

Descrição referente à patente de invenção de IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC, britânica, industrial e comercial, com sede em Imperial Chemical House, Millbank, London SW1P 3jF, Inglaterra (inventores: Andrew Peter Thomas, Stanley Arnold Lee, David Michael Glanville Martin e Lyn Powell, residentes na Inglaterra) para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE QUINOLINA, PIRIDINA E IMIDAZOL"

D E S C R I Ç Ã O

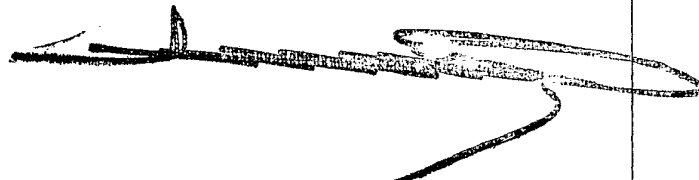
A presente invenção refere-se a um novo processo químico para a preparação de alguns derivados de quinolina, piridina e imidazol, possuindo esses derivados úteis propriedades farmacológicas para antagonizar, pelo menos parcialmente, uma ou várias das acções de substâncias conhecidas pela designação de angiotensinas, em particular a substância conhecida pela designação de angiotensina II (adiante identificada por "AII"). A presente invenção refere-se também a diversos derivados de quinolina, piridina e imidazol que constituem valiosos intermediários químicos, por exemplo, para utilização nos processos anteriormente referidos.

As angiotensinas são mediadoras essenciais do sistema renina-angiotensina-aldosterona, o qual está implicado no controlo da himeostase e do equilíbrio fluido/electrólito em muitos animais de sangue quente incluindo os seres humanos. A angiotensina conhecida por AII é produzida pela acção da enzima



conversora de angiotensina (ECA) a partir da angiotensina I, esta própria produzida pela acção da enzima da renina a partir do angiotensinogêneo proteico do plasma sanguíneo. A angiotensina AII é um poderoso espamogêneo especialmente na vasculatura e é conhecido pelo facto de aumentar a resistência vascular e a pressão sanguínea. Além disso, as angiotensinas são conhecidas pelo facto de estimularem a libertação de aldosterona originando consequentemente uma congestão vascular e também hipertensão, através dos mecanismos de retenção do sódio e de retenção de fluidos. Os inibidores da angiotensina AII são úteis para reduzir ou para evitar esses efeitos produzidos pela acção da angiotensina AII. Embora sejam conhecidos diversos inibidores da angiotensina AII, continua a existir a necessidade de encontrar inibidores alternativos e procedimentos eficazes de síntese para a produção dos inibidores da angiotensina AII, tanto os novos como os conhecidos. A presente invenção proporciona meios para obter inibidores da angiotensina AII, tanto novos como conhecidos.

No nosso pedido de patente co-pendente com a publicação nº 412 848, descreve-se uma série de derivados de quinolina (que possuem propriedades antegonistas de AII) de fórmula geral I (adiante representada) em que o radical R^1 representa o átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo(C_1-C_8), ciclo-alquilo(C_3-C_8), fenilo ou alquilo(C_1-C_4) substituído, contendo este último grupo um ou vários substituintes flúor ou suportando um substituinte ciclo-alquilo(C_3-C_8), hidroxí, alcoxi(C_1-C_4) ou fenilo; o radical R^2 representa o átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo(C_1-C_8), ciclo-alquilo(C_3-C_8), ciclo-alquil(C_3-C_8)-alquilo(C_1-C_4), carboxi, alcoxi(C_1-C_4) carbonilo, ciano, nitro, fenilo ou fenil-alquilo(C_1-C_4); os radicais R^3 e R^4 representam independentemente um átomo de hidrogénio ou de halogénio ou um grupo alquilo(C_1-C_4), alcoxi(C_1-C_4), flúor-alcoxi(C_1-C_4), hidroxí, trifluoro-metilo, ciano, nitro, amino, alcanóil(C_1-C_4) amino, alquil-amino e dialquil-amino possuindo até 6 átomos de carbono, um grupo dialquil-amino-alquilo possuindo entre 3 e 8 átomos de carbono, um grupo alcanóilo(C_1-C_4), carbamóilo, N-alquil-carbamóilo e di-(N-alquil)carbamóilo até 7 átomos de carbono, um gru



po carboxi, alcoxi(C₁-C₄)carbonilo, alquil(C₁-C₆)tio, alquil-(C₁-C₆)sulfinilo, alquil(C₁-C₆)sulfonilo e alquilo(C₁-C₄) substituído, suportando este último um substituinte amino, hidroxí ou alcoxi(C₁-C₄); ou os radicais R³ e R⁴ conjuntamente formam um grupo alquilenó(C₁-C₄)dioxí acoplado aos átomos de carbono adjacentes do radical benzeno de fórmula geral I, os radicais R^a e R⁵ são seleccionados independentemente entre átomos de hidrogénio ou de halogénio ou entre grupos alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), trifluoro-metilo, ciano ou nitro; o símbolo A representa o grupo metileno; o símbolo X representa um grupo fenileno que suporta facultativamente um substituinte seleccionado entre átomos de halogénio ou entre grupos alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), trifluoro-metilo, ciano e nitro, ou o símbolo X representa uma ligação directa entre o grupo fenilo adjacente e o radical A; o símbolo Za representa um grupo 1H-tetrazol-5-ilo, -CO.NH.(1H-tetrazol-5-ilo) ou representa um grupo de fórmula geral -CO.OR⁶ ou -CO.NH.SO₂.R⁷ em que o radical R⁶ representa o átomo de hidrogénio ou representa um resíduo não tóxico biodegradável de um álcool ou de um fenol fisiologicamente aceitável e o radical R⁷ representa um grupo alquilo(C₁-C₆), ciclo-alquilo(C₃-C₈) ou fenilo; e em que qualquer desses radicais fenilo podem ser insubstituídos ou suportar um ou dois substituintes seleccionados independentemente entre átomos de halogénio ou entre grupos alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), ciano e trifluoro-metilo; ou um correspondente sal não tóxico; mas com exclusão do composto 2-[(3-metoxi-carbonil-quinolin-4-il-oxi)metil]benzoato de metilo.

Uma significação específica para o símbolo X, com interesse particular, é por exemplo o grupo p-fenileno.

Uma significação preferencial para o radical R⁵ é por exemplo o átomo de hidrogénio e para o radical R¹ é por exemplo um grupo metilo, etilo ou propilo.

Uma significação especialmente preferencial para o símbolo Za é por exemplo o grupo 1H-tetrazol-5-ilo e em

particular nos casos em que está acoplado, em posição orto ao grupo X.

Os compostos referidos no nosso pedido de patente co-pendente que são particularmente preferenciais são 2-metil-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)metoxi]quinolina, 2-etil-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)metoxi]quinolina, 2-etil-7-hidroxi-metil-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)-metoxi]quinolina, 2-etil-6-(2-fluoro-etoxi)-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metoxi]quinolina, 2-etil-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metoxi]quinolina e 2-etil-6-isopropoxi-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metoxi]quinolina, e os seus sais não tóxicos.

Também temos conhecimento, por exemplo, conforme descrito no nosso pedido de patente europeia com a publicação nº 453210 de uma série de derivados de piridina (que possuem propriedades antagonistas da AII) de fórmula geral II (adiante representada) em que o símbolo T^1 representa o átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo (C_1-C_8), ciclo-alquilo (C_3-C_8), fenilo ou alquilo (C_1-C_4) substituído, possuindo este último um ou vários substituintes flúor ou suportando um substituinte ciclo-alquilo (C_3-C_8), alcoxi (C_1-C_4) ou fenilo; o símbolo T^2 representa o átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo (C_1-C_8), ciclo-alquilo (C_3-C_8), ciclo-alquil (C_3-C_8) alquilo (C_1-C_4), carboxi, alcoxi (C_1-C_4)-carbonilo, alquenil (C_3-C_6) oxi-carbonilo, ciano, nitro, fenilo, ou fenil-alquilo (C_1-C_4); o símbolo T^3 é seleccionado entre o átomo de halogéneo ou entre grupos alcoxi (C_1-C_4), amino, alquil-amino e dialquil-amino possuindo até 6 átomos de carbono e entre quaisquer dos grupos definidos para o símbolo T^1 ; o símbolo T^4 é seleccionado entre átomos de hidrogênio ou entre grupos alquilo (C_1-C_4) amino, fenil-carbonil-amino, hidroxi ou alcoxi (C_1-C_4), ou entre grupos carboxi, alcoxi (C_1-C_4) carbonilo, alquenil (C_3-C_6) oxi-carbonilo, ciano, nitro, carbamoilo, alcanóilo (C_1-C_4), N-alquil-carbamoilo e di-(N-alquil)carbamoilo possuindo até 7 átomos de carbono, formilo, halogéneo, amino, alquil-amino e dialquil-amino possuindo até 6 átomos de carbono, 3-alquil (C_2-C_4) ureido e alcanóil (C_1-C_4); ou o símbolo T^4 representa um

grupo de fórmula geral $-A^1.A^2.E$ em que o símbolo A^1 representa um grupo carbonil-oxi, o símbolo A^2 representa um grupo alquile no (C_1-C_6) e o símbolo E representa um grupo seleccionado entre hidroxi, alcoxi (C_1-C_4), fenil-oxi, fenil-alcoxi (C_1-C_4), piridil-alcoxi (C_1-C_4), 4-morfolino-alcoxi- (C_1-C_4), fenil-amino, amino, alquil-amino e dialquil-amino possuindo até 6 átomos de carbono, alcanoil (C_1-C_6) amino, alquil (C_1-C_4) sulfonil-amino, fenil-sulfonil-amino, sulfamoil-amino ($-NH.SO_2.NH_2$), carboxamido-metil-amino ($-NH.CH_2.CO.NH_2$), alcanoil (C_1-C_4) oxi, fenil-carbonil-oxi, amino-carbonil-oxi ($-O.CO.NH_2$), alquil (C_1-C_4) amino-carbonil-oxi, carboxi, alcoxi (C_1-C_4) carbonilo, carbamoilo, N-alquil-carbamoilo e di-(N-alquil)carbamoilo possuindo até 7 átomos de carbono, alcanoil (C_1-C_4), 4-morfolino, 1-imidazolilo e succinimido; ou o símbolo E representa um grupo de fórmula geral $-A^3.E^1$ em que o símbolo A^3 representa um grupo seleccionado entre oxi, oxi-carbonilo ou imino e o símbolo E^1 representa um anel heterocíclico saturado ou insaturado pentagonal ou hexagonal, possuindo um ou dois átomos de azoto e acoplado ao grupo representado por A^3 por um átomo de carbono do anel; ou o símbolo A^3 representa o grupo oxi-carbonilo e o símbolo E^1 representa um grupo 4-morfolino ou representa um anel heterocíclico saturado pentagonal ou hexagonal contendo um ou dois átomos de azoto, suportando facultativamente um grupo alquilo (C_1-C_4) e acoplado ao grupo representado por A^3 por um átomo de azoto do anel; e em que a parte restante de E^1 do anel são átomos de carbono; ou os radicais T^3 e T^4 conjuntamente formam um grupo alquilenos (C_3-C_6), no qual um dos grupos metileno pode ser facultativamente substituído por um grupo carbonilo, ou representar um grupo alquenileno (C_3-C_6); o símbolo T^5 representa um átomo de hidrogénio; o símbolo T^6 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo (C_1-C_4); o símbolo T^7 representa um átomo de hidrogénio ou de halogénio ou um grupo alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), trifluoro-metilo, ciano e nitro; o símbolo U representa um grupo fenileno que suporta facultativamente um substituinte seleccionado entre alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), halogénio, alcanoil (C_1-C_4), trifluoro-metilo, ciano e nitro ou o símbolo U representa uma ligação directa entre o grupo fenilo adjacente e o átomo de carbono que



suporta os grupos representados pelos símbolos T^5 e T^6 ; o símbolo Zb representa um grupo 1H-tetrazol-5-ilo, $-CO.NH.(1H-tetrazol-5-ilo)$ ou representa um grupo de fórmula geral $-CO.OT^8$ ou $-CO.NH.SO_2.T^9$ em que o símbolo T^8 representa um átomo de hidrogênio ou um resíduo biodegradável não tóxico de um álcool ou de um fenol fisiologicamente aceitáveis, e o símbolo T^9 representa um grupo alquilo(C_1-C_6), ciclo-alquilo(C_3-C_8) ou fenilo; e em que qualquer dos radicais fenilo pode ser insubstituído ou suportar um ou dois substituintes seleccionados independentemente entre alquilo(C_1-C_4), alcoxi(C_1-C_4), halogéneo, ciano e trifluoro-metilo; e correspondentes N-óxidos; ou um seu sal não tóxico.

Uma significação específica para o símbolo U e que possui interesse particular é, por exemplo, o grupo p-fenileno.

Uma significação preferencial para os grupos representados por T^1 ou T^3 é, por exemplo, o grupo metilo ou o grupo etilo.

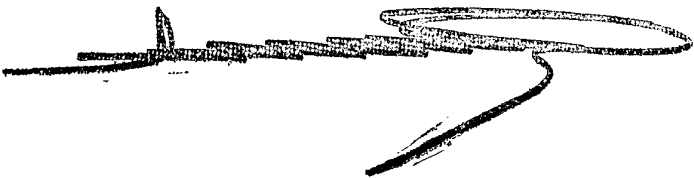
Uma significação preferencial para o símbolo T^2 é, por exemplo, hidrogênio, fenilo insubstituído ou fenilo que suporta um ou dois substituintes seleccionados independentemente entre grupos metilo, etilo, metoxi, etoxi, flúor, cloro, bromo, iodo, ciano e trifluoro-metilo.

Uma significação preferencial para o símbolo T^4 é, por exemplo, hidrogênio, alcoxi-carbonilo ou alquenil-oxi-carbonilo.

Uma significação preferencial para o símbolo T^6 é, por exemplo, o átomo de hidrogênio.

Uma significação preferencial para os radicais T^3 e T^4 quando estão reunidos para formarem um grupo alquilenó é, por exemplo, um grupo trimetileno ou tetrametileno.

Uma significação preferencial para o símbolo



Zb é, por exemplo, um grupo 1H-tetrazol-5-ilo que é especialmente preferido quando está acoplado, em posição orto, ao grupo representado pelo símbolo U.

Uma combinação particularmente preferencial de significação ocorre, por exemplo, quando os símbolos T¹ e T³ representam ambos um grupo alquilo ou quando o símbolo T¹ representa um grupo alquilo e os radicais representados pelo símbolo T³ em conjunto com os radicais representados pelo símbolo T⁴ formam um grupo alquilenos.

Os compostos referidos nos nossos pedidos de patente co-pendentes que possuem interesse especial são:

2,6-dimetil-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-ilo)bifenil-4-il)metoxi]piridina-3-carboxilato de metilo;

2-etil-5,6,7,8-tetra-hidro-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-ilo)bifenil-4-il)metoxi]-quinolina;

6,7-di-hidro-2-metil-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-ilo)bifenil-4-il)metoxi]-5H-ciclopenta[b]piridina;

2-etil-6-metil-4-[(2'-(H-tetrazol-5-ilo)bifenil-4-il)metoxi]piridina-3-carboxilato de metilo;

6-etil-2-metil-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-ilo)bifenil-4-il)metoxi]-piridina-3-carboxilato de metilo;

2,6-dietil-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-ilo)bifenil-4-il)metoxi]piridina-3-carboxilato de metilo;

6,7-di-hidro-2-etil-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-ilo)bifenil-4-il)metoxi]-5H-ciclopenta[b]piridina;

2,6-dimetil-3-fenil-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-ilo)bifenil-4-il)metoxi]piridina; e

2,6-dimetil-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-ilo)bifenil-4-il)metoxi]piridina-3-carboxilato de alilo;

e também os seus tóxicos.

Nos pedidos de patentes europeias publicados e anteriormente referidos, os compostos de fórmulas gerais I e II ali definidos englobam as misturas racêmicas e as formas opticamente activas que possuem propriedades farmacologicamente úteis



ali descritas, nos quais existem presentes um ou vários centros de quiralidade. Além disso, os termos genéricos tais como "alquilo" englobam os grupos de cadeia linear e ramificada sempre que o número de átomos de carbono o permita. Contudo, sempre que se referir um radical particular tal como "propilo" essa designação é específica da cadeia linear sendo especificamente designados os termos correspondentes à cadeia ramificada tais como "isopropilo" sempre que for essa a intenção. Aplica-se a mesma convenção aos outros radicais.

No pedido de patente europeia publicado com o nº 253310 estão descritos derivados de imidazol de fórmula geral III (adiante representada) em que o símbolo Alq. representa um grupo alquilo (C_3-C_{10}), o símbolo X^1 representa hidrogênio, flúor, cloro, bromo, iodo, nitro, trifluoro-metilo e ciano; os símbolos L^1 e L^2 representam hidrogênio, flúor, cloro, bromo, iodo, nitro, alquilo (C_1-C_4) e alcoxi (C_1-C_4). Esses compostos estão ali descritos referindo-se que possuem propriedades antagônicas da angiotensina AII.

Descobriu-se agora um procedimento alternativo simples para a produção de alguns derivados de quinolina de fórmula geral I ou para a obtenção de derivados de piridina de fórmula geral II em que os símbolos X e U representam o grupo p-fenileno facultativamente substituído e os símbolos Za e Zb representam o grupo tetrazolilo, ou ainda para a obtenção de derivados de imidazol de fórmula geral III em que as outras variáveis possuem quaisquer das significações anteriormente definidas.

Em conformidade com a presente invenção proporciona-se um processo para a preparação de um composto de fórmula geral IV (adiante representada) em que o símbolo Q representa um radical 4-quinolil-oxi de fórmula geral Va (adiante representada) em que os radicais R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e Ra possuem quaisquer das significações anteriormente definidas, um radical 4-piridil-oxi de fórmula geral Vb (adiante representada) em que os radicais T^1 , T^2 , T^3 e T^4 possuem qualquer das significações an-



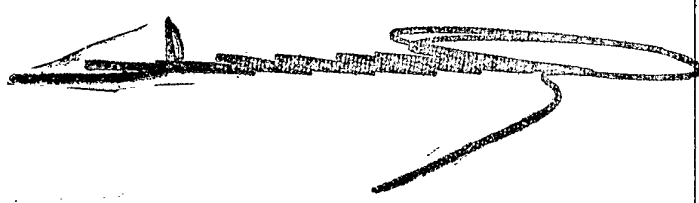
teriormente definidas e um radical 1-imidazolilo de fórmula geral Vc (adiante representada) em que o símbolo Alq. e o símbolo X^1 possuem qualquer das significações anteriormente definidas; o símbolo Y^1 representa um radical seleccionado entre átomos de hidrogénio ou de halogéneo ou entre grupos alquilo(C_1-C_4), alcoxi(C_1-C_4), alcanoilo(C_1-C_4), trifluoro-metilo, ciano e nitro; e o símbolo Y^2 é seleccionado entre átomos de hidrogénio ou de halogéneo ou entre grupos alquilo(C_1-C_4), alcoxi(C_1-C_4), trifluoro-metilo, ciano e nitro; o qual consiste em fazer reagir um composto de fórmula geral VI em que o símbolo P^1 representa um grupo fenilo deficiente em electrões ou representa um grupo piridilo ou pirimidilo, e os símbolos Q, Y^1 e Y^2 possuem as significações anteriormente definidas, com uma base seleccionada entre hidróxidos, alcanolatos(C_1-C_{12}), alcano(C_1-C_{12})-tiolatos, fenolatos, tiofenolatos e difenil-fosfetos de um metal alcalino, em que qualquer anel fenilo destes últimos três grupos pode suportar facultativamente um substituinte alquilo(C_1-C_3), alcoxi(C_1-C_4) ou halogéneo.

Uma significação particular para o símbolo P^1 quando este representar um grupo fenilo deficiente em electrões é, por exemplo, um grupo fenilo que suporta 1, 2 ou 3 grupos de remoção de electrões seleccionados independentemente entre átomos de halogéneo (tipicamente átomos de cloro ou bromo) ou entre grupos nitro, ciano, trifluoro-metilo, dialquil(C_1-C_4)-amino-sulfonilo (tal como dimetil-amino-sulfonilo ou dietil-amino-sulfonilo) e alquil(C_1-C_4)-sulfonilo (tal como metil-sulfonilo ou etil-sulfonilo).

A título de exemplo refere-se que as bases adequadas são:

no caso de um hidróxido de um metal alcalino: os hidróxidos de sódio ou de potássio;

no caso de um alcanoato de um metal alcalino: um alcanoato(C_1-C_8) de um metal alcalino, por exemplo, um alcóxido(C_1-C_4) de um metal alcalino tal como o metóxido, etóxido, propóxido ou butóxido de sódio ou de potássio;



no caso de um alceno-tiolato de um metal alcalino: um alceno(C_1-C_8)-tiolato de um metal alcalino, por exemplo, um alceno(C_1-C_4)-tiolato de um metal alcalino tal como o metano-tiolato, etano-tiolato, propano-tiolato ou butano-tiolato de sódio ou de potássio;

no caso de um fenolato ou de um tio-fenolato: o sal sódico ou potássico de fenol, tio-fenol, ou ainda um fenol ou um tio-fenol que suporte um grupo metilo, etilo, metoxi ou etoxi ou que suporte um átomo de flúor, cloro, bromo ou iodo.

Como significações particulares para os símbolos Y^1 e Y^2 ou para um substituinte facultativo num grupo fenilo de um fenolato, tio-fenolato ou difenil-fosfeto de um metal alcalino, no caso de ser um grupô alquilo, refere-se por exemplo os grupos metilo ou etilo; no caso de ser um grupo alcoxi refere-se, por exemplo, os grupos metoxi ou etoxi; e no caso de ser um átomos de halogéneo refere-se, por exemplo, os átomos de flúor, cloro e bromo.

Como significação particular para o símbolo Y^1 quando este representar um grupo alcenoilo refere-se, por exemplo, os grupos formilo, acetilo ou propionilo.

Como exemplo de significação preferencial para o símbolo P^1 refere-se, por exemplo, um grupo nitro-fenilo ou um grupo 4-piridilo, 4-ciano-fenilo, 4-dimetil-amino-sulfonilo, 4-metil-sulfonilo ou 3-ciano-4-trifluoro-metil-fenilo. Entre es ses grupos considera-se especialmente preferencial o grupo 4-nitro-fenilo.

Como significação preferencial para os símbolos Y^1 e Y^2 refere-se, por exemplo, o átomo de hidrogênio, sendo uma combinação especialmente preferencial dos radicais Y^1 e Y^2 a que se obtêm quando ambos representam o átomo de hidrogênio.

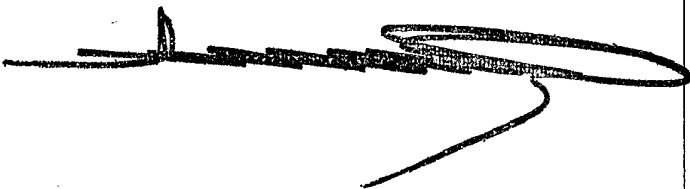
Como base particularmente preferencial refere-se um alceno-tiolato de um metal alcalino como o propano-tio-

lato de sódio ou de potássio, um alcanolato de um metal alcalino tal como o metóxido ou o etóxido de sódio ou de potássio, ou um tio-fenolato de um metal alcalino tal como o 4-fluoro-tio-fenolato de sódio ou de potássio.

Faz-se observar que no caso de a base ser um alcanolato, alcano-tiolato, fenolato, tio-fenolato ou difenil-fosfeto de um metal alcalino, pode ser gerada in situ a partir dos correspondentes álcool, alcano-tiol, fenol, tio-fenol ou difenil-fosfina com uma base adequada de um metal alcalino tal como um hidreto de um metal alcalino, por exemplo, o hidreto de lítio, potássio ou sódio. Em alternativa, no caso de se utilizar um alcanolato de um metal alcalino pode ser conveniente utilizar a base sob a forma de uma solução no álcool correspondente (por exemplo, uma solução de metóxido de sódio em metanol).

O processo da presente invenção é particularmente útil para a preparação de compostos de fórmula geral IV em que o grupo tetrazolilo se encontra na posição orto em relação ao grupo fenilo adjacente.

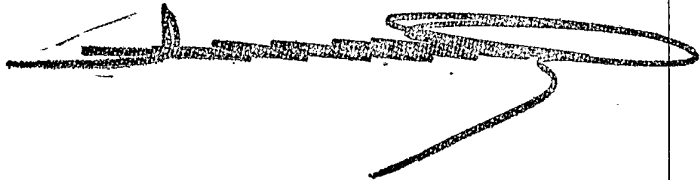
O processo da presente invenção é particularmente útil para a preparação de compostos de fórmula geral IV em que o símbolo Q representa um grupo 4-quinoli-oxi de fórmula geral Va ou um grupo 4-piridil-oxi de fórmula geral VB definidas antes, e especialmente no caso em que o grupo tetrazol está na posição orto em relação ao grupo fenilo adjacente. As significações particulares para os radicais R^1 , R^2 , R^3 e R^4 no caso de o símbolo Q representar um radical 4-quinolil-oxi de fórmula geral Va são, por exemplo, as significações particulares e preferenciais e também as suas combinações preferenciais que se encontram referidas no pedido de patente europeia co-pendente EPA 412848, por exemplo, uma significação particular para o radical R^1 representa um grupo metilo, etilo ou propilo. As significações particulares para os símbolos T^1 , T^2 , T^3 ou T^4 quando o símbolo Q representa um radical 4-piridil-oxi de fórmula geral Vb são, por exemplo, as significações particulares e preferenciais



e as suas combinações preferenciais que se encontram referidas no pedido de patente europeia co-pendente EPA 453210. Em particular, o processo é especialmente útil para a preparação dos compostos descritos nos pedidos de patente co-pendentes e para os quais se refere que são particularmente preferidos ou que possuem interesse especial. Os aspectos específicos da presente invenção que possuem interesse especial englobam, por exemplo, os que se encontram especificados nos exemplos adiante descritos.

A reacção efectua-se convenientemente num solvente ou num diluente orgânico inerte adequado, por exemplo, um solvente polar tal como a N,N-dimetil-formamida ou a N-metil-pirrolidona. Em alternativa, ou de uma forma combinada, é possível utilizar um alcanol tal como o metano ou o etanol, por exemplo, no caso de se utilizar um hidróxido ou um alcóxido de um metal alcalino tal como o hidróxido, metóxido ou etóxido de sódio ou de pótássio. A reacção efectua-se geralmente a uma temperatura compreendida, por exemplo, entre -30°C e 50°C . Faz-se observar que a escolha da temperatura depende da natureza da base utilizada. Por exemplo, no caso de se utilizar um alcanotiolato ou um alcanolato de um metal alcalino é preferível utilizar uma temperatura compreendida no intervalo entre 0°C e a temperatura ambiente.

Os compostos de fórmula geral VI definida antes podem ser obtidos, por exemplo, por alquilação de um composto de fórmula geral VIIa em que o radical R^1 é diferente do átomo de hidrogénio, por alquilação de um composto de fórmula geral VIIb em que os radicais T^1 e T^3 são diferentes do átomo de hidrogénio, ou por alquilação de um composto de fórmula geral VIIc, em que as outras variáveis possuem qualquer das significações definidas antes, com um composto de fórmula geral VIIa em que os símbolos P^1 , Y^1 e Y^2 possuem qualquer das significações anteriormente definidas e o símbolo Hal. representa um grupo removível adequado tal como cloro, bromo, iodo, metano-sulfonil-oxi ou p-tolueno-sulfonil-oxi.



A reacção de alquilação efectua-se geralmente em presença de uma base adequada, por exemplo, em presença de um alcóxido de um metal alcalino tal como o metóxido de sódio ou o etóxido de sódio em presença de um carbonato de um metal alcalino tal como o carbonato de sódio ou o carbonato de potássio, ou em presença de um hidreto de um metal alcalino tal como o hidreto de sódio ou uma base orgânica tal como a di-isopropil-etil-amina e utilizando um solvente ou um diluente, por exemplo, um alcanol(C₁-C₄) tal como o metanol ou o etanol no caso de se utilizar um alcóxido de um metal alcalino, ou num solvente polar tal como a N,N-dimetil-formamida ou a N-metil-pirrolidona a uma temperatura compreendida, por exemplo, entre 10 e 100°C. Em alternativa é possível utilizar um hidróxido de amónio quaternário numa mistura de um solvente aquoso ou não aquoso tal como a água e o dicloro-metano.

Os compostos de fórmula geral VI em que o símbolo Q representa um radical 4-quinolil-oxi de fórmula geral Va ou um radical 4-piridil-oxi de fórmula geral Vb também podem ser obtidos, por exemplo, fazendo reagir um álcool de fórmula geral VIIb com um composto de fórmula geral Xa ou Xb em que o símbolo P² representa um grupo removível adequado (tal como clo-ro, bromo, iodo, metano-sulfonil-oxi, p-tolueno-sulfonil-oxi ou trifluoro-metano-sulfonil-oxi). A reacção efectua-se geralmente em presença de uma base adequada, por exemplo, um alcóxido de um metal alcalino tal como o metóxido ou o etóxido de sódio, ou em presença de um hidreto de um metal alcalino tal como o hidreto de sódio e num solvente ou num diluente adequado, por exemplo, um alcanol(C₁-C₄) tal como o metanol ou o etanol no caso de se utilizar um alcóxido de um metal alcalino, ou num solvente polar tal como a N,N-dimetil-formamida. Em alternativa é possível utilizar um álcool de fórmula geral VIIb sob a forma de um seu sal de um metal alcalino previamente formado. A reacção efectua-se normalmente a uma temperatura compreendida entre 40 e 120°C.

Os compostos de fórmulas gerais Xa e Xb podem ser obtidos, por exemplo, por halogenação dos correspondentes



compostos de fórmulas gerais VIIIIa ou VIIIIb respectivamente, por exemplo, por reacção com oxicloreto de fósforo na ausência de um solvente ou em presença de um solvente ou de um diluente inerte tal como o tolueno ou o dioxano e a uma temperatura compreendida aproximadamente entre 60 e 110°C. Os compostos de fórmulas gerais Xa ou Xb em que o símbolo P² representa um grupo metano-sulfonil-oxi, p-tolueno-sulfonil-oxi ou trifluoro-metano-sulfonil-oxi e os radicais R¹, T¹ e T³ são diferentes de hidrogénio, podem ser obtidos, por exemplo, por acilação dos correspondentes compostos de fórmulas gerais VIIIIa e VIIIIb com o correspondente cloreto de sulfonilo sob condições normalizadas. Os compostos de fórmulas gerais Xa ou Xb em que o símbolo P² representa o grupo metano-sulfonilo podem ser obtidos por alquilação das correspondentes mercapto-quinolinas ou mercapto-piridinas seguindo-se uma oxidação sob condições normalizadas.

Alguns compostos de fórmulas gerais VIIIIa, VIIIIb e VIIIIc são já conhecidos e outros podem ser obtidos por analogia utilizando procedimentos normalizados da química orgânica bem conhecidos na especialidade, por exemplo, conforme descrito em obras consagradas da química dos compostos heterocíclicos, por exemplo, na publicação editada por Elderfield, ou em Org. Syn. 1951., Coll. Vol. III, páginas 374 e 593; Monatshefte fur Chemie., 1969, 100, 132; J. Chem. Soc. (B), 1968, 866; Liebigs. Ann. Chem., 1982, 1656; Heterocycles, 1982, 13 239; ou em European Patent Applications, Publication Nos. 412848, 453210 e 253310. Os compostos de fórmula geral VIIa e VIIb podem ser obtidos a partir de compostos IXa, por exemplo, conforme ilustrado no esquema 1 para os compostos nos quais o grupo tetrazol está em posição orto em relação ao anel fenil adjacente. Deste modo, por exemplo, é possível converter o composto 5-(4'-bromo-metil-bifenil-2-il)-1-(4-nitro-fenil)-1H-tetrazol no composto 5-(4'-hidroxi-metil-bifenil-2-il)-1-(4-nitro-fenil)-1H-tetrazol (utilizando por exemplo o procedimento do esquema 1, passo (e)) o qual por sua vez pode ser convertido, por exemplo, no composto 5-(4'-mesil-oxi-metil-bifenil-2-il)-1-(4-nitro-fenil)-1H-tetrazol ou 5-(4'-tosil-oxi-bifenil-2-il)-1-(4-nitro-fenil)-1H-tetrazol por reacção respectivamente com cloreto de metano-sulfo-



nilo ou com cloreto de p-tolueno-sulfonilo sob condições normalizadas.

Em alternativa, é possível obter compostos de fórmula geral VI fazendo reagir um ácido borônico de fórmula geral XIa, XIb ou XIc em que as diversas variáveis possuem quaisquer das significações anteriormente definidas, com um composto de fórmula geral IX em que o símbolo P^1 possui qualquer das significações anteriormente definidas e o símbolo W representa o átomo de bromo ou de iodo ou o grupo trifluoro-metano-sulfonilo, em presença de um catalisador de paládio(0) (tal como tetraquis(trifenil-fosfina)paládio) ou em presença de um catalisador de paládio(II) (tal como o cloreto de paládio(II)), e facultativamente em presença de azo(bis-isobutironitrilo). A reacção efectua-se preferencialmente em presença de uma base tal como o carbonato de sódio ou de potássio, num solvente ou num diluente inerte, por exemplo, um hidrocarboneto tal como o tolueno ou o xileno, um éter tal como o dioxano ou o tetra-hidrofurano, um alanol(C_1-C_4) tal como o metanol ou o etanol, água, ou suas misturas, por exemplo, uma mistura constituída por água, metanol e tolueno, e a uma temperatura compreendida, por exemplo, entre 50°C e 150°C e convenientemente à temperatura de refluxo do solvente ou da mistura de solventes utilizada, ou próximo dessa temperatura.

Os compostos de fórmula geral XIa, XIb ou XIc podem ser obtidos, por exemplo, aquecendo ao refluxo um ácido 4-metil-fenil-borônico num solvente tal como o metil-clorofórmio com remoção azeotrópica da água, seguindo-se uma reacção de bromação do produto que pode ser efectuada in situ, por exemplo, com bromo e azo(bis-isobutironitrilo). O anidrido de ácido 4-bromo-metil-fenil-borônico resultante pode ser utilizado depois para alquilar um composto de fórmula geral VIIIa, VIIIb ou VIIC recorrendo a condições de alquilação idênticas às anteriormente descritas, seguindo-se posteriormente uma hidrólise ácida, para proporcionar um composto de fórmula geral XIa, XIb ou XIc. Em alternativa é possível isolar o produto proveniente do passo de



alquilação anterior antes da hidrólise e fazê-lo reagir directamente com um composto de fórmula geral IX sob condições idênticas às anteriormente descritas para proporcionar directamente um composto de fórmula geral VI. Ainda em conformidade com outro procedimento alternativo, é possível aquecer ao refluxo o ácido 4-metil-fenil-borónico e um alceno-diol adequado, por exemplo, o 2,2-dimetil-propân-1,3-diol num solvente tal como o ciclo-hexano, com remoção azeotrópica da água, seguindo-se uma reacção de bromação que introduz um radical livre no produto, a qual pode ser efectuada in situ. Depois é possível fazer reagir o composto de bromo-metilo resultante recorrendo a procedimentos análogos aos anteriormente descritos para a preparação do anidrido de ácido 4-bromo-metil-fenil-borónico, de modo a proporcionar um composto de fórmula geral XIa, XIb ou XIc ou de modo a proporcionar directamente um composto de fórmula geral VI. É possível obter compostos de fórmula geral IX, por exemplo, conforme se ilustra no esquema 1.

Posteriormente, sempre que se pretender um sal não tóxico de um composto de fórmula geral IV, é possível obtê-lo, por exemplo, por reacção com uma base adequada que proporcione um catião fisiologicamente aceitável, ou com um ácido adequado que proporcione um anião fisiologicamente aceitável, ou recorrendo a qualquer outro procedimento convencional para a formação de um sal.

Além disso, no caso de se pretender uma forma opticamente activa de um composto de fórmula geral IV, é possível executar os processos referidos antes utilizando um material de partida opticamente activo. Em alternativa é possível fazer a resolução da fórmula racémica de um composto de fórmula geral IV, por exemplo, por reacção com uma forma opticamente activa de uma base orgânica adequada, por exemplo, utilizando efedrina, hidróxido de N,N,N-trimetil(1-fenil-etil)amónio ou 1-fenil-etil-amina, seguindo-se a separação convencional da mistura diastereoisomérica de sais assim obtida, por exemplo, por cristalização fraccional a partir de um solvente adequado, por exem



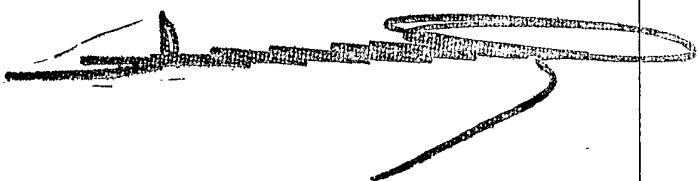
plo, utilizando um alcanol (C_1-C_4), após o que é possível libertar a forma opticamente activa do referido composto de fórmula geral IV por tratamento com um ácido recorrendo a um procedimento convencional, por exemplo, utilizando uma solução aquosa de um ácido mineral tal como o ácido clorídrico diluído.

Faz-se observar que uma variante alternativa do processo da presente invenção consiste em utilizar como material de partida um composto de fórmula geral VI na qual o grupo P^1 está acoplado ao átomo de azoto do anel do tetrazol numa posição diferente da posição 1. Os materiais de partida necessários para executar esta variante podem ser preparados por métodos bem conhecidos na especialidade para a preparação de compostos estruturalmente análogos.

Alguns dos intermediários agora referidos são novos, por exemplo, os compostos de fórmulas gerais VI, VIIa, IX e IXa os quais constituem um aspecto adicional da presente invenção, em particular os compostos de fórmulas gerais VI, VIIa, IX e IXa em que o grupo tetrazolilo substituído que suporta o radical P^1 em posição orto relativamente ao grupo fenilo adjacente.

O antagonismo de uma ou de várias das acções fisiológicas da AII e em particular o antagonismo da interacção da AII com os receptores que medeiam os seus efeitos sobre um tecido alvo, pode ser avaliado utilizando um ou vários dos seguintes procedimentos habituais em laboratório:

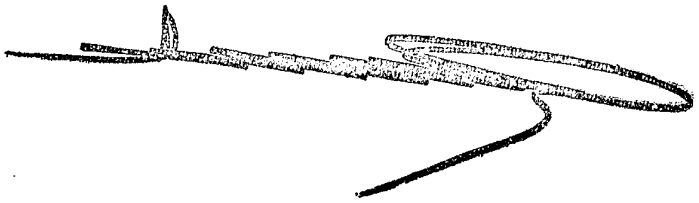
Teste A: Este procedimento in vitro implica a incubação do composto de ensaio inicialmente numa concentração de 10 micromolar (ou inferior) numa mistura tamponada contendo concentrações estabilizadas de AII marcada radioactivamente e uma fracção da membrana da superfície celular preparada a partir de um tecido adequado que constitua o alvo para a angiotensina. Neste teste, a fonte das membranas da superfície celular é constituída pelas glândulas supra renais de cobaias as quais reagem bas-



tante bem à angiotensina AII. A interacção da AII, marcada radioactivamente, com os seus receptores (avaliada pela ligação do marcador radioactivo à fracção de membrana em pequenas partículas seguindo-se a remoção do marcador radioactivo não ligado, através de um procedimento de filtração rápida tal como é normal em estudos da especialidade) é antagonizada pelos compostos que se ligam também aos sítios do receptor da membrana e o grau de antagonismo (observado no reste sob a forma de deslocamento da radioactividade ligada à membrana) é facilmente determinado por comparação da radioactividade ligada ao receptor em presença do composto de ensaio para a concentração especificada no ensaio com um valor de controlo determinado na ausência do composto de ensaio. Utilizando este procedimento, os compostos que demonstraram proporcionar pelo menos 50% de deslocamento da ligação da angiotensina AII marcada radioactivamente para uma concentração de 10^{-4} M foram novamente testados para concentrações inferiores com o objectivo de se determinar a sua potência. Para a determinação dos valores CI_{50} (concentração que proporciona 50% de deslocamento da ligação da angiotensina AII marcada radioactivamente), as concentrações do composto de ensaio são seleccionadas normalmente de modo a permitirem ensaios distribuídos pelo menos por 4 ordens de grandeza centradas em torno do valor CI_{50} aproximado previsível, o qual é posteriormente determinado a partir de uma curva de deslocamento percentual em função da concentração do composto testado.

De um modo geral os compostos de fórmula geral IV em que o símbolo Q representa um radical 4-quinolil-oxi de fórmula geral Va ou um radical de fórmula 4-piridil-oxi de fórmula geral Vb anteriormente definidas, exibem uma inibição significativa no Teste A para valores de concentração 50 micromolar ou bastante inferior.

Teste B: Este teste in vitro implica a medição dos efeitos antagonísticos do composto de ensaio contra as contracções induzidas pela angiotensina AII observadas na aorta de coelho isolada, a qual é mantida numa solução salina fisiológica à



temperatura de 37°C. Com o objectivo de se garantir que o efeito do composto é específico para o antagonismo da angiotensina AII, também é possível determinar na mesma preparação o efeito do composto de ensaio sobre as contracções induzidas pela nora-drenalina.

De um modo geral os compostos de fórmula geral IV em que o símbolo Q representa um radical 4-quinolil-oxi de fórmula geral Va ou um radical de fórmula 4-piridil-oxi de fórmula geral Vb anteriormente definidas, exibem uma inibição significativa no Teste B para valores de concentração 50 micromolar ou bastante inferior.

Teste C: Este teste in vivo implica a utilização de ratas conscientes ou anestesiadas terminalmente nas quais se implantou um cateter arterial sob anestesia para a medição de alterações da pressão sanguínea. Os efeitos do composto de ensaio antagonísticos da angiotensina AII, após administração oral ou parenteral, foram avaliados em relação às respostas pressoras induzidas pela angiotensina AII. Para se garantir que o efeito é específico também é possível determinar na mesma preparação o efeito do composto de ensaio sobre as respostas pressoras induzidas pela vasopressina.

Os compostos de fórmula geral IV em que o símbolo Q representa um radical 4-quinolil-oxi de fórmula geral Va ou um radical de fórmula 4-piridil-oxi de fórmula geral Vb anteriormente definidas exibem geralmente propriedades específicas antagonistas da AII no Teste C para uma dose correspondente a 50 mg/kg de massa corporal ou bastante inferior, sem que ocorra qualquer efeito evidente toxicológico ou qualquer outro efeito farmacológico indesejável.

Teste D: Este teste in vivo implica estimulação de biossíntese da AII endógena numa variedade de espécies incluindo as ratas, saguis e cães através da introdução de uma dieta de baixo teor de sódio e por administração de doses diárias adequadas de um salutarico conhecido pela designação de frusemida. De



pois administra-se o composto de ensaio por via oral ou por via parentérica ao animal no qual se implantou um cateter arterial sob anestesia para a medição de alterações na pressão sanguínea.

De um modo geral os compostos de fórmula geral IV em que o símbolo Q representa um radical 4-quinolil-oxi de fórmula geral Va ou um radical de fórmula 4-piridil-oxi de fórmula geral Vb anteriormente definidas, exibem propriedades antagonistas da AII no Teste D conforme demonstrado por uma redução significativa da pressão sanguínea para uma dose correspondente a 50 mg/kg de massa corporal, ou bastante inferior, sem que se observe qualquer efeito toxicológico ou qualquer outro efeito farmacológico indesejado.

A título ilustrativo relativamente às propriedades inibidoras da angiotensina II exibidas pelos compostos de fórmula geral I e II, refere-se que o composto cloridrato de 2-metil-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metoxi]quinolina proporciona os resultados seguintes nos testes A, B e C anteriormente descritos.

No Teste A: um valor médio CI_{50} correspondente a $1,7 \times 10^{-8} M$;

No Teste B: um valor médio pA_2 correspondente a 8,95;

No Teste C; um valor DE_{50} correspondente a 0,5 mg/kg (administração i.v.)

De modo idêntico, o composto cloridrato de 2-metil-5,6,7,8-tetra-hidro-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)metoxi]quinolina proporcionou os resultados seguintes nos Testes A e C anteriormente descritos:

No Teste A: um valor CI_{50} correspondente a $3 \times 10^{-8} M$;

No Teste C: um valor DE_{50} correspondente a 0,28

mg/kg (administração i.v.).

A presente invenção será seguidamente ilustrada pelos exemplos não limitativos adiante descritos nos quais, salvo quando especificado de outro modo:

(i) as concentrações e as evaporações foram efectuadas num dispositivo de evaporação rotativo in vácuo;

(ii) as operações foram efectuadas à temperatura ambiente, isto é, no intervalo compreendido entre 18 e 26°C;

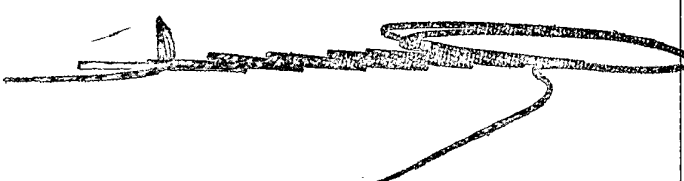
(iii) os rendimentos e produções, sempre que apresentados, têm apenas como objectivo proporcionar uma melhor compreensão ao leitor e não constituem necessariamente os valores máximos que é possível atingir com uma execução cuidada do processo;

(iv) os expectros de RMN⁻¹H são determinados normalmente à frequência de 270 MHz em CDCl₃ utilizando tetrametil-silano (TMS) como padrão interno, e são expressos pelos valores dos desvios químicos (valores delta) em partes por milhão relativamente ao TMS, utilizando-se as abreviaturas convencionais para a designação dos picos principais: s, simpleto; m, multipeto; t, tripleto; br, largo; d, dupeto; e

(v) o termo "1H-tetrazol-5-ilo" representa o grupo "1H-1,2,3,4-tetrazol-5-ilo".

EXEMPLO 1

Procedeu-se à lavagem de hidreto de sódio (dispersão a 50% em óleo mineral; 0091 g; 1,9 mmol) com hexano e depois secou-se sob uma corrente de azoto e cobriu-se com N-metilpirrolidona (NMP) (5 ml). Arrefeceu-se a mistura para uma temperatura inferior a 10°C e adicionou-se-lhe lentamente propanol-2-ol (0,145 g; 1,9 mmol) sob agitação. Decorridos 15 minutos adicionou-se lentamente uma solução de 2-etil-4-[(2'-(1-(4-nitro-fenil)-1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metoxi]quinolina (A)



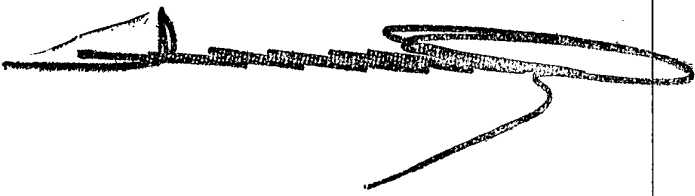
(0,5 g; 0,95 mmol) em NMP (10 ml) mantendo-se a temperatura da mistura de reacção inferior a 10°C. Depois agitou-se a mistura durante 2 horas. Adicionou-se ácido clorídrico concentrado até se obter um valor de pH₂ para a mistura de reacção. A seguir adicionou-se água (25 ml) e recolheu-se por filtração o sólido branco em suspensão. O produto impuro recristalizou a partir de etanol para proporcionar cloridrato de 2-etil-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metoxi]quinolina no estado sólido com um rendimento de 64%; p.f. 178-181°C; RMN (d₆-DMSO): 1,53(3H, t), 3,30(2H, q), 5,65(2H, s), 7,25(2H, d), 7,50-7,75(6H, m), 7,80-(1H, t), 7,90(1H, s), 8,00(1H, t), 8,35(1H, d), 8,50(1H, d).

O material de partida A foi obtido através dos procedimentos A, B ou C:

PROCEDIMENTO A

(i) Adicionou-se cloreto de tionilo (120,5 g) a uma mistura agitada de ácido 2-bromo-benzóico (194 g) em tolueno (500 ml) e de N,N-dimetil-formamida (DMF) (5 ml) e depois aqueceu-se essa mistura à temperatura de 80°C durante 4 horas. Deixou-se a solução arrefecer para a temperatura de 20°C e adicionou-se lentamente a uma solução de 4-nitro-anilina (133,1 g) em tolueno (500 ml) e de NMPO (120 ml), mantendo-se a temperatura da mistura de reacção compreendida entre 20 e 25°C. Depois agitou-se a mistura de reacção durante 24 horas até se observar a precipitação de um sólido. Adicionou-se água (360 ml) com agitação vigorosa e depois recolheu-se por filtração o sólido em suspensão e a seguir lavou-se sucessivamente com água, com tolueno e com acetonitrilo para proporcionar o composto 2-bromo-N-(4-nitro-fenil)benzamida (B) no estado sólido com um rendimento de 87%; p.f. 200-202°C; RMN(d₆-DMSO): 7,4-7,8(m, 7H), 8,0(d, 2H), 8,3(d, 2H), 11,5(s br, 1H); tendo esse sólido sido utilizado sem purificação.

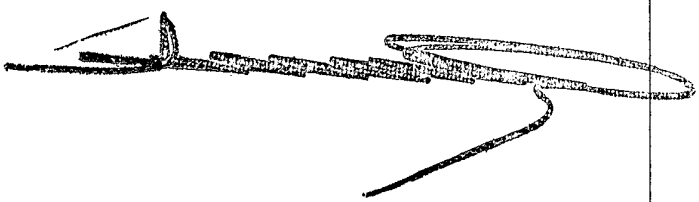
(ii) Adicionou-se trietil-amina (1,04 g; 10,38 mmol) a uma mistura de amida B (3 g; 9,35 mmol) em acetonitrilo (12



ml) e de DMF (0,189 g; 2,58 mmol) e depois agitou-se essa mistura durante 90 minutos. A seguir adicionou-se lentamente cloreto de tionilo (1,44 g; 12,14 mmol) mantendo-se a temperatura de reação inferior a 25°C. Agitou-se a mistura durante 5 horas à temperatura ambiente e depois arrefeceu-se para a temperatura de 10°C. A seguir adicionou-se-lhe trietil-amina (2,83 g; 28 mmol) seguindo-se a adição de azida de sódio (1,33 g; 20,4 mmol) e brometo de tetrabutilo-amônio (0,42 g; 1,3 mmol). Agitou-se a mistura durante 2 horas à temperatura de 10°C e depois deixou-se aquecer até à temperatura ambiente e agitou-se durante 24 horas. Verteu-se a mistura em excesso de água e recolheu-se por filtração o sólido precipitado. Purificou-se esse sólido por trituração com uma mistura quente de acetato de etilo (26 ml), de hexano (2,6 ml) e de trietil-amina (0,1 ml) para proporcionar o composto 5-(2-bromo-fenil)-1-(4-nitro-fenil)-1H-tetrazol (C) (2,36 g; rendimento de 73%) no estado sólido e de cor branco sujo, p. f. 169-170°C; RMN (d_6 -acetona; 270 MHz): 7,61-7,86(m, 6H), 8,41(d, 2H); microanálise, encontrado: C, 44,8; H, 2,1; N, 20,0; Br, 23,6%; $C_{13}H_8BrN_5O_2$ calculado: C, 45,1; H, 2,3; N, 20,2; Br, 23,1%.

(iii) Preparou-se uma mistura de ácido 4-metil-fenil-borônico (9,7 g; 71 mmol), de carbonato de sódio (16,7 g; 158 mmol) e de água (100 ml), de metanol (50 ml) e de tolueno (50 ml) e aqueceu-se à temperatura de 60°C para proporcionar uma solução límpida. Depois adicionou-se o composto C (20,0 g; 55 mmol) e aqueceu-se a mistura ao refluxo durante 3 horas. Adicionou-se tolueno (30 ml) e filtrou-se a mistura tépida através de terras de diatomáceas. Separou-se a fase orgânica e extraiu-se a fase aquosa com tolueno. Submeteu-se a evaporação as fases orgânicas combiandas para proporcionar um sólido que recristalizou a partir de tolueno/éter do petróleo (100-120°C) (1:1 v/v) para proporcionar o composto 5-(4'-metil-bifenil-2-il)-1-(4-nitro-fenil)-1H-tetrazol (D) (18,7 g; 90% de rendimento), p.f. 164-166°C; RMN ($CDCl_3$): 2,3(3H, s), 6,45(2H, d), 6,85(4H, m), 7,38(1H, d), 7,65(2H, m), 7,85(1H, d), 8,0(2H, d).

(iv) Preparou-se uma mistura do composto D (8,0 g;

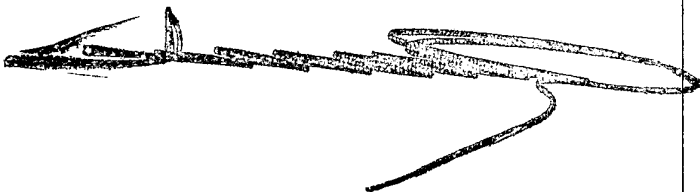


21 mmol), de N-bromo-succinimida (4,53 g; 25 mmol) e de azo(bis-isobutironitrilo) (73 mg) em metil-clorofórmio (50 ml) e aqueceu-se ao refluxo durante 4 horas. Arrefeceu-se a mistura para a temperatura ambiente, lavou-se com água (3 x 50 ml) e recolheu-se por filtração o sólido em suspensão para proporcionar o composto 5-(4'-bromo-metil-bifenil-2-il)-1-(4-nitro-fenil)-1H-tetrazol (E) (7,3 g), p.f. 192-195°C; RMN (CDCl₃): 4,4(2H, s), 6,52(2H, d), 6,85(2H, d), 7,07(2H, d), 7,4(1H, d), 7,7(2H, m), 7,9(1H, d).

(v) Durante 20 minutos e sob agitação aqueceu-se à temperatura de 60°C uma mistura de 2-etil-4-quinolona (1,9 g; 11 mmol), (preparada recorrendo a um processo idêntico ao descrito em Org. Syn., Coll., Vol. III, p. 374 e p. 593 a partir de anilina e de propionil-acetato de etilo) e de carbonato de potássio (2,28 g; 16 mmol) em NMP (75 ml). Adicionou-se o composto E (5,2 g; 10 mmol) e aqueceu-se a mistura de reacção à temperatura de 80°C durante 90 minutos. Deixou-se a mistura arrefecer até à temperatura ambiente e adicionou-se-lhe água (150 ml). Recolheu-se por filtração o precipitado resultante, secou-se à temperatura de 60°C e depois deixou-se recristalizar a partir de tolueno para proporcionar o composto 2-etil-4-[(2'-(1-(4-nitro-fenil)-1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metoxi]-quinolina (A) (1,5 g) no estado sólido, p.f. 204-206°C; RMN (CDCl₃): 1,42(3H, t), 3,0(2H, q), 5,23(2H, s), 6,67(2H, d), 6,75(1H, s), 6,85(2H, d), 7,25(2H, d), 7,43(1H, d), 7,55(1H, t), 7,70(3H, m), 7,90(3H, d), 8,05(1H, d), 8,20(1H, d).

PROCEDIMENTO B

(i) Preparou-se uma mistura de ácido 4-metil-fenil-borônico (27,2 g; 0,2 mole) em metil-clorofórmio (250 ml) e aqueceu-se ao refluxo com remoção azeotrópica da água até se ter recolhido aproximadamente 2,5 ml de água e se ter formado uma massa cristalina. Preparou-se depois uma solução de azo(bis-isobutironitrilo) (1,0 g) e de bromo (32 g) em metil-clorofórmio (25 ml) e adicionou-se a essa massa ao refluxo durante um período compreendido entre 2 3 horas. Depois manteve-se a mistura ao



refluxo até ter sido eliminada a cor do bromo. Deixou-se arrefecer a mistura de reacção e agitou-se a uma temperatura compreendida entre 10 e 15°C durante 30 minutos. Recolheu-se por filtração o sólido em suspensão, lavou-se com metil-clorofórmio (2 x 50 ml) e secou-se à temperatura ambiente para proporcionar o anidrido do ácido 4-bromo-metil-fenil-borônico (29 g) (Composto F) no estado sólido cristalino e de cor branca, o qual foi utilizado sem qualquer outra purificação ou caracterização.

(Ii) Preparou-se uma mistura de 2-etil-4-quinolona (1,0 g) anidrido do ácido 4-bromo-metil-fenil-borônico (composto F) (2,7 g), de carbono de potássio (2,0 g) e de NMP (5 ml) e aqueceu-se à temperatura de 70°C durante 3 horas sob agitação. Deixou-se a mistura arrefecer e depois adicionou-se lentamente a uma quantidade de água (50 ml) sob agitação vigorosa. Deixou-se a mistura em repouso durante 20 minutos e depois recolheu-se por filtração o sólido precipitado. Com esse sólido preparou-se uma suspensão em acetato de etilo (25 ml), adicionou-se ácido clorídrico concentrado (2 ml) e depois agitou-se a mistura durante 30 minutos. Adicionou-se água (10 ml) e deixou-se a mistura em repouso durante mais 20 minutos. Recolheu-se por filtração o sólido em suspensão e lavou-se com acetato de etilo (10 ml) para proporcionar o cloridrato do ácido 4-[(2-etil-quinolin-4-il-oxi)metil]fenil-borônico (Composto G) (1,2 g), p.f. 159-163°C; RMN (d_6 -metanol): 1,5(t, 3H), 3,21(q, 2H), 5,78(s, 2H), 7,55(s, 1H), 7,6-8,15(m, 7H), 8,40(d, 2H).

(iii) Preparou-se uma mistura de carbonato de potássio (5,8 g), de 5-(2-bromo-fenilil)-1-(4-nitro-fenil)-1H-tetrazol (5,81 g) (obtido conforme descrito no procedimento A, passo (ii)), de água (43 ml), de tolueno (43 ml) e de metanol (43 ml) e aqueceu-se à temperatura de 60°C para proporcionar uma solução límpida. Adicionou-se cloridrato do ácido 4-[(2-etil-quinolin-4-il-oxi)metil]fenil-borônico (4,3 g) e tetraquis(trifenil-fosfina)paládio (0,032 g) e aqueceu-se a mistura de reacção ao refluxo durante 4 horas. Deixou-se arrefecer a mistura e adicionou-se mais tolueno (50 ml). Separou-se a fase orgânica e extra



iu-se a fase aquosa com tolueno (2 x 50 ml). Submeteu-se a evaporação as fases orgânicas combinadas e deixou-se recrystalizar o sólido resultante a partir de tolueno para proporcionar o composto 2-etil-4-[(2'-(1-(4-nitro-fenil)-1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metoxil]quinolina (A) no estado sólido; os dados reativos ao p.f. e de RMN são idênticos aos do composto A do Procedimento A, parte (v).

Segundo uma variante alternativa, os passos (i) e (ii) do procedimento B foram substituídos pelo procedimento seguinte:

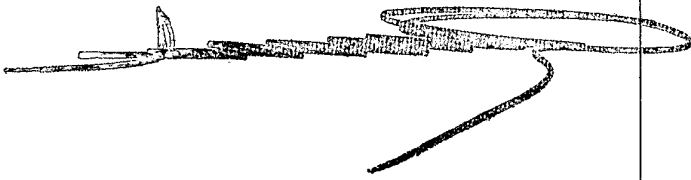
Preparou-se uma solução de 2-etil-4-quinolona (6,9 g; 0,04 mole) em (NMP) (50 ml) e durante 30 minutos adicionou-se a uma suspensão agitada de hidreto de sódio (1,6 g de uma dispersão a 60% em óleo mineral; 0,04 mole) em NMP (50 ml) e depois agitou-se a mistura durante 30 minutos. Adicionou-se uma solução de 2-(4-bromo-metil-fenil)-5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinano em ciclo-hexano [anteriormente preparado aquecendo uma mistura de ácido 4-metil-fenil-borônico (6,9 g) e de 2,2-dimetil-propan-1,3-diol (5,2 g) em ciclo-hexano (150 ml) ao refluxo com remoção azeotrópica da água, seguindo-se a adição de N-bromo-succinimida (8,9 g) e azo(bis-isobutironitrilo) (0,2 g) e aquecendo a mistura ao refluxo durante 3 horas e removendo por filtração a succinimida em suspensão] e a seguir aqueceu-se a mistura a uma temperatura entre 60 e 70°C durante 18 horas. Deixou-se a mistura arrefecer e adicionou-se-lhe ácido acético até se obter um valor de pH4 seguindo-se a adição de água (200 ml) e de acetato de etilo (200 ml). Agitou-se a mistura durante 20 minutos e depois separou-se a fase orgânica, lavou-se com água e secou-se (MgSO₄). Removeu-se por evaporação a substância volátil para proporcionar um sólido cristalino. Dissolveu-se esse sólido em acetato de etilo e adicionou-se ácido clorídrico concentrado (3 ml) e água (3 ml) e depois agitou-se a mistura durante 18 horas. Recolheu-se por filtração o precipitado resultante, lavou-se com acetato de etilo e secou-se para proporcionar cloridrato do ácido 4-[(2-etil-quinolin-4-il-oxi)metil]fenil-borônico (7 g) no estado sólido; os resultados de RMN são

idênticos aos do composto G obtido no procedimento B, passo (ii).

PROCEDIMENTO C

(i) Preparou-se uma mistura de ácido 4-metil-fenil-borônico (34,0 g; 0,25 mole) e de 2,2-dimetilpropan-1,3-diol (26,0 g; 0,25 mole) e aqueceu-se em ciclo-hexano (500 ml) ao re fluxo com remoção azeotrópica da água. Depois de ter terminado a remoção de água adicionou-se N-bromo-succinimida (44,5 g) e azo(bis-isobutironitrilo) (1,0 g) e aqueceu-se a mistura ao re fluxo durante 3 horas. Removeu-se por filtração a succinimida em suspensão e adicionou-se o filtrado arrefecido a uma mistura de 2-etil-4-quinolona (31,2 g; 0,18 mole), de carbonato de potássio (38,4 g; 0,21 mole) e de NMP (120 ml). Aqueceu-se a mistura a uma temperatura compreendida entre 60 e 70°C durante 18 horas e depois deixou-se arrefecer. Adicionou-se uma solução aquosa de carbonato de potássio (10% p/v) e recolheu-se por filtração o precipitado cristalino resultante, lavou-se com água e com ciclo-hexano e secou-se à temperatura ambiente. Obteve-se deste modo o composto 2-(4-[(2-etil-quinolin-4-il-oxi)metil]fenil)-5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinano (H), (37 g), p.f. 154-156°C; RMN(CDCl₃): 1,03(6H, s), 1,37(3H, t), 2,94(2H, q), 3,80(4H, s), 5,30(2H, s), 6,72(1H, s), 7,4-8,3(8H, m).

(ii) Preparou-se uma mistura de carbonato de potássio (1,08 g; 7,8 mmol), de 5-(2-bromo-fenil)-1-(4-nitro-fenil)-1H-tetrazol (1,16 g; 3,2 mmol) (obtido conforme descrito no procedimento A, passo (ii)), de água (10 ml), de tolueno (10ml) e de metanol (10 ml) e aqueceu-se à temperatura de 60°C para proporcionar uma solução límpida. Adicionou-se o composto H (1,0 g; 2,6 mmol) e tetraquis(trifenil-fosfina)paládio (0,06 g; 0,05 mmol) e depois aqueceu-se a mistura de reacção ao refluxo durante 6 horas. Deixou-se a mistura arrefecer e adicionou-se mais tolueno (10 ml). Separou-se a fase orgânica e extraiu-se a fase aquosa com tolueno (2 x 20 ml). Submeteu-se a evaporação as fases orgânicas combinadas e deixou-se o sólido resultante recristalizar a partir de tolueno para proporcionar o composto 2-etil



-4-[(2'-(1-(4-nitro-fenil)-1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metoxi]quinolina (A) no estado sólido (0,8 g); os resultados relativos ao p.f. e de RMN foram idênticos aos do produto do procedimento A, parte (v).

EXEMPLO 2

Recorrendo a um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 1, mas utilizando etanol (95%; 0,092 g; 1,9 mmol) em vez de propano-tiol e agitando a mistura de reação durante 4 horas, obteve-se o cloridrato de 2-etil-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metoxi]quinolina no estado sólido com um rendimento de 60%; os resultados relativos ao p.f. e de RMN foram idênticos aos obtidos para o produto do Exemplo 1.

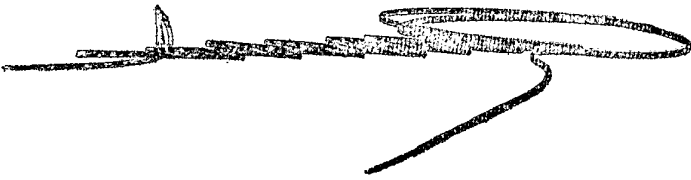
EXEMPLO 3

Recorrendo a um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 10, mas utilizando o composto 2-etil-4-[(2'-(1-(4-nitro-fenil)-1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)metoxi]-5,6,7,8-tetra-hidroquinolina como material de partida obteve-se o cloridrato de 2-etil-5,6,7,8-tetra-hidro-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)metoxi]quinolina no estado sólido com um rendimento de 54%; p.f. 235-237°C; RMN (d_6 -DMSO): 1,45(3H, t), 1,95(4H, m), 2,75(2H, q), 3,10(4H, m), 5,60(2H, s), 7,32(2H, d), 7,58(3H, m), 7,73(2H, m), 7,85(2H, d).

O material de partida foi obtido recorrendo aos procedimentos D ou E adiante descritos:

PROCEDIMENTO D

Recorrendo a um procedimento análogo ao descrito no Procedimento A, parte (v), mas partindo do composto 2-etil-5,6,7,8-tetra-hidro-4(1H)-quinolona [p.f. 226-227°C; RMN (d_6 -DMSO): 1,15(t, 3H), 1,55-1,75(m, 4H), 2,25(t, 2H), 2,4(q, 2H), 2,45-2,55(m, 2H), 5,8(s, 1H); obtido utilizando um procedi



mento análogo ao descrito para a preparação do composto 2-metil-5,6,7,8-tetra-hidro-4(1H)-quinolona descrito na publicação Liebigs Ann. Chem.: 1982, 1656, mas efectuando a redução do intermediário 2-etil-4(1H)-quinolona (p.f. 178-181°C) por hidrogenação catalítica sobre óxido de platina em ácido acético e à pressão de uma atmosfera] obteve-se consequentemente o composto 2-etil-4-[(2'-(1-(4-nitro-fenil)-1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metoxi]-5,6,7,8-tetra-hidroquinolina no estado sólido e com um rendimento de 60%; p.f. 205-207°C; RMN (CDCl₃): 1,30(3H, t), 1,90(4H, m), 2,60-3,00(6H, m), 5,04(2H, m), 6,52(2H, d), 6,60(1H, s), 6,80(2H, d), 7,11(2H, d), 7,40(1H, d), 7,67(2H, d), 7,92(3H, m).

PROCEDIMENTO E

(i) Adicionou-se hidreto de sódio (dispersão a 60% em óleo; 180 mg) a uma mistura de 2-etil-5,6,7,8-tetra-hidro-4-(1H)-quinolona (660 mg) e de ácido 4-bromo-metil-fenil-borônico (800 mg) (obtido conforme descrito em J. Amer. Chem. Soc. 1958, 80, 835) em DMF (12 ml) sob uma atmosfera de argon. Agitou-se a mistura durante 40 horas e depois adicionou-se-lhe água (0,2 ml). Removeu-se por evaporação o material volátil e dissolveu-se o resíduo numa solução tépida de hidróxido de sódio 0,5 M (10 ml). Removeu-se por filtração o material insolúvel e acidificou-se o filtrado para o valor de pH 4 com uma solução de ácido cítrico a 20%. Recolheu-se por filtração o sólido precipitado, lavou-se com água (20 ml) e secou-se sob vácuo intenso para proporcionar o ácido 4-[(2-etil-5,6,7,8-tetra-hidro-quinolin-4-il)oxi-metil]-fenil-borônico (A) (1,15 g); p.f. 229-231°C; RMN (d₆-DMSO): 1,3(t, 3H), 1,6-1,9(m, 4H), 2,5-2,7(m, 2H), 2,75-2,95(m, 4H), 5,4(s, 2H), 7,3(d, 2H), 7,4(s, 1H), 7,5(d, 2H).

(ii) Adicionou-se tetraquis(trifenil-fosfina)paládio (40 mg) a uma suspensão dos compostos A (200 mg) e de 5-(2-bromo-fenil)-1-(4-nitro-fenil)-1H-tetrazol (202 mg) numa mistura de tolueno (2 ml), de etanol (0,5 ml) e de uma solução aquosa de carbonato de sódio 2M (0,58 ml). Desgasificou-se a mistura e colocou-se sob uma atmosfera de argon e depois aqueceu-se



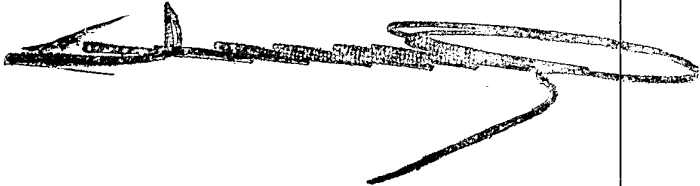
ao refluxo durante 12 horas. Arrefeceu-se a solução resultante até à temperatura ambiente e depois adicionou-se-lhe dicloro-metano (30 ml) e água (10 ml). Separou-se a camada orgânica, secou-se (MgSO_4) e removeu-se o solvente por evaporação. Purificou-se o resíduo por cromatografia intermitente fazendo a eluição com uma mistura de acetato de etilo/hexano e depois triturou-se o produto obtido com uma mistura de éter/hexano para proporcionar o composto 2-etil-4-[(2'-(1-(4-nitro-fenil)-1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metoxi]-5,6,7,8-tetra-hidroquinolina (134 mg) no estado sólido; os resultados de RMN e os resultados relativos ao p.f. foram idênticos aos obtidos pelo procedimento D.

EXEMPLO 4

Recorreu-se a um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 1 mas utilizou-se 4-fluoro-tio-fenol (0,243 g) em vez de propano-tiol e agitou-se a mistura de reacção durante 16 horas à temperatura ambiente após a adição do composto A. Depois adicionou-se a mistura de reacção a uma quantidade de água (10 ml) e lavou-se com éter (2 x 10 ml). Ajustou-se a fase aquosa para o valor de pH7 utilizando uma solução de ácido clorídrico 1M, lavou-se com éter (2 x 10 ml) e acidificou-se para o valor de pH1 com uma solução de ácido clorídrico 1M. Recolheu-se por filtração o precipitado resultante e deixou-se recrystalizar a partir de etanol para proporcionar o cloridrato de 2-etil-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metoxi]quinolina no estado sólido e com um rendimento de 54%; os resultados relativos ao p.f. e de RMN foram idênticos aos obtidos para o produto do Exemplo 1.

EXEMPLO 5

Recorrendo a um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 3, mas utilizando uma solução de metóxido de sódio (2 equivalentes) ou de etóxido de sódio (2 equivalentes) em NMP em vez de hidreto de sódio e propano-tiol efectuando a reacção à temperatura ambiente, obteve-se o cloridrato de 2-etil



-5,6,7,8-tetra-hidro-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metoxi]quinolina com um rendimento compreendido entre 80 e 90%; os resultados relativos ao p.f. e de RMN foram idênticos aos obtidos para o produto do Exemplo 3.

EXEMPLO 6

Recorreu-se a um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 1, mas utilizando o composto 2-butil-4-cloro-5-hidroxi-metil-1-[(2'-(1-(4-nitro-fenil)-1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metil]imidazol em vez do composto A e agitando a mistura de reacção durante 18 horas. Depois removeu-se o solvente por evaporação e dissolveu-se o resíduo em água (5 ml). Lavou-se a solução aquosa com éter (2 x 10 ml), acidificou-se com ácido clorídrico 2M, até se obter o valor de pH4 e extraiu-se com dicloro-metano (4 x 15 ml). Submeteu-se os extractos combinados a uma lavagem com uma solução saturada de cloreto de sódio, secou-se ($MgSO_4$), e removeu-se o solvente por evaporação. Depois triturou-se o resíduo com uma mistura de éter e de hexano para proporcionar o composto 2-butil-4-cloro-5-hidroxi-metil-1-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)-(bifenil-4-il)metil]imidazol no estado sólido e cor de bronze com um rendimento de 30%; p.f. 102-105°C; RMN ($CDCl_3 + d_6$ -DMSO): 0,86 (t, 3H), 1,34 (m, 2H), 2,60 (t, 2H), 4,47 (s, 2H), 5,27 (s, 2H), 7,4-7,75 (m, 4H), 7,01 (d, 2H), 7,14 (d, 2H); espectro de massa (BAR-VOS, DMSO/glicerol) 421 (M-H)⁻.

O material de partida 2-butil-4-cloro-5-hidroxi-metil-1-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)-(bifenil-4-il)metil]imidazol foi obtido conforme a seguir se descreve:

Adicionou-se carbonato de potássio (0,48 g) a uma solução de 2-butil-4-cloro-5-hidroxi-metil-imidazol (preparado conforme descrito na patente norte-americana nº 4355040) (0,56 g) e 5-(4'-bromo-metil-bifenil-2-il)-1-(4-nitro-fenil)-1H-tetrazol (1,3 g) em DMF (15 ml) e agitou-se a mistura sob uma atmosfera de argon à temperatura de 60°C durante 5 horas. Arrefeceu-se a mistura para a temperatura ambiente, adicionou-

-se água (60 ml) e extraiu-se a mistura com acetato de etilo (3 x 50 ml). Submeteu-se os extractos combinados a lavagem com uma solução saturada de cloreto de sódio, secou-se (MgSO_4) e removeu-se o solvente por evaporação. Purificou-se o resíduo por cromatografia intermitente fazendo a eluição com com uma mistura de acetato de etilo/hexano (1:1 v/v) para proporcionar o composto 2-butil-4-cloro-5-hidroxi-metil-1-[(2'-(1-(4-nitro-fenil)-1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metil]imidazol (180 mg) no estado sólido e de cor amarelo ténue, p.f. 182-186°C; RMN (CDCl_3) 0,87 (t, 3H), 1,32 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 2,49 (t, 2H), 4,57 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 6,58 (d, 2H), 6,75 (d, 2H), 6,90 (dd, 2H), 7,36 (dd, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,85 (dd, 1H), 8,00 (dd, 2H); espectro de massa (BAR + VOS, $\text{DMSO}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{m-álcool benzílico}$): 544 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

EXEMPLO 7

Adicionou-se metóxido de sódio (solução a 30%, em peso, em metanol; 7,2 ml) a uma solução de 2-etil-4-[(2'-(1-(4-nitro-fenil)-1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metoxi]quinolina (10 g) em NMP (30 ml) a uma temperatura compreendida entre 15 e 20°C e depois agitou-se essa solução durante 4 horas. Adicionou-se metil-isobutil-cetona (30 ml) e aqueceu-se a mistura até à temperatura de 40°C. Adicionou-se gota a gota ácido clorídrico concentrado (5,8 ml) mantendo-se a temperatura compreendida entre 40 e 45°C. Depois adicionou-se água (60 ml) e agitou-se a mistura durante 15 minutos à temperatura de 40°C. Arrefeceu-se a mistura para a temperatura ambiente e recolheu-se por filtração o sólido em suspensão. Lavou-se esse sólido com água (2 x 8 ml) seguindo-se a lavagem com etanol (2 x 8 ml) e depois secou-se no vácuo à temperatura de 30°C. Obteve-se deste modo o cloridrato de 2-etil-4-[(2'-(1H)-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metoxi]quinolina no estado sólido*, com um rendimento de 74%.

[* a recristalização a partir de etanol proporcionou um produto cujo ponto de fusão e cujos resultados de RMN são idênticos aos obtidos para o produto do Exemplo 1].

EXEMPLO 8-12

Recorreu-se a um procedimento idêntico ao descrito no Exemplo 7 separadamente utilizando cada um dos seguintes materiais de partida de fórmula geral VI para proporcionar o cloridrato de 2-etil-4-[(2'-(1H)-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)-metoxi]quinolina com rendimentos compreendidos entre 5 e 40%.

2-etil-4-[(2'-(1-(4-N,N-dimetil-sulfonamido-fenil)-1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)metoxi]quinolina (utilizada no Exemplo 8); p.f. 70-80°C;

2-etil-4-[(2'-(1-(4-ciano-fenil)-1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metoxi]quinolina (utilizada no Exemplo 9); p.f. 224-5°C;

2-etil-4-[(2'-(1-(4-ciano-3-trifluoro-metil-fenil)-1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)metoxi]quinolina (utilizada no Exemplo 10); p.f. 165-6°C;

2-etil-4-[(2'-(1-(4-metil-sulfonil-fenil)-1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metoxi]quinolina (utilizada no Exemplo 11); p.f. 211-3°C;

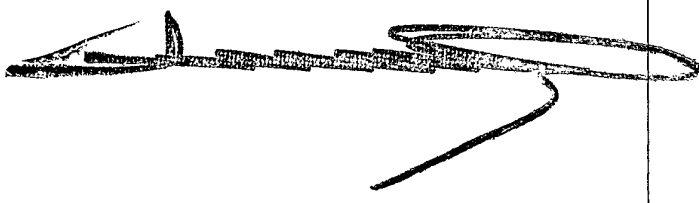
2-etil-4-[(2'-(1-(4-piridil)-1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metoxi]quinolina (utilizada no Exemplo 12); p.f. 155-170°C;

Os materiais de partida de fórmula geral VI utilizados nos Exemplos 8 e 9 foram obtidos recorrendo a um procedimento análogo ao descrito no Procedimento A, passos (i) a (v) do Exemplo 1, a partir de 4-(N,N-dimetil-sulfonamido)anilina e de 4-ciano-anilina respectivamente. Os intermediários assim obtidos são os seguintes:

2-bromo-N-(4-N,N-dimetil-sulfonamido)benzamida; p.f. 184-6°C;

2-bromo-N-(4-ciano-fenil)benzamida; p.f. 187°C;

5-(2-bromo-fenil)-1-(4-N,N-dimetil-sulfonamido)fenil-1H-tetrazol; p.f. 169-170°C;



5-(2-bromo-fenil)-1-(4-ciano-fenil)-1H-tetrazol; p.f. 117-8°C;

5-(4'-metil-bifenil-2-il)-1-(4-(N,N-dimetil-sulfonamido) fenil)-1H-tetrazol; p.f. 182-4°C;

5-(4'-metil-bifenil-2-il)-1-(4-ciano-fenil)-1H-tetrazol; RMN (CDCl₃): 2,3(s, 3H), 6,4-7,9(m, 12H);

5-(4'-bromo-metil-bifenil-2-il)-1-(4-(N,N-dimetil-sulfonamido)-fenil)-1H-tetrazol; p.f. 174-6°C;

5-(4'-bromo-metil-bifenil-2-il)-1-(4-ciano-fenil)-1H-tetrazol; p.f. 198-200°C;

O material de partida de fórmula geral VI utilizado no Exemplo 10 foi obtido recorrendo a um procedimento análogo ao descrito no Procedimento C do Exemplo 1, mas utilizando o composto 5-(2-bromo-fenil)-1-(4-ciano-3-trifluoro-metil-fenil)-1H-tetrazol no passo (ii), tendo ele próprio sido obtido recorrendo a um procedimento idêntico ao descrito no Procedimento A, passos (i) e (ii) do Exemplo 1, a partir do composto 4-ciano-3-trifluoro-metil-anilina (obtido conforme descrito em J. Am. Chem. Soc., 1954, 76, 1051).

Os intermediários assim obtidos foram os seguintes:

2-bromo-N-(4-ciano-3-trifluoro-metil-fenil)benzamida; p.f. 156-160°C;

5-(2-bromo-fenil)-1-(4-ciano-3-trifluoro-metil-fenil)-1H-tetrazol; p.f. 177-9°C;

O material de partida de fórmula geral VI utilizado no Exemplo 11 foi obtido recorrendo a um procedimento idêntico ao descrito no Procedimento A, passos (ii) a (v) do Exemplo 1, a partir do composto 2-bromo-N-(4-metil-sulfonil-fenil)benzamida. Os intermediários assim obtidos foram os seguintes:

5-(2-bromo-fenil)-1-(4-metil-sulfonil-fenil)-1H-tetrazol; p.f. 172-5°C;

5-(4'-metil-bifenil-2-il)-1-(4-metil-sulfonil-fenil)-1H-tetrazol; RMN (CDCl₃): 2,4(s, 3H), 3,4(s, 3H), 6,5-8,1(m, 12H); e

5-(4'-bromo-metil-bifenil-2-il)-1-(4-metil-sulfonil-fenil)-1H-tetrazol; p.f. 192-4°C;

O composto 2-bromo-N-(4-metil-sulfonil-fenil)-benzamida foi obtido do modo seguinte:

(i) Preparou-se uma mistura de 2-bromo-benzóico (40 g), de acetonitrilo (100 ml) e de cloreto de tionilo (16ml) e aqueceu-se ao refluxo durante 1 hora. Arrefeceu-se a solução para a temperatura ambiente e adicionou-se a uma massa de cloridrato de 4-metil-mercapto-anilina (8,7 g) em acetonitrilo (100 ml). Arrefeceu-se a mistura para uma temperatura inferior a 5°C e adicionou-se-lhe trietil-amina (17,3 ml). Depois deixou-se a mistura aquecer até à temperatura ambiente e adicionou-se-lhe água (50 ml). Recolheu-se por filtração o sólido precipitado e lavou-se sequencialmente com uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 4% (2 x 25 ml), com uma solução aquosa de ácido clorídrico a 4% (2 x 25 ml) e com água (50 ml). Secou-se o sólido no vácuo para proporcionar o composto 2-bromo-N-(4-metil-mercapto-fenil)benzamida (A) (13,5 g); p.f. 137-8°C.

(Ii) Preparou-se uma mistura de benzamida A (3,2 g), de tolueno (20 ml) e de ácido fórmico (5 ml) e aqueceu-se à temperatura de 60°C e depois adicionou-se lentamente uma solução de peróxido de hidrogénio em água (60% p/v; 1,2 ml). Agitou-se a mistura durante 45 minutos e depois adicionou-se mais 1,2 ml de uma solução aquosa de peróxido de hidrogénio. Aqueceu-se a mistura a uma temperatura entre 60 e 70°C durante 3 horas e depois arrefeceu-se. Recolheu-se por filtração o sólido cristalizado e alvou-se com uma solução de tio-sulfato de sódio 2M (10 ml), com água (10 ml) e com tolueno (2 x 10 ml). Secou-se o sólido no vácuo para proporcionar o composto 2-bromo-N-(4-metil-

-sulfonil-fenil)benzamida (3 g), p.f. 168-9°C.

O material de partida de fórmula geral VI utilizado no Exemplo 12 foi obtido recorrendo a um procedimento idêntico ao descrito no Procedimento B, passo (iii) do Exemplo 1, mas partindo do composto 5-(2-bromo-fenil)-1-(4-piridil)-1H-tetrazol (e utilizando cloreto de paládio(II) em vez de tetrakis(trifenil-fosfina)paládio, tendo este composto sido obtido recorrendo a um procedimento análogo ao descrito para o procedimento A, passos (i) e (ii) do Exemplo 1, partindo do composto 4-amino-piridina. Os intermediários assim obtidos foram os seguintes:

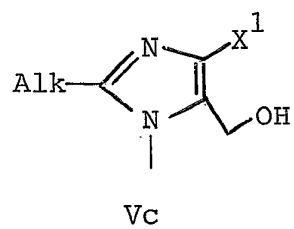
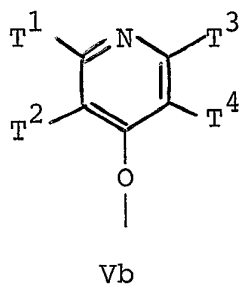
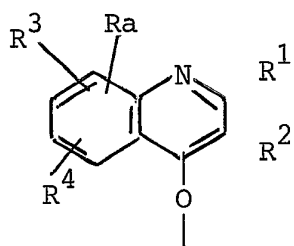
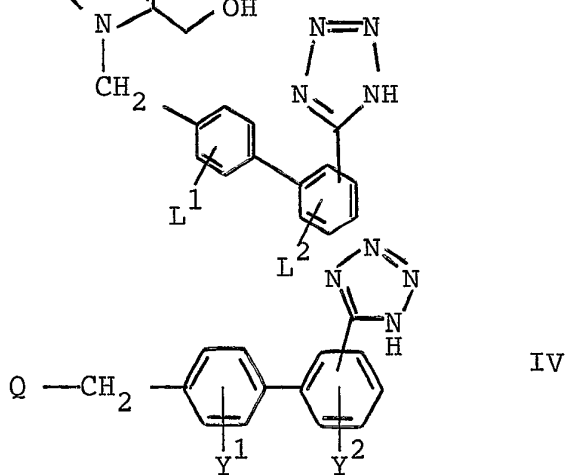
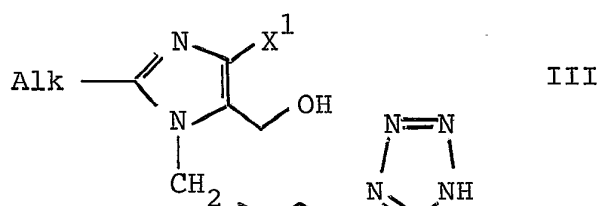
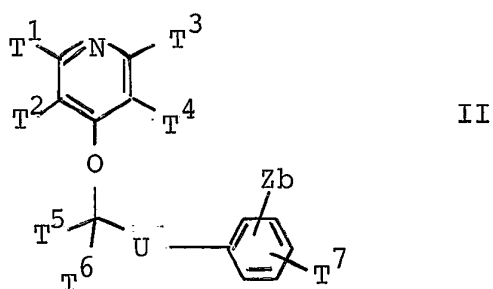
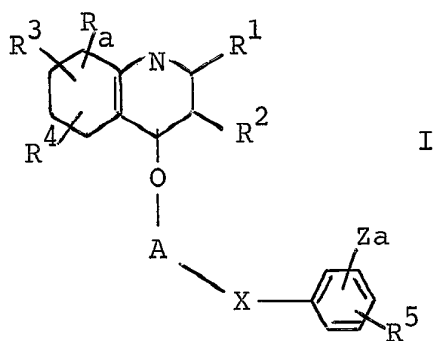
2-bromo-H-(4-piridil)benzamida; p.f. 185-6°C; e

5-(2-bromo-fenil)-1-(4-piridil)-1H-tetrazol; p.f. 121-2°C.

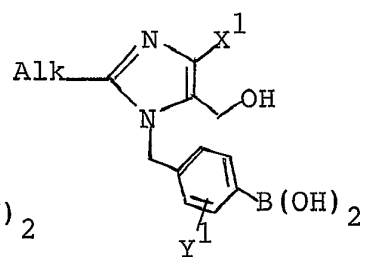
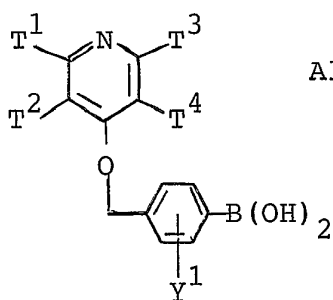
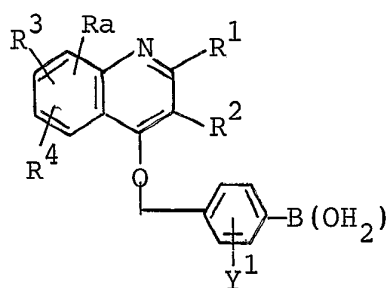
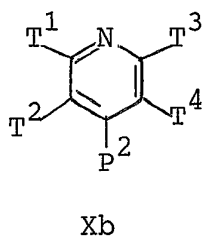
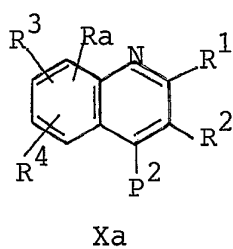
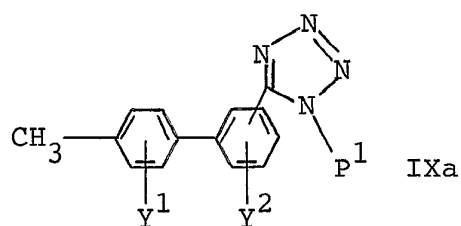
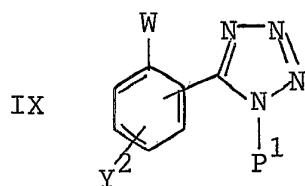
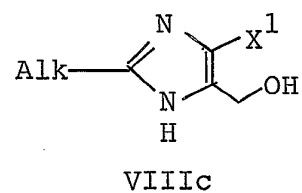
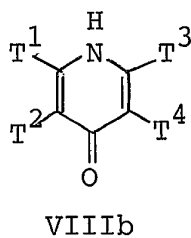
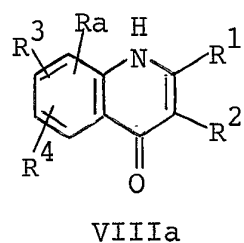
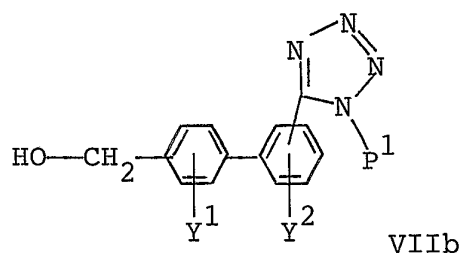
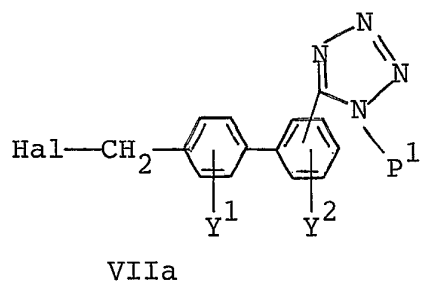
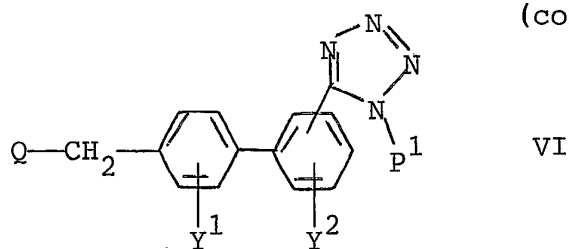
EXEMPLO 13

Utilizando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 7 mas partindo do composto 2-etil-4-[(2'-(1-nitro-fenil)-1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il)metoxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinolina obteve-se consequentemente o cloridrato de 2-etil-5,6,7,8-tetra-hidro-4[(2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metoxi]-quinolina com um rendimento de 70%; os resultados relativos ao p.f. e de RMN são idênticos aos obtidos para o produto do Exemplo 3.

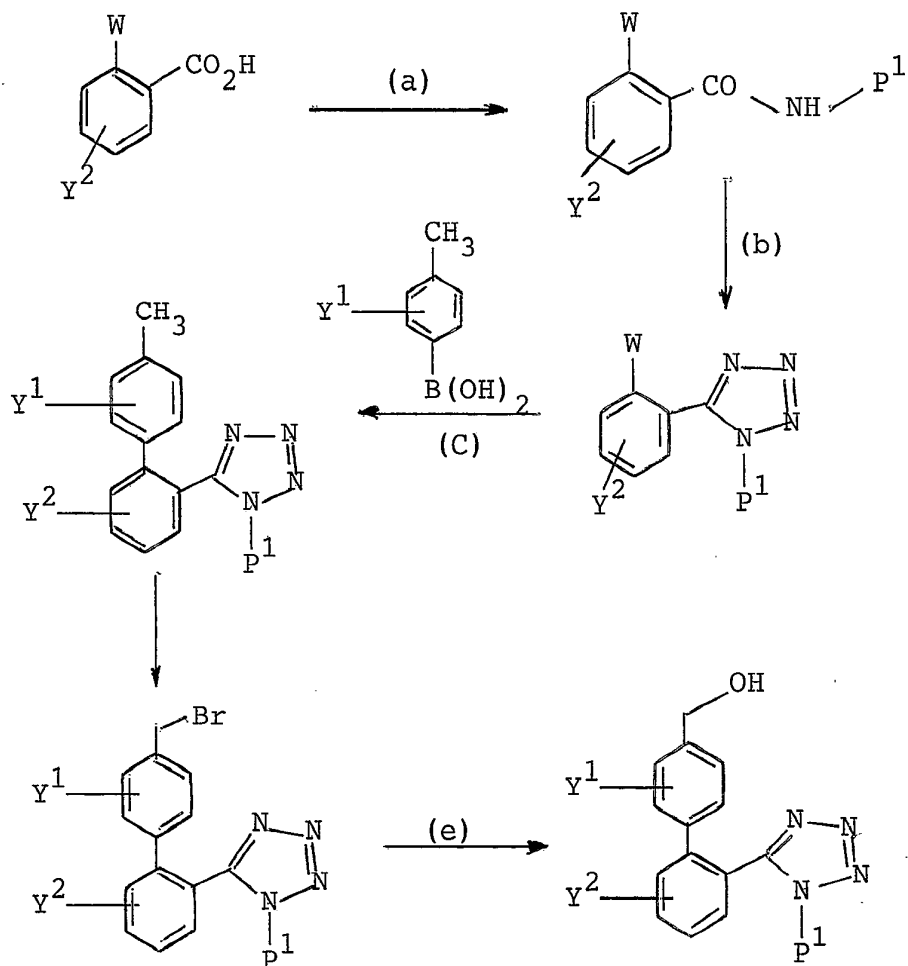
Fórmulas químicas



Fórmulas químicas
(continuação)



Esquema 1

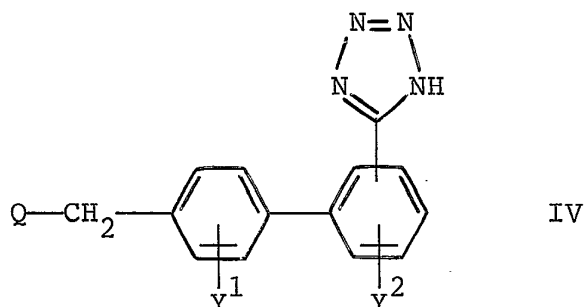


Reagentes: (a) $SOCl_2$, DMF, tolueno, $80^\circ C$; depois adiciona-se a $P^1.NH_2$, tolueno, NMP, temperatura ambiente
 (b) (i) Et_3N , CH_3CN , DMF; (ii) $SOCl_2$, $10^\circ C$; e
 (iii) Et_3N , NaN_3 , brometo de tetrabutyl-amônio, $10^\circ C$ até à temperatura ambiente
 (c) Adicionar o produto de (b) e $(Ph_3P)_4Pd$ à solução pré-formada de $(4-CH_3)(Y^1)C_6H_4.B(OH)_2$, Na_2CO_3 , H_2O , MeOH, tolueno, $60^\circ C$; e depois ao refluxo
 (d) NBS, azo(bisisobutironitrilo), CH_3CCl_3
 (e) (i) Acetato de potássio, hexaoxaciclooctadecano, dimetoxi-etano, refluxo
 (ii) $LiBH_4$, THF, $0-25^\circ C$

REIVINDICAÇÕES

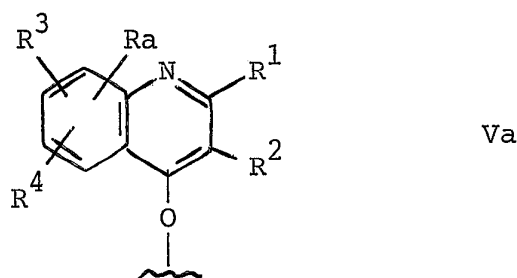
- 1ª -

Processo para a preparação de um composto de fórmula geral IV



ou de um seu sal não tóxico, em que Q é seleccionado entre

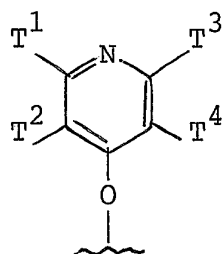
1) um radical 4-quinolil-oxi de fórmula geral Va



no qual o radical R^1 representa o átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo (C_1-C_8), ciclo-alquilo (C_3-C_8), fenilo ou alquilo (C_1-C_4) substituído, possuindo este último um ou vários substituintes flúor ou suportando um, substituinte ciclo-alquilo (C_3-C_8), hidroxil, alcoxi (C_1-C_4) ou fenilo; o radical R^2 representa o átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo (C_1-C_8), ciclo-alquilo (C_3-C_8), ciclo-alquilo (C_3-C_8)-alquilo (C_1-C_4), carboxil, alcoxi (C_1-C_4) carbonil, ciano, nitro, fe-

nilo ou fenil-alquilo(C_1-C_4); os radicais R^3 e R^4 são selecionados independentemente entre átomos de hidrogênio ou halogênio ou entre grupos alquilo(C_1-C_4), alcoxi(C_1-C_4), fluoro-alcoxi(C_1-C_4), hidroxil, trifluoro-metilo, ciano, nitro, amino, alcanóil(C_1-C_4)amino, alquil-amino e dialquil-amino possuindo até 6 átomos de carbono, dialquil-amino-alquilo possuindo entre 3 e 8 átomos de carbono, alcanóil(C_1-C_4), carbamóil, N-alquil-carbamóil e di-(N-alquil) carbamóil possuindo até 7 átomos de carbono, carboxil, alcoxi(C_1-C_4)carbonil, alquil(C_1-C_6)tio, alquil(C_1-C_6)sulfinil, alquil(C_1-C_6)sulfonil e alquilo(C_1-C_4) substituído, suportando este último grupo um substituinte amino, hidroxil ou alcoxi(C_1-C_4); ou os radicais R^3 e R^4 conjuntamente formam um grupo alquilenil(C_1-C_4)dioxil acoplado aos átomos de carbono adjacente do radical benzeno de fórmula geral I; e o radical R_a é selecionado entre átomos de hidrogênio ou de halogênio ou entre grupos alquilo(C_1-C_4), trifluoro-metilo, ciano ou nitro:

(2) um radical 4-piridil-oxil de fórmula geral Vb



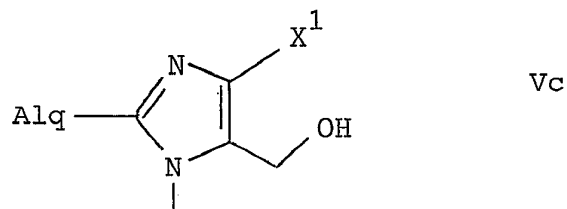
Vb

na qual o símbolo T^1 representa o átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo(C_1-C_8), ciclo-alquilo(C_3-C_8), fenil ou alquilo(C_1-C_4) substituído, possuindo este último um ou vários substituintes flúor ou suportando um substituinte ciclo-alquilo(C_3-C_8), alcoxi(C_1-C_4) ou fenil; o símbolo T^2 representa o átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo(C_1-C_8), cicloalquilo(C_3-C_8), cicloalquil(C_3-C_8)-alquilo(C_1-C_4), carboxil, alcoxi(C_1-C_4)-alquenil(C_3-C_6)oxil-carbonil, ciano, nitro, fenil ou fenil-alquilo(C_1-C_4); o símbolo T^3 representa átomos de halogênio ou grupos alcoxi(C_1-C_4), amino, alquil-amino e dialquil-amino possuindo até 6 átomos de carbono e entre os grupos definidos para o símbolo T^1 ; o símbolo T^4 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo



alquilo(C_1-C_4) que suporta facultativamente um substituinte amino, alcanoil(C_1-C_4)amino, fanil-carbonil-amino, hidroxi ou alcoxi(C_1-C_4) ou representa um grupo carboxi(C_1-C_4)carbonilo, alquenilo(C_3-C_6)oxi-carbonilo, ciano, nitro, carbamoilo, alcanoil(C_1-C_4), N-alquil-carbamoilo e di-(N-alquil)carbamoilo possuindo até 7 átomos de carbono, formilo, halogêneo, amino, alquil-amino, e dialquil-amino possuindo até 6 átomos de carbono, 3-alquil(C_1-C_4)ureido e alcanoil(C_1-C_4)amino; ou o símbolo T^4 representa um grupo de fórmula $-A^1.A^2$. E em que o radical A^1 representa um grupo carbonil-oxi, o radical A^2 representa um grupo alquileno(C_1-C_6) e o radical E é seleccionado entre grupos hidroxi, alcoxi(C_1-C_4), fenil-oxi, fenil-alcoxi(C_1-C_4), piridil-alcoxi(C_1-C_4), 4-morfolino-alcoxi(C_1-C_4), fenil-amino, amino, alquil-amino e dialquil-amino possuindo até 6 átomos de carbono, alcanoil(C_1-C_4)amino, alquil(C_1-C_4)sulfonil-amino, fenil-sulfonil-amino, sulfamoil-amino ($-NH.SO_2.NH_2$), carboxamido-metil-amino ($-NH.CH_2.CO.NH_2$), alcanoil(C_1-C_4)oxi, fenil-carbonil-oxi, amino-carbonil-oxi ($-O.CO.NH_2$), alquil(C_1-C_4)amino-carbonil-oxi, carboxi, alcoxi(C_1-C_4) carbonilo, carbamoilo, N-alquil-acrbamoilo, N-alquil-carbamoilo e di-(N-alquil)carbamoilo possuindo até 7 átomos de carbono, alcanoil(C_1-C_4), 4-morfolino, 1-limidazolilo e succinimido; ou o radical E representa um grupo de fórmula $-A^3.E^1$ em que o radical A^3 representa um grupo oxi, oxi-carbonilo ou imino e o radical E^1 representa um anel heterocíclico pentagonal ou hexagonal saturado ou insaturado contendo 1 ou 2 átomos de azoto ligado ao radical A^3 pelo átomo de carbono do anel; ou o radical A^3 representa um grupo oxi-carbonilo e o radical E^1 representa um grupo 4-morfolino ou um anel heterocíclico pentagonal ou hexagonal saturado contendo 1 ou 2 átomos de azoto, suportando facultativamente um grupo alquilo(C_1-C_4) e ligado ao radical A^3 por um átomo de azoto do anel; e em que a parte restante do radical E^1 do anel é constituída por átomos de carbono; ou os radicais T^3 e T^4 considerados conjuntamente formam um grupo alquileno(C_3-C_6), podendo um dos seus grupos metileno ser facultativamente substituído por um grupo carbamoilo, ou um grupo alquileno(C_3-C_6); e

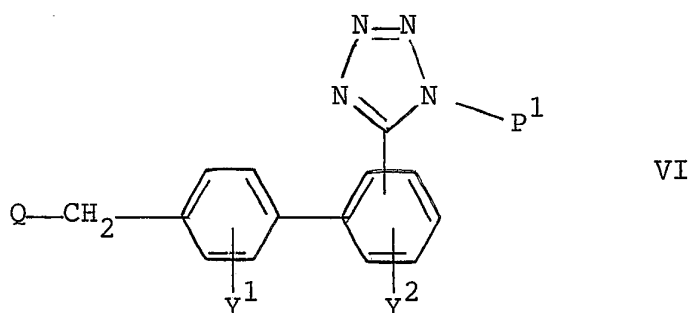
(3) um radical 1-imidazolilo de fórmula geral Vc



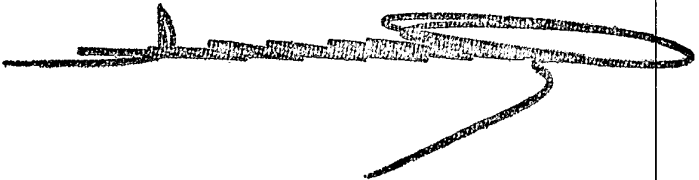
na qual o símbolo Alq representa um grupo alquilo (C_3-C_{10}) e o radical X^1 é seleccionado entre átomos de hidrogénio, flúor, cloro, bromo ou iodo ou entre grupos nitro, trifluoro-metilo e ciano;

o radical Y^1 é seleccionado entre átomos de hidrogénio ou de halogéneo ou entre grupos alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), alcanoiolo (C_1-C_4), trifluoro-metilo, ciano e nitro; e o radical Y^2 é seleccionado entre átomos de hidrogénio ou de halogéneo ou entre grupos alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), trifluoro-metilo, ciano e nitro;

caracterizado pelo facto de se fazer reagir um composto de fórmula geral VI



em que o símbolo P^1 representa um grupo fenilo deficiente em electrões ou representa um grupo piridilo ou pirimidilo e os símbolos Q, Y^1 e Y^2 possuem as significações anteriormente definidas, com uma base seleccionada entre um hidróxido, alcanoato (C_1-C_{12}), alcano (C_1-C_{12})-tiolato, fenolato, tiofenolato e difenilfosfeto de um metal alcalino em que qualquer anel fenil dos últimos três grupos suportar facultativamente um substituinte alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4) ou halogéneo;



após o que: no caso de se pretender um sal não tóxico de um composto de fórmula geral IV se procede à reacção com o ácido ou base adequados para proporcionar um ião fisiologicamente aceitável, ou se recorre a qualquer outro procedimento convencional para a formação de um sal; e

no caso de se pretender uma forma opticamente activa de um composto de fórmula geral IV realiza-se o processo com um material de aptida opticamente activo, ou procede-se à resolução de uma forma racémica de um composto de fórmula geral IV através de uma reacção com uma forma opticamente activa de uma base orgânica adequada seguindo-se a separação convencional da mistura diastereomérica dos sais assim obtidos e a libertação da forma pretendida opticamente activa do referido composto de fórmula geral IV por tratamento convencional com ácido;

e em que os símbolos Q, Y¹ e Y² possuem as significações anteriormente definidas.

- 2ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de no material de partida de fórmula geral VI o símbolo P¹ representar um grupo fenilo deficiente em electrões e os radicais Y¹ e Y² serem seleccionados independentemente entre átomos de hidrogénio ou de halogéneo ou entre grupos alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), trifluoro-metilo, ciano e nitró.

- 3ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado pelo facto de no material de partida de fórmula geral VI o radical Q ser seleccionado entre:

• 2-metil-4-quinolil-oxi,
•
•

- 44 -



2-etil-4-quinolil-oxi,
2-etil-7-hidroxi-metil-4-quinolil-oxi,
2-etil-6-(2-fluoro-etoxi)-4-quinolil-oxi,
2-etil-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-quinolil-oxi,
2-etil-6-isopropoxi-4-quinolil-oxi,
2,6-dimetil-3-(metoxi-carbonil)-4-piridil-oxi,
2-il-5,6,7,8-tetra-hidro-4-quinolil-oxi,
6,7-di-hidro-2-metil-5H-ciclo-penta[b]pirid-4-il-oxi,
2-etil-6-metil-3-(metoxi-carbonil)-4-piridil-oxi,
6-etil-2-metil-3-(metoxi-carbonil)-4-piridil-oxi,
2,6-dimetil-3-(metoxi-carbonil)-4-piridil-oxi,
6,7-di-hidro-2-etil-5H-ciclo-penta[b]pirid-4-il-oxi,
2,6-dimetil-3-fenil-4-piridil-oxi,
2,6-dimetil-3-(alil-oxi-carbonil)-4-piridil-oxi e
2-butil-4-cloro-5-(hidroxi-metil)-1-imidazolilo;
os radicais Y^1 e Y^2 representarem ambos o átomo de hidrogênio;
e por o grupo tetrazol estar acoplado em posição orto relativa-
mente ao grupo fenilo adjacente.

- 4a -

Processo de acordo com qualquer das reivindica-
ções anteriores caracterizado pelo facto de no material de par-
tida de fórmula geral VI o símbolo Q representar um grupo 1-etil-
4-quinolil-oxi.

- 5a -

Processo de acordo com qualquer das reivindica-
ções 1, 2 ou 3, caracterizado pelo facto de no material de par-
tida de fórmula geral VI o símbolo Q representar o grupo 2-etil-
5,6,7,8-tetra-hidro-4-quinolil-oxi.

- 45 -



- 6a -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado pelo facto de no material de partida de fórmula geral VI o radical P^1 representar um grupo piridilo, um grupo pirimidilo ou um grupo fenilo que suporta 1, 2 ou 3 grupos de remoção de electrões seleccionados independentemente entre átomos de halogéneo ou entre grupos nitro, ciano, trifluorometilo, dialquil(C_1-C_4)amino-sulfonilo e alquil(C_1-C_4)sulfonilo.

- 7a -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado pelo facto de no material de partida de fórmula geral VI o símbolo P^1 representar um grupo 4-nitro-fenilo.

- 8a -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores caracterizado pelo facto de o material de partida de fórmula geral VI reagir com uma base seleccionada entre hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, metóxido de sódio, metóxido de potássio, etóxido de sódio, propóxido de potássio, butóxido de sódio, butóxido de potássio, metano-tiolato de sódio, metano-tiolato de potássio, etano-tiolato de sódio, etano-tiolato de potássio, propano-tiolato de sódio, butano-tiolato de potássio, fenolato de sódio e fenolato de potássio, sendo o anel fenilo destas últimas quatro bases insubstituído ou suportando um grupo metilo, etilo, metoxi ou etoxi ou suportando um método de flúor, cloro, bromo ou iodo.

- 9a -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado pelo facto de o material de partida de fórmula geral VI reagir com uma base seleccionada entre metóxido de sódio, metóxido de potássio, etóxido de sódio e etóxido de potássio.

- 10^a -

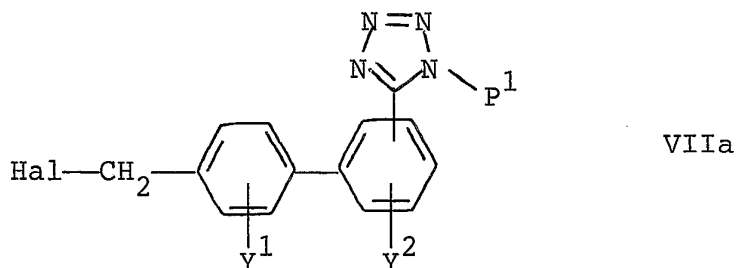
Composto de fórmula geral IV definido na reivindicação 1 quando preparado em conformidade com qualquer dos processos de acordo com as reivindicações 1 a 9 ou através de um seu equivalente químico evidente.

- 11a -

Composto de fórmula VI em que os símbolos Q, Y¹, Y² e P¹ possuem qualquer das significações definidas nas reivindicações 1 a 7.

- 12a -

Composto de fórmula geral VIIa

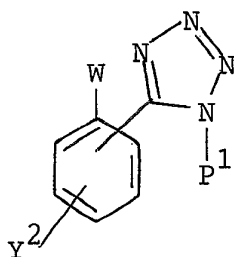


- 47 -

em que os símbolos Y^1 e Y^2 possuem as significações definidas nas reivindicações 1 ou 3, o símbolo P^1 possui qualquer das significações definidas nas reivindicações 1, 2, 6 ou 7 e o símbolo Hal representa um grupo removível.

- 13a -

Composto de fórmula geral IX



IX

em que o símbolo Y^2 possui qualquer das significações definidas nas reivindicações 1 ou 3, o símbolo P^1 possui qualquer das significações definidas nas reivindicações 1, 2, 6 ou 7 e o símbolo W representa um átomo de bromo ou de iodo ou um grupo tri-fluoro-metano-sulfonil-oxi.

A requerente reivindica a prioridade dos pedidos Britânicos apresentados em 17 de Janeiro de 1991, 2 de Abril de 1991 e 14 de Outubro de 1991 com os números de série respectivamente de 91010 26.4, 9106876 e 9121726.5.

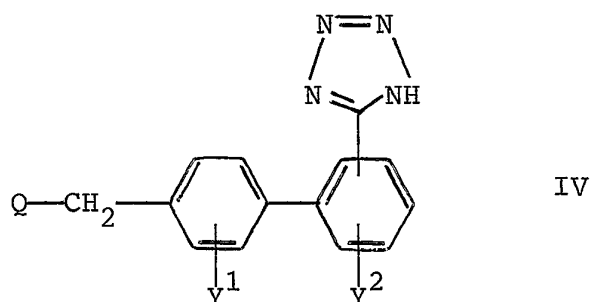
Lisboa, 16 de Janeiro de 1992

O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

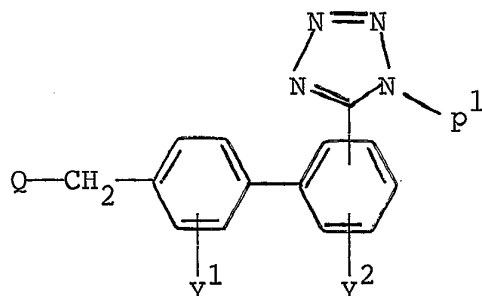
R E S U M O

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE QUINOLINA, PIRIDINA E IMIDAZOL"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de um composto de fórmula geral IV



ou de um seu sal não tóxico,
que compreende fazer-se reagir um composto de fórmula geral VI



com uma base seleccionada entre um hidróxido, alcanolato (C_1-C_{12}), alcano (C_1-C_{12})-tiolato, fenolato, tiofenolato e difenilfosfeto de um metal alcalino em que qualquer anel fenilo dos últimos três grupos pode suportar facultativamente um substituinte alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4) ou halogêneo;
após o que: no caso de se pretender um sal não tóxico de um composto de fórmula geral IV se procede à reacção com o ácido ou base adequados para proporcionar um ião fisiologicamente aceitável, ou se recorrer a qualquer outro procedimento convencional para a formação de um sal.

Os compostos de acordo com a invenção são
úteis como antagonistas da angiotensina.