

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 98 974

REQUERENTE: SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION, norte-americana (Estado de Pennsylvania), com sede em One Franklin Plaza, Philadelphia, Pennsylvania 19101, Estados Unidos da América

EPÍGRAFE: "Processo de preparação de derivados de ácidos piridiltio ou piridiloxi-alcanóicos e de composições farmacêuticas que os contêm"

INVENTORES: James Simpson Frazee, John Gerald Gleason, Ralph Floyd Hall, Charles Michael Kinzig e Irene Nijole Uzinskas

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

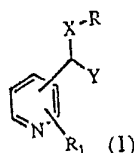
Estados Unidos da América em 13 de Setembro de 1991 sob o nº. 07/581 958

PATENTE N° 98 974

"Processo de preparação de derivados de ácidos piridiltio ou piridiloxi-alcanóicos e de composições farmacêuticas que os contêm"

R E S U M O

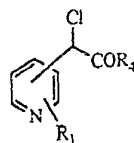
O presente invento refere-se ao processo de preparação de compostos de ácido alcanóico com substituintes piridilo e ariltio ou alquiltio, ou seus análogos de oxigénio, possuindo a fórmula I



O processo compreende:

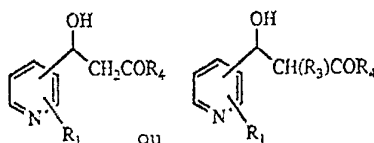
A. a preparação de um composto de fórmula I em que X é O ou S(O)_q em que q é 0, por tratamento de qualquer um dos compostos seguintes com um tiol ou álcool de fórmula RSH ou ROH em que R é como acima definido:

i) quando Y é -COR₂, reagindo um 2-cloroacetato da fórmula seguinte:



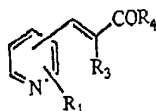
com o referido tiol ou álcool; ou

ii) quando Y é CH₂COR₄ ou CH₂(R₃)COR₄, em que R₃ é H, metilo ou alcoxi reagindo um 3-hidroxipropionato ou 4-hidroxibutirato com uma das fórmula gerais:



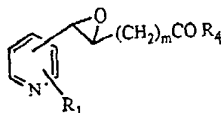
com o referido tiol ou álcool; ou

iii) quando Y é $\text{CH}(\text{R}_3)\text{COR}_4$, em que R_3 é H, metilo, alcoxi ou fluoro, tratando um propenoato de fórmula:



em que R_4 é um grupo alcoxi com uma mistura do alcóxido de metal alcalino e do referido álcool ou tiol;

iv) quando Y é $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2)_m\text{COR}_4$, tratando um epóxido de fórmula



em que m, R_1 e n são definidos como anteriormente, com o referido tiol na presença de uma trialkilamina num solvente inerte; ou

B. quando X é $\text{S}(\text{O})_q$ e q é 1 ou 2, a oxidação de um composto de fórmula I em que q é 0, desde que R_1 não seja alquiltio ou feniltioalquilo.

O invento refere-se ainda ao processo de preparação de composições farmacêuticas contendo os compostos preparados, os quais são úteis como antagonistas do leucotrieno.

MEMÓRIA DESCRITIVAAntecedentes do InventoÂmbito do Invento

Este invento refere à preparação de certos ácidos piridil-alcanóicos substituídos e seus derivados, que são antagonistas do leucotrieno e são portanto úteis no tratamento de doenças provocadas ou envolvendo leucotrienos.

Pormenores dos Antecedentes do Invento

A "Substância de Reacção Lenta de Anafilaxia" (SRSA) mostrou ser uma substância broncoconstritora altamente potente que é libertada principalmente por mastócitos e por basófilos quando há desafios antigénicos. A SRS-A tem sido proposta como mediadora principal na asma humana. A SRS-A, além dos seus efeitos pronunciados sobre o tecido pulmonar, produz também alterações de permeabilidade na pele e pode estar envolvida em reacções alérgicas agudas cutâneas. Tem-se também verificado que a SRS-A produz depressão da contracção ventricular e potencia os efeitos cardiovasculares da histamina.

A descoberta de leucotrienos que ocorrem naturalmente e a sua relação como a SRS-A veio reforçar o interesse na SRS-A e noutros metabolitos dos araquidonatos. As SRS-A derivadas de ratinho, ratazana, cobaia e do Homem foram todas caracterizadas como misturas de leucotrieno- C_4 (LTC_4), leucotrieno- D_4 (LTD_4) e leucotrieno- E_4 (LTE_4).

Os leucotrienos constituem um grupo de eicosanóides formados no metabolismo do ácido araquidónico, através da via da lipoxigenase. Estes derivados lipídicos vêm do LTA_4 e são de dois tipos: (1) os que contêm uma cadeia lateral sulfido-peptídica (LTC_4 , LTD_4 e LTE_4) e (2) os que não são peptídicos (LTB_4). Os leucotrienos compreendem um grupo de substâncias que ocorrem naturalmente e que têm a capacidade de contribuir significativamente para a patogénese de diversas desordens inflamatórias e isquémicas. Estudos intensivos recentes têm focado o papel patofisiológico dos leucotrienos.

De acordo com o resumo de Left, A.M., Biochemical Pharmacology, 35, 2, 123-127 (1986) tanto os leucotrienos peptídicos como os não peptídicos exercem acções microcirculatórias, promovendo a passagem de fluidos através das membranas de capilares endoteliais, na maior parte dos tecidos vasculares. O LTB_4 tem forte acção quimiotática e contribui para o recrutamento e aderência das células depuradoras móveis à membrana endotelial. Os LTC_4 , LTD_4 e LTE_4 estimulam diversos tipos de músculos. Os LTC_4 e LTD_4 são potentes broncoconstritores e estimuladores eficientes do músculo liso vascular. Verifica-se que este efeito vasoconstritor ocorre em vasculaturas pulmonares, coronárias, cerebrais, renais e mesentéricas.

Os leucotrienos têm sido implicados nalgumas doenças pulmonares. Sabe-se que os leucotrienos são potentes broncoconstritores no Homem. Verifica-se que os LTC_4 e LTD_4 são agonistas potentes e selectivos das vias aéreas periféricas, sendo mais activos do que a histamina. [Ver Drazen, J.M. et al., Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA, 77, 7, 4354-4358 (1980)]. Os LTC_4 e LTD_4 mostraram aumentar a libertação de muco das vias aéreas humanas, in vitro. [Ver Marom, Z. et al., Am. Rev. Respir. Dis., 126, 449-451 (1982)]. Os antagonistas do leucotrieno do presente invento podem ser úteis no tratamento das asma brônquica alérgica ou não alérgica e da anafilaxia pulmonar.

Têm sido identificados leucotrienos nas secreções nasais de pessoas alérgicas que sofreram desafio in vivo de antigénios específicos. A libertação de leucotrienos estava correlacionada com os sintomas e sinais alérgicos normais. [Ver Creticos, P.S. et al., New England J. of Med., 310, 25, 1626-1629 (1984)]. Isto sugere que a rinite alérgica é uma outra área de utilização dos antagonistas do leucotrieno.

Os leucotrienos têm também sido directa ou indirectamente implicados em várias doenças não pulmonares nos campos ocular, dermatológico, cardiovascular, renal, trauma, inflamatório, carcinogénico e noutras áreas.



Uma outra área de utilização dos antagonistas do leucotrieno é o tratamento de doenças cardiovasculares. Uma vez que os leucotrienos peptídicos são potentes vasoconstritores coronários, estão implicados em vários distúrbios cardíacos incluindo arritmias, bloqueios de condução e depressão cardíaca. Os leucotrienos sintéticos têm mostrado ser depressores poderosos do miocárdio, consistindo os seus efeitos num decréscimo da força contráctil e do fluxo coronário. Os efeitos cardíacos do LTC₄ e LTD₄ são antagonizados por um antagonista específico do leucotrieno, sugerindo a utilidade dos antagonistas do leucotrieno nas áreas da depressão miocárdica e da anafilaxia cardíaca. [Ver Burke, J.A., et al., J. Pharmacology and Experimental Therapeutics, 221, 1, 235-241 (1982)].

Os antagonistas do leucotrieno podem também ser úteis na área da isquemia renal ou na insuficiência renal. Badr et al. mostraram que o LTC₄ produz uma elevação significativa da pressão média arterial e reduções no débito cardíaco de saída cardíaca e no fluxo sanguíneo renal, e que tais efeitos podiam ser abolidos por um antagonista específico do leucotrieno. [Ver Badr, K.R. et al., Circulation Research, 54, 5, 492-499 (1984)]. Os leucotrienos mostraram também desempenhar um papel na insuficiência renal induzida por endotoxinas e os seus efeitos eram selectivamente antagonizados neste modelo de dano renal. [Ver Badr, K.F., et al., Kidney International, 30, 474-480 (1986)]. O LTD₄ mostrou produzir acções constritoras glomerulares locais que eram evitadas por tratamento com um antagonista de leucotrieno. [Ver Badr, K.F. et al., Kidney International, 29, 1, 328 (1986)]. Mostrou-se que o LTC₄ contraía as células mesangiais glomerulares da ratazana, em cultura, e que portanto tinham efeito intraglomerular que reduziam a área superficial de filtração. [Ver Dunn, M.J. et al., Kidney International, 27, 1, 256 (1985)]. Deste modo outra área de utilização dos antagonistas de leucotrieno pode ser o tratamento da glomerulonefrite.

Os leucotrienos de cisteínilo mostraram passar pela circulação entero-hepática e estão portanto indicados na área de doenças inflamatórias do fígado. [Ver Denzlinger, C. et al.,

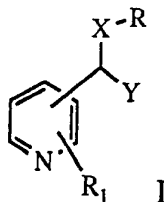
Prostaglandins Leukotrienes and Medicine, 21, 321-322 (1986)]. Os leucotrienos podem também ser mediadores importantes da inflamação em doenças inflamatórias do cólon. [Ver Peskar, B.M. et al., Agents and Actions, 18, 381-383 (1986)]. Os antagonistas de leucotrieno podem portanto ser úteis no tratamento de doenças inflamatórias do fígado e intestinos.

Outras áreas onde os antagonistas do leucotrieno podem ser úteis, por os leucotrienos estarem indicados como mediadores, incluem a prevenção do parto prematuro [Ver Clayton, J.K. et al., Proceedings of the BPS, 573P, 17-19 Dec. 1984]; o tratamento de enxaquecas [Ver Gazzaniga, P.P. et al., Abstracts Int'l Conf. on Prostaglandins and Related Comp., 121, Florença, Itália (Junho de 1986)]; e o tratamento de cálculos biliares [Ver Doty, J.E. et al., Amer. J. of Surgery, 145, 54-61 (1983) e Marom, Z. et al., Amer. Rev. Respir. Dis., 126, 449-451 (1982)].

Por antagonizarem os efeitos do LTC₄, LTD₄ e LTE₄ ou outros mediadores farmacologicamente activos no órgão final p. ex. o músculo liso das vias aéreas, os compostos e as composições farmacêuticas do presente invento são valiosos no tratamento de doenças em pacientes, incluindo o Homem ou animais, onde os leucotrienos sejam um factor-chave.

Sumário do Invento

Este invento refere-se a compostos de fórmula (I):



onde nenhum dos dois substituintes do piridilo está substituído no azoto do piridilo, ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável,
em que

X é O ou S(O)_q onde q é 0, 1 ou 2, com a condição de R₁ não ser alquiltio ou feniltioalquilo quando q for 1 ou 2;

R₁ é alquilo C₈ a C₁₃, alcoxilo C₇ a C₁₂, alquiltio C₇ a

C₁₂, 1-alcinilo C₁₀ a C₁₂, 10-undeciniloxilo, 11-dodecinilo, fenil-(alquilo C₄ a C₁₀), fenil(alcoxilo C₃ a C₉), feniltio(alquilo C₃ a C₉), fenil(alquiltio C₃ a C₉) com cada fenilo opcionalmente monossubstituído com bromo, cloro, trifluorometilo, alcoxilo C₁ a C₄, metiltio ou trifluorometiltio, furil(alquilo C₄ a C₁₀), trifluorometil-alquilo C₇ a C₁₂ ou ciclo-hexil-alquilo C₄ a C₁₀);

Y é R₂, CH(R₃)(CH₂)_mR₂, CH(R₃)-tetrazol-5-ilo ou tetrazol-5-ilo;

R₂ é -COR₄ onde R₄ é -OH, -OE onde E é um catião farmacêuticamente aceitável ou um grupo formador de éster farmacêuticamente aceitável, -CN, -SO₃H, -SO₂NH₂, -NHSO₂R₆, -CH(NH₂)COR₄ ou -CONHCH₂COR₄, ou R₂ é -CON(R₅)₂ onde R₅ é H, alquilo C₁ a C₆, fenil(alquilo C₁ a C₆), ou os dois grupos R₅ estão combinados formando um grupo cíclico com 3 a 5 carbonos;

R₃ é hidrogénio, metilo, alcoxilo C₁ a C₄, fluoro ou hidroxilo;

R₆ é alquilo em C₁ a C₁₀, fenilo ou fenilo substituído;

m é 0, 1 ou 2;

R é -(CH₂)_nD, -(CH₂)_nArD, onde n é 0-6, Ar é fenilo ou fenilo substituído, tienilo, piridilo, imidazolilo, tetrazol-5-ilo ou tiazolilo e D é -(CH₂)₁R₂ onde l é 10-3 ou tetrazol-5-ilo;

Este invento descreve também a preparação de uma composição farmacêutica que compreende um composto de fórmula (I) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável ou um seu éster, e um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitáveis.

Este invento descreve também a preparação de composições farmacêuticas para inibirem a anafilaxia respiratória induzida por antigénios, que compreendem uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I) sozinho ou em combinação com um excipiente farmacêuticamente aceitável; e pode também estar presente nesta composição um bloqueador H₁.

Um processo para tratar uma doença em que os leucotrienos sejam um factor, processo que compreende administrar, a um paciente carenciado, uma quantidade eficaz de um composto da



reivindicação 1, sozinho ou em combinação com um excipiente farmacêuticamente aceitável.

Descrição Detalhada do Invento

As descrições e definições seguintes são usadas para estabelecer e esclarecer este invento.

Os ésteres farmacêuticamente aceitáveis podem ser preparados a partir de compostos que tenham uma função ácido carboxílico. Estes ésteres, ou diésteres, conforme o caso, serão qualquer éster que, como os sais farmacêuticamente aceitáveis produzam um éster que retém a actividade do composto progenitor e que não confira ao ácido progenitor quaisquer efeitos farmacológicos inconvenientes inaceitáveis ou efeitos tóxicos, no contexto do seu uso e aplicação pretendidos. Ainda que se julgue que possa ser usado qualquer éster de ácido carboxílico, prefere-se utilizar certos ésteres derivados dos seguintes radicais: alquilo C_1 a C_6 , cicloalquilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, alquilarilalquilo, aminoalquilo, indanilo, pivaloiloximetilo, acetoximetilo, propioniloximetilo, gliciloximetilo, fenilgliciloximetilo ou tienilgliciloximetilo.

Os compostos do presente invento, dependendo dos seus componentes atômicos, são capazes de formar sais farmacêuticamente aceitáveis com ácidos e bases de acordo com os procedimentos já bem conhecidos na arte. Esses sais são os que mostram actividade semelhante à do composto progenitor e que não revelam actividade inconveniente ou prejudicial. São ácidos aceitáveis os ácidos inorgânicos e orgânicos como os ácidos clorídrico, sulfúrico, metano-sulfónico, benzeno-sulfónico, p-tolueno-sulfónico e ácido acético. As bases incluem as bases orgânicas e inorgânicas, como a amoníaco, arginina, aminas orgânicas, bases de metais alcalinos e bases de metais alcalino-terrosos. Os sais de piperazina e de etilenodiamina são particularmente úteis neste invento. São também preferidos os sais de dipotássio, dissódio, magnésio, zinco e cálcio dos compostos diácidos de fórmula (I). Os catiões farmacêuticamente aceitáveis são os mesmos acima citados para os sais

farmaceuticamente aceitáveis derivados de bases.

Uma classe sub-genérica preferida de compostos destes invento é a daqueles em que dois substituintes do piridilo são intercambiáveis nas posições 2 e 3, e onde X é S ou O. Preferem-se os compostos em que X é S, Y é $-R_2$ ou $CH(R_3)(CH_2)_mR_2$ onde R_2 é $-COOH$, R_3 é H ou $-OH$ e m é 0 e R é $-(CH_2)_nD$ onde n é 1, 2 ou 3, ou R é $-(CH_2)_nArD$ onde n é 0 ou 1 e Ar é fenilo ou tetrazol-5-ilo. Para cada um destes sub-grupos, os grupos R_1 preferidos são alquiltio C_7 a C_{12} , alquilo C_8 a C_{13} , fenil(alquiltio C_3 a C_9) e fenil(alquil C_4 a C_{10}).

Os compostos mais preferidos são exemplificados pelos seguintes compostos:

ácido 3-(2-carboxifeniltio)-3-[3-(2-(8-feniloctil))piridil]propiónico;

ácido 3-(2-carboxifeniltio)-3-[3-(2-(8-feniloctil))piridil]-2-hidroxipropiónico;

ácido 4-(carboximetiltio)-4-[3-(2-(8-feniloctil))piridil]butírico;

ácido 3-[(tetrazol-5-il)metiltio]-3-[3-(2-(8-feniloctil))piridil]propiónico;

ácido 2-hidroxi-3-[(tetrazol-5-il)metiltio]-3-[3-(2-(8-feniloctil))piridil]propiónico;

ácido 3-(2-carboxifeniltio)-3-[3-(2-(8-feniloctil))piridil]propiónico;

ácido 3-(carboximetiltio)-3-[3-(2-(8-feniltiooctiltio))piridil]propiónico;

ácido 3-(4-carboxi-2-metoxifenilmetiltio)-3-[3-(2-(6-feniloxi-hexiloxi))piridil]propiónico;

ácido 3-(2-carboxietiltio)-3-[3-(2-(7-fenil-heptiltio))piridil]propiónico;

ácido 3-(2-carboxietiltio)-3-[3-(2-(7-fenil-heptiloxi))piridil]-2-hidroxipropiónico;

ácido 3-(2-carboxietiltio)-3-[3-(8,8,8-trifluorooctil))piridil]propiónico;

ácido 2-hidroxi-3-(5-tetrazolilmetiltio)-3-[3-(2-(8-feniloctil))piridil]propiónico;

ácido 3-(5-tetrazolilmetiltio)-3-[3-(2-(8-feniloctil))piridil]-
propiónico;

ácido 2-hidroxi-3-(2-carboxietiltio)-3-[3-(2-(8-feniloctil))piri-
dil]propiónico;

ácido 2-hidroxi-3-(4-carboxifeniltio)-3-[3-(2-(8-feniloctil))pi-
ridil]propiónico;

ácido 2-hidroxi-3-([4-carboxi-2-fluorobenziltio)-3-[3-(2-(8-feni-
loctil))piridil]propiónico;

ácido 3-(3-carboximetiltio)-3-[3-(2-(8-feniloctil))piridil]-2-hi-
droxipropiónico;

ácido 3-(5-tetrazolilmetiltio)-3-[3-(2-(8,8,8-trifluorooctil))pi-
ridil]-2-metoxipropiónico;

ácido 2-hidroxi-3-(4-carboxi-2-metoxifenilmetiltio)-3-[3-(2-(10,
10,10-trifluorodeciloxi))piridil]propiónico;

ácido 2-hidroxi-3-(4-carboxifenilmetiltio)-3-[3-(2-(4,4,4-triflu-
orobutiltio))piridil]propiónico;

ácido 2-hidroxi-3-(2-fluoro-4-carboxifenilmetiltio)-3-[3-(2-(8-
-feniloctil))fenil]propiónico;

ácido 2-metoxi-3-(4-carboxifeniltio)-3-[3-(2-(6-feniltio-hexil-
tio))piridil]propiónico;

ácido 2-hidroxi-3-(4-hidroxifeniltio)-3-[3-(2-(6-fenil-hexil-
oxi))piridil]propiónico;

ácido 2-metoxi-3-(4-carboxifenilmetiltio)-3-[3-(2-(8-fenil-
octil))piridil]propiónico;

ácido 2-metil-3-(carboximetiltio)-3-[3-(2-(7-feniloxi-heptiloxi)-
piridil]propiónico;

ácido 2-(2-carboxifeniltio)-2-[3-(2-(8-feniloctil))piridil]acéti-
co;

ácido 2-(carboximetiltio)-2-[3-(2-(8-feniloctil))piridil]acético;

ácido 2-(3-carboxifenilmetiltio)-2-[3-(2-(7-fenil-heptiltio))pi-
ridil]acético;

ácido 2-(carboximetiltio)-2-[3-(2-(7-feniltio-heptiltio))piri-
dil]acético;

ácido 2-(carboximetiltio)-3-[3-(2-(6-fenil-hexiloxi))piridil]-
acético;

ácido 2-(carboximetiltio)-2-[3-(2-(6-feniloxi-hexiloxi))piridil]-
acético e

ácido 2-(2-(tetrazol-5-il)etiltio)-2-[3-(2-(8-feniloctil))piri-

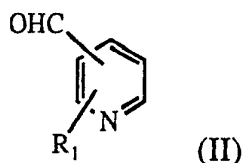
dil]acético.

Adicionalmente os análogos oxi de cada um destes tioéteres constituem uma concretização preferida deste invento.

O azoto do anel piridilo pode ser oxidado a óxido nitroso por meio de um oxidante apropriado. Estes óxidos estarão limitados aos compostos de fórmula (I) em que D é O ou S(O)₂.

Alguns dos compostos de fórmula (I) contêm um ou dois centros assimétricos. Isto leva à possibilidade de haver 2 ou 4 estereoisómeros por cada um destes compostos. O presente invento inclui todos estes estereoisómeros, racematos ou suas misturas.

Os compostos de fórmula (I) onde Y é COR₂, em que R₂ é -OH ou um éster, são convenientemente preparados a partir de um aldeído precursor de fórmula (II)

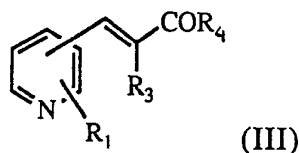


onde R₁ é descrito acima. Um composto de fórmula (II) é tratado com cianeto de trimetilsililo na presença de iodeto de zinco, a baixas temperaturas, num solvente inerte, para formar a ciano-hidrina protegida por trimetilsililo. O tratamento deste produto com cloreto de hidrogénio gasoso em metanol, dá o derivado 2-hidroxiacetato de metilo que é convertido no 2-cloroacetato com cloreto de tionilo. Este valioso intermediário vai depois reagir com um tiol substituído escolhido para dar um composto de fórmula (I). O éster pode ser hidrolisado obtendo-se o sal ou o ácido livre.

Os compostos de fórmula (I) onde Y é CH₂COR₂ ou CH(R₃)COR₄ onde R₄ é OH ou um éster, R₃ é H, metilo ou alcóxilo, são preparados fazendo reagir o aldeído apropriado de fórmula (II) e um bromoacetato esterificado, convenientemente o bromoacetato de

t-butilo, com uma mistura de cloreto de dietilalumínio, zinco em pó e uma quantidade catalítica de brometo cuproso, a baixas temperaturas, num solvente inerte, para dar o derivado 3-hidroxipropionato esterificado que reage directamente com um tiol substituído, em ácido trifluoroacético. Em alternativa pode-se usar uma mistura de borato de trimetilo e zinco, em tetra-hidrofurano, para preparar o derivado 3-hidroxipropionato. Em alternativa, pode-se fazer reagir um aldeído de fórmula (II), a baixa temperatura, com o sal α -lítio preparado a partir de um ácido α -haloacético esterificado, convenientemente o t-butilacetato, num solvente inerte, obtendo-se o derivado 3-hidroxipropionato esterificado. Utilizando um 2-bromopropionato esterificado na reacção mencionada acima como um aldeído (II), obtêm-se os compostos de fórmula (I) onde Y é $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COR}_4$ onde R_4 é OH ou um éster.

Em alternativa, os compostos de fórmula (I) onde Y é $\text{CH}(\text{R}_3)\text{COR}_4$ onde R_4 é OH ou um éster e R_3 é H, metilo, alcoxilo ou fluoro, são preparados a partir de um precursor propenoato, da seguinte fórmula estrutural (III):

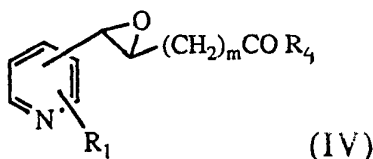


onde R_1 é descrito acima, R_4 é um grupo protector de alquil-éster, p. ex. t-butilo, e R_{11} é H, metilo, alcoxilo ou fluoro. Faz-se reagir um composto de fórmula (III) com uma mistura de alcóxido de metal alcalino, p. ex. metóxido de sódio, e de tiol substituído ou álcool, obtendo-se um éster de fórmula (I) que pode ser saponificado obtendo-se um sal ou o ácido.

Os precursores propenoato de fórmula (III) são preparados a partir dos aldeídos correspondentes de fórmula (II) pelos processos gerais como a reacção com um (trifenilfosforanilideno)acetato de alquilo ou por conversão do aldeído num derivado 3-hidroxipropionato, como acima se descreve, seguida de uma

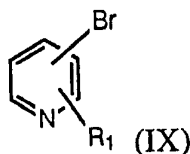
reacção de eliminação para formar a ligação dupla. Adicionalmente, obtém-se o precursor propenoato a partir de um derivado 3-metano-sulfoniloxipropionato por tratamento com trietilamina.

Os compostos de fórmula (I) onde Y é $\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_2)_n\text{COR}_4$ onde R_4 é OH ou um éster, são preparados a partir de um precursor epóxido da seguinte fórmula estrutural (IV):



onde R_1 e n são descritos como acima e R_4 é alcoxilo inferior. Faz-se reagir um composto de fórmula (IV), num solvente prótico, com trietilamina e um tiol substituído ou álcool, escolhidos para darem o diéster de fórmula (I). Este diéster pode ser hidrolisado no sal ou no ácido livre por meios convencionais, p. ex. por hidrólise básica.

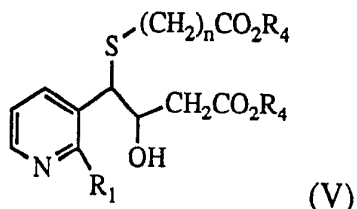
Os precursores epóxido de fórmula (IV) onde n é 2, são preparados por reacção de um derivado de Grignard de um composto de bromopiridina de fórmula (IX):



com acroleína, obtendo-se o correspondente derivado enol que é tratado com um trialquilortoacetato, seguido por epoxidação usando ácido m-cloroperbenzóico.

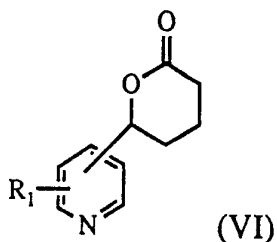
Os precursores epóxido de fórmula (IV) onde n é 0, são preparados por reacção de um aldeído de fórmula (II) com um cloroacetato de alquilo inferior e um alcóxido de metal alcalino, como o metóxido de sódio.

Os compostos de fórmula (I) onde Y é $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{COOH}$ podem também ser preparados a partir de um éster de fórmula (V) onde R é $-(\text{CH}_2)_2\text{COR}_4$ e Y é $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{COR}_4$:



onde R_4 é alquilo inferior. Faz-se reagir um composto de fórmula (V) com hidreto de sódio, num solvente inerte, seguindo-se a reacção com um brometo de benzilo substituído obtendo-se um produto de fórmula (I).

Os compostos de fórmula (I) onde Y é $-(\text{CH}_2)_3\text{COR}_4$ são preparados a partir do precursor lactona de fórmula (VI)



onde R_1 é descrito como acima. Faz-se reagir um composto de fórmula (VI) com uma mistura de iodeto de zinco e um tiol substituído, num solvente inerte, ou com um tiol substituído em ácido trifluoroacético, obtendo-se, após remoção de qualquer grupo protector éster, um composto de fórmula (I).

Os precursores tetra-hidro-4H-piran-2-ona de fórmula (VI) são preparados por reacção do derivado de Grignard do composto de bromopiridina de fórmula (IV) com cloro-titânio-tri-isopropóxido, seguindo-se a reacção com éster 5-oxovalerato-alquílico.

Os aldeídos de fórmula (II) são já conhecidos ou facilmente preparados utilizando os procedimentos gerais abaixo descritos.

Os precursores aldeído dos compostos de fórmula (I) onde R_1

é p. ex. um radical alquilo contendo 8-13 carbonos, são preparados a partir de etilnicotinato-2-carboxaldeído por reacção com o brometo de alquiltrifenilfosfónio apropriado, seguida de redução catalítica. O éster reage depois com hidreto de alumínio e lítio, em tetra-hidrofurano, seguindo-se a reacção com dióxido de manganês em cloreto de metileno para se obter a 2-alquil-3-formilpiridina correspondente.

O precursor etilnicotinato-2-carboxaldeído é preparado a partir do etil-2-metilnicotinato, disponível no comércio, por reacção com dióxido de selénio ou anidrido benzeno-selénico.

Os precursores aldeído contendo alquiltio, dos compostos de fórmula (I), são preparados a partir da 2-mercapto-3-carboxipiridina. Faz-se reagir o ácido com um halogeneto de alquilo num solvente aprótico apropriado, como a dimetilformamida, na presença de carbonato de potássio, seguindo-se a adição de diazometano para dar uma 2-alquiltio-3-carbometoxipiridina. O éster reage então com hidreto de alumínio e lítio em tetra-hidrofurano, seguindo-se a reacção com cloreto de oxalilo em dimetilsulfóxido e trietilamina em cloreto de metileno para dar a correspondente 2-alquiltio-3-formilpiridina.

Os precursores heteroarilmercaptano necessários para preparar os compostos de fórmula (I) são compostos já conhecidos e são convenientemente preparados utilizando reacções químicas clássicas. Os derivados mercapto destes precursores são preparados segundo métodos já conhecidos. Estes mercaptanos reagem como acima se descreveu para dar os compostos de fórmula (I).

Os compostos de fórmula (I) contendo uma função éster na posição Y, são preparados a partir dos correspondentes compostos diácidos com um grupo ácido carboxílico nas posições Y e R da fórmula (I), por reacção do diácido com um álcool apropriado segundo processos já conhecidos na arte. Os compostos de fórmula (I) contendo uma função éster na posição R, são preparados a partir dos correspondentes compostos diácidos acima descritos, por reacção do diácido com um álcool na presença de um catalisador

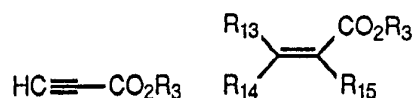
ácido segundo processos já conhecidos na arte.

Modificações apropriadas dos processos gerais apresentados e ainda como se descreve nos Exemplos expostos a seguir, fornecem os vários compostos definidos pela fórmula (I).

Um processo de preparação dos compostos de fórmula (I) de quiralidade conhecida, compreende a reacção de um diéster com uma base forte para produzir um tiol que depois reage com um agente de alquilação ou com um aceitador de Michael, obtendo-se o composto pretendido.

Um diéster apropriado, p. ex. um que tenha um grupo -OH no substituinte Y, é tratado com uma base forte adequada como o metóxido de sódio, hidreto de sódio, amida de sódio ou diisopropilamida de lítio. A reacção realiza-se num solvente aprótico como o tetra-hidrofurano, dimetilsulfóxido ou N,N-dimetilformamida, a pressão e temperatura ambientes. Produz-se um composto intermédio, de quiralidade conhecida.

Este tiol vai então reagir com um agente de alquilação ou aceitador de Michael, obtendo-se um composto de fórmula (I). São agentes de alquilação adequados os halogenetos de alquilo, como o brometo de alquilo ou o iodeto de alquilo. Os halogenetos de benzilo são especialmente adequados para preparar compostos de Fórmula (I). A reacção realiza-se num solvente aprótico a pressão e temperatura ambientes. São aceitadores de Michael adequados os compostos que sofrem adição nucleofílica. São exemplos os compostos que contêm grupos carbonilo, carboalcoxilo ou ciano, conjugados com uma dupla ou tripla ligação. Os compostos de carbonilo ou alcinos representados pelas seguintes fórmulas estruturais são especialmente adequados



Aqui R_{13} , R_{14} e R_{16} são, independentemente uns dos outros, escolhidos entre hidrogénio ou alquilo em C_1-C_6 ; e R_{15} e R_{17} são, independentemente um do outro, escolhidos entre H, arilo ou alquilo em C_1-C_6 . A reacção realiza-se num solvente aprótico à pressão e temperatura ambientes.

A actividade antagonista de leucotrieno dos compostos deste invento mede-se pela capacidade dos compostos inibirem a contracção, induzida pelo leucotrieno, dos tecidos da traqueia da cobaia, in vitro. Utilizou-se a seguinte metodologia:

In vitro: tiras em espiral da traqueia da cobaia (macho adulto, albino, estirpe Hartley) de dimensões aproximadas de 2 a 3 mm de largura da secção recta e com 3,5 cm de comprimento, foram banhadas em tampão modificado de Krebs em 10 ml de banho de tecidos, encamisado e continuamente ventilado com 95% O_2 /5% CO_2 . Os tecidos foram ligados por sutura de seda a transductores de força-deslocamento para registo da tensão isométrica. Equilibraram-se os tecidos durante 1 h, pré-trataram-se durante 15 min com ácido meclofenâmico (1 mM) para remover as respostas intrínsecas à prostaglandina e depois pré-trataram-se por mais 30 minutos com o composto de ensaio ou com o veículo de controlo. Uma curva de concentrações cumulativas-resposta, ao LTD_4 , em tecidos em triplicado, foi construída por aumentos sucessivos da concentração do banho de LTD_4 . Para minimizar a variabilidade inter-tecidos, as contracções originadas pelo LTD_4 foram normalizadas como percentagem da resposta máxima obtida com um agonista de referência, o carbacol (10 mM).

Cálculos: as médias das curvas à concentração de LTD_4 -resposta, em triplicado, tanto na presença como na ausência do composto de ensaio, foram registadas em papel de gráfico logarítmico. A concentração de LTD_4 necessária para originar 30% da contracção originada pelo carbacol foi medida e definida como EC_{30} . O valor $-\log K_B$ do composto de ensaio foi determinado pelas seguintes equações:

1. EC_{30} (em presença do composto de ensaio)/ EC_{30} (em presença do veículo de controlo) iguala a razão de doses que iguala X, e

2. $K_B = \text{concentração do composto de ensaio}/(X-1)$.



Os compostos preparados por este invento possuem actividade antagonista contra leucotrienos, principalmente o leucotrieno D_4 . A actividade antagonista dos compostos representativos deste invento está listada na Tabela I. Os valores $-\log K_B$ foram calculados pelo protocolo anterior. Quando os compostos foram ensaiados mais de uma vez, os valores $-\log K_B$ representam os valores médios.

As composições farmacêuticas preparadas pelo presente invento compreendem um veículo ou diluente farmacêuticos e uma quantidade de um composto de fórmula (I) ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável, por exemplo um seu sal de metal alcalino, suficiente para produzir inibição dos efeitos dos leucotrienos, tais como sintomas de asma e de outras doenças da hipersensibilidade.

Quando se utiliza a composição farmacêutica sob a forma de uma solução ou suspensão, são exemplos de veículos ou diluentes farmacêuticos apropriados: para sistemas aquosos, a água; para sistemas não aquosos, o etanol, glicerina, propilenoglicol, óleo de milho, óleo de semente de algodão, óleo de amendoim, óleo de sésamo, parafinas líquidas, e suas misturas com água; para sistemas sólidos, a lactose, caolino e manitol; e para sistemas de aerossol, o diclorodifluorometano, clorotrifluoroetano e anidrido carbónico comprimido. Além do veículo ou diluente farmacêuticos, as composições podem incluir outros ingredientes como estabilizadores, antioxidantes, conservantes, lubrificantes, agentes de suspensão, modificadores da viscosidade e semelhantes, com a condição dos ingredientes adicionais não apresentarem efeitos prejudiciais na acção terapêutica das composições.

A natureza da composição e do veículo ou diluente farmacêutico depende evidentemente da via de administração pretendida, isto é, oral, parentérica, tópica ou por inalação.

Em geral, especialmente no tratamento profilático da asma, as composições encontrar-se-ão sob uma forma adequada à administração por inalação. Assim, as composições compreenderão



administração por meio de um nebulizador convencional. Em alternativa, as composições podem compreender uma suspensão ou solução do ingrediente activo num propulsor liquefeito convencional ou num gás comprimido para ser administrado a partir de um recipiente pressurizado de aerossol. As composições podem ainda compreender o ingrediente activo sólido diluído com um diluente sólido para administração por um dispositivo de inalação de pó. Nas referidas composições, a quantidade de veículo ou diluente é variável mas, de preferência, constituirá a proporção maioritária de uma suspensão ou solução do ingrediente activo. Quando o diluente for sólido, poderá estar presente numa quantidade menor, igual ou superior á do ingrediente activo sólido.

Para administração parentérica, a composição farmacêutica poderá estar sob a forma de solução estéril injectável ou de uma suspensão líquida aquosa ou não aquosa.

Para administração tópica, a composição farmacêutica poderá estar sob a forma de creme ou de unguento.

Usualmente, o composto de fórmula I é administrado a um paciente animal, numa composição que compreende uma quantidade não tóxica do composto, suficiente para produzir a inibição dos sintomas de uma resposta alérgica. Quando utilizada desta maneira, a dosagem da composição é escolhida na gama de 1 μg até 700 mg de ingrediente activo por cada administração. É conveniente que sejam administradas doses iguais, 1 a 4 vezes por dia, sendo o regime de dosagem diária escolhido entre cerca de 1 μg até cerca de 2800 mg por dia.

As preparações farmacêuticas assim descritas, são preparadas seguindo as técnicas convencionais do químico farmacêutico, de modo apropriado ao produto final pretendido.

Incluído no âmbito desta descrição, encontra-se o processo de inibição dos sintomas de uma resposta alérgica resultante da libertação de um mediador, que compreende administrar ao paciente animal uma quantidade terapeuticamente eficaz, para produzir a

referida inibição, de um composto de fórmula I, de preferência sob a forma de um antagonista, em quantidades suficientes para inibir a anafilaxia respiratória induzida pelo antigénio. Para este fim, utiliza-se com vantagem a dosagem acima referida do composto de fórmula I e a dosagem eficaz já conhecida para o antagonista do receptor de histamina H_1 . Os métodos de administração acima descritos para um único ingrediente activo podem ser analogamente aplicados para a combinação com um antagonista de receptor de histamina H_1 .

Os seguintes exemplos ilustram a preparação dos compostos deste invento e a sua incorporação em composições farmacêuticas, e tal não deve ser considerado como uma limitação do invento definido nas reivindicações em anexo. Todos os exemplos indicam temperaturas em graus centígrados.

EXEMPLO 1

ácido 2-hidroxi-3-(2-carboxietiltio)-3-(2-[3-(7-fenil-heptiltio)]piridil)propiónico, sal dipotássico

1 (a) 3-(7-fenil-heptiltio)-2-(carbometoxi)piridina

Dissolveu-se 2-carboxi-3-mercaptopiridina (4,5 g; 0,029M) em 15 ml de dimetilformamida seca e aqueceu-se até 80°C. Juntou-se K_2CO_3 (5,6 g; 0,041M) cautelosamente, em 3 porções, para evitar espuma intensa. Agitou-se a mistura reagente durante 5 min. a 90°C e juntou-se gota a gota 7-fenil-1-bromo-heptano (7,7 g; 0,32M). Depois de agitar a 100-110°C durante 3 1/2 h, arrefeceu-se a mistura até à temperatura ambiente e agitou-se durante a noite.

Verteu-se depois a mistura reagente numa mistura agitada de água e acetato de etilo, e ajustou-se o pH a 2,0 com HCl 3N. Separou-se a camada orgânica e a parte aquosa foi extractada duas vezes mais com acetato de etilo. Os extractos juntos foram lavados duas vezes com água e secos sobre $MgSO_4$. Filtrou-se a mistura e concentrou-se até um volume de 100 ml. Juntou-se esta solução, gota a gota, a 0°C, a uma solução etérea de diazometano (preparada do modo habitual a partir de 1-metil-3-nitro-1-nitrosoguanidina (6,0 g; 0,04M), KOH (6,5 g; 0,124M) e

tro-1-nitrosoguanidina (6,0 g; 0,04M), KOH (6,5 g; 0,124M) e Et₂O/H₂O, 120/30 ml). Juntaram-se 15 ml de metanol para facilitar a solubilização do ácido piridinacarboxílico. Depois de agitar durante 16 h à temperatura ambiente, a solução vermelho escuro foi evaporada até se obter um óleo e purificada por cromatografia "flash" (Baker SiO₂, 20% de acetato de etilo/hexano), obtendo-se o composto do título.

1(b) 2-hidroximetil-3-(7-fenil-heptiltio)piridina

O composto do Exemplo 1(a) (7,11 g; 0,22M) foi dissolvido em 125 ml de tetra-hidrofurano seco, sob atmosfera de argon e arrefecido a 0°C. Juntou-se gota a gota hidreto de diisobutilalumínio (33,6 ml; 1,5 m em tolueno, 0,05M), agitou-se a solução e deixou-se aquecer à temperatura ambiente, durante a noite. A mistura reagente foi depois arrefecida em banho de gelo, parou-se a reacção pela adição de NH₄Cl aquoso a 10%; deixou-se aquecer até temperatura ambiente e aqueceu-se durante 10 min a 35°C.

Extractou-se a mistura três vezes com acetato de etilo. Os extractos do acetato de etilo juntos foram lavados uma vez com H₂O, uma vez com NaHCO₃ a 5% e uma vez com salmoura, e secos sobre MgSO₄. Por filtração e evaporação do solvente obteve-se o composto do título. A cromatografia em camada fina (SiO₂, 40% de acetato de etilo/hexano) indicou haver essencialmente uma única substância.

1(c) 2-formil-3-(7-fenil-heptiltio)piridina

A uma solução de DMSO (228 ml; 0,035M) em 100 ml de cloreto de metileno seco, sob atmosfera de argon a -78°C, juntou-se cloreto de oxalilo puro (1,54 ml; 0,017M). Agitou-se esta solução durante 10 min a -78°, aqueceu-se rapidamente até 60°, rearrefeceu-se até -78° e juntou-se o composto do exemplo 1(b) (4,85 g; 0,0158M) em 15 ml de cloreto de metileno. Agitou-se a mistura reagente a -78° durante 20 min, depois a -60° durante 5 min e rearrefeceu-se a -78°. Dissolveu-se trietilamina (11 ml; 0,079M) em 15 ml de cloreto de metileno ao longo de 2 min e retirou-se o banho de arrefecimento. Depois da mistura reagente ter aquecido até temperatura ambiente, juntaram-se 100 ml de solução a 10% de clo-

reto de amônio. Separou-se a camada de cloreto de metileno e lavou-se uma vez com cloreto de amônio a 10%, uma vez com água, uma vez com bicarbonato de sódio a 5%, uma vez com salmoura, e secou-se sobre MgSO_4 . Por filtração e evaporação obteve-se um óleo vermelho que foi ainda purificado por cromatografia "flash" (Baker SiO_2 , 28% acetato de etilo/hexano) obtendo-se o composto do título.

1(d) 2,3-epoxi-3-(2-[3-(7-fenil-heptiltio)]piridil)propanoato de metilo

Dissolveu-se o composto do exemplo 1(c) (2,63 g; 8,4 mM) em 25 ml de cloreto de metileno seco e juntou-se cloroacetato de metilo (1,04 ml; 11,76 mM). Arrefeceu-se a solução a -15° (banho de gelo/metanol) sob atmosfera de argon e juntou-se gota a gota solução de metóxido de sódio (2,27 ml; 25% em metanol). Agitou-se a mistura reagente a -15° durante 5 min e deixou-se aquecer até à temperatura ambiente. O NaCl precipitou da solução à medida que a mistura era aquecida. Depois de agitar à temperatura ambiente durante 1 1/2 h, parou-se a reacção pela adição de solução tampão padrão de pH 7,0 (Thomas Scientific). Evaporou-se o cloreto de metileno e extractou-se a solução aquosa, turva, três vezes com acetato de etilo. Lavou-se a solução de acetato de etilo uma vez com água, uma vez com NaHCO_3 a 5%, aquoso, uma vez com salmoura e secou-se sobre MgSO_4 . Por filtração e evaporação da solução de acetato de etilo e por cromatografia "flash" (Baker SiO_2 , 20% de acetato de etilo/hexano) do óleo resultante, obteve-se o composto do título.

1(e) 2-hidroxi-3-(2-[carbometoxi]etiltio)-3-(2-[3-(7-fenil-heptiltio)]piridil)propanoato de metilo

O composto do exemplo 1(d) (2,1 g; 5,45 mM) foi dissolvido em 2 ml de metanol e agitado sob atmosfera de argon. Juntou-se uma solução de trietilamina (3,0 ml; 21,82 mM) e 3-mercaptopropionato (1,21 ml; 10,91 mM) em 3 ml de metanol. Depois de agitar durante 16 h à temperatura ambiente, o metanol e a trietilamina foram evaporados e o óleo residual foi dissolvido em acetato de etilo. Lavou-se esta solução uma vez com água, uma vez com NaHCO_3 a 5%, uma vez com salmoura e secou-se sobre MgSO_4 .

A cromatografia em camada fina (SiO_2 , 35% acetato de etilo/hexano) e a RMN indicaram uma mistura de regioisômeros resultantes da abertura do epóxido pelo tiol nas duas posições 2 e 3. A RMN indicou aproximadamente 55% do α -hidroxi-éster e 45% de álcool benzílico.

Filtrando e evaporando o acetato de etilo, obteve-se um óleo amarelo. Dissolveu-se este óleo em 9 ml de metanol e juntou-se gota a gota 1,25 ml de solução a 25% de metóxido de sódio (em metanol). Depois de agitar 1 1/2 h, a cromatografia em camada fina indicou que a maior parte do regioisômero indesejado tinha sofrido condensação retro-aldol. Parou-se a reacção pela adição de 5 ml de solução aquosa a 5% de cloreto de amónio. Diluiu-se a mistura com água e extractou-se três vezes com acetato de etilo. Os extractos de acetato de etilo juntos foram lavados uma vez com água, uma vez com salmoura e secos sobre MgSO_4 . Por filtração e evaporação da solução de acetato de etilo, obteve-se um óleo que foi ainda purificado por cromatografia "flash" (Baker SiO_2 , 20% acetato de etilo/hexano), obtendo-se o composto do título.

1(f) ácido 2-hidroxi-3-(2-carboxietiltio)-3-(2-[3-(7-fenil-heptiltio)]piridil)propiónico, sal dipotássico

Dissolveu-se o composto do exemplo 1(e) (0,96 g; 1,9 mM) em 15 ml de metanol e agitou-se em atmosfera de argon. Juntou-se, gota a gota, KOH (0,375 g; 5,7 mM) em 5 ml de água. Depois de agitar durante 2 h, diluiu-se a mistura reagente com água e lavou-se a solução duas vezes com acetato de etilo. A parte aquosa foi depois acamada com acetato de etilo e acidificada com HCl 3N até pH 2,0. Separou-se a camada orgânica e extractou-se a camada aquosa uma vez com acetato de etilo. Os extractos orgânicos ácidos foram juntos e lavados uma vez com água, uma vez com salmoura e secou-se sobre MgSO_4 . Por filtração e evaporação do solvente, obteve-se um óleo amarelo. Dissolveu-se o óleo em alguns ml de água com KHCO_3 (1,52 g; 15,2 mM) e submeteu-se a cromatografia "flash" (Baker RP-18, eluiu-se usando um gradiente em degrau: 100% H_2O , 200 ml; 40% MeOH/ H_2O , 200 ml; 50% MeOH/ H_2O , 100 ml; 60% MeOH/ H_2O , 100 ml). O material pretendido, eluído nas fracções de 40% MeOH/ H_2O que foram evaporadas, formou uma



película que foi reconstituída em água destilada e liofilizada, obtendo-se uma substância sólida branca amorfa. ^1H -RMN a 250 MHz (D_2O , ref=HOD=4,60); δ : 8,12 (d,1p), 7,68 (d,1p), 6,90-7,28 (m, 6p), 4,78 (d,1p), 4,23 (d,1p), 2,68-2,95 (m,2p), 2,52-2,65 (t,2p), 2,32-2,48 (t,2p), 2,1-2,32 (m,2p), 1,3-1,55 (m,4p), 0,95-1,3 (m,6p) (m,4p), 0,95-1,3 (m,6p).

EXEMPLO 2

ácido 2-hidroxi-3-(2-carboxietiltio)-3-(3-[2-(7-fenil-heptiltio)]piridil)propiónico, sal dipotássico

2(a) 2-(7-fenil-heptiltio)-3-carboxipiridina

Dissolveu-se 2-mercapto-3-carboxipiridina (8 g; 0,052M) em 25 ml de dimetilformamida e tratou-se com K_2CO_3 (9,97 g; 0,722M) e 7-fenil-1-bromo-heptano, do mesmo modo que no exemplo 1(a). Por esterificação com diazometano, do mesmo modo que no Exemplo 1(a) (1-metil-3-nitro-1-nitrosoguanidina, 10,6 g, 0,722 m; KOH, 14,28 g, 0,216 m; $\text{Et}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}$, 200 ml/50 ml) obteve-se o composto do título.

2(b) 2-(7-fenil-heptiltio)-3-hidroximetilpiridina

O composto do Exemplo 2(a) (16 g; 0,049M) foi dissolvido em 200 ml de tetra-hidrofurano seco e tratado com hidreto de diisobutilalumínio (100 ml; 1,5M em tolueno; 0,15M), do mesmo modo que no Exemplo 1(b), obtendo-se o composto do título.

2(c) 2-(8-fenil-heptiltio)-3-formilpiridina

O composto do Exemplo 2(b) (13,75 g; 0,047M) reagiu com DMSO (6,45 ml; 0,0984M), cloreto de oxalilo (4,1 ml; 0,047 mM) e trietilamina (31 ml; 0,224M) em 300 ml de cloreto de metileno seco, do mesmo modo que no Exemplo 1(c), obtendo-se o composto pretendido.

2(d) 2,3-epoxi-3-[2-(7-fenil-heptiltio)]piridil]propanoato de metilo

O composto do Exemplo 2(c) (11 g; 0,035M) foi dissolvido em 100 ml de cloreto de metileno seco e reagiu com metilcloroacetato (4,25 ml; 0,049M) e solução de metóxido de sódio (9,46 ml; 0,042M, 25% em MeOH), do mesmo modo que no Exemplo 1(d). O produ-

to em bruto foi purificado por cromatografia "flash" (Baker SiO₂, 25% acetato de etilo/hexano), obtendo-se o composto do título.

2(e) 2-hidroxi-3-(2-[carbometoxi]etiltio)-3-(3-[2-(7-fenil-heptiltio)]piridil)propanoato de metilo

O composto do Exemplo 2(d) (8,68 g; 22,5 mM) foi dissolvido em 8 ml de metanol e tratado com 3-mercaptopropionato de metilo (5 ml, 45 mM) e trietilamina (12,5 ml; 90 mM) do mesmo modo que no Exemplo 1(e). A condensação retro-aldol para degradar o regioisômero indesejado foi conseguida pelo mesmo método, dissolvendo o produto em bruto em 16 ml de MeOH e tratando-o com solução de metóxido de sódio (25% NaOMe/metanol, 5,14 ml; 22,5 mM). A purificação final foi realizada por cromatografia "flash" (Baker SiO₂, 18% acetato de etilo/hexano) obtendo-se o composto do título.

2(f) ácido 2-hidroxi-3-(2-carboxietiltio)-3-(3-[2-(7-fenil-heptiltio)]piridil)propiónico, sal dipotássico

Dissolveu-se o composto do Exemplo 2(e) em 21 ml de metanol, em atmosfera de argon, e tratou-se gota a gota com uma solução de KOH (58 g; 8,85 mM) em 7 ml de água. Após 4 h de reacção diluiu-se com água, pôs-se uma camada de acetato de etilo e acidificou-se a pH 2,0. Separou-se a camada orgânica e extractou-se a camada aquosa duas com acetato de etilo. Os extractos orgânicos juntos foram lavados uma vez com água, uma vez com salmoura e secos sobre MgSO₄. Por filtração e evaporação do solvente, obteve-se um óleo em bruto que, por cromatografia "flash" (Baker SiO₂, gradiente em degrau, 3-4% metanol/clorofórmio - 1% ácido trifluoroacético), produziu um óleo incolor. Dissolveu-se o óleo em 6 ml de H₂O com KHCO₃ (2,36 g; 23,6 mM) e submeteu-se a cromatografia "flash" (Baker R-P 18, gradiente em degrau, 100% H₂O; 250 ml; 100 ml de cada 40%, 50%, 60%, 70% e 80% metanol/H₂O). As fracções que continham o produto foram misturadas e evaporadas até se obter um produto vítreo. Este produto vítreo foi ressuspenso em H₂O e liofilizado, obtendo-se o composto do título, com um pó higroscópico. p.f. 255-257 com dec. ¹H-RMN a 250 MHz (CD₃OD, ref = CHD₂OH = 3,47); δ: 8,16 (d de d, 1p), 8,02 (d de d, 1p), 6,9-7,18 (m, 6p), 4,68

(d, 1p, J=4Hz), 4,23(d,1p,J=4Hz), 2,93-3,2 (m,2p), 2,63 (t,2p), 2,5(t,2p), 2,35 (t,2p), 1,45-1,65 (m largo,4p), 1,1-1,43 (m largo, 6p).

EXEMPLO 3

ácido 2-hidroxi-3-(2-carboxietiltio)-3-(3-[2-(undeciltio)]piridil)propiónico

3(a) 2-(undeciltio)-3-(carbometoxi)piridina

Dissolveu-se 2-mercapto-3-carboxipiridina (6,0 g; 0,39M) em 30 ml de dimetilformamida seca e fez-se reagir com carbonato de sódio (7,5 g; 0,054M) e 1-bromo-undecano (10,5 g; 0,045M) de modo essencialmente idêntico ao do Exemplo 1(a).

Depois de agitar durante 2 1/2 h a 100°, arrefeceu-se a mistura reagente e verteu-se sobre 400 ml de água gelada. A solução recebeu uma camada de acetato de etilo e ajustou-se a pH 2,0 com HCl 2N. Separou-se a camada orgânica e extractou-se a parte aquosa duas vezes com acetato de etilo. Os extractos orgânicos juntos foram lavados, uma vez com HCl 1N, uma vez com H₂O, uma vez com salmoura e secam-se sobre MgSO₄. Por filtração e evaporação desta solução, obteve-se uma substância sólida amarela. Esta substância sólida foi aquecida e triturada com éter dietílico/hexano, arrefecida e filtrada, obtendo-se o ácido 2-(undeciltio)piridina-2-carboxílico.

O ácido piridino-carboxílico acima preparado, 6,25 g, foi dissolvido em acetato de etil/acetona e adicionado, gota a gota, a um excesso de diazometano em éter dietílico a 0°C. Juntou-se metanol à solução etérea para obter a solubilização do ácido. Depois de agitar por 1/2 h a 0°C, deixou-se a mistura reagente aquecer até temperatura ambiente. Depois de 1 1/2 h à temperatura ambiente, evaporou-se o solvente no vácuo e cromatografou-se o resíduo oleoso sobre sílica-gel usando o processo "flash" (Baker SiO₂, 10% acetato de etilo/hexano).

3(b) 3-hidroximetil-2-undeciltiopiridina

Dissolveu-se o composto do Exemplo 3(a) (3,0 g; 9,68 mM) em cloreto de metileno e arrefeceu-se até -78°C em atmosfera de

árgon, sob agitação. A esta baixa temperatura precipitou uma pequena quantidade do éster. Juntou-se gota a gota hidreto de di-isobutilalumínio (14,5 ml; 21,78 mM; 1,5M em tolueno). Agitou-se a mistura reagente a -78°C durante 1/2 h e colocou-se num congelador a -20° . Aqueceu-se a mistura 16 horas depois até à temperatura ambiente e agitou-se por mais 3 h. A cromatografia em camada fina indicou que todos os produtos iniciais se tinham consumido e que se tinha formado um novo produto principal (SiO_2 , 30% acetato de etilo/hexano, u.v.+). Juntou-se gota a gota hidróxido de sódio a 10%, aquoso (6 ml). Agitou-se a mistura reagente durante 40 min à temperatura ambiente e filtrou-se. O bolo do filtro foi lavado com cloreto de metileno (2x) e o filtrado lavado com H_2O (2x), salmoura (1x) e seco sobre MgSO_4 . Por filtração e evaporação do solvente, obteve-se uma substância sólida branca que por cromatografia em camada fina se verificou ser essencialmente homogénea.

3(c) 3-formil-2-(undeciltio)piridina

O composto do Exemplo 3(a) (2,0 g; 7,2 mM) foi oxidado usando o processo do Exemplo 1(c), com dimetilsulfóxido (1,2 g; 1,1 ml; 15,6 mM), cloreto de oxalilo (0,99 g; 68 ml; 7,8 mM) e trietilamina (3,58 g; 4,59 ml; 35,5 mM) em 100 ml de cloreto de metileno. Obteve-se o composto do título.

3(d) 2,3-epoxi-3-(3-[2-undeciltio]piridil)propanoato de metilo

Fez-se reagir o composto do Exemplo 3(c) (1,55 g; 5,29 mM) com cloroacetato de metilo (0,84 g; 0,65 ml; 7,4 mM) e metóxido de sódio (0,337 g; 6,24 mM; 1,43 ml de metóxido de sódio a 25% em metanol) em 65 ml de cloreto de metileno, de acordo com o processo do Exemplo 1(d). Por cromatografia "flash" (Baker SiO_2 , 10% acetato de etilo/hexano) obteve-se o composto do título.

3(e) 2-hidroxi-3-(2-[carbometoxi]etiltio)-3-(3-[2-undeciltio]piridil)propanoato de metilo

Dissolveu-se o composto do Exemplo 3(d) (1,6 g; 4,38 mM) em 3 ml de metanol e juntou-se uma solução de metil-3-mercaptopropionato (1,05 g; 9,67 ml; 8,76 mM) e trietilamina (1,77 g; 2,45 ml; 17,52 mM) em 2 ml MeOH. Agitou-se a mistura reagente à temperatu-

ra ambiente, sob atmosfera de argon, durante 48 h. Evaporou-se o solvente, obtendo-se um óleo. Por cromatografia "flash" (Baker SiO₂, 15% acetato de etilo/hexano) o óleo produziu o isômero pretendido.

3(f) ácido 2-hidroxi-3-(2-carboxietiltio)-3-(3-[2-undeciltio]piridil)propiónico, sal dipotássico

O composto do Exemplo 3(c) (270 mg; 0,557 mM) foi dissolvido em 2,5 ml de metanol e juntou-se gota a gota hidróxido de potássio (110 mg; 1,67 mM) em 1 ml de água. Agitou-se a mistura reagente à temperatura ambiente durante 2 h, evaporou-se o metanol, diluiu-se a mistura reagente com água, lavou-se com éter dietílico (2x), juntou-se uma camada de acetato de etilo e acidificou-se até pH 2,0 com HCl diluído. Separou-se a camada orgânica e extractou-se a parte aquosa com acetato de etilo (2x). Os extractos orgânicos juntos foram lavados com água (1x), salmoura (1x) e secos sobre MgSO₄. Por cromatografia "flash" (Baker SiO₂, 3,5% metanol/clorofórmio - 3,5% ácido trifluoroacético) esta substância produziu um óleo. O óleo foi ainda dissolvido em 1 ml de H₂O e tratado com 230 mg (8 eq) de hidrogenocarbonato de potássio. A solução resultante foi aplicada a uma coluna de octadecilsilano-sílica-gel (Baker ODS) e eluída sequencialmente com água (200 ml), 60% metanol/H₂O (125 ml) e 70% metanol/H₂O (100 ml).

As fracções contendo o material pretendido, que eluíram com 60% metanol/água, foram juntas, evaporadas no vácuo até pequeno volume, reconstituídas com água e liofilizadas, obtendo-se um pó branco higroscópico. ¹H-RMN do ácido livre a 250 MHz (CDCl₃ REF=TMS-0): δ 8,38 (d de d, 1p), 8,15 (s largo, 4p; OH's), 8,0 (d de d, 1p), 7,08 (d de d, 1p), 4,73 (d, 1p), 1,53-1,75 (m, 2p), 1,05-1,50 (m largo, 18p).

EXEMPLO 4

ácido 2-hidroxi-3-{3-[2-(8-feniloctil)]piridil}-3-(2-carboxietiltio)propiónico

4(a) 2,3-epoxi-3-{3-[2-(8-feniloctil)]piridil}propionato de metilo

A uma solução de 2-(8-feniloctil)-3-formilpiridina (0,92 g; 3,1 mmol) em cloreto de metileno (9 ml) juntou-se cloroacetato de metilo (0,47 g; 4,4 mmol). A solução foi depois arrefecida a -15°C e mantida em atmosfera de árgon. Juntou-se gota a gota metóxido de sódio (0,84 ml de 25% p/p em metanol; 3,1 mmol) e continuou-se a agitar durante 5 min a -15°C . Depois de aquecer até temperatura ambiente e agitar por 2 h, juntou-se uma solução tampão pH 7 à mistura reagente. Concentrou-se a mistura reagente sob pressão reduzida e extractou-se com acetato de etilo. Lavou-se o extracto orgânico sucessivamente com H_2O , 5% NaHCO_3 aquoso, salmoura e secou-se (MgSO_4). Removeu-se o solvente no vácuo e purificou-se o resíduo por cromatografia "flash" eluindo com 30% acetato de etilo/éter de petróleo, obtendo-se o epóxido pretendido.

4(b) 2-hidroxi-3-{3-[2-(8-feniloctil)]piridil}-3-(2-carbometoxietiltio)propionato de metilo

Dissolveu-se 2,3-epoxi-3-{3-[2-(8-feniloctil)]piridil}propionato de metilo (0,64 g; 1,7 mmol) em metanol sob atmosfera de árgon. Juntou-se uma solução de metil-3-mercaptopropionato (0,42 g; 3,5 mmol) e trietilamina (0,7 g; 7,0 mmol) em metanol. Agitou-se a solução resultante, à temperatura ambiente, durante a noite, e depois concentrou-se sob pressão reduzida. Dissolveu-se o resíduo em CH_2Cl_2 , lavou-se sucessivamente com H_2O , NaHCO_3 a 5%, aquoso, e com NaCl aquoso saturado, e secou-se (MgSO_4). Removeu-se o solvente sob pressão reduzida e purificou-se o resíduo por HPLC, obtendo-se o álcool pretendido. CIMS, isobutano (m/e): 488 (M+H).

4(c) ácido 2-hidroxi-3-{3-[2-(8-feniloctil)]piridil}-3-(2-carboxietiltio)propiónico, sal dipotássico

A uma solução de 2-hidroxi-3-{3-[2-(8-feniloctil)]piridil}-3-(2-carbometoxietiltio)propionato de metilo (120 mg; 0,3 mmol) em metanol (12 ml) sob atmosfera de árgon, juntou-se KOH diluído aquoso e agitou-se a mistura resultante, à temperatura ambiente, durante 24 h. Concentrou-se a mistura sob pressão reduzida e submeteu-se o resíduo a partição entre H_2O e acetato de etilo. O extracto orgânico foi lavado com H_2O e seco (MgSO_4). Removeu-se o

solvente no vácuo e triturou-se o resíduo em cloreto de metileno. O precipitado sólido foi filtrado e lavado com éter dietílico, obtendo-se o diácido. FAB MS (m/e): 460,2 (M+H).

EXEMPLO 5

ácido 3-{3-[2-(8-feniloctil)]piridil}-3-(2-carboxietiltio)propiónico

5(a) 2-ciano-5-metoxipentadienoato de metilo

A uma solução de malonaldeído-bis(dimetilacetal) (24,6 g; 0,149 mol) em anidrido acético (50 ml), juntou-se ZnCl_2 (0,14 g; 0,001 mol). Depois de aquecer sob refluxo a mistura resultante, juntou-se gota a gota cianoacetato de metilo (9,9 g; 0,10 mol) e aqueceu-se, sob refluxo, durante a noite, a mistura reagente. Deixou-se a mistura arrefecer até temperatura ambiente, filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida. O resíduo semi-sólido foi triturado com éter dietílico/éter de petróleo. Por filtração removeu-se a parte sólida, dissolveu-se em éter e descorou-se. Por remoção do solvente sob pressão reduzida, obteve-se um resíduo semi-sólido que foi triturado com éter dietílico/éter de petróleo, obtendo-se o produto pretendido. p.f. 95-97°C.

5(b) 2-bromo-5-carbometoxipiridina

Uma solução de 2-ciano-5-metoxipentadienoato de metilo (1,6 g; 9,58 mmol) em ácido acético (8 ml), sob atmosfera de argon, foi aquecida a 40°C e juntou-se-lhe gota a gota ácido acético (16 ml) saturado com HBr, mantendo a temperatura a 40°C. Após a adição, a mistura reagente foi aquecida a 50°C durante 30 min e depois deixada arrefecer até à temperatura ambiente. A substância sólida precipitada foi filtrada, lavada com éter e tratada com Na_2CO_3 a 5% aquoso. O óleo separado foi dissolvido em éter dietílico, lavado com H_2O e seco. Depois de tratado com carvão vegetal descorante, o solvente foi removido no vácuo, obtendo-se um óleo âmbar.

5(c) 1-fenil-1,7-octadiino

Uma solução de fenilacetileno (3,19 g; 31,3 mmol) em tetra-hidrofurano (63 ml), sob atmosfera de argon, foi arrefecida a -5°C e juntou-se-lhe lentamente n-butil-lítio (12,5 ml de solução

2,5M; 31,3 mmol), seguindo-se HMPT em tetra-hidrofurano. A solução púrpura escura resultante, juntou-se, a 0°C, 1-hex-5-inil-p-tolueno-sulfonato (7,9 g; 31,3 mmol) em tetra-hidrofurano (32 ml). Agitou-se a solução resultante a 0°C durante 1 h, deixou-se aquecer até à temperatura ambiente e agitou-se durante a noite. Verteu-se a mistura reagente sobre H₂O e extractou-se com éter. O extracto orgânico foi seco (MgSO₄), filtrado e concentrado sob pressão reduzida. Purifica-se o resíduo por cromatografia "flash" eluindo com 15% éter dietílico/éter de petróleo, obtendo-se o composto pretendido.

5(d) 2-(8-fenilocta-1,7-diinil)-3-carbometoxipiridina

A uma solução de 2-bromo-3-carbometoxipiridina (3,5 g; 17,3 mmol) e 1-fenil-1,7-octadiino (2,5 g; 13,7 mmol) em trietilamina (50 ml), juntaram-se cloreto de bis(trifenilfosfino)paládio (0,19 g; 0,27 mmol) e iodeto de cobre (26 mg; 0,14 mmol). Aqueceu-se a mistura resultante a 80°C, sob atmosfera de árgon, durante 2 h e deixou-se arrefecer até temperatura ambiente. Removeu-se o solvente no vácuo e juntou-se éter dietílico ao resíduo. Depois de tratamento pelo carvão vegetal descorante, removeu-se o solvente no vácuo e purificou-se o resíduo por cromatografia "flash", eluindo com 30% éter dietílico/éter de petróleo, obtendo-se o produto pretendido.

5(e) 2-(8-feniloctil)-3-carbometoxipiridina

A uma solução de 2-(8-fenilocta-1,7-diinil)-3-carbometoxipiridina (1,0 g; 3,1 mmol) em acetato de etilo (50 ml), juntou-se 10% de paládio sobre carvão activado (0,2 g). A mistura resultante foi clarificada com árgon e depois agitada, sob hidrogénio à pressão atmosférica, durante 15 min. Filtrou-se a mistura e concentrou-se sob pressão reduzida, obtendo-se o produto pretendido.

2-{3-[2-(8-feniloctil)]}-3-hidroximetilpiridina

A uma solução de 2-(8-feniloctil)-3-carbometoxipiridina (1,0 g; 3,1 mmol) em tolueno (20 ml) a -78°C sob atmosfera de árgon, juntou-se gota a gota DiBAL (12,3 ml de solução 1M; 12,3 mmol). Agitou-se a mistura resultante a -78°C durante 1 h, depois deixou-se aquecer até à temperatura ambiente e agitou-se por várias

horas. Juntou-se lentamente metanol e agitou-se a mistura por mais 15 min. Filtrou-se a mistura reagente e concentrou-se o filtrado sob pressão reduzida. Dissolveu-se o resíduo em CH_2Cl_2 e secou-se (MgSO_4). Por remoção do solvente obteve-se o álcool que foi usado sem purificação adicional.

2-(8-feniloctil)-3-formilpiridina

A uma solução da 2-{3-[2-(8-feniloctil)]}-3-hidroximetilpiridina preparada acima, em dicloreto de metileno (30 ml), juntou-se MnO_2 (8 g) e agitou-se a mistura resultante à temperatura ambiente sob atmosfera de árgon durante 2 h. Filtrou-se a mistura reagente e concentrou-se o filtrado sob pressão reduzida. Dissolveu-se o resíduo em éter dietílico e tratou-se com carvão vegetal descorante. Removeu-se o solvente no vácuo e tratou-se azeotropicamente com tolueno (2x), obtendo-se o aldeído pretendido.

5(f) 3-hidroxi-3-{3-[2-(8-feniloctil)]piridil}propionato de t-butilo

A uma solução de diisopropilamina (0,36 g; 3,6 mmol) em tetra-hidrofurano (-5 ml) a -78°C sob atmosfera de árgon, juntou-se gota a gota n-butil-lítio (1,42 ml de solução 2,5M; 3,6 mmol) e agitou-se a solução resultante durante 5 min. Juntou-se gota a gota uma solução de t-butilacetato (0,41 g; 3,6 mmol) em tetra-hidrofurano (5 ml). Depois de agitar a -78°C durante 1 h, juntou-se gota a gota uma solução de 2-(8-feniloctil)-3-formilpiridina (0,7 g; 2,4 mmol) em tetra-hidrofurano (5 ml). Agitou-se a mistura a -78°C durante 1 h, depois deixou-se aquecer até temperatura ambiente e agitou-se durante a noite. Juntou-se NH_4Cl aquoso saturado e extractou-se a mistura com éter dietílico. Lavou-se o extracto orgânico com H_2O e secou-se. Removeu-se o solvente no vácuo, obtendo-se o produto pretendido.

5(g) 3-{3-[2-(8-feniloctil)]piridil}cinamato de t-butilo

A uma solução de 3-hidroxi-3-{3-[2-(8-feniloctil)]piridil}-propionato de t-butilo (0,5 g; 1,2 mmol) e trietilamina (0,38 g; 3,6 mmol) em CH_2Cl_2 (10 ml) a -10°C , sob atmosfera de árgon, juntou-se gota a gota cloreto de metano-sulfonilo (0,21 g; 1,8 mmol). Deixou-se a mistura resultante aquecer até temperatura am-

biente e agitou-se durante 48 h. Removeu-se o solvente no vácuo. Dissolveu-se o resíduo em CH_2Cl_2 , lavou-se sucessivamente com H_2O , HCl 3N e H_2O , e secou-se (MgSO_4). Por remoção do solvente no vácuo, obteve-se o epóxido.

5(h) 3-{3-[2-(8-feniloctil)]piridil}-3-(2-carbometoxitio)propionato de t-butilo

A uma solução de 3-{3-[2-(8-feniloctil)]piridil}cinamato de t-butilo (0,4 g; 1,0 mmol) e 3-mercaptopropionato de metilo (0,7 g, 5,9 mmol) em metanol (5 ml) a 0°C , juntou-se trietilamina (1,19 g; 11,8 mmol). Deixou-se a solução resultante aquecer até temperatura ambiente e agitou-se sob atmosfera de argon, durante a noite. Removeu-se o solvente no vácuo. Dissolveu-se o resíduo em CH_2Cl_2 , lavou-se com H_2O e secou-se. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia "flash", eluindo com 20% acetato de etilo/hexano, obtendo-se o éster misto.

5(i) ácido 3-{3-[2-(8-feniloctil)]piridil}-3-(2-carboxietiltio)-propiónico, sal de dipiperazina

Uma solução de 3-{3-[2-(8-feniloctil)]piridil}-3-(2-carbometoxietiltio)propionato de t-butilo (0,4 g; 0,8 mmol) em HCl 3N (20 ml) foi aquecida sob refluxo durante a noite. Concentrou-se a solução sob pressão reduzida e tratou-se azeotropicamente o resíduo com tolueno (2x). Dissolveu-se o resíduo em metanol e secou-se. Removeu-se o solvente no vácuo, dissolveu-se o resíduo em álcool isopropílico e tratou-se com piperazina 1M. Agitou-se a mistura durante 2 h à temperatura ambiente e filtrou-se, obtendo-se um pó fino branco que foi recristalizado em álcool isopropílico. FAB MS (m/z): 444 (M+H).

EXEMPLO 6

ácido 2-metoxi-3-[4-carboxifeniltio]-3-{3-[2-(7-fenil-heptil)-tio]piridil}propionico

6(a) 2,3-epoxi-3-{3-[2-(7-fenil-heptil)tio]piridil}propionamida

A uma solução saturada de amoníaco em álcool (50 ml) a -20°C , juntou-se gota a gota uma solução de 2,3-epoxi-3-{3-[2-(7-fenil-heptil)tio]piridil}propanoato de metilo (2,0 g; 5,2 mmol)

em benzeno (5 ml). Deixou-se a mistura resultante aquecer até temperatura ambiente e agitou-se durante a noite. Removeu-se o solvente no vácuo, obtendo-se uma substância branca sólida que foi usada sem purificação adicional.

6(b) 2-hidroxi-3-[4-(carbometoxil)feniltio]-3-{3-[2-(7-fenil-heptil)tio]piridil}propionamida

A uma solução de 2,3-epoxi-3-{3-[2-(7-fenil-heptil)tio]piridil}propionamida (0,54 g; 1,5 mmol) em THF (10 ml) a -10°C, sob atmosfera de árgon, juntou-se isopropóxido de titânio (1,46 g; 5,1 mmol), seguindo-se a adição gota a gota de uma solução de 4-mercaptobenzoato de metilo (0,37 g; 2,2 mmol) e NaH (10 mg de uma dispersão em óleo a 50%; 0,21 mmol) em THF (5 ml). Agitou-se a mistura resultante a 0°C durante 90 min, depois submeteu-se a partição entre Et₂O e Na₂SO₄ aquoso saturado e filtrou-se por Celite. Secou-se a fase orgânica (MgSO₄) e concentrou-se sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por coluna cromatográfica (sílica-gel), eluindo com Et₂O, obtendo-se um produto sólido, vítreo.

90 MHz RMN (CDCl₃): δ 8,25 (dd, 1H, J = 4 Hz, J = 1 Hz); 7,95 (d, 1H, J = 7 Hz, J = 1 Hz); 7,85 (d, 2H, J = 8 Hz); 7,35 (d, 2H, J = 8 Hz); 7,20 (s largo, 5H); 6,88 (dd, 1H, J = 9 Hz, J = 3 Hz); 6,50 (s largo, 1H); 6,08 (s largo, 1H); 5,28 (d, 1H, J = 3 Hz); 4,70 (d, 1H, J = 6 Hz); 4,50 (dd, 1H, J = 6 Hz, J = 3 Hz); 3,82 (s, 3H); 3,18 (m, 2H); 2,54 (t, 2H, J = 7 Hz); 1,80 - 1,20 (m, 10H).

6(c) 2-hidroxi-3-[4-(carbometoxil)feniltio]-3-{3-[2-(7-fenil-heptil)tio]piridil}propanoato de metilo

Tratou-se 3-[4-(carbometoxil)feniltio]-2-hidroxi-3-{3-[2-(7-fenil-heptil)tio]piridil}propionamida (0,44 g; 0,8 mmol) em metanol (100 ml) com HCl a 25%, aquoso, (5 ml) e aqueceu-se sob refluxo, durante a noite, a solução resultante. Juntou-se carbonato de potássio; decantou-se a mistura e concentrou-se sob pressão reduzida. Submeteu-se o resíduo a partição entre EtOAc e NaHCO₃ a 5%, aquoso. Lavou-se a fase orgânica com NaCl aquoso saturado e secou-se (MgSO₄). Por remoção do solvente no vácuo,

obteve-se um óleo incolor.

90 MHz RMN (CDCl_3): δ 8,20 (d, 1H, $J = 4$ Hz); 7,90 (m, 2H); 7,50 - 6,80 (m, 9H); 5,20 (d, 1H, $J = 5$ Hz); 4,60 (d, 1H, $J = 3$ Hz); 3,80 (s, 3H); 3,65 (s, 3H); 3,20 (m, 2H); 2,60 (t, 2H, $J = 5$ Hz); 1,80 - 1,20 (m, 10H).

6(d) 2-metoxi-3-[4-(carbometoxil)feniltio]-3-{3-[2-(7-fenil-heptil)tio]piridil}propanoato de metilo

A uma solução de 3-[4-(carbometoxil)feniltio]-2-hidroxi-3-{3-[2-(7-fenil-heptil)tio]piridil}propanoato de metilo (0,10 g; 0,18 mmol) em DMF/THF (1:10) (4,5 ml) a 0°C , sob atmosfera de argon, juntou-se NaH (17 mg de dispersão a 50% em óleo; 0,36 mmol), seguido de iodeto de metilo (23 μl ; 0,36 mmol). Deixou-se a solução resultante aquecer até temperatura ambiente e agitou-se durante a noite. A solução foi concentrada no vácuo e o resíduo foi submetido a partição entre H_2O e CH_2Cl_2 . Secou-se a fase orgânica (MgSO_4) e concentrou-se sob pressão reduzida. Por purificação do resíduo por cromatografia em coluna (sílica-gel), eluindo com 10% Et_2O /hexano, obteve-se um óleo incolor.

90 MHz RMN (CDCl_3): δ 8,30 (dd, 1H, $J = 5$ Hz, $J = 1$ Hz); 7,80 (m, 2H); 7,30 (d, 1H, $J = 8$ Hz); 7,20 (br s, 5H); 6,90 (dd, 1H, $J = 7$ Hz, $J = 4$ Hz); 5,20 (d, 1H, $J = 5$ Hz); 4,20 (d, 1H, $J = 5$ Hz); 3,87 (s, 3H); 3,65 (s, 3H); 3,40 (s, 3H); 3,20 (m, 2H); 2,60 (t, 2H, $J = 7$ Hz); 1,90 - 1,20 (m, 10H).

6(e) ácido 2-metóxi-3-[4-carboxifeniltio]-3-{3-[2-(7-fenil-heptil)tio]piridil}propiónico

Uma solução de 3-[4-(carbometoxil)feniltio]-2-metoxi-3-{3-[2-(7-fenil-heptil)tio]piridil}propanoato de metilo (70 mg; 0,14 mmol) e NaOH (32 mg; 0,80 mmol) em $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{OH}$ (1:1) (2 ml), foi deixada sob agitação, à temperatura ambiente, durante 36 h. Concentrou-se a solução no vácuo para remover o CH_3OH e ajustou-se o pH até 3-4 com HCl 3N. O precipitado resultante foi recolhido por filtração e seco. A substância sólida amorfa (60 mg) foi tratada com piperazina (1 eq), obtendo-se um produto sólido branco, p.f. 182°C .

90 MHz RMN (CDCl_3): δ 8,42 (dd, 1H, $J = 5$ Hz, $J = 1$ Hz); 7,90 (m, 2H); 7,50 (d, 1H, $J = 8$ Hz); 7,25 (br s, 5H); 7,20 (m, 3H); 5,32 (d, 1H, $J = 6$ Hz); 4,30 (d, 1H, $J = 6$ Hz); 3,45 (s, 3H); 3,23 (t, 2H, $J = 6$ Hz); 2,58 (t, 2H, $J = 7$ Hz); 1,90 - 1,20 (m, 10H).

EXEMPLO 7

ácido 2-hidroxi-3-[4-(carboxifenil)tio]-3-{3-[2-(7-fenil-heptil)-tio]piridil}propiónico

7(a) ácido 2-hidroxi-3-[4-(carboxifenil)tio]-3-{3-[2-7-fenil-heptil)tio]piridil}propiónico

Uma solução de 3-[4-(carbometoxil)feniltio]-2-hidroxi-3-{3-[2-(7-fenil-heptil)tio]piridil}propanoato de metilo (0,12 g; 0,2 mmol) e NaOH (40 mg; 1,0 mmol) em H_2O (CH_3OH (1:3) (4 ml), foi deixada sob agitação à temperatura ambiente durante 36 h. Concentrou-se a solução no vácuo e ajustou-se o pH a 3-4 com HCl 3N. Extractou-se a mistura com CHCl_3 (2x) e secaram-se (MgSO_4) os extractos orgânicos juntos. Por remoção do solvente no vácuo, obteve-se um produto sólido, vítreo.

90 MHz RMN (CDCl_3): δ 8,40 (dd, 1H, $J = 6$ Hz, $J = 1$ Hz); 8,00 - 7,00 (m, 11H); 5,20 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 4,70 (d, 1H, $J = 7$ Hz); 3,30 (t, 2H, $J = 8$ Hz); 2,60 (t, 2H, $J = 8$ Hz); 1,90 - 1,20 (m, 10H).

O tratamento do referido produto com piperazina (1 eq) forneceu um sal, p.f. 204-6°C.

EXEMPLO 8

ácido 2-(4-carboxifenoxi)-2-[3-(2-undeciltio)piridil]acético

8(i) 2-cloro-2-[3-(2-undeciltio)piridil]acetato de metilo

Preparou-se o composto do título a partir da 3-formil-2-(undeciltio)piridina [3(c)] seguindo o processo apresentado na patente U.S. N.º. 4 820 719 para preparar o 2-cloro-2-(2-dodecilfenil)acetato de metilo a partir do 2-dodecilbenzaldeído.

8(ii) ácido 2-(4-carboxifenoxi)-2-[3-(2-undeciltio)piridil]acético

O composto do título é preparado a partir de 2-cloro-2-[3-(2-undeciltio)piridil]acetato de metilo por reacção com 4-hidroxibenzoato de metilo e carbonato de potássio em dimetilformamida, seguida da saponificação do diéster.

EXEMPLO 9

As formulações para uso farmacêutico que incorporam compostos do presente invento, podem ser preparadas por várias formas e com numerosos excipientes. São dados abaixo exemplos destas formulações.

Formulação Inalante

Dissolve-se um composto de fórmula I, 1 a 10 mg/ml, em solução salina isotónica e usa-se como aerossol a partir de um nebulizador operando com uma corrente de ar ajustada para entregar para uso a quantidade pretendida de droga.

Comprimidos

<u>Ingredientes</u>	<u>Por comprimido</u>	<u>Por 10 000 comprimidos</u>
1. Ingrediente activo (Composto de Fórmula I)	40,0 mg	400,0 g
2. Amido de milho	20,0 mg	200,0 g
3. Ácido algínico	20,0 mg	200,0 g
4. Alginato de sódio	20,0 mg	200,0 g
5. Estearato de Mg	<u>1,3 mg</u>	<u>13,0 g</u>
	101,3 mg	1 013,0 g

Produção de comprimidos:

Passo 1 Misture os ingredientes N^o. 1, N^o. 2, N^o. 3 e N^o. 4 num misturador adequado.

Passo 2 junte água suficiente, em porções, para a mistura do Passo 1 com cuidadosa mistura após cada adição. Tais

adições de água e mistura são para que a massa tenha uma consistência que permita a sua conversão em grânulos húmidos.

Passo 3 A massa húmida é convertida em grânulos, fazendo-a passar por um granulador oscilante usando um crivo de mesh N^o. 8 (2,38 mm).

Passo 4 Os grânulos húmidos são depois postos numa estufa a 60°C (110°F) até estarem secos.

Passo 5 Os grânulos secos são lubrificados com o ingrediente N^o. 5.

Passo 6 Os grânulos lubrificados são comprimidos numa prensa de comprimidos adequada.

Supositórios

<u>Ingredientes</u>	<u>Por Supos.</u>	<u>Por 1 000 Supos.</u>
1. Comp. de Fórmula I	40,0 mg	40,0 g
Ingrediente activo		
2. Polietilenoglicol 1 000	1 350,0 mg	1 350,0 g
3. Polietilenoglicol 4 000	<u>450,0 mg</u>	<u>450,0 g</u>
	1 840,0 mg	1 840,0 g

Produção:

Passo 1 Funda os ingredientes N^o. 2 e N^o. 3 juntos e agite até haver uniformidade.

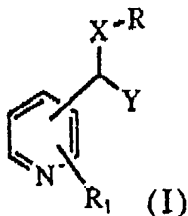
Passo 2 Dissolva o ingrediente N^o. 1 na massa fundida do Passo 1 e agite até ficar uniforme.

Passo 3 Verta a massa fundida do Passo 2 nos moldes para supositórios e arrefeça.

Passo 4 Retire os supositórios dos moldes e embale-os.

REIVINDICAÇÕES

1 - Processo de preparação de um composto de fórmula I



onde nenhum dos dois substituintes do piridilo estão substituídos no azoto do piridilo, ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável, onde

X é O ou S(O)_q onde q é 0, 1 ou 2, com a condição de R₁ não ser alquiltio ou feniltioalquilo quando q é 1 ou 2;

R₁ é alquilo C₈ a C₁₃, alcóxilo C₇ a C₁₂, alquiltio C₇ a C₁₂, 1-alcinilo C₁₀ a C₁₂, 10-undecinilóxilo, 11-dodecinilo, fenil-(alquilo C₄ a C₁₀), fenil-(alcóxilo C₃ a C₉), feniltio-(alquilo C₃ a C₉), com cada fenilo opcionalmente monossubstituído com bromo, cloro, trifluorometilo, alcóxilo C₁ a C₄, metiltio ou trifluorometiltio, furil-(alquilo C₄ a C₁₀), trifluorometil-(alquilo C₇ a C₁₂) ou ciclo-hexil-(alquilo C₄ a C₁₀);

Y é R₂, CH(R₃)(CH₂)_mR₂, CH(R₃)-tetrazol-5-ilo ou tetrazol-5-ilo;

R₂ é -COR₄ onde R₄ é -OH, -OE onde E é um catião farmacêuticamente aceitável ou um grupo formador de éster farmacêuticamente aceitável, -CN, -SO₃H, -SO₂NH₂, -NHSO₂R₆, -CH(NH₂)COR₄ ou -CONHCH₂COR₄, ou R₂ é -CON(R₅)₂ onde R₅ é H, alquilo C₁ a C₆, fenil-(alquilo C₁ a C₆), ou os dois grupos R₅ estão combinados para formarem um grupo cíclico com 3 a 5 carbonos;

R₃ é hidrogénio, metilo, alcóxilo C₁ a C₄, fluoro ou hidroxilo;

R₆ é alquilo C₁ a C₁₀, fenilo ou fenilo substituído;

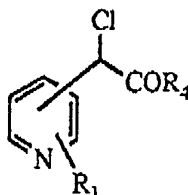
m é 0, 1 ou 2;

R é -(CH₂)_nD, -(CH₂)_nArD, onde n é 0-6, Ar é fenilo ou fenilo substituído, tienilo, piridilo, imidazolilo, tetrazol-5-ilo ou tiazolilo e D é -(CH₂)_lR₂ onde l é 0-3 ou tetrazol-5-ilo; caracterizado por compreender:

A. a preparação de um composto de fórmula I em que X é O ou

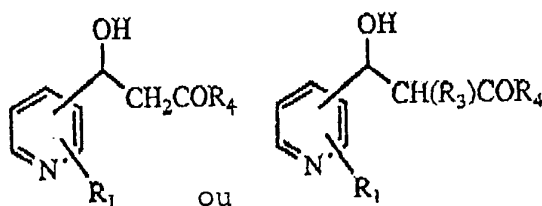
$S(O)_q$ em que q é 0, por tratamento de qualquer um dos compostos seguintes com um tiol ou álcool de fórmula RSH ou ROH em que R é como acima definido:

i) quando Y é $-COR_2$, reagindo um 2-cloroacetato da fórmula seguinte:



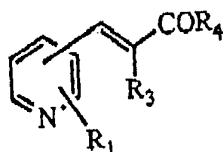
com o referido tiol ou álcool; ou

ii) quando Y é CH_2COR_4 ou $CH_2(R_3)COR_4$, em que R_3 é H, metilo ou alcoxí reagindo um 3-hidroxipropionato ou 4-hidroxibutirato com uma das fórmulas seguintes:



com o referido tiol ou álcool; ou

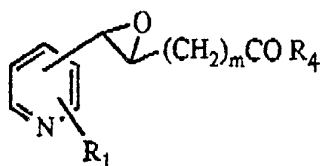
iii) quando Y é $CH(R_3)COR_4$, em que R_3 é H, metilo, alcoxí ou fluoro, tratando um propenoato de fórmula:



em que R_4 é um grupo alcoxí com uma mistura do alcóxido de metal alcalino e do referido álcool ou tiol;

iv) quando Y é $CH(OH)CH_2)_mCOR_4$, tratando um epóxido de fórmula

(segue fórmula)



em que m , R_1 e n são definidos como anteriormente, com o referido tiol na presença de uma trialkilamina num solvente inerte; ou

B. quando X é $S(O)_q$ e q é 1 ou 2, a oxidação de um composto de fórmula I em que q é 0, desde que R_1 não seja alquiltio ou feniltioalquilo.

2 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se prepararem compostos de fórmula I na qual X é S.

3 - Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por no composto de fórmula I preparado R ser $-(CH_2)_nD$ onde n é 1 ou 2, Y é $-COR_4$ ou $-CH(R_3)(CH_2)_mCOR_4$ onde m é 0 ou 1 e R_3 é $-OH$ ou H .

4 - Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por o composto preparado ser o ácido 2-hidroxi-3-(2-carboxietiltio)-3-[2-(3-(7-fenil-heptiltio))piridil]propiónico ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

5 - Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por o composto preparado ser o ácido 2-hidroxi-3-(2-carboxietiltio)-3-[3-(2-(7-fenil-heptiltio))piridil]propiónico ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

6 - Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por o composto preparado ser o ácido 3-(2-carboxietiltio)-3-[3-(2-(8-feniloctil))piridil]propiónico ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

7 - Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por o composto preparado ser ácido 2-hidroxi-3-(2-carboxietiltio)-3-[2-(3-(8-feniloctil))piridil]propiónico, ácido 2-

-hidroxi-3-(2-carboxifeniltio)-3-[2-(3-(8-feniloctil))piridil]-propiónico ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

8 - Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por o composto preparado ser ácido 3-(2-carboxietiltio)-3-[2-(3-(8-feniloctil))piridil]propiónico, ácido 3-(2-carboxietiltio)-3-[3-(2-(8-feniloctil))piridil]propiónico ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

9 - Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por o composto preparado ser ácido 2-hidroxi-3-(2-carboxietiltio)-3-[3-(2-(undeciltio))piridil]propiónico ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

10 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por no composto preparado R ser $-(CH_2)_nArD$ onde n é 1 ou 2 e Ar é fenilo, e Y ser $-CH_2(R_3)COR_4$ onde R_3 é H, OH ou metoxilo.

11 - Processo de acordo com a reivindicação 10, caracterizado por se preparar ácido 2-hidroxi-3-(4-carboxifeniltio)-3-[3-(2-(8-feniloctil))piridil]propiónico, ácido 2-hidróxi-3-([4-carboxi-2-fluorobenzil])tio-3-[3-(2-(8-feniloctil))piridil]propiónico, ácido 2-metoxi-3-[4-(carboxifenil)tio]-3-[3-(2-(7-fenil-heptil)tio]piridil]propiónico, ácido 2-metoxi-3-(4-(carboxibenziltio)-3-[3-(2-(8-feniloctil))piridil]propiónico, ou ácido 2-hidroxi-3-[4-(carboxifenil)tio]-3-[3-(2-(7-fenil-heptil)tio]piridil]propiónico, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

12 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto onde X é O, Y é COR_4 ou $CH(R_3)(CH_2)_mCOR_4$ onde R_3 é H ou -OH e m é 0 ou 1 e R é $-(CH_2)_nD$ ou $-(CH_2)_nArD$ onde n é 1 ou 2.

13 - Processo de acordo com a reivindicação 12, caracterizado por o composto preparado ser ácido 2-hidroxi-3-(2-carboxietiloxi)-3-[3-(2-(8-feniloctil))piridil]propiónico, ou ácido 2-hidroxi-3-(2-carboxietiloxi)-3-[2-(3-(8-feniloctil))pi-

ridil]propiónico, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

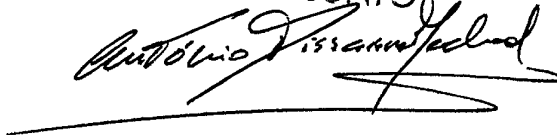
14 - Processo de preparação de uma composição farmacêutica, numa forma adequada para administração oral, parentérica, tópica ou por inalação, caracterizado por compreender misturar um composto de fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, com um veículo farmaceuticamente aceitável.

Lisboa, 13. SET. 1971

Por SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

- O AGENTE OFICIAL -

O ADJUNTO

A handwritten signature in dark ink, appearing to read 'António Pissarra', is written over a horizontal line. The signature is fluid and cursive.