

MEMÓRIA DESCRITIVA
DA
PATENTE DE INVENÇÃO
Nº 94 376

NOME: SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

EPÍGRAFE: "Processo de preparação de derivados do feniloxirano, intermediários na preparação de ácidos 2-hidroxí-3-[tio substituído]-3-[fenil substituído]carbóxílicos, de amidas e ésteres"

INVENTORES: Alvydas Alfonsas Jarmas, Vance John Novack

Reivindicação do direito de prioridade (ao abrigo do artigo 4º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883):
Estados Unidos da América em 14 de Junho de 1989 sob o Nº.
07/366.078

PATENTE Nº. 94 376

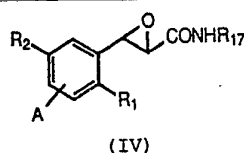
"Processo de preparação de derivados do feniloxirano, intermediários na preparação de ácidos 2-hidroxi-3-[tio substituído]-3-[fenil substituído]carboxílicos, de amidas e ésteres"

para que

SMITHKLIME BEECHAM CORPORATION, pretende obter privilégio de invenção em Portugal.

R E S U M O

O presente invento refere-se a um processo de preparação de um composto de fórmula:



na qual:

R_1 é $(L)_a-(CH_2)_b-(T)_c-B$;

a é 0 ou 1;

b é 3 a 14;

c é 0 ou 1;

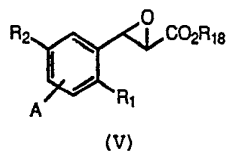
L e T são, independentemente, enxofre, oxigénio, $CH=CH$, $C\equiv C$, ou CH_2 ,

B é H, alquilo C_{1-4} , etinilo, trifluorometilo, isopropenilo, furanilo, tienilo, ciclo-hexilo ou fenilo opcionalmente mono-substituído com Br, Cl, CF_3 , alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , metiltio ou trifluorometiltio;

R_2 e A são, independentemente, seleccionados entre H, CF_3 , alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , F, Cl, Br, I, OH, NO_2 ou NH_2 ; ou, quando R_1 e A são H, R_2 é $(L)_a-(CH_2)_b-(T)_c-B$ em que a, b, c, L, T e B são definidos como anteriormente; e

R_{17} é H, fenilo, benzilo ou alquilo C_{1-4} ;
caracterizado por compreender:

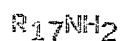
a) a reacção de um composto de fórmula:



na qual

A, R₁ e R₂ são definidos como anteriormente; e

R₁₈ é alquilo C₁₋₄, fenilo, naftilo, fenilo substituído ou naftilo substituído, onde os substituintes podem ser um ou dois halogéneos, grupos alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ ou trifluorometilo; com um composto de fórmula:



na qual:

R₁₇ é H, fenilo, benzilo ou alquilo C₁₋₄; ou

b) a reacção de um composto de fórmula:



na qual A, R₁ e R₂ são definidos como anteriormente,

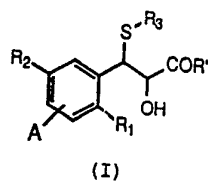
com um composto de fórmula:



na qual R₁₇ é definido como anteriormente e

X' é cloro, bromo ou iodo.

Estes compostos são úteis como intermediários na preparação de compostos farmacologicamente activos com a fórmula:



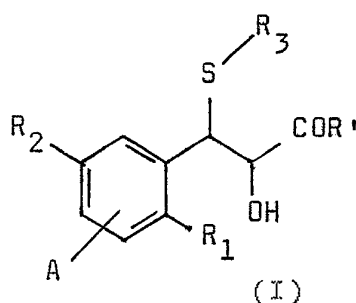
MEMÓRIA DESCRITIVA

Âmbito do Invento

Este invento refere-se ao processo de preparação de novos intermediários para a preparação de certos antagonistas do leucotrieno.

Antecedentes do Invento

Os leucotrienos são um grupo de mediadores fisiologicamente importantes. Em particular, crê-se que os péptido-leucotrienos medeiam processos tais como a formação do edema e a broncoconstrição, e crê-se que desempenham um papel em condições alérgicas, asma e num certo número doutras condições patofisiológicas em mamíferos. Foram desenvolvidos antagonistas dos péptido-leucotrienos e são úteis no tratamento de condições que são mediadas por estes compostos. Alguns destes antagonistas são caracterizados por serem amidas, ésteres e ácidos propiônicos α -hidroxi, β -arilo, β -sulfido e são descritos, por exemplo, no Pedido de Patente Europeia N.º. 89313261.3, EP-A 0 313 697, EP-A 0 358 240, EP-A 0 365 149 e EP-A 0 291 731, todos eles sendo aqui incorporados por referência. Em geral, estes antagonistas são representados pela fórmula (I):



na qual:

R_1 é $(L)_a-(CH_2)_b-(T)_c-B$;

a é 0 ou 1;

b é 3 a 14;

c é 0 ou 1;

L e T são, independentemente, enxofre, oxigénio, $CH=CH$, $C\equiv C$,

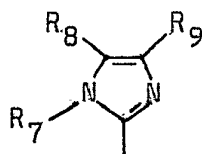
ou CH₂;

B é H, alquilo C₁₋₄, etinilo, trifluorometilo, isopropenilo, furanilo, tienilo, ciclo-hexilo ou fenilo opcionalmente mono-substituído com Br, Cl, CF₃, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, metiltio ou trifluorometiltio;

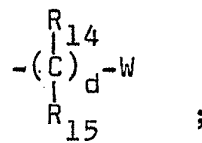
R' é OH, NH₂, ariloxi ou alcoxi C₁₋₆;

R₂ e A são, independentemente, seleccionados entre H, CF₃, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, F, Cl, Br, I, OH, NO₂ ou NH₂; ou, quando R₁ e A são H, R₂ é (L)_a-(CH₂)_b-(T)_c-B em que a, b, c, L, T e B são definidos como anteriormente;

R₃ é (CH₂)_nCH(R₅)COR₆, CH(CO₂H)CH₂CO₂H, CH₂CH₂Z,



ou



n é 0 a 6;

R₅ é hidrogénio, amino ou NHCOCH₂CH₂CH(NH₂)CO₂H;

R₆ é hidroxilo, amino, NHCH₂CO₂H ou alcoxi C₁₋₆;

Z é SO₃H, SO₂NH₂ ou CN;

R₇ é hidrogénio, alquilo C₁₋₄ ou alcenilo C₃₋₄;

R₈ é hidrogénio, alquilo C₁₋₄, carboxilo, carboxamido, ou (CH₂)_pCO₂R₁₂, em que p é 1 ou 2 e R₁₂ é alquilo C₁₋₆ ou hidrogénio quando R₇ e R₉ são hidrogénio ou alquilo C₁₋₄;

R₉ é hidrogénio, alquilo C₁₋₄, ou (CH₂)_pCO₂R₁₃, em que p é 1 ou 2 e R₁₃ é alquilo C₁₋₆ ou hidrogénio, com a condição de, quando n é 0, R₅ ser hidrogénio e ainda de R₇, R₈ e R₉ não serem todos hidrogénio;

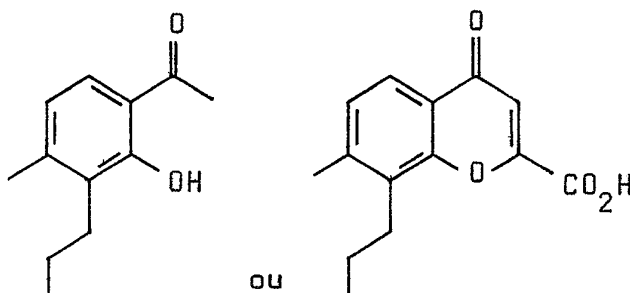
R₁₄ e R₁₅ são, independentemente, hidrogénio ou alquilo C₁₋₄ em qualquer ponto quando d não é 0;

d é 0 a 6;

W é um anel arilo ou hetero-arilo de 6 membros, seleccionado

-5-

entre fenilo, piridilo, ou pirimidilo, não substituído ou substituído com F, E, ou D; ou W é um de



F é $-(\text{CH}_2)_p-\text{V}$ em que R_{14} e R_{15} são, independentemente,

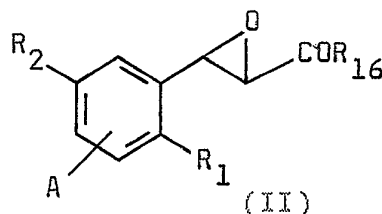
hidrogénio ou alquilo C_{1-4} ;

p é 0 a 6;

V é H, alquilo C_{1-4} , COR' , SO_3H , SO_2H , SO_2NH_2 , COCH_2OH , CHOHCH_2OH , ou tetrazolilo, com R' definido como anteriormente; e

E e D são, independentemente, seleccionados entre H, OH, F, Cl, Br, CF_3 , alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , metiltio, trifluorometiltio, NO_2 , NH_2 , NH-alquilo C_{1-4} , ou alquilo C_{1-4} CO-; ou os seus sais farmacologicamente aceitáveis.

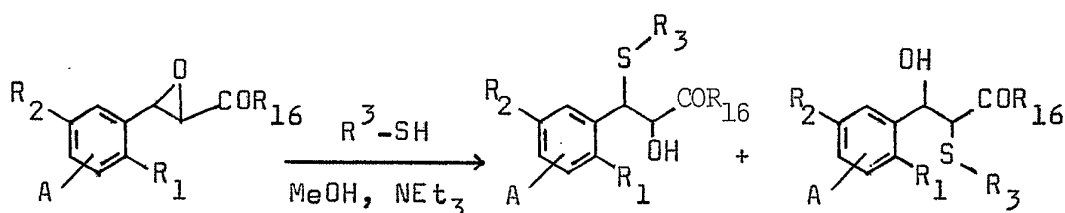
Os processos para a preparação de compostos de fórmula (I) consistem, geralmente, na condensação de um mercaptano, tal como $\text{R}_3\text{-SH}$, em que R_3 é definido como anteriormente, com um epóxido de fórmula (II):



em que R_1 , R_2 e A são definidos como anteriormente e R_{16} é alcoxi C_{1-6} .

Tais reacções são habitualmente conduzidas num solvente alcoólico em presença de uma base, tal como trietilamina.

Contudo, a abertura nucleofílica do epóxido tratado desta maneira é, em geral, regio-aleatória, prosseguindo para produzir uma mistura de α -hidroxi, β -sulfido e α -sulfido, β -hidroxi ésteres como regio-isômeros tal como representado no Esquema A. (Ver Gleason *et al.*, *J. Med. Chem.*, 30, 959 (1987). Isto está em contraste com a abertura nucleofílica de epóxidos alílicos, a qual ocorre exclusivamente na posição α em relação à ligação insaturada. (Ver Corey *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 102(4), 1436-9 (1980)).



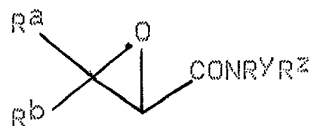
Esquema A

A falta de regio-controlo resulta em baixos rendimentos do isômero α -hidroxi, β -sulfido desejado e aumenta grandemente os custos da manufactura. Não foram descobertos quaisquer métodos adequados para a produção dos compostos de fórmula (I) a partir dos α -epoxi ésteres de fórmula (II). É, portanto, desejável um método para produção de uma abertura regio-selectiva dos intermediários de epoxi, dados pela fórmula (II).

Foram descobertos métodos de controlo da regio-selectividade da abertura de epóxidos para certos α -epoxi-ácidos, α -epoxi-álcoois e α -epoxi-amidas (Ver Chong *et al.*, *J. Org. Chem.*, 50, 1560 (1985)). Chong *et al.* descobriram que, em presença de isopropóxido de titânio, α -epoxi ácidos alifáticos e amidas secundárias, quando reagem com tiofenol, dietilamina, cianeto ou azida, mostram uma preferência para abrirem o epóxido na posição β . Tais reacções não foram demonstradas para amidas primárias ou para os α -epoxi ésteres de arilo amidas ou ácidos carboxílicos de acordo com este invento. Além disso, não foi descrita a combinação de conversão de α -epoxi ésteres em α -epoxi carboxamidas, seguida pela abertura regio-selectiva do epóxido e conversão com ésteres ou ácidos a fim de levar a cabo a β -adição de α -

-epoxiésteres.

Glicidamidas β -substituídas de fórmula (III),



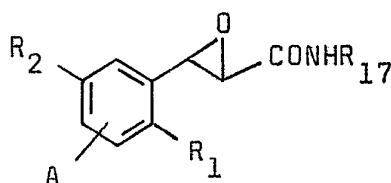
(III)

na qual R^a é metilo, etilo, fenilo, fenoximetileno ou benzilo, R^b é H, metilo ou etilo, e RY e R^z são H ou metilo, foram descritas por Fourneau et al., J. Pharm. Chim., 19, 49 (1934). Os compostos nos quais R^a é fenilo, não têm substituintes orto ou meta correspondentes àqueles no presente invento.

Fourneau et al., Bull. Soc. Chim., 7, 593 (1940), também descobriram β -fenil-glicidamidas de fórmula (III), na qual R^a é H, R^b é fenilo, RY é H ou metilo, e R^z é H, metilo ou benzilo. Nenhuma das β -fenil-glicidamidas descobertas possui uma substituição do anel fenilo correspondente ao presente invento.

Sumário do Invento

Num aspecto, este invento refere-se ao processo de preparação de compostos intermediários para a produção de antagonistas do leucotrieno farmacologicamente importantes, de acordo com a fórmula (IV):



(IV)

na qual:

R_1 é $(L)_a-(CH_2)_b-(T)_c-B$;

a é 0 ou 1;

b é 3 a 14;

c é 0 ou 1;

L e T são, independentemente, enxofre, oxigénio, CH=CH, C≡C, ou CH₂;

B é H, alquilo C₁₋₄, etinilo, trifluorometilo, isopropenilo, furanilo, tienilo, ciclo-hexilo ou fenilo opcionalmente mono-substituído com Br, Cl, CF₃, alcoxí C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, metiltio ou trifluorometiltio;

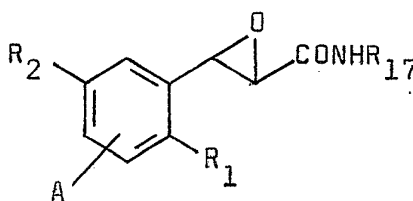
R₂ e A são, independentemente, seleccionados entre H, CF₃, alquilo C₁₋₄, alcoxí C₁₋₄, F, Cl, Br, I, OH, NO₂ ou NH₂; ou, quando R₁ e A são H, R₂ é (L)_a-(CH₂)_b-(T)_c-B em que a, b, c, L, T e B são definidos como anteriormente; e

R₁₇ é H, fenilo, benzilo ou alquilo C₁₋₄.

Num outro aspecto, este invento refere-se ao processo de preparação de compostos de fórmula (I), tal como aqui definida anteriormente, por reacção de um composto de fórmula (IV) com um mercapteto R₃-SM, em que R₃ é definido como para a fórmula (I) e M é um metal alcalino, em presença de isopropóxido de titânio.

Descrição Detalhada do Invento

Este invento refere-se ao processo de preparação de compostos de fórmula (IV):



(IV)

na qual:

R₁ é (L)_a-(CH₂)_b-(T)_c-B;

a é 0 ou 1;

b é 3 a 14;

c é 0 ou 1;



L e T são, independentemente, enxofre, oxigénio, CH=CH, C≡C, ou CH₂;

B é H, alquilo C₁₋₄, etinilo, trifluorometilo, isopropenilo, furanilo, tienilo, ciclo-hexilo ou fenilo opcionalmente mono-substituído com Br, Cl, CF₃, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, metiltio ou trifluorometiltio;

R₂ e A são, independentemente, seleccionados entre H, CF₃, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, F, Cl, Br, I, OH, NO₂ ou NH₂; ou, quando R₁ e A são H, R₂ é (L)_a-(CH₂)_b-(T)_c-B em que a, b, c, L, T e B são definidos como anteriormente; e

R₁₇ é H, fenilo, benzilo ou alquilo C₁₋₄.

Adequadamente, R₁ é alquilo C₈₋₁₃, alcoxi C₇₋₁₂, alquil-C₇₋₁₂ tio, 1-alcinilo C₁₀₋₁₂, fenilalquilo C₄₋₁₀, fenilalcoxi-C₃₋₉, feniltioalquilo C₃₋₉, 10-undeciniloxi ou 11-dodeciniloxi.

Mais adequadamente, R₁ é alquilo C₁₁₋₁₃, alcoxi C₁₀₋₁₂ ou fenilalquilo C₇₋₉.

Adequadamente, R₂ é bromo, cloro, metilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, ou nitro, ou quando R₁ é hidrogénio, R₂ é alquilo C₈₋₁₃, alcoxi C₇₋₁₂, alquil C₇₋₁₂ tio, 1-alcinilo C₁₀₋₁₂, fenilalquilo C₄₋₁₀, fenilalcoxi C₃₋₉, feniltioalquilo C₃₋₉, 10-undeciniloxi ou 11-dodeciniloxi.

Preferivelmente, A e R₂ são H.

Preferivelmente, R₁ é feniloctilo.

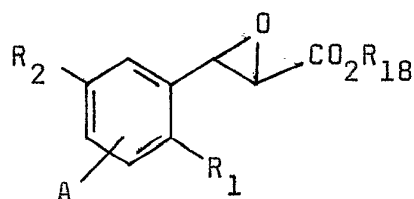
Preferivelmente, R₁₇ é H.

Um composto particular de acordo com este invento é:

(2R-trans)-3-[2-(8-feniloctil)fenil]oxirano carboxamida.

Um processo de preparação de um composto de fórmula (IV) compreende a reacção de um composto de fórmula (V):

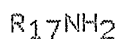
SEGUE FÓRMULA (V)



(V)

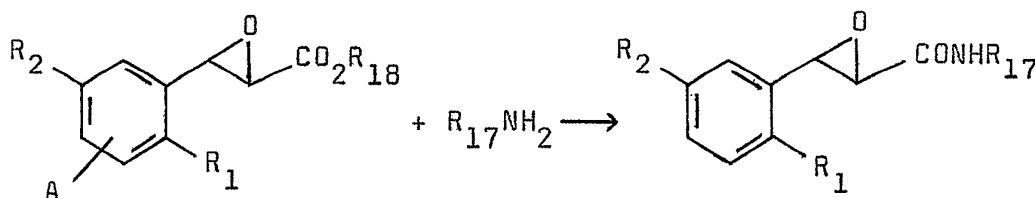
na qual:

R_1 , R_2 e A são como aqui definidos anteriormente para a fórmula (IV) e R_{18} é alquilo C_{1-4} , fenilo, naftilo, fenilo substituído, ou naftilo substituído, onde os substituintes podem ser um ou dois halogêneos, grupos alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} ou trifluorometilo, com um composto de fórmula:



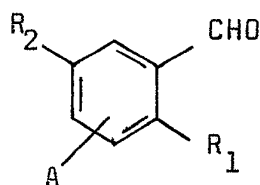
na qual:

R_{17} é H, fenilo, benzilo ou alquilo C_{1-4} . Este processo encontra-se representado no Esquema (I).



Esquema (I)

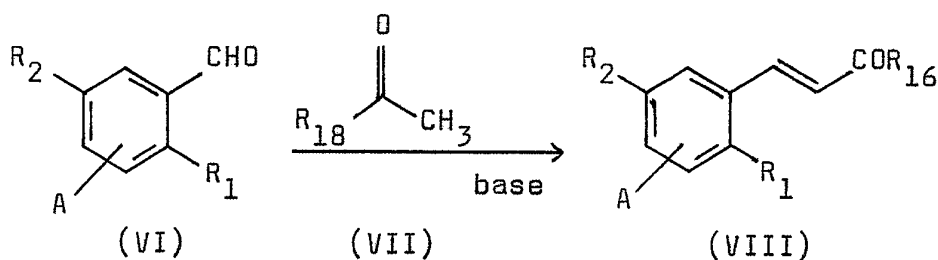
Os ésteres de fórmula (IV) são, convenientemente, preparados por uma condensação de Darzen de um α -halo-éster, tal como cloroacetato de metilo ou acetato de α -bromo-*t*-butilo, com um benzaldeído de fórmula (VI), em presença de uma base adequada, tal como metóxido de sódio.



(VI)

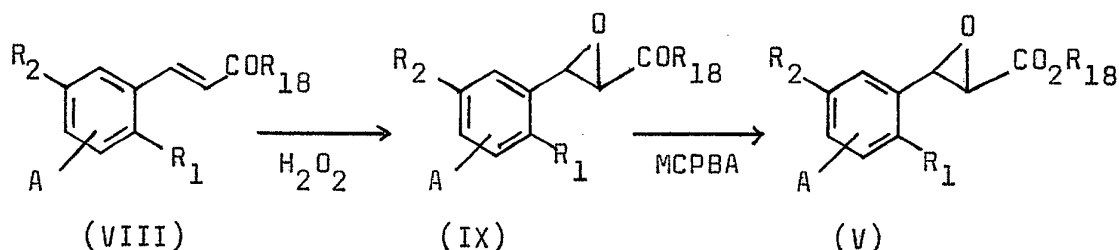
Estes α -epoxiésteres reagem com amônia, uma alquil C₁₋₄-amina, benzilamina ou anilina num solvente adequado para fornecer a carboxamida na forma habitual. Exemplos de solventes adequados são álcoois, tais como metanol ou etanol, e solventes hidrocarbonetos, tais como acetona, tetra-hidrofurano ou tolueno. Tipicamente, o éster é agitado em solução saturada com amônia ou contendo um excesso de uma amina, tal como etilamina, benzilamina ou anilina, a uma temperatura de cerca da temperatura ambiente até à temperatura de refluxo do solvente. A adição de hidróxido de amônio é apropriada para saturação do solvente com amônia.

Se é utilizado, neste processo, um epoxiéster não-racémico, a amida resultante também é não-racémica. Assim individualmente, ambos os enantiômeros dos compostos de fórmula (IV) se encontram dentro do âmbito deste invento. Um método para a produção de um α -epoxiéster não-racémico de fórmula (V), na qual R₁₈ é fenilo, naftilo ou fenilo substituído ou naftilo substituído, está descrito no pedido de patente dos E.U.A. 07/366 059. Assim, um benzaldeído de fórmula (VI), na qual R₁, R₂ e A são como aqui definidos anteriormente, é condensado com uma acetofenona ou acetonaftona de fórmula (VII), na qual R₁₈ é fenilo, naftilo ou fenilo substituído ou naftilo substituído, em presença de uma base adequada, para produzir uma cetona α - β insaturada de fórmula (VIII).



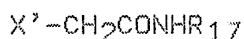
Adequadamente, esta reacção é conduzida num álcool, tal como metanol ou etanol, com uma base, tal como um alcóxido de sódio ou potássio. Epoxidação enantio-selectiva é efectuada por agitação da cetona α - β insaturada com um poli-aminoácido, tal como poli-L-leucina ou poli-L-alanina, em presença de uma base adequada, tal como hidróxido de lítio, sódio ou potássio, e de um

oxidante, tal como peróxido de hidrogénio, numa mistura solvente de duas fases, de água e de um solvente orgânico imiscível com a água, tal como tetracloreto de carbono, hexano ou tolueno, para produzir uma α -epoxicetona de fórmula (IX).



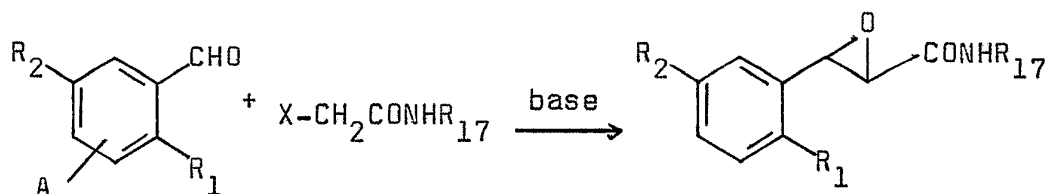
Para os compostos de acordo com este invento, os poli-L-aminoácidos produzem isómeros 2R, enquanto que os poli-D-aminoácidos produzem isómeros 2S. O rearranjo de Baeyer-Villiger do epóxido não-racémico é alcançado por tratamento da α -epoxicetona com um perácido, tal como ácido 3-cloroperoxibenzóico, para produzir o α -epoxiéster de fórmula (V), na qual R₁₈ é fenilo, naftilo ou um fenilo substituído ou naftilo substituído tal como aqui definido anteriormente. O tratamento subsequente deste éster com uma amina adequada, ou amónia, produz os compostos não-racémicos de fórmula (IV), tal como aqui descritos anteriormente. Como será evidente para um especialista na arte, os compostos que possuam funcionalidades que sejam incompatíveis com as condições oxidativas deste processo, tais como porções sulfeto, amino ou acetilénicas, não são receptivas, desta forma, à síntese não-racémica.

Alternativamente, também são úteis outros métodos habituais na arte para produção de α -epoxiamidas. Por exemplo, a carboxamida de fórmula (IV) pode ser produzida por aminação de um ácido glicídico. Noutra concretização, os compostos de fórmula (IV) podem ser preparados por reacção de um composto de fórmula (VI), tal como aqui definida anteriormente, com um composto de fórmula:



na qual R₁₇ é tal como definido para a fórmula (IV), e X' é

cloro, bromo ou iodo. Tipicamente, um benzaldeído de fórmula (VI) reage com uma α -halo-acetamida adequada ou uma α -halo-acetamida substituída, num solvente adequado, tal como um álcool de alquilo inferior ou cloreto de metileno, e uma base, tal como um alcóxido, para produzir directamente a carboxamida desejada. Este processo encontra-se representado no Esquema (II).



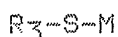
Esquema (II)

Por exemplo, bromoacetamida ou N-fenilcloroacetamida pode reagir com um benzaldeído de fórmula (VI), e metóxido de sódio em cloreto de metileno ou metanol, para produzir uma carboxamida de fórmula (IV).

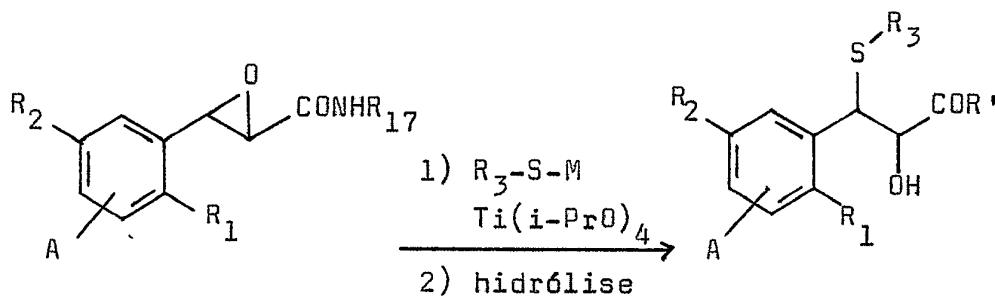
As carboxamidas de fórmula (IV) são intermediários particularmente úteis na preparação de antagonistas do leucotrieno de fórmula (I). Usando condições análogas às descritas para a preparação dos compostos de fórmula (I) a partir dos ésteres de fórmula (II), tal como aquelas descritas por Gleason *et al.*, *J. Med. Chem.*, 30, 959 (1987), a amida é agitada, numa solução alcoólica, com uma base, tal como trietilamina, e um mercaptano adequado, tal como 3-mercaptopropionato de metilo. Tal processo resulta numa mistura de 1:1 de regio-isómeros, resultantes da abertura nucleofílica do epóxido em ambas as posições α e β . Contudo, uma vantagem particular dos compostos de fórmula (IV) é a sua utilização num processo o qual permite a síntese regio-selectiva dos compostos de fórmula (I). Isto pode ser alcançado por utilização de uma reacção mediada por titânio, para promover a adição nucleofílica ao intermediário de epóxido numa forma regio-selectiva. Assim, uma α -epoxi-amida de fórmula (IV) é tratada com um excesso de isopropóxido de titânio e um tiolato apropriado, tal como $\text{R}_3\text{-S-M}$, em que R_3 é tal como definido para a fórmula (I) e M é lítio, sódio ou potássio, num

solvente adequado, para produzir as α -hidroxi, β -sulfido amidas com uma selectividade de, em geral, $>20:1$ comparada com o regio-isómero. Os solventes apróticos são geralmente adequados. São especialmente adequados éteres ou solventes halocarbonetos, tais como tetra-hidrofurano, dioxano, éter dietílico, cloreto de metileno e tetracloreto de carbono. A hidrólise subsequente para produzir um ácido carboxílico e, opcionalmente, a nova formação do éster, fornece uma conversão global de um α -epoxiéster de fórmula (II) ou (V) nos produtos farmacêuticamente activos de fórmula (I).

Assim, este invento é um processo de preparação de um composto de fórmula (I), tal como aqui definido anteriormente, o qual compreende a reacção de um composto de fórmula (IV) com isopropóxido de titânio e um composto de fórmula:



na qual R_3 é tal como definido para a fórmula (I) e M é lítio, sódio ou potássio; e hidrólise do produto da reacção. Este processo encontra-se representado no Esquema (III):



Esquema (III)

Num processo típico, um equivalente de uma α -epoxiamida reage, sob condições anidras, com 2,5 equivalentes de isopropóxido de titânio, a 0°C num solvente tal como THF. Esta mistura é ainda tratada com um sal de metal alcalino de um mercaptano apropriado, tal como 3-mercaptopropionato de metilo ou p-mercaptobenzoato de metilo, e agitada a 0°C. O tratamento aquoso seguido por isolamento extractivo fornece o produto desejado. Os derivados ácidos dos compostos de fórmula (I) são



-15-

fornecidos por hidrólise da amida, a qual pode ser alcançada com um ácido mineral adequado por métodos bem conhecidos. Alternativamente, pode ser utilizada uma solução alcoólica de um ácido mineral, tal como HCl, para preparar ésteres de alquilo simples, os quais podem ser convertidos, por hidrólise básica, tal como com um hidróxido de metal alcalino em álcool aquoso, no ácido carboxílico. Os ésteres são produzidos de qualquer forma conveniente para conversão de carboxamidas ou ácidos carboxílicos em ésteres. Por exemplo, os ésteres de metilo são convenientemente preparados a partir da carboxamida com metanol e um ácido mineral, tal como descrito previamente, ou a partir do ácido carboxílico por tratamento com diazometano. Um composto preferido preparado por este processo é o ácido (R*,S*) 2-hidroxi-3-[2-(carboxi)etil]tio]-3-[2-(8-feniloctil)fenil]propanóico.

O uso dos compostos e processo de acordo com este invento fornece um novo método para a produção de antagonistas do leucotrieno de fórmula (I). Este processo resulta em rendimentos sintéticos mais elevados na reacção de abertura do epóxido, resultante da eliminação da reacção não desejada de α -adição do mercaptano à porção de epóxido. Além disso, é simplificada a purificação do produto devido à ausência do regioisómero, o qual era um subproduto importante do processo químico. A purificação e o isolamento do produto são, ainda, facilitados pela tendência das amidas de fórmula (IV) serem cristalinas. Finalmente, as amidas primárias deste invento são mais económicas de preparar e mais fáceis de hidrolisar em ácidos carboxílicos do que as amidas secundárias previamente utilizadas nas aberturas de epóxido regio-selectivas.

Os Exemplos que se seguem ilustram a forma de executar e utilizar este invento. O âmbito deste invento não se encontra limitado por estes exemplos e as muitas variações que serão prontamente evidentes ao especialista na arte destinam-se a ser abrangidas por esta descrição.

São utilizadas nos Exemplos as convenções habituais nas



-16-

artes da Química. Todos os pontos de fusão são não-corrigidos. Nas notações dos espectros de RMN são utilizadas as seguintes abreviaturas: s, singuleto; d, duplete; t, tripleto; q, quarteto; m, multiplete; br, largo. Nas anotações dos espectros de IV, são utilizadas as seguintes abreviaturas: s, forte; sh, ombro.

Exemplo 1

Preparação de (2S-trans)-3-[2-(8-feniloctil)fenil]oxiranocarboxamida

3[2-(8-feniloctil)fenil]oxirano-carboxilato de (2S-trans)-2-naftalenilo (2,03 g, 4,2 mmol), em metanol (21 ml), foi arrefecido até 5°C, e foi adicionada, gota a gota, uma solução de metanol saturado com amônia (20 ml). Após agitação durante 5 h a 10-15°C, a solução foi evaporada. O resíduo foi dissolvido em tolueno e evaporado até um sólido. O sólido foi dissolvido em tolueno e lavado com água, NaOH (10% aq.), água, e, finalmente, salmoura. Após secagem (MgSO₄) e evaporação, o resíduo foi dissolvido em hexano:CH₂Cl₂ em ebulição, filtrado e deixado repousar a 20°C durante 4 h. O sólido foi recolhido e seco (0,1 mm Hg, 25°C), produzindo a oxiranocarboxamida do título (1,11 g, 76%): p.f. 80-82°C, [α]_D -8,32 (c 1, CH₂Cl₂); HPLC RT 5,48 min. (enantiômero 2S), 9,99 min. (enantiômero 2R) (Bakerbond Chiracel ^(R) OC; 25 cm x 4,6 mm; hexano:isopropanol, 1:1; 1,0 ml/min; detecção por UV a 211 nm); HPLC indicava >99% e.e., predominando o enantiômero 2S. Anal. Calculada para C₂₃H₂₉O₂N: C, 78,59; H, 8,32; N, 3,99; Encontrado: C, 78,35; H, 8,34; N, 3,90.

Exemplo 2

Preparação de (2R-trans)-3[2-(8-feniloctil)fenil]oxiranocarboxamida

A uma solução vigorosamente agitada de 3[2-(8-feniloctil)fenil]oxirano-carboxilato de (2R-trans)-2-naftalenilo (486 g, 1,016 mol) em acetona (5,0 l) foi adicionado hidróxido de amônio (28-30% aq., 1 l), e a mistura foi colocada em refluxo durante 20 minutos. A reacção foi considerada como estando completa por HPLC, e foi concentrada in vacuo até 1/3 do volume

original,, e foi adicionado tolueno (10 l). Os solventes foram destilados até que a temperatura da cabeça se elevasse até 105°C. A mistura reaccional foi arrefecida até 25°C, e lavada sequencialmente com NaOH (10% aq., 3 x 5 l), água e salmoura. A mistura foi concentrada até 25 l e tratada com n-hexano (7,5 l). Formou-se um precipitado e a solução foi mantida a 0°C durante 12 h. O produto foi recolhido, lavado com hexano frio (2 x 1 l) e seco in vacuo (0,1 mm Hg) originando um sólido branco (308,5 g, 86,5%): p.f. 81-82°C; $[\alpha]_D^{20} +13,29$ (c 1, CH₂Cl₂), $[\alpha]_{546}^{20} +16,19$; IR (nujol) 3380, 1668(s), 1620(sh), 1283, 1088, 897, 750, 700 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,14-7,28 (m, 9H), 6,19 (br, s, 1 H), 5,76 (br, s, 1 H), 4,11 (d, 1 H, J=1,90 Hz, próton de oxirano), 3,37 (d, 1 H, J=1,68 Hz, próton de oxirano), 2,65 (m, 2 H), 2,59 (t, 2 H, J=7,70 Hz), 1,60 (m, 4 H), 1,32 (s, 8 H); ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ 170,24, 142,88, 141,33, 132,67, 128,21, 128,54, 128,38, 128,19, 126,24, 125,53, 124,19; 58,07, 56,93, 35,94, 32,57, 31,46, 30,89, 29,43, 29,38, 29,34, 29,26; HPLC RT 2,5 min, (produto de epoxiamida), 6,9 min (material de partida de epoxiéster), (Waters μ-Bondapak [®] C-18; 30 cm x 3,9 mm; CH₃CN:água, 9:1; 2 ml/min; detecção de UV a 211 nm); HPLC (quiral) RT 9,9 min (enantiómero 2R), 5,5 min (enantiómero 2S) (Bakerbond Chiracel [®] OC; 25 cm x 4,6 mm; n-hexano:isopropanol, 1,1 ml/min; detecção de UV a 211 nm); HPLC indicava >99,5% e.e., predominando o enantiómero 2R. Anal. Calculada para C₂₃H₂₉O₂N: C, 78,59; H, 8,32; N, 3,99. Encontrado: C, 78,63; H, 8,87; N, 3,98.

Exemplo 3

Preparação de (R*,S*) 3-[2-(undeciltio)fenil]oxiranocarboxamida

A uma solução de 3-[2-(undeciltio)fenil]oxirano-carboxilato de (trans)-metilo (1 g) em acetona (5 ml), é adicionado hidróxido de amónio (1 ml, 30%). A reacção é colocada em refluxo durante 1 h, arrefecida e diluída com tolueno (50 ml). O solvente é evaporado até, aproximadamente, 50% do seu volume original e lavado com água (2 x) e salmoura (1 x). A solução é seca brevemente sobre MgSO₄, filtrada e o solvente é evaporado para produzir o produto do título.

Exemplo 4Preparação de (R*,S*) 3-[2-(1-dodecinil)fenil]oxiranocarboxamida

A uma solução de 3-[2-(1-dodecinil)fenil]oxirano-carboxilato de (trans)-metilo (1 g, 3,31 mmol) em metanol (10 ml), é adicionada uma solução de metanol saturada com amônia (10 ml). Após agitação durante 14 h à temperatura ambiente, o metanol é evaporado e o residuo é redissolvido em cloreto de metileno. A fase orgânica é lavada com água (2 x), seca sobre MgSO₄, filtrada e o solvente é evaporado para produzir o composto do título.

Exemplo 5Preparação de (R*,S*) N-benzil-3-[2-(1-nonenil)fenil]oxiranocarboxamida

A uma solução de 3-[2-(1-nonenil)fenil]oxirano-carboxilato de (trans)-metilo (1 g, 3,31 mmol) em etanol absoluto (10 ml), é adicionada benzilamina (0,41 g, 3,81 mmol). A mistura reaccional é aquecida até ao refluxo durante 2 1/2 h, e deixada sob agitação, à temperatura ambiente, durante toda a noite. A mistura reaccional é diluída com tolueno (80 ml), e evaporada num evaporador rotativo até a um volume de 10 ml. A carboxamida é precipitada pela adição de hexano e o solvente é decantado. A cromatografia flash (sílica gel, acetato de etilo:hexano:triethyl amina a 0,5%) fornece o composto do título.

Exemplo 6Preparação de (R*,S*) N-etil-3-[2-(4-fenoxibutil)-5-(amino)fenil]oxiranocarboxamida

A uma solução de 3-[2-(4-fenoxibutil)-5-(amino)fenil]oxirano-carboxilato de (trans)-metilo (1 g) em metanol (6 ml), é adicionada etilamina (3 ml). A mistura reaccional é selada hermeticamente e agitada à temperatura ambiente durante 24 h. O solvente e a etilamina em excesso são evaporados, e o residuo é redissolvido em éter dietílico, lavado com água (2 x) e seco brevemente sobre MgSO₄. A filtragem e evaporação do solvente produz o composto do título.

Exemplo 7Preparação de (R*,S*) N-fenil-3-[2-(8-feniloctil)fenil]oxirano-carboxamida

É dissolvido 2-(8-feniloctil)benzaldeído (1,5 g, 6,4 mmol) em cloreto de metileno (25 ml) e arrefecido até 0°C. É adicionada N-fenilcloroacetamida (1,35 g, 8,0 mmol), seguida por metóxido de sódio (1,75 ml, 7,68 mmol, 25% em peso em metanol), o qual é adicionado gota a gota. Após agitação a 0°C durante 1 h, a reacção é deixada sob agitação à temperatura ambiente durante mais 3 horas. A mistura é vertida em água gelada (200 ml), e extractada com acetato de etilo (2 x 100 ml). Os extractos orgânicos combinados são lavados com água (100 ml) e salmoura (100 ml), e secos sobre MgSO₄. A filtração e evaporação do solvente produz o composto do título, o qual é recristalizado a partir de etanol absoluto.

Exemplo 8Preparação de (R*,S*) 3-[3-(9-decinil)fenil]oxiranocarboxamida

3-(9-decinil)benzaldeído (1,0 g, 4,7 mmol) e bromoacetamida (0,676 g, 4,9 mmol) são dissolvidos em metanol (20 ml). É adicionado metóxido de sódio (4,9 mmol, 25% em peso em metanol), gota a gota, e a reacção é agitada à temperatura ambiente durante 4 h. É adicionado cloreto de amónio (2,5 ml, 10% aq.), e o solvente é reduzido in vacuo para 1/3 do volume original. A mistura é diluída com água (40 ml) e cloreto de metileno (20 ml). A camada orgânica é separada e a fase aquosa é extractada com cloreto de metileno adicional (20 ml). Os extractos orgânicos combinados são lavados com água e secos sobre MgSO₄. A filtração e evaporação do solvente produz o composto do título.

Exemplo 9

Substituindo o α -epoxiéster de 2-naftalenilo, registado abaixo:

3-[(2-dodecil)fenil]oxirano-carboxilato de (2R-trans)-(2-naftalenilo);



-20-

3-[2-(12,12,12-trifluorododecil)fenil]oxirano-carboxilato de (2R-trans)-(2-naftalenilo);

3-[2-(undeciloxi)fenil]oxirano-carboxilato de (2R-trans)-(2-naftalenilo);

3-[2-(8-feniloctil)-5-(trifluorometil)fenil]oxirano-carboxilato de (2R-trans)-(2-naftalenilo);

3-[2-[(8-ciclo-hexil)octil]fenil]oxirano-carboxilato de (2R-trans)-2-naftalenilo);

3-[3-(6-fenil-hexil)fenil]oxirano-carboxilato de (2R-trans)-(2-naftalenilo);

3-[5-nitro-2-(undeciloxi)fenil]oxirano-carboxilato de (2R-trans)-(2-naftalenilo);

3-[2-[8-(2-furil)octil]fenil]oxirano-carboxilato de (2R-trans)-(2-naftalenilo);

3-[3-(noniloxi)fenil]oxirano-carboxilato de (2R-trans)-(2-naftalenilo);

3-[2-[5-bromo-6-(4-metilfenil)hexil]fenil]oxirano-carboxilato de (2R-trans)-(2-naftalenilo);

3-[2-[7-(4-clorofenil)heptil]-5-(metil)fenil]oxirano-carboxilato de (2R-trans)-(2-naftalenilo);

3-[2-[8-(4-metoxifenil)octil]fenil]oxirano-carboxilato de (2R-trans)-(2-naftalenilo);

3-[2-[10-(2,4-dimetilfenil)decil]-3-(nitro)fenil]oxirano-carboxilato de (2R-trans)-(2-naftalenilo);

3-[2-[8-(2-tienil)octil]-3-(trifluorometil)fenil]oxirano-carboxilato de (2R-trans)-(2-naftalenilo);

3-[2-[8-[(3-trifluorometil)fenil]octil]fenil]oxirano-carboxilato de (2R-trans)-(2-naftalenilo)

por um 3-[2-(-feniloctil)fenil]oxirano-carboxilato de (2S-trans)-2-naftalenilo no procedimento do Exemplo 1, são



preparadas as seguintes α -epoxiamidas:

- a.) (2R-trans) 3-[(2-dodecil)fenil]oxiranocarboxamida;
- b.) (2R-trans) 3-[2-(12,12,12-trifluorododecil)fenil]oxiranocarboxamida;
- c.) (2R-trans) 3-[2-(undeciloxi)fenil]oxiranocarboxamida;
- d.) (2R-trans) 3-[2-(8-feniloctil)-5-(trifluorometil)fenil]oxiranocarboxamida;
- e.) (2R-trans) 3-[2-[(8-ciclo-hexil)octil]fenil]oxiranocarboxamida;
- f.) (2R-trans) 3-[3-(6-fenil-hexil)fenil]oxiranocarboxamida;
- g.) (2R-trans) 3-[5-nitro-2-(undeciloxi)fenil]oxiranocarboxamida;
- h.) (2R-trans) 3-[2-[8-(2-furil)octil]fenil]oxiranocarboxamida;
- i.) (2R-trans) 3-[3-(noniloxi)fenil]oxiranocarboxamida;
- j.) (2R-trans) 3-[2-[5-bromo-6-(4-metilfenil)hexil]fenil]oxiranocarboxamida;
- k.) (2R-trans) 3-[2-[7-(4-clorofenil)heptil]-5-(metil)fenil]oxiranocarboxamida;
- l.) (2R-trans) 3-[2-[8-(4-metoxifenil)octil]fenil]oxiranocarboxamida;
- m.) (2R-trans) 3-[2-[10-(2,4-dimetilfenil)decil]-3-(nitro)fenil]oxiranocarboxamida;
- n.) (2R-trans) 3-[2-[8-(8-(2-tienil)octil)-3-(trifluorometil)fenil]oxiranocarboxamida; e
- o.) (2R-trans) 3-[2-[8-[(8-trifluorometil)fenil]octil]fenil]oxiranocarboxamida.

Exemplo 10Preparação do ácido (R*, S*) 2-hidroxi-3-[2-(carboxi)etiltio]-3-[2-(8-feniloctil)fenil]propanóico

a) Preparação de (R*, S*) N-fenil-2-hidroxi-3-[2-(metoxicarbonil)etiltio]-3-[2-(8-feniloctil)fenil]propanamida.

A uma mistura arrefecida (-50°C) de hidreto de sódio (60% em óleo mineral, 0,302 g, 6,3 mmol) e tetra-hidrofurano (10 ml), foi adicionado, gota a gota, 3-mercaptopropionato de metilo (0,712 ml, 6,3 mmol). Após a adição estar concluída, a agitação continuou a 00°C durante 10 minutos. A uma solução arrefecida (-50°C) de (R*, S*) N-fenil-3-[2-(8-feniloctil)fenil]oxiranocarboxamida (1,28 g, 3,0 mmol), o composto do Exemplo 7, em tetra-hidrofurano (10 ml), foi adicionado isopropóxido de titânio (1,34 ml, 4,5 mmol) durante um período de vários minutos. Após agitação a -50°C durante um período de 15 minutos, a solução foi adicionada à mistura de tiolato/tetra-hidrofurano fria (00°C) durante um período de 10 minutos. Após agitação a 00°C durante um período de 75 minutos, a solução foi diluída com éter etílico (10 ml), seguido pela adição de ácido sulfúrico aquoso (10%, 10 ml) durante um período de 5-10 minutos. Após agitação à temperatura ambiente durante um período de 45 minutos, a mistura foi transferida para um funil separativo com mais éter etílico (75 ml), e as camadas separaram-se. A fase orgânica foi lavada com cloreto de sódio aquoso (25%, 3 x 75 ml), seca (MgSO₄) e concentrada in vacuo. O óleo resultante foi triturado com hexanos (20 ml) e éter etílico (1 ml). Após vários minutos, foram adicionados hexanos adicionais (10 ml), e a agitação continuou durante outros 5 minutos. A mistura foi filtrada, e o produto sólido lavado com hexanos e seco in vacuo para fornecer 1,35 g (82,3%) do produto desejado como um sólido branco: ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz)) δ 8,11 (s, 1 H), 7,57-7,60 (m, 1 H), 7,03-7,29 (m, 13 H), 4,81 (d, 1 H, J=4,16 Hz), 4,66 (d, 1 H, J=4,17 Hz), 3,72 (s, 3 H), 2,72-2,96 (m, 4 H), 2,54-2,70 (m, 4 H), 1,62 (m, 4 H), 1,26 (bs, 8 H).

b) Preparação do ácido (R*,S*) 2-hidroxi-3-[2-(carboxi)etil-tio]-3-[2-(8-feniloctil)fenil]propanóico.

A uma solução do composto do Exemplo 10 a) (0,274 g, 0,5 mmol), cloreto de metileno (4 ml), trietilamina (0,140 ml, 1,0 mmol) e dimetilaminopiridina (0,122 g, 1,0 mmol), à temperatura ambiente, foi adicionado dicarbonato de di-t-butilo (0,474 ml, 2,0 mmol). Após agitação à temperatura ambiente durante um período de 3 h, a mistura reaccional foi diluída com acetato de etilo (50 ml), transferida para um funil separativo, lavada com ácido clorídrico aquoso (10%, 2 x 50 ml), seca (Na₂SO₄), filtrada, e concentrada in vacuo. O óleo resultante foi purificado por cromatografia flash (silica gel, acetato de etilo a 20%/éter de petróleo) fornecendo o intermediário desejado (0,354 g, 94,6%). A uma solução do intermediário purificado (0,354 g, 0,47 mmol) em tetra-hidrofurano (6 ml), à temperatura ambiente, foi adicionado hidróxido de lítio aquoso (1 N, 2 ml). Após agitação durante um período de 9 h, a mistura reaccional foi diluída com agitação de etilo (50 ml), transferida para um funil separativo, lavada sequencialmente com ácido clorídrico aquoso (10%, 2 x 50 ml) e cloreto de sódio aquoso (25%, 50 ml), seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada in vacuo. O óleo resultante foi redissolvido em cloreto de metileno (5 ml) e arrefecido até 0°C. A este foi adicionado ácido trifluoroacético (1 ml), e a mistura foi agitada a 0°C durante um período de 15 minutos, seguido por 15 minutos à temperatura ambiente. A solução foi diluída com acetato de etilo (50 ml), transferida para um funil separativo, lavada sequencialmente com ácido clorídrico aquoso (10%, 2 x 50 ml) e cloreto de sódio aquoso (25%, 50 ml), seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada in vacuo para fornecer o produto desejado como um óleo viscoso. A trituração deste material com hexano:éter dietílico produziu o produto como um sólido branco: ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,57 (d, 1 H, J=7,6 Hz), 7,30-7,09 (m, 8 H), 6,43 (s, 1 H), 5,42 (s, 1 H), 4,70 (d, 1 H, J=4,2 Hz), 4,54 (d, 1 H, J=4,3 Hz), 3,70 (s, 3 H), 2,91-2,74 (m, 4 H), 2,68-2,53 (m, 4 H), 1,62-1,60 (m, 4 H), 1,34 (bs, 8 H); Anal. Calculada para C₂₇H₃₇NO₄S: C, 68,75; H, 7,91; N, 2,97; S, 6,80. Encontrado: C,



68,49; H, 8,05; N, 2,97; S, 6,84.

Exemplo 11

Preparação do ácido (2S,3R) 2-hidroxi-3-[2-(carboxi)etiltio]-3-[2-(8-feniloctil)fenil]propanóico

a) Preparação de (2S,3R) 2-hidroxi-3-[2-(metoxicarbonil)etiltio]-3-[2-(8-feniloctil)fenil]propanamida.

A uma mistura arrefecida (-10°C) de hidreto de sódio (60%, 9,6 g, 0,238 mol) e cloreto de metileno (280 ml), foi adicionado 3-mercaptopropionato de metilo (27,0 ml, 0,238 mol) durante um período de 5 minutos. Após a adição estar concluída, a agitação continuou a -5°C - 0°C durante 30 minutos. Enquanto a temperatura era mantida a -5°C - 0°C, foi adicionada uma solução do composto do Exemplo 2 (40,0 g, 0,110 mol) e isopropóxido de titânio (84,82 ml, 0,284 mol) em cloreto de metileno (120 ml), à temperatura ambiente, durante um período de 20 minutos. Após agitação a -5°C - 0°C durante um período de 90 minutos, a solução foi diluída com acetato de etilo (400 ml), seguido pela adição de ácido sulfúrico aquoso (10%, 400 ml) durante um período de 10 minutos. Após agitação à temperatura ambiente durante um período de 90 minutos, a mistura foi transferida para um funil separativo e as fases separadas. A fase aquosa foi extractada com acetato de etilo (2 x x 200 ml), e as fases orgânicas combinadas foram concentradas in vacuo fornecendo 80,0 g de um óleo amarelo viscoso (ensaio de pureza de 61,9%, rendimento corrigido de 95,4%). Tipicamente, o produto em bruto foi imediatamente utilizado no passo seguinte sem purificação adicional. Contudo, uma amostra purificada do composto do título poderia ser preparada pelo método seguinte. O óleo em bruto foi, primeiro, misturado em hexanos (2 x 100 ml), e os hexanos removidos por decantação. O resíduo foi então mais purificado por cromatografia flash (silica gel; acetato de etilo: éter de petróleo 1:1). Após concentração in vacuo das fracções desejadas, o óleo residual foi triturado com hexanos (100 ml). A mistura foi então filtrada, e o sólido lavado com hexanos, e seco in vacuo à temperatura ambiente para fornecer o produto desejado como um pó branco: p.f. 41,5-42,5°C; IV (KBr) 3600-2800, 3477,



1728, 1668, 1604, 1571, 1368, 1223, 1204, 1157, 751, 700 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,57 (d, 1 H, $J=7,6$ Hz), 7,30-7,09 (m, 8 H), 6,43 (s, 1 H), 5,42 (s, 1 H), 4,70 (d, 1 H, $J=4,2$ Hz), 4,54 (d, 1 H, $J=4,3$ Hz), 3,70 (s, 3 H), 2,91-2,74 (m, 4 H), 2,68-2,53 (m, 4 H), 1,62-1,60 (m, 4 H), 1,34 (bs, 8 H); Anal. Calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{NO}_4\text{S}$: C, 68,75; H, 7,91; N, 2,97; S, 6,80. Encontrado: C, 68,49; H, 8,05; N, 2,97; S, 6,84.

b) Preparação do ácido (2S,3R) 2-hidroxi-3-[2-(carboxi)etil-tio]-3-[2-(8-feniloctil)fenil]-propanóico.

A uma solução arrefecida (10°C) do composto do Exemplo 11a (61,9%, 80,0 g, 0,105 mol) em metanol anidro (500 ml), foi adicionado hidróxido de sódio 2,5 N (155 ml, 0,387 mol) durante um período de 10 minutos, permitindo que a temperatura reaccional se elevasse para, aproximadamente, 22°C. Após agitação à temperatura ambiente durante um período de 16 h, a mistura reaccional foi concentrada in vacuo para remover o metanol. O concentrado aquoso foi diluído com água desionizada adicional (400 ml), transferido para um funil separativo e lavado com acetato de etilo (1 x 400 ml). A fase aquosa foi, então, combinada com acetato de etilo fresco (400 ml) e saturada com a adição de cloreto de sódio sólido. As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extractada de novo com acetato de etilo (1 x 200 ml). Os extractos orgânicos combinados foram então lavados com cloreto de sódio aquoso (20%, 1 x 100 ml), e concentrados in vacuo para fornecer 85,0 g do intermediário desejado como um óleo viscoso. O intermediário em bruto foi redissolvido em metanol (1000 ml), e em seguida tratado com ácido clorídrico aquoso (25%, 480 ml). A mistura foi aquecida ao refluxo durante um período de 20 h, e, em seguida, cuidadosamente arrefecida até 5-10°C. A esta foi adicionado hidróxido de sódio sólido (3 x 50 g), pouco a pouco, permitindo que a temperatura arrefecesse até 10°C entre as adições. Após a adição final, a solução foi deixada aquecer até à temperatura ambiente, e foi agitada durante um período de 2 h. A solução foi diluída com água desionizada (500 ml), concentrada in vacuo para remover o metanol e extractada com acetato de etilo (4 x 500 ml, rejeitado). A fase aquosa foi tratada com acetato de



etilo (500 ml) e o pH foi ajustado até 2,0 com ácido clorídrico concentrado. A mistura foi transferida para um funil separativo e as camadas foram separadas. A fase aquosa foi extraída com acetato de etilo (1 x 200 ml). Os extractos de acetato de etilo combinados foram lavados com cloreto de sódio aquoso (20%, 250 ml), e, em seguida, concentrados in vacuo para fornecer 55,0 g do produto desejado como um óleo viscoso: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,55 (d, 1 H, $J=7,55$ Hz), 7,15–7,28 (m, 8 H), 4,62 (d, 1 H, $J=5,65$ Hz), 4,56 (d, 1 H, $J=5,53$ Hz), 2,81–2,68 (m, 4 H), 2,57–2,64 (m, 4H), 1,60–1,57 (m, 4 H), 1,32 (bs, 8 H).

Exemplo 12

Preparação do 3-[(4-carbometoxi)feniltio]-2-hidroxi-3-[2-(8-feniloctil)fenil]propionato de (2S,3R)-metilo

a) (2S,3R) 2-hidroxi-3-[(4-carbometoxi)-feniltio]-3-[2-(8-feniloctil)fenil]propanamida.

Uma solução do composto do Exemplo 2 (4,9 g, 14 mmol) em THF (100 ml) a 0°C, foi tratada com isopropóxido de titânio (10,4 ml, 35 mmol), e agitada durante 30 minutos. Esta foi, então, tratada com uma solução de p-mercaptobenzoato de metilo (3,5 g, 21 mmol) em THF (50 ml), qual tinha sido tratada com NaH (840 mg, 21 mmol, 60% em óleo mineral). A solução combinada foi agitada a 0°C durante 2 h, vertida em H_2SO_4 (400 ml, 10% aq.) e extractada com Et_2O . Os extractos foram lavados com H_2O e Na_2CO_3 aquoso, secos e o solvente foi removido. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (silica gel, metanol:acetato de etilo 1:10) para fornecer uma recuperação quantitativa do produto do título: ^1H RMN (CDCl_3 , 90 MHz) δ 7,93(d, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,46(d, 2H), 6,98–7,40(m, 8H), 6,30(d, 1H), 5,62(d, 1H), 5,22(d, 1H), 4,42(t, 1H), 3,88(s, 3H), 2,40–3,02(m, 5H), 1,09–1,82(m, 12H).

b) 3-[(4-carbometoxi)-feniltio]-2-hidroxi-3-[2-(8-feniloctil)fenil]-propionato de (2S,3R)-metilo.

Uma solução do composto do Exemplo 12a (7,6 g), numa mistura de MeOH (180 ml), HCl conc. (15 ml) e H_2O (10 ml), foi colocada sob refluxo durante 16 h. O MeOH foi removido, e o resíduo

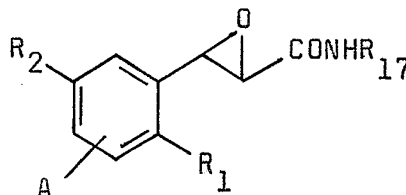


extractado com Et₂O. Os extractos foram lavados com H₂O, secos, e o solvente foi removido. O residuo foi purificado por cromatografia flash (silica gel, acetato de etilo:hexano, 2:3) para fornecer o produto do titulo (6,4 g, 89%). ¹H RMN (CDCl₃, 90 MHz) δ 7,94(d, 2H), 7,62(m, 1H), 7,40(d, 2H), 6,97-7,27(m, 8H), 4,95(d, 1H), 4,54(t, 1H), 3,82(s, 3H), 3,52(s, 3H), 3,13(d, 1H), 2,37-2,80(m, 4H), 1,03-1,87(m, 12H).

Baseadas nesta descrição, muitas variações e modificações destes processos serão evidentes aos especialistas na arte química. Tais modificações e variações destinam-se a serem compreendidas dentro do âmbito deste invento e abrangidas pelas reivindicações que se seguem.

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

1 - Processo de preparação de um composto de fórmula:



(IV)

na qual:

R_1 é $(L)_a-(CH_2)_b-(T)_c-B$;

a é 0 ou 1;

b é 3 a 14;

c é 0 ou 1;

L e T são, independentemente, enxofre, oxigénio, $CH=CH$, $C\equiv C$, ou CH_2 ,

B é H , alquilo C_{1-4} , etinilo, trifluorometilo, isopropenilo, furanilo, tienilo, ciclo-hexilo ou fenilo opcionalmente mono-substituído com Br , Cl , CF_3 , alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , metiltio ou trifluorometiltio;

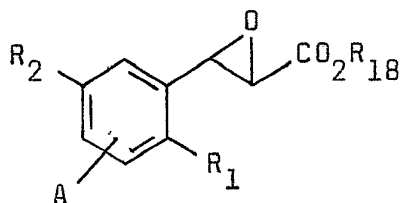
R_2 e A são, independentemente, seleccionados entre H , CF_3 , alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , F , Cl , Br , I , OH , NO_2 ou NH_2 ; ou, quando R_1 e A são H , R_2 é $(L)_a-(CH_2)_b-(T)_c-B$ em que a , b , c , L , T e B são definidos como anteriormente; e

R_{17} é H , fenilo, benzilo ou alquilo C_{1-4} ;

caracterizado por compreender:

a) a reacção de um composto de fórmula:

SEGUE FÓRMULA (V)

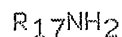


(V)

na qual

A, R₁ e R₂ são definidos como anteriormente; e

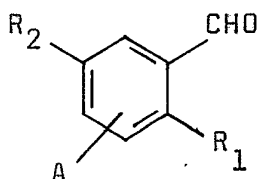
R₁₈ é alquilo C₁₋₄, fenilo, naftilo, fenilo substituído ou naftilo substituído, onde os substituintes podem ser um ou dois halogêneos, grupos alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ ou trifluorometilo; com um composto de fórmula:



na qual:

R₁₇ é H, fenilo, benzilo ou alquilo C₁₋₄; ou

b) a reação de um composto de fórmula:



(VI)

na qual A, R₁ e R₂ são definidos como anteriormente,

com um composto de fórmula:



na qual R₁₇ é definido como anteriormente e

X' é cloro, bromo ou iodo.

2 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado

por R_1 ser alquilo C₈₋₁₃, alcoxi C₇₋₁₂, alquiltio C₇₋₁₂, 1-alcinilo C₁₀₋₁₂, fenilalquilo C₄₋₁₀, fenilalcoxi C₃₋₉, feniltioalquilo C₃₋₉, 10-undeciniloxi ou 11-dodeciniloxi.

3 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R_2 ser bromo, cloro, metilo, trifluorometilo, hidroxil, metoxil ou nitro, ou quando R_1 e A são hidrogênio, R_2 ser alquilo C₈₋₁₃, alcoxi C₇₋₁₂, alquil C₇₋₁₂ tio, 1-alcinilo C₁₀₋₁₂, fenilalquilo C₄₋₁₀, fenilalcoxi C₃₋₉, feniltioalquilo C₃₋₉, 10-undeciniloxi ou 11-dodeciniloxi.

4 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por A e R_2 serem ambos H.

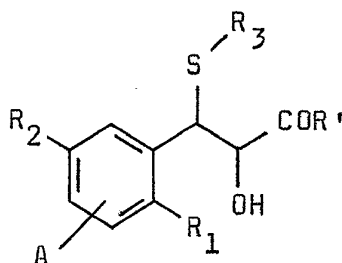
5 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R_{17} ser H.

6 - Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por R_1 ser alquilo C₁₁₋₁₃, alcoxi C₁₀₋₁₂ ou fenilalquilo C₇₋₉.

7 - Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por R_1 ser feniloctilo.

8 - Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por o composto preparado ser a (2R-trans)-3-[2-(8-feniloctil)fenil]oxiranocarboxamida.

9 - Processo de preparação de um composto de fórmula:



(I)

na qual

R_1 é $(L)_a-(CH_2)_b-(T)_c-B$,

a é 0 ou 1;

b é 3 a 14;

c é 0 ou 1;

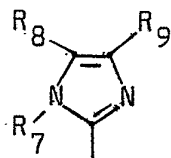
L e T são, independentemente, enxofre, oxigênio, CH=CH, C≡C, ou CH₂;

B é H, alquilo C₁₋₄, etinilo, trifluorometilo, isopropenilo, furanilo, tienilo, ciclo-hexilo ou fenilo opcionalmente mono-substituído com Br, Cl, CF₃, alcoxí C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, metiltio ou trifluorometiltio;

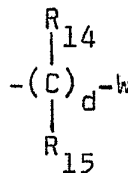
R' é OH, NH₂, ariloxi ou alcoxí C₁₋₆;

R₂ e A são, independentemente, seleccionados entre H, CF₃, alquilo C₁₋₄, alcoxí C₁₋₄, F, Cl, Br, I, OH, NO₂ ou NH₂; ou, quando R₁ e A são H, R₂ é (L)_a-(CH₂)_b-(T)_c-B em que a, b, c, L, T e B são definidos como anteriormente;

R₃ é (CH₂)_nCH(R₅)COR₆, CH(CO₂H)CH₂CO₂H, CH₂CH₂Z,



ou



n é 0 a 6;

R₅ é hidrogénio, amino ou NHCOCH₂CH₂CH(NH₂)CO₂H;

R₆ é hidroxí, amino, NHCH₂CO₂H ou alcoxí C₁₋₆;

Z é SO₃H, SO₂NH₂ ou CN;

R₇ é hidrogénio, alquilo C₁₋₄ ou alcenilo C₃₋₄;

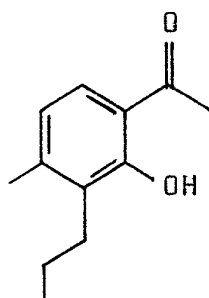
R₈ é hidrogénio, alquilo C₁₋₄, carboxilo, carboxamido, ou (CH₂)_pCO₂R₁₂, em que p é 1 ou 2 e R₁₂ é alquilo C₁₋₆ ou hidrogénio quando R₇ e R₉ são hidrogénio ou alquilo C₁₋₄;

R₉ é hidrogénio, alquilo C₁₋₄, ou (CH₂)_pCO₂R₁₃, em que p é 1 ou 2 e R₁₃ é alquilo C₁₋₆ ou hidrogénio, com a condição de, quando n é 0, R₅ ser hidrogénio e ainda de R₇, R₈ e R₉ não serem todos hidrogénio;

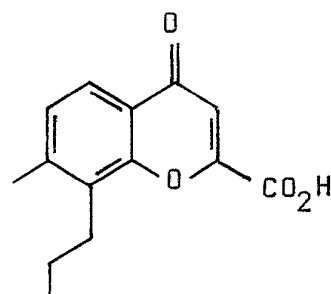
R_{14} e R_{15} são, independentemente, hidrogénio ou alquilo C_{1-4} , em qualquer ponto quando d não é 0;

d é 0 a 6;

W é um anel arilo ou hetero-arilo de seis membros seleccionados de entre fenilo, piridilo ou pirimidilo não substituído ou substituído com F, E ou D; ou W é um de



ou



F é $-(CH_2)_p-V$, em que R_{14} e R_{15} são, independentemente,

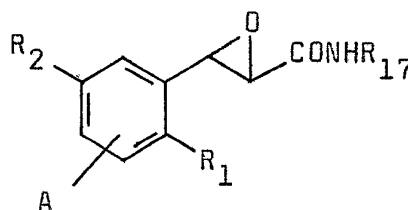
hidrogénio ou alquilo C_{1-4} ;

p é 0 a 6;

V é H, alquilo C_{1-4} , COR' , SO_3H , SO_2H , SO_2NH_2 , $COCH_2OH$, $CHOHCH_2OH$, ou tetrazolilo com R' definido como anteriormente; e

E e D são, independentemente, seleccionados entre H, OH, F, Cl, Br, CF_3 , alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , metiltio, trifluorometiltio, NO_2 , NH_2 , NH-alquilo C_{1-4} ou alquilo C_{1-4} CO-;

caracterizado por compreender a reacção de um composto de fórmula:



(IV)

na qual:

R_1 é $(L)_a-(CH_2)_b-(T)_c-B$,

a é 0 ou 1;

b é 3 a 14;

c é 0 ou 1;

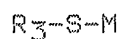
L e T são, independentemente, enxofre, oxigénio, $CH=CH$, $C\equiv C$, ou CH_2 ;

B é H, alquilo C_{1-4} , etinilo, trifluorometilo, isopropenilo, furanilo, tienilo, ciclo-hexilo ou fenilo opcionalmente mono-substituído com Br, Cl, CF_3 , alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , metiltio ou trifluorometiltio;

R_2 e A são, independentemente, seleccionados entre H, CF_3 , alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , F, Cl, Br, I, OH, NO_2 ou NH_2 ; ou, quando R_1 e A são H, R_2 é $(L)_a-(CH_2)_b-(T)_c-B$ em que a, b, c, L, T e B são definidos como anteriormente; e

R_{17} é H, fenilo, benzilo ou alquilo C_{1-4} ;

com isopropóxido de titânio e um composto de fórmula:



em que R_3 é definido como anteriormente e M é lítio, sódio ou potássio;

e hidrólise do produto da reacção.

10 - Processo de acordo com a reivindicação 9, caracterizado por o composto preparado ser o ácido (R^*, S^*) -2-hidroxi-3-[2-(carboxi)-etil]tio]-3-[2-(8-feniloctil)fenil]propanóico.

Lisboa, 12 JUN. 1990

Por SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

- O AGENTE OFICIAL -

O ADJUNTO

