilcarboxílico, 60 g de NBS e 200 mg de peróxido de benzoilo são postos em suspensão em 300 ml de clorobenzeno e aquecidos cuidadosamente ao refluxo. A reacção inicia-se fortemente. Deixa-se arrefecer directamente de novo, o clorobenzeno é removido em vácuo e o resíduo é destilado. Obtém-se 68 g do composto do título na forma de cristais incolores.

pe.₅ = 145°C

R_f (SiO_2 ; EE/heptano 1:4) = 0,50 MS (DCI) : 299 (M+1)

b) ácido 4-bromometil-benzóico

5,0 g de éster metílico do ácido 4-bromometilbenzoico são postos em suspensão em 15 ml de solução aquosa a 48% de HBr e fervidos durante 30 minutos sob refluxo. Ajusta-se o pH a um valor de 8 com NaHCO_3 e lava-se 2 vezes com DIP. A fase aquosa tem então o seu pH ajustado e a um valor de 2 com NaHSO_4 e é extraído 3 vezes com 150 ml de EE. Seca-se sobre Na_2SO_4 e o solvente é removido em vácuo. Obtém-se 3,8 g do composto do título na forma de cristais higroscópicos incolores.



pf. : 45°C

R_f(SiO₂; EE) = 0,43 MS (DCI) : 215 (M+1)

c) cloreto de 4-bromometil-benzóilo

3,8 g de ácido 4-bromometil-benzóico são postos em suspensão em 10 ml de SOCl₂ e fervidos durante 1 hora sob refluxo. O excesso de SOCl₂ é removido sob vácuo, o resíduo é seco em vácuo fino e é utilizado sem purificação.

d) 5-(4-bromometil)-benzil-4-metoxicarbonil-oxazol

O produto bruto do Exemplo 5c) é dissolvido conjuntamente com 5,4 ml de Et₃N em 50 ml de THF isento de água. A 5°C é feita a adição, gota-a-gota, de 1,8 ml de éster metílico do ácido isocianoacético e agita-se durante 3 dias à temperatura ambiente. Então dilui-se com 300 ml de EE, lava-se 3 vezes, de cada vez, com 100 ml de KH₂PO₄ 0,7 m, 3 vezes com 100 ml de NaHCO₃ em solução aquosa saturada e 1 vez com 100 ml de uma solução de NaCl, seca-se sobre Na₂SO₄ e remove-se o solvente em vácuo. A cromatografia sobre sílica-gel com MTB produz 2,0 g de cristais amarelos.

pf. : 79°C

R_f (SiO₂; MTB) = 0,36

e) 1-[4-(4-metoxicarbonil-5-oxazolil)-benzil]-2-n-butil-4-cloro-5-formil-imidazol

296 mg de 5-(4-bromometil)-benzil-4-metoxicarbonil-oxazol, 187 mg de 2-n-butil-4-cloro-5-formil-imidazol e 139 mg de K₂CO₃ são agitados em 10 ml de DMF durante 21 horas à temperatura ambiente. Diluiu-se depois com 150 ml de EE, lava-se 2 vezes, de cada vez com 50 ml de solução aquosa saturada de NaHCO₃ e 1 vez com 50 ml de solução aquosa de NaCl, seca-se sobre Na₂SO₄ e remove-se o solvente em vácuo. A cromatografia sobre sílica-gel com MTB/DIP 1:1

produz 250 mg de um óleo incolor.

R_f (SiO₂; MTB/DIP 1:1) = 0,35 MS (DCI) : 402 (M+1)

f) 1-[4-(4-carboxi-5-oxazolil)-benzil]-2-n-butil-4-cloro-5-formil-imidazol

240 mg de 1-[4-(4-metoxicarbonil-5-oxazolil)-benzil]-2-n-butil-4-cloro-5-formil-imidazol são dissolvidos em 15 ml de metanol, misturados com 2,5 ml de solução aquosa 1 n de NaOH e agitados durante 20 horas à temperatura ambiente. O metanol é removido sob vácuo, dilui-se o resíduo com 20 ml de água e lava-se 2 vezes, de cada vez com 10 ml de DIP. Em seguida o pH é ajustado a 2, extrai-se 3 vezes de cada vez com 50 ml de EE, seca-se sobre Na₂SO₄ e remove-se o solvente sob vácuo. A cromatografia sobre sílica-gel com EE/ácido acético glacial 10:1 produz 90 mg de uma espuma amarela clara.

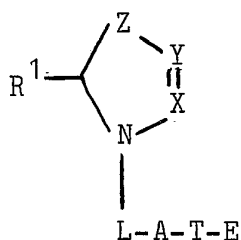
R_f (SiO₂; EE/ácido acético glacial 10:1) = 0,16

MS (DCI) : 388 (M+1)

= R E I V I N D I C A Ç Õ E S =

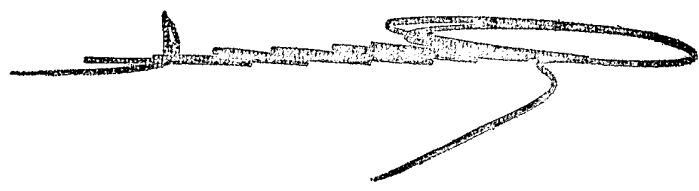
- 1ª -

Processo para a preparação de um composto da fórmula I



(I)

= 34 =



na qual

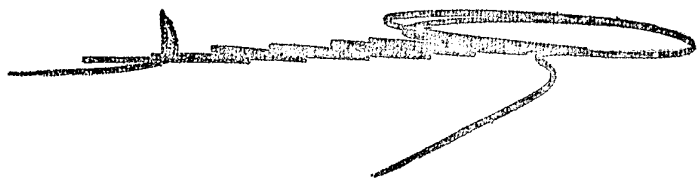
a) X, Y e Z são iguais ou diferentes e representam N ou CR^2 ,

b) R^1 representa

1. (C_2-C_{10}) -alquilo,
2. (C_3-C_{10}) -alcenilo,
3. (C_3-C_{10}) -alcinilo,
4. OR^3 ,
5. (C_3-C_8) -cicloalquilo,
6. (C_4-C_{10}) -cicloalquilalquilo,
7. (C_5-C_{10}) -cicloalquilalcenilo,
8. (C_5-C_{10}) -cicloalquilalcinilo,
9. $-(CH_2)_m-B-(CH_2)_n-R^4$,
10. benzilo,
11. um radical definido como em b) 1., 2., 3. ou 9., que está monossubstituído com CO_2R^3 ,
12. um radical definido como em b) 1., 2., 3. ou 9., no qual 1 até todos os átomos de H estão substituídos por flúor, ou
13. o radical definido em b) 10., que está substituído, no grupo fenilo, com 1 ou 2 radicais iguais ou diferentes da série halogéneo, (C_1-C_4) -alcóxi e nitro;

c) R^2 representa

1. hidrogénio
2. halogéneo,
3. nitro,
4. C_vF_{2v+1} ,
5. SF_5 ,

- 
6. pentafluorofenilo,
 7. ciano,
 8. (C₁-C₄)₇alcoxi, benziloxi,
 9. fenilo,
 10. fenil-(C₁-C₃)-alquilo,
 11. (C₁-C₁₀)-alquilo,
 12. (C₃-C₁₀)-alcenilo,
 13. fenil-(C₂-C₆)-alcenilo,
 14. 1-imidazolil-(CH₂)_m⁻,
 15. 1,2,3-triazolil-(CH₂)_n⁻,
 16. tetrazolil-(CH₂)_m⁻,
 17. -(CH₂)_{o-1}-CHR⁷-OR⁵,
 18. -(CH₂)_o-O-CO-R³,
 19. -(CH₂)_o-S-R⁶,
 20. -S(O)_r-R⁶,
 21. -CH=CH-(CH₂)_m-CHR³-OR⁶,
 22. -CH₂=CH-(CH₂)_m-CO-R⁸,
 23. -CO-R⁸,
 24. -CH=CH-(CH₂)_m-O-CO-R⁷,
 25. -(CH₂)_m-CH(CH₃)-CO-R⁸,
 26. -(CH₂)_o-CO-R⁸,
 27. -(CH₂)_o-O-C-NH-R⁹

"

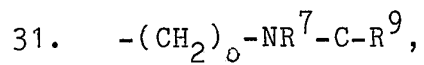
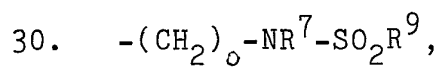
B

28. -(CH₂)_o-NR⁷-C-OR⁹,

"

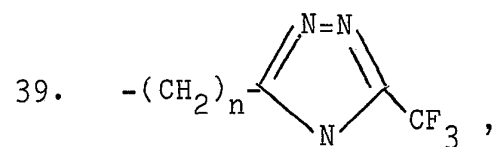
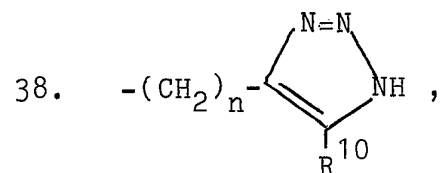
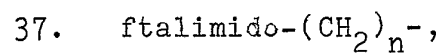
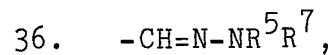
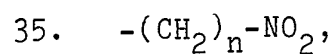
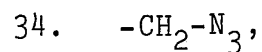
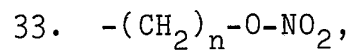
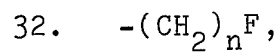
B

29. -(CH₂)_o-NR⁷-CO-NHR⁹,

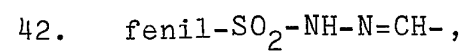
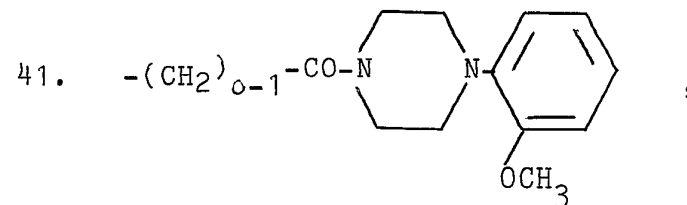
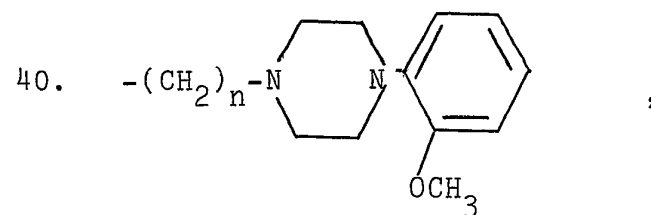


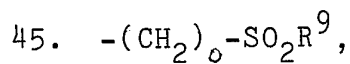
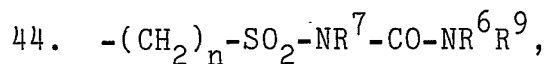
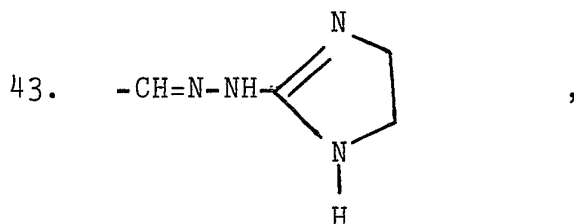
"

B



H





46. um radical definido como em c) 9. ou 10., que, no grupo fenilo, está substituído com 1 ou 2 radicais iguais ou diferentes da série halogéneo, hidroxí, metoxi, trifluorometilo, CO_2R^3 e fenilo,

47. um radical definido com em c) 11., 12 ou 20., no qual 1 até todos os átomos de H estão substituídos por flúor, ou

48. o radical definido em c) 15., o qual está substituído com 1 ou 2 radicais iguais ou diferentes da série metoxicarbonilo e (C_1-C_4) -alquilo;

d) R^3 representa

1. hidrogénio
2. (C_1-C_8) -alquilo,
3. (C_3-C_8) -cicloalquilo,
4. fenilo,
5. benzilo ou
6. o radical definido em d) 2., no qual 1 até todos os átomos de H estão substituídos por flúor;

e) R^4 representa

1. hidrogénio,
2. (C_1-C_6) -alquilo,

3. (C₃-C₈)-cicloalquilo,

4. (C₂-C₄)-alcenilo ou

5. (C₂-C₄)-alcinilo;

f) R⁵ representa

1. hidrogénio,

2. (C₁-C₆)-alquilo,

3. (C₃-C₈)-cicloalquilo,

4. fenilo ou

5. benzilo;

g) R⁶ representa

1. hidrogénio,

2. (C₁-C₆)-alquilo,

3. (C₃-C₈)-cicloalquilo,

4. (C₆-C₁₂)-arilo,

5. benzilo,

6. (C₁-C₃)-heteroarilo, que também pode estar parcialmente ou totalmente hidrogenado,

7. (C₁-C₄)-alcanoilo,

8. (C₁-C₃)-heteroarilo-(C₁-C₃)-alquilo, podendo também a parte heteroarílica estar parcial ou totalmente hidrogenada, ou

9. um radical definido como em g) 4., 6. ou 8., substituído com 1 ou 2 radicais iguais ou diferentes da série halogéneo, hidróxi, metóxi, nitro, ciano, CO₂R³, -NR¹¹R¹² e trifluor-metilo;

h) R⁷ representa

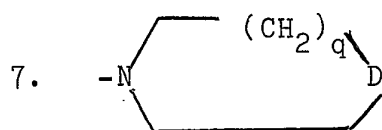
1. hidrogénio,

2. (C₁-C₆)-alquilo,

3. (C₃-C₈)-cicloalquilo,
4. (C₆-C₁₂)-aril-(C₁-C₆)-alquilo,
5. fenilo ou
6. (C₁-C₃)-heteroarilo;

i) R⁸ representa

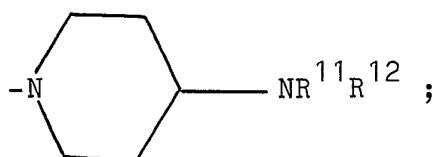
1. hidrogénio,
2. (C₁-C₆)-alquilo,
3. (C₃-C₈)-cicloalquilo,
4. fenil-(CH₂)_q-
5. OR⁵,
6. NR¹¹R¹² ou

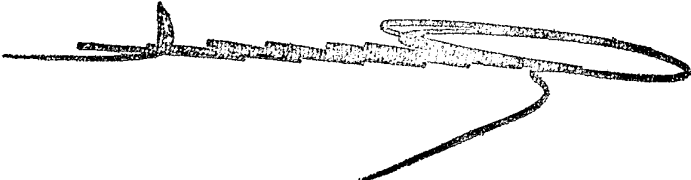


j) R⁹ representa

1. (C₁-C₆)-alquilo,
2. 1-adamantilo,
3. 1-naftilo,
4. 1-naftiletilo,
5. fenil-(CH₂)_q- ou
6. o radical definido em j) 1., no qual 1 até todos os átomos de H estão substituídos por átomos de flúor;

ou R⁶ e R⁸ representam em conjunto com o átomo de N por eles suportado, um radical





k) R^{10} representa ciano, nitro ou CO_2R^7 ;

l) R^{11} e R^{12} são iguais ou diferentes e representam

1. hidrogénio,
2. (C_1-C_4) -alquilo,
3. fenilo,
4. benzilo ou
5. -metilbenzilo,

m) D representa NR^{13} , O ou CH_2 ;

n) R^{13} representa hidrogénio, (C_1-C_4) -alquilo ou fenilo;

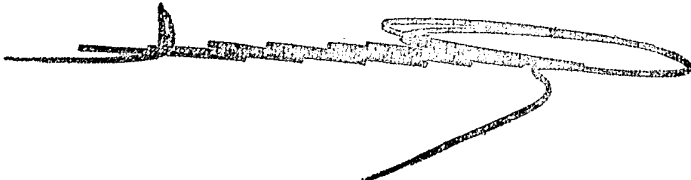
o) A representa

α) um radical (C_6-C_{14}) -arilo ou

β) (C_1-C_9) -heteroarilo,
que pode ser aromático ou estar parcialmente
hidrogenado ou totalmente hidrogenado, ou

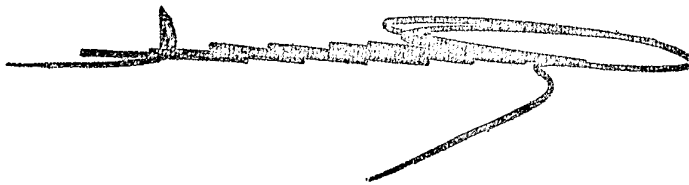
γ) o radical de um heterociclo condensado no anel
contendo 8 até 10 átomos em anel, dos quais
até 9 átomos em anel são átomos de C, tal que
A pode estar substituído, de cada vez, com até
3 radicais iguais ou diferentes da série

1. halogénio,
2. oxo,
3. nitroso,
4. nitro,
5. ciano,
6. hidroxí,
7. (C_1-C_6) -alquilo,
8. (C_1-C_4) -alcanoilo,
9. (C_1-C_4) -alcanoiloxi,

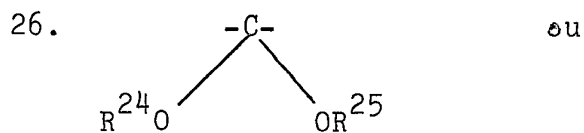
- 
10. CO_2R^3 ,
 11. metanossulfonilamino,
 12. trifluorometanossulfonilamino,
 13. $-\text{CO}-\text{NH}-\text{OR}^9$,
 14. $-\text{SO}_2-\text{NR}^6\text{R}^7$,
 15. $-\text{CH}_2-\text{OR}^7$,
 16. $(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ -arilo,
 17. (C_3-C_8) -cicloalquilo,
 18. (C_1-C_4) -alcoxi,
 19. (C_1-C_9) -heteroarilo,
 20. CO_2R^3 ,
 21. NR^6R^7 ,
 22. sulfeto,
 23. $-\text{SO}_3\text{R}^3$,
 24. $-\text{SO}_2-\text{NR}^4-\text{CO}-\text{NR}^6\text{R}^9$,
 25. $-\text{NR}^7-\text{CO}-\text{NR}^6-\text{SO}_2-\text{CH}_2-\text{R}^5$,
 26. $-\text{C}(\text{CF}_3)_2\text{OH}$,
 27. fosfonoóxi,
$$\begin{array}{c} \text{O} \\ | \\ -\text{O}-\text{P}-\text{OH}, \\ | \\ \text{OH} \end{array}$$
 28. $-\text{PO}_3\text{H}_2$,
 29. $-\text{NH}-\text{PO}(\text{OH})_2$,
 30. $-\text{S}(\text{O})_r\text{R}^6$,
 31. $-\text{CO}-\text{R}^8$ e
 32. $-\text{CO}-\text{NR}^6\text{R}^9$

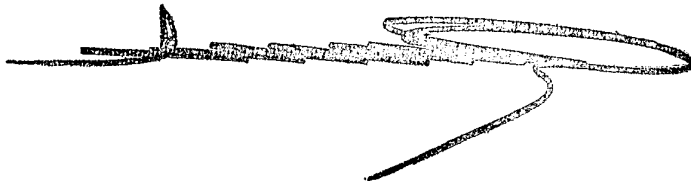
p) T representa

1. uma ligação simples,



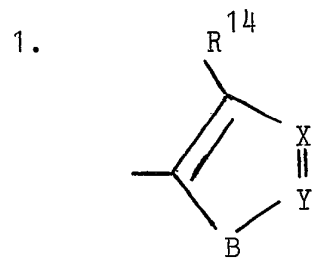
2. $-\text{CO}-$
3. $-\text{CH}_2-$
4. $-\text{O}-$
5. $-\text{S}-$
6. $-\text{NR}^{21}-$
7. $-\text{CO}-\text{NR}^{32}-$
8. $-\text{BR}^{21}-\text{CO}-$
9. $-\text{O}-\text{CH}_2-$
10. $-\text{CH}_2-\text{O}-$
11. $-\text{S}-\text{CH}_2-$
12. $-\text{CH}_2-\text{S}-$
13. $-\text{NH}-\text{CR}^{20}\text{R}^{22}-$
14. $-\text{NR}^{21}-\text{SO}_2-$
15. $\text{SO}_2\text{NR}^{21}-$
16. $-\text{CR}^{20}\text{R}^{22}-\text{NH}-$
17. $-\text{CH}=\text{CH}-$
18. $-\text{CF}=\text{CF}-,$
19. $-\text{CH}=\text{CF}-,$
20. $-\text{CH}=\text{CH}-,$
21. $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-,$
22. $-\text{CF}_2-\text{CF}_2-,$
23. $-\text{CH}(\text{OR}^3)-,$
24. $-\text{CH}-(\text{OCOR}^5)-,$
25. $-\text{C}-,$
" NR^{23}



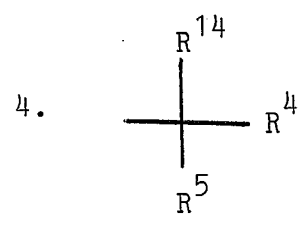
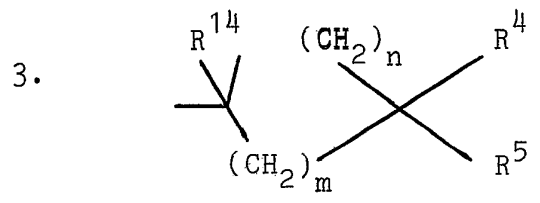
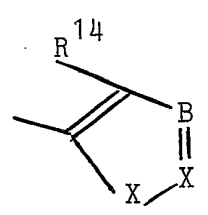


0
 "
 27. -S-
 "
 0

q) E representa um radical



com a condição de que, caso
 $X=Y=CH$, R^{14} não repre-
 senta $COOH$,

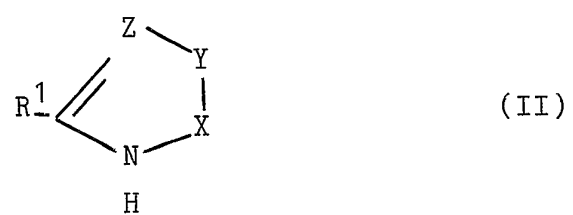


- r) B representa O, NR^7 ou S;
- s) L representa (C_1-C_3) -alcanoidiilo;
- t) R^{14} representa $-CO_2R^3$, $-CH_2CO_2R^3$, $-PO_3H_2$, $-SO_3Ho$ ou tetrazolilo;



- u) m é um número inteiro de 0 até 5,
- v) n é um número de 1 até 5,
- w) o é um número inteiro de 1 até 10,
- x) r é 0, 1 ou 2, e
- y) v é um número inteiro de 1 até 6:

bem como dos seus sais fisiologicamente aceitáveis, caracterizado por se alquilar um composto da fórmula (II)



na qual R^1 , X, Y e Z são definidos como acima, com um composto da fórmula (III)



na qual L, A, T e E são definidos como acima e U representa um grupo dissociável, por se eliminarem novamente grupos de bloqueio eventualmente temporariamente e por os processos da fórmula I obtidos serem eventualmente transformados nos seus sais fisiologicamente aceitáveis.

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter um composto da fórmula (I) na qual

- a) X representa N, Y representa CR^2 e Z representa CR^2 ;
- b) X representa CR^2 , Y representa N e Z representa CR^2 ;
- c) X representa CR^2 Y representa CR^2 e Z representa N ou
- d) X, Y e Z representam, cada um, N, e os radicais restantes são definidos como acima; ou os seus sais fisiologicamente aceitáveis.

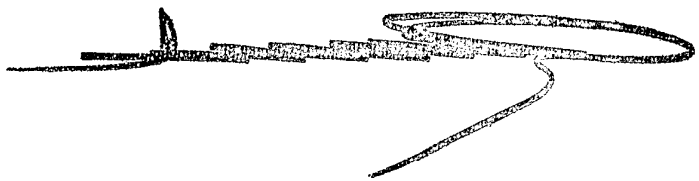
Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter um composto de fórmula (I), na qual

a) R^1 representa

1. (C_3-C_{10}) -alquilo,
2. (C_3-C_{10}) -alcenilo,
3. (C_3-C_{10}) -alcinilo,
4. (C_3-C_8) -cicloalquilo,
5. benzilo,
6. benzilo, que está substituído como é definido na reivindicação 1, ou
7. $-(CH_2)_m-B-(CH_3)_n-R^4$;

b) R^2 representa

1. hidrogênio,
2. halogêneo,
3. nitro,
4. $C_v F_{2v+1}$,
5. SF_5 ,
6. pentafluorfenilo,
7. ciano,
8. (C_1-C_4) -alcoxi, benziloxi,
9. fenilo,
10. fenil- (C_1-C_3) -alquilo,
11. (C_1-C_{10}) -alquilo,
12. (C_3-C_{10}) -alcenilo,
13. fenil- (C_2-C_6) -alcenilo,
14. 1-imidazolil- $(CH_2)_m^-$,

- 
15. 1,2,3-triazolil-(CH₂)_o-,
 16. tetrazolil-(CH₂)_m-,
 17. -(CH₂)_{o-1}-CHR⁷-OR⁵
 18. -(CH₂)_o-O-COR³,
 19. -COR⁸,
 20. -(CH₂)_o-CO-R⁸
 21. -S(O)_rR⁶,
 22. -CH=CH-(CH₂)_m-CHR³-OR⁶,
 23. -CH₂=CH-(CH₂)_m-CO-R⁸,
 24. -(CH₂)_o-NH-CO-OR⁹,
 25. -(CH₂)_o-NH-SO₂-R⁹,
 26. -(CH₂)_n^F,
 27. -(CH₂)_o-CO₃R⁹,
 28. -(CH₂)_n-SO₂-NH-CO-NR⁶R⁹ ou
 29. um radical como é definido em b) 9., 10., 11. 12. ou 15., que está substituído, em cada caso como é descrito para um tal radical na reivindicação 1, em c) 46., 47. ou 48.,

c) R⁸ representa hidrogénio, (C₁-C₅)-alquilo, OR⁵, NR¹¹R¹² ou morfolino;

d) T representa

1. uma ligação simples,
2. -CO-,
3. -CONR²¹-,
4. -CH₂-CH₂-,
5. -NR²¹-CO-
6. -O-CH₂-,
7. -CH₂-O-,
8. -S-CH₂-,

- ~~CONFIDENTIAL~~
9. $-\text{CH}_2-\text{C}-$
 10. $-\text{NH}-\text{CH}_2-$,
 11. $-\text{CH}_2-\text{NH}-$,
 12. $-\text{CH}=\text{CH}-$, ou

13. $\begin{array}{c} \text{O} \\ | \\ -\text{S}- \\ | \\ \text{O} \end{array}$

e os radicais restantes são definidos como na reivindicação 1, ou os seus sais fisiologicamente aceitáveis.

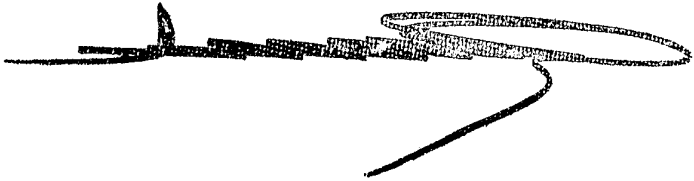
- 4a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter um composto da fórmula (I), na qual

- a) R^1 representa (C_3-C_7) -alquilo, (C_3-C_7) -alcenilo ou (C_3-C_7) -alcinilo;
- b) R^2 representa
 1. hidrogénio,
 2. cloro,
 3. bromo,
 4. $\text{C}_v\text{F}_{2v+1}$, com $v = 1, 2$ ou 3 ,
 5. pentafluorofenilo,
 6. (C_1-C_4) -alcóxi, benzilóxi,
 7. $-\text{S}(\text{O})_r\text{R}^6$,
 8. SF_5 ,
 9. $(\text{CH}_2)_{o-1}-\text{CHR}^7-\text{OR}^5$,
 10. $(\text{CH}_2)_o-\text{O}-\text{CO}-\text{R}^3$,
 11. $-\text{COR}^8$,

- ~~CONFIDENTIAL~~
12. $-(\text{CH}_2)_o-\text{CO}-\text{R}^8$,
 13. $-\text{CH}_2\text{NH}-\text{CO}-\text{R}^8$,
 14. $-(\text{CH}_2)_o-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}^9$,
 15. $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHR}^3\text{OR}^6$,
 16. tetrazolil- $(\text{CH}_2)_m-$,
 17. $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{NR}^6\text{R}^9$,
 18. $-(\text{CH}_2)_o-\text{SO}_3-\text{R}^9$ ou
 19. (C_1-C_6) -alquilo, eventualmente substituído por hidróxi, de preferência hidroximetilo;

- c) R^3 representa hidrogénio ou (C_1-C_4) -alquilo;
- d) R^6 representa hidrogénio, (C_1-C_4) -alquilo, (C_1-C_4) -alcanoilo, fenilo, que eventualmenbte pode estar substituído por um ou dois radicais iguais ou diferentes da série halogénio, hidróxi, metoxi, nitro, ciano, CO_2R^3 e trifluorometilo, ou (C_1-C_9) -heteroarilo, que também pode estar parcial ou totalmente hidrogenada;
- e) R^7 representa hidrogénio, (C_1-C_4) -alquilo (C_1-C_9) -heteroarilo, ou $(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ -aril- (C_1-C_4) -alquilo;
- f) R^8 representa hidrogénio, (C_1-C_4) -alquilo, OR^5 ou morfolino;
- g) R^9 representa CF_3 , (C_1-C_6) -alquilo ou fenilo;
- h) A representa
- α) um radical $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ -arilo ou
- β) (C_1-C_4) -heteroarilo, que pode ser aromático ou estar parcialmente hidrogenado ou totalmente hidrogenado
- ou
- γ) o radical de um heterobiciclo condensado ao anel, contendo 8 até 10 átomos no anel, dos quais até 9 átomos de anel são átomos de C;



tal que

A pode estar, em cada caso, substituído com até 3 radicais iguais ou diferentes da série halogénio, nitro, ciano, hidroxí, $-NR^6R^7$, fenilo, $-S(O)_rR^6$ e $-CO_2R^3$;

1) T representa uma ligação simples, $-O-$, $-CO-$, $-NHCO-$, $-OCH_2-$ ou

O
"
-S-
"
O

e os radicais restantes são definidos como na reivindicação 1; ou os seus sais fisiologicamente aceitáveis.

- 5ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter um composto da fórmula (I), na qual

- a) R^1 representa (C_3-C_5) -alquilo,
 - b) R^2 representa hidrogénio, cloro, metoxi, benziloxi ou $-S(O)_rR^6$,
 - c) R^{33} representa hidrogénio ou (C_1-C_4) -alquilo,
 - d) R^4 e R^5 são iguais ou diferentes e representam hidrogénio ou (C_1-C_4) -alquilo,
 - e) R^6 representa hidrogénio, (C_1-C_4) -alquilo, fenilo ou 4-tolilo,
 - f) R^{14} representa $-COOH$, $-PO_3H_2$, $-SO_3H$ ou 5-tetrazolilo,
 - g) A representa fenilo ou o radical de um heterociclo condensado ao anel contendo 8 até 10 átomos do anel, dos quais até 9 átomos do anel são átomos de C, tal que
- A pode estar substituído, em cada caso, com até 2 radi-

cais iguais ou diferentes da série halogéneo, nitro, ciano, fenilo, $-S(O)_rR^6$ e $-CO_2R^3$,

- h) B representa O, NH ou S,
- i) L representa $-CH_2-$,
- j) r é 0, 1 ou 2,
- k) q é 0,
- l) T representa uma ligação simples,
- m) m é 0, 1, 2 ou 3 e
- n) n é 1, 2 ou 3,

e X, Y e Z são definidos como na reivindicação 1, ou os seus sais fisiologicamente aceitáveis.

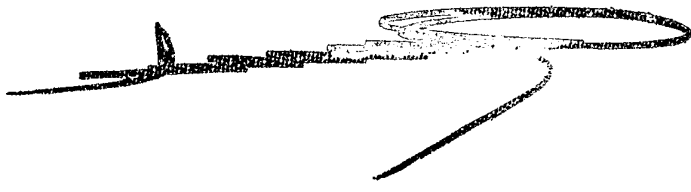
- 6ª -

Processo para a preparação de uma composição farmacéutica, caracterizado por se incorporar como ingrediente activo pelo menos um composto de fórmula I, ou um seu sal farmacologicamente aceitável, quando preparados por um processo de acordo com as reivindicações anteriores, numa quantidade que permita administrar diariamente 0,1 a 100 mg/kg, numa ou mais formas de dosagem, em combinação com uma substância veicular farmacologicamente e eventualmente outros aditivos e substâncias auxiliares.

A requerente reivindica a prioridade do pedido de patente alemão apresentado em 16 de Novembro de 1990, sob o número P 40 36 645.6.

Lisboa, 15 de Novembro de 1991
O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL





= R E S U M O =

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE AZOIS SUBSTITUÍDS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"

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



bem como dos seus sais fisiologicamente aceitáveis, que compreendem alquilar-se um composto da fórmula (II)



com um composto da fórmula (III)



eliminar novamente grupos de bloqueio eventualmente introduzidos temporariamente e sendo os compostos da fórmula I obtidos eventualmente transformados nos seus sais fisiologicamente aceitáveis.