

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 97.503

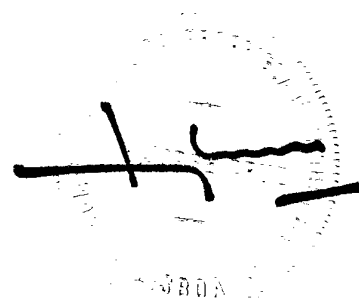
REQUERENTE: BRITISH BIO-TECHNOLOGY LIMITED., inglesa,
industrial, com sede em Watlington Road,
Cowley, Oxford OX4 5LY - INGLATERRA

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS
ÉTER DE BUTIROLACTOL"

INVENTORES: ALAN HORNSBY DAVIDSON; MARK WHITTAKER;
ZOE MARIE SPAVOLD; STEPHEN ARTHUR BOWLES

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

Reino Unido, em 27 de Abril de 1990, sob o No.GB 9009469.9



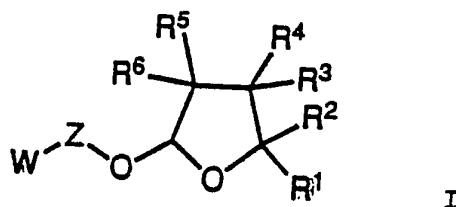
BRITISH BIO-TECHNOLOGY LIMITED

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS ÉTER DE BUTIROLACTOL"

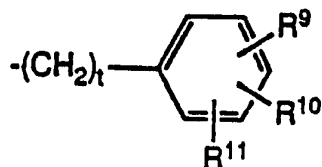
MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de compostos de fórmula de estrutura geral (I):



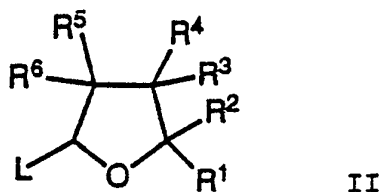
em que W representa um anel heterocíclico aromático; Z representa, por exemplo, um grupo divalente alcanodi-ilo, alcenodi-ilo ou alcinodi-ilo; R¹ representa um grupo V em que V representa um grupo



em que t é um inteiro desde 0 até 3 e cada um dos grupos R_9 , R^{10} e R_{11} representa, por exemplo, hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 ; cada um dos grupos R_2 , R^3 , R_4 , R^5 e R_6 representa, por exemplo, hidrogénio, alquilo C_1-C_6 ou alcenilo C_2-C_6 ; e dos seus sais por adição de ácido e os seus hidratos farmacêutica e veterinariamente aceitáveis.

Estes compostos são antagonistas do factor de activação de plaquetas (PAF) e, como tal, são úteis no tratamento ou na melhoria de várias doenças ou desordens mediadas por PAF.

O referido processo consiste, por exemplo, no tratamento de um derivado de lactol representado pela fórmula de estrutura geral (II):



em que L representa, por exemplo, halo, hidroxí ou alcóxi C_1-C_6 , com um álcool de fórmula de estrutura geral $W-Z-OH$.

Este invento refere-se principalmente a novos compostos que são antagonistas do factor de activação de plaquetas.

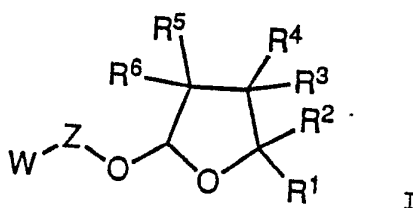
O factor de activação de plaquetas (PAF) é um fosfolípido bioactivo que tem sido identificado como 1-O-hexadecil/octadecil-2-acetil-~~sn~~-gliceril-3-fosforil colina. O PAF é libertado directamente a partir das membranas celulares e serve de mediador a uma gama de potentes e específicos efeitos sobre células alvo, resultando numa variedade de respostas fisiológicas que incluem a hipotensão, trombocitopenia, broncoconstricção, choque circulatório e permeabilidade vascular aumentada (edema/eritema). É conhecido que estes efeitos fisiológicos ocorrem em muitas doenças inflamatórias e alérgicas e verificou-se que o PAF está envolvido em muitas destas condições que incluem asma, choque de endotoxina, glomerulonefrite, regulação imune, rejeição a transplante, ulceração gástrica, psoríase, implantação de embrião e isquemia cerebral, do miocárdio e renal.

Os compostos que têm sido revelados como possuidores de actividade como antagonistas de PAF incluem compostos que estão estruturalmente relacionados com a molécula do PAF, tais como derivados de glicerol (EP-A-0 238 202), e compostos heterocíclicos, tais como derivados 5-oxi de tetra-hidrofurano (US-4 888 337) e 2,5-diaril-tetra-hidrofuranos (EP-A-0 144 804). Recentemente, foi revelado (EP-A-0 199 324) um derivado 2,5-diaril-tetra-hidrofurano mais potente, (trans)-2-(3-metoxi-5-metilsulfonil-4-propoxifenil)-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-tetra-hidrofurano (L-659 989).

Os compostos do presente invento diferem daqueles como o L-659 989 no facto de eles serem derivados éter de butirolactol substituído mais do que 2,5-diaril-tetra-hidrofuranos. Os compostos do presente invento diferem dos derivados 5-oxi de

tetra-hidrofurano descritos na US-4 888 337 por não conterem um heterociclo de azoto quaternário. O presente invento proporciona novos e úteis derivados éter de butirolactol substituído, e os seus sais por adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis, e as suas utilizações farmacêuticas como antagonistas de PAF.

De acordo com um primeiro aspecto do invento é aqui proporcionado um composto de fórmula de estrutura geral (I):



em que:

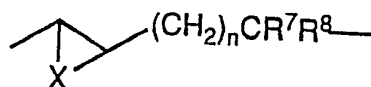
W representa um anel heterocíclico aromático de 5 ou 6 membros que contém no seu anel um ou mais átomos de azoto sp^2 não quaternizados, anel heterocíclico esse que pode estar facultativamente condensado com um anel de benzeno ou com um outro anel heterocíclico aromático de 5 ou 6 membros que contém um ou mais átomos de azoto, em que pelo menos um dos anéis heterocíclicos referidos pode também conter um átomo de oxigénio ou de enxofre e em que qualquer dos anéis pode ser facultativamente substituído por um ou mais substituintes escolhidos de entre alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , halo, CF_3 e CN ;

Z representa:

a) um grupo divalente alcanodiilo, alcenodiilo ou alcinodiilo desde 2 até 8 átomos de carbono que pode ser uma cadeia linear ou ramificada que tem pelo menos 3 átomos

de carbono na cadeia que liga W ao átomo de oxigénio, em que o referido grupo não é substituído ou é substituído por um ou mais substituintes escolhidos de entre hidróxi, alcoxi C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 e halo; ou

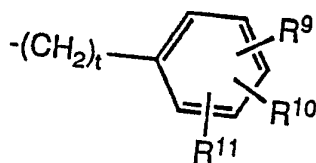
b) um grupo



em que n é um inteiro desde 0 até 3, X representa O, S ou CH_2 e cada um dos grupos R_7 e R_8 representa, independentemente do outro, hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 ; ou

c) um grupo $-(CH_2)_qU(CH_2)_r$ em que q é um inteiro desde 0 até 2, r é um inteiro desde 1 até 3 e U representa um grupo fenileno, furanodililo, tetra-hidrofuranodililo, tiofenodililo, tetra-hidrotiofenodililo, tiazolodililo ou tetra-hidrotiazolodililo;

R^1 representa um grupo V em que V representa um grupo



em que t é um inteiro desde 0 até 3 e cada um dos grupos R_9 , R^{10} e R_{11} representa, independentemente dos outros, um grupo hidrogénio, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , tioalquilo C_1-C_6 , halo, CN, NO_2 , SO-alquilo C_1-C_6 , SO_2 -alquilo C_1-C_6 ,

$\text{SO}_2(\text{CH}_2)_{1-4}\text{CH}_2\text{OH}$, SO_2NH_2 , CO_2H , CO_2 -alquilo C_1-C_6 , CHO , CO -alquilo C_1-C_6 , CH_2OH , OH , benzilo, benzoilo, CF_3 , CONH_2 , NHCO -alquilo C_1-C_6 ou um grupo $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ em que

cada um dos grupos R^{15} e R^{16} representa, independentemente do outro, um grupo hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 ; e

cada um dos grupos R_2 , R^3 , R_4 , R^5 e R_6 representa, independentemente dos outros, um grupo hidrogénio, alquilo C_1-C_6 , alcenilo C_2-C_6 , halo, alcoxi C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , cicloalcenilo C_4-C_8 , CF_3 , OH , $\text{OC}(=\text{O})$ alquilo C_1-C_6 , um grupo V , um grupo OV ou um grupo $\text{OC}(=\text{O})\text{V}$;

ou um seu sal por adição de ácido ou um seu hidrato farmacêutica e veterinariamente aceitáveis.

De aqui em diante, nesta memória descritiva o termo "composto" inclui "sal" ou "hidrato", a menos que o contexto requeira coisa diferente.

Conforme aqui utilizado, o termo "halo" refere-se a flúor, cloro, bromo ou iodo.

Conforme aqui utilizado, o termo "alquilo C_1-C_6 " refere-se a grupos hidrocarboneto de cadeia linear ou de cadeia ramificada que têm desde um até seis átomos de carbono. São ilustrativos destes grupos alquilo os grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, neopentilo e hexilo.

Conforme aqui utilizado, o termo "alcenilo C_2-C_6 " refere-se a grupos hidrocarboneto de cadeia linear ou de cadeia ramificada que têm desde dois até seis átomos de carbono e que

têm, para além disso, uma ligação dupla, quer de estereoquímica E quer de estereoquímica Z, onde aplicável. Este termo incluirá, por exemplo, vinilo, 1-propenilo, 1- e 2-butenilo e 2-metil-2-propenilo.

Conforme aqui utilizado, o termo "alcoxi C_1-C_6 " refere-se a grupos alcoxi de cadeia linear ou de cadeia ramificada que têm desde um até seis átomos de carbono. São ilustrativos destes grupos alcoxi os grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi, neopentoxi e hexoxi.

Conforme aqui utilizado, o termo "alquiltio C_1-C_6 " refere-se a grupos alquiltio de cadeia linear ou de cadeia ramificada que têm desde um até seis átomos de carbono. São ilustrativos destes grupos alquiltio os grupos metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, sec-butiltio, terc-butiltio, pentiltio, neopentiltio e hexiltio.

Conforme aqui utilizado, o termo "cicloalquilo C_3-C_6 " refere-se a um grupo que têm desde três até oito átomos de carbono. São ilustrativos destes grupos cicloalquilo os grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo e ciclo-hexilo.

Conforme aqui utilizado, o termo "cicloalcenilo C_4-C_8 " refere-se a um grupo que têm desde quatro até oito átomos de carbono e que, além disso, tem uma ou mais duplas ligações. São ilustrativos destes grupos cicloalcenilo os grupos ciclopentenilo, ciclo-hexenilo, ciclo-heptenilo e ciclooctenilo.

Nos compostos deste invento, a presença de vários átomos de carbono assimétricos dá origem a diastereoisómeros, cada um dos quais consiste de dois enantiómeros, com a apropriada

estequiometria R ou S e centro quiral. O invento pretende incluir todos estes diastereómeros, os seus enantiómeros activos e as suas misturas.

O termo "sal por adição de ácido farmacêuticamente ou veterinariamente aceitável" refere-se a um sal preparado pelo contacto de um composto de fórmula de estrutura (I) com um ácido cujo anião é geralmente considerado adequado para consumo humano ou animal.

Exemplos de sais por adição de ácido farmacêuticamente e/ou veterinariamente aceitáveis incluem os sais hidrocloreto, sulfato, fosfato, acetato, propionato, lactato, maleato, succinato e tartarato.

Os compostos preferidos incluem aqueles em que, independentemente ou em qualquer combinação compatível:

- W representa um grupo piridilo (por exemplo 3-piridilo), um grupo pirimidilo (por exemplo 3-pirimidilo), um grupo triazolilo (por exemplo 1,2,4-triazol-4-ilo), um grupo benzimidazolilo (por exemplo 2-metilbenzimidazol-1-ilo) ou, preferivelmente, um grupo imidazo[4,5-c]piridilo (por exemplo 2-metilimidazo[4,5-c]pirid-1-ilo);
- Z representa um grupo alcanodiilo (por exemplo propileno, 2-hidroxipropileno, 1-metilpropileno, butileno, pentileno e hexileno), um grupo alcenodiilo (por exemplo prop-2-enileno e hex-5-enileno) ou um grupo alcinodiilo (por exemplo prop-2-inileno, 1-metilpro-2-inileno, but-3-inileno, pent-4-inileno e hex-5-inileno);

- U representa um grupo fenileno (por exemplo 1,4-fenileno) ou um grupo tiazolediilo (por exemplo 2,4-tiazolediilo;
- q representa o inteiro 0 ou 1;
- r representa o inteiro 1 ou 2;
- t representa o inteiro 0;
- R² representa um átomo de hidrogénio;
- R³ representa um átomo de hidrogénio;
- R⁴ representa um átomo de hidrogénio;
- R⁵ representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C₁-C₆ (por exemplo metilo);
- R⁶ representa um átomo de hidrogénio;
- R⁷ representa um átomo de hidrogénio;
- R⁸ representa um átomo de hidrogénio;
- R⁹ representa um átomo de hidrogénio, um grupo alcoxi C₁-C₆ (por exemplo metoxi) ou um átomo de halogéneo (por exemplo cloro);
- R¹⁰ representa um átomo de hidrogénio, um grupo alcoxi C₁-C₆ (por exemplo metoxi) ou um átomo de halogéneo (por exemplo flúor, cloro e bromo);

R¹¹ representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alcoxi C₁-C₆ (por exemplo metoxi).

Os compostos particularmente preferidos incluem:

1. éter de O-[3-(3-Piridil)propil]-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol,
2. éter de O-[4-(3-Piridil)but-3-inil]-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol,
3. éter de O-[4-(3-Piridil)butil]-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol,
4. éter de O-[5-(3-Piridil)pent-4-inil]-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol,
5. éter de O-[5-(3-Piridil)pentil]-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol,
6. éter de O-[6-(3-Piridil)hex-5-inil]-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol,
7. éter de Z-O-[6-(3-Piridil)hex-5-enil]-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol,
8. éter de O-[6-(3-Piridil)hexil]-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol,
9. éter de O-[3-(3-Piridil)prop-2-inil]-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol,

10. éter de E-O-[3-(3-Piridil)prop-2-enil]-5-(3,4-dimétoxifenil)-gama-butirolactol,
11. éter de O-[1-Metil-3-(3-piridil)prop-2-inil]-5-(3,4-dimétoxifenil)-gama-butirolactol,
12. éter de O-[1-Metil-3-(3-piridil)propil]-5-(3,4-dimétoxifenil)-gama-butirolactol,
13. éter de O-[3-(3-Piridil)propil]-5-(4-métoxifenil)-gama-butirolactol,
14. éter de O-[3-(3-Piridil)propil]-5-(3,4,5-trimétoxifenil)-gama-butirolactol,
15. éter de O-[3-(3-Piridil)propil]-5-(4-fluorofenil)-gama-butirolactol,
16. éter de O-[3-(3-Piridil)propil]-5-(4-clorofenil)-gama-butirolactol,
17. éter de O-[3-(3-Piridil)propil]-5-(4-bromofenil)-gama-butirolactol,
18. éter de O-[3-(3-Piridil)propil]-5-(3,4-diclorofenil)-gama-butirolactol,
19. éter de O-[3-(3-Piridil)propil]-5-(3-cloro-4-métoxifenil)-gama-butirolactol,
20. éter de O-[3-(3-Piridil)propil]-5-fenil-gama-butirolactol,

21. éter de O-[2-Hidroxi-3-(3-piridil)propil]-5-(3,4-diclorofenil)-gama-butirolactol,
22. éter de O-[3-(3-Piridil)propil]-3-metil-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol,
23. éter de O-[4-(1H-2-Metilbenzimidiazil)fenil]metil]-5-(3,4--dimetoxifenil)-gama-butirolactol,
24. éter de O-[4-(1H-2-Metilbenzimidiazilmetil)fenil]metil]-5--(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol,
25. éter de O-3-[4-(1H-2-Metilbenzimidiazil)fenil]propil]-5--(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol,
26. éter de O-[4-(3-Tiazolo[3,2-a]benzimidiazil)fenil]metil]-5--(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol,
27. éter de O-[2-(3-Piridil)-4-tiazolil]metil]-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol,
28. éter de O-[3-(5-Pirimidil)but-3-inil]-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol,
29. éter de O-[3-(3,5-Dimetil-1,2,4-triazol-4-il)propil]-5-(3,4--dimetoxifenil)-gama-butirolactol.

Os compostos mais preferidos incluem:

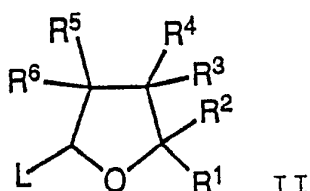
30. éter de O-[3-(1H-2-Metilimidazo[4,5-c]piridil)propil]-5--(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol,

31. éter de O-[4-(1H-2-Metilimidazo[4,5-clpiridil)butil]-5-(3,4--dimetoxifenil)-gama-butirolactol,
32. éter de O-[3-(1H-2-Metilimidazo[4,5-clpiridil)propil]-5--fenil-gama-butirolactol,
33. éter de O-[3-(1H-2-Metilimidazo[4,5-clpiridil)propil]-5-(4--fluorofenil)-gama-butirolactol,
34. éter de O-[3-(1H-2-Metilimidazo[4,5-clpiridil)propil]-5-(4--bromofenil)-gama-butirolactol,
35. éter de O-[3-(1H-2-Metilimidazo[4,5-clpiridil)propil]-5--(3,4-diclorofenil)-gama-butirolactol,
36. éter de O-[3-(1H-2-Metilimidazo[4,5-clpiridil)propil]-5-(3--cloro-4-metoxifenil)-gama-butirolactol,
37. éter de O-[3-(1H-2-Metilimidazo[4,5-clpiridil)propil]-5--(3,4,5-trimetoxifenil)-gama-butirolactol.

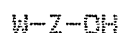
Os compostos de fórmula de estrutura (I) podem ser preparados por qualquer método adequado conhecido na técnica e/ou pelos seguintes processos que, eles próprios, formam uma parte do invento.

De acordo com um segundo aspecto do invento, é proporcionado um processo para a preparação de um composto de fórmula de estrutura geral (I) de acordo com o definido anteriormente, processo esse que compreende:

a) o tratamento de um derivado de lactol representado pela fórmula de estrutura geral (II)



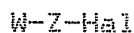
em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 são definidos do mesmo modo que para a fórmula de estrutura geral (I) e L representa flúor, cloro, bromo, iodo, hidroxil, alcóxi C_1-C_6 , benzóxi, acetóxi, $OC(NH)CCl_3$, SO_2Ph , alquiltio C_1-C_6 ou SPh , com um álcool de fórmula de estrutura geral (III)



III

em que W e Z são definidos do mesmo modo que para a fórmula de estrutura geral (I);

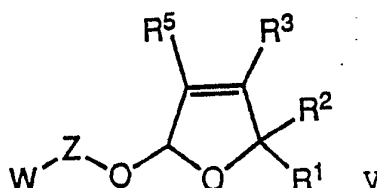
b) o tratamento de um lactol representado pela fórmula de estrutura geral (II), em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 são definidos do mesmo modo que para a fórmula de estrutura geral (I) e L representa hidroxil, com um haleto de fórmula de estrutura geral (IV)



IV

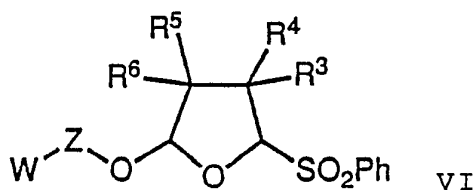
em que W e Z são definidos do mesmo modo que para a fórmula de estrutura geral (I) e Hal representa flúor, cloro, bromo ou iodo;

c) a redução de um éter de lactol insaturado de fórmula de estrutura geral (V)

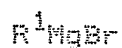


em que W, Z, R¹, R², R³ e R⁵ são definidos do mesmo modo que para a fórmula de estrutura geral (I), com hidrogénio na presença de um catalisador adequado (e.g. paládio a 10 % em carvão vegetal);

d) o tratamento de um éter cíclico de sulfonilo de fórmula de estrutura geral (VI)



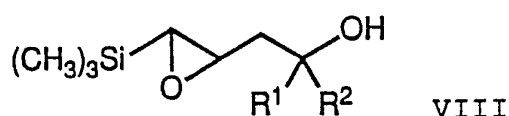
em que W, Z, R³, R⁴, R⁵ e R⁶ são definidos do mesmo modo que para a fórmula de estrutura geral (I), com um reagente de Grignard de fórmula de estrutura geral (VII)



VII

em que R^1 é definido do mesmo modo que para a fórmula de estrutura geral (I) com a excepção de que t é um inteiro igual a zero, na presença de brometo de zinco anidro em tetra-hidrofurano seco; ou

e) o tratamento de um epóxido de sililo de fórmula de estrutura geral (VIII)



em que R^1 e R^2 são definidos do mesmo modo que para a fórmula de estrutura geral (I), com um álcool de fórmula de estrutura geral (III).

As condições de reacção preferidas para o passo (a) variam com a natureza do grupo L. Quando o grupo L representa flúor, cloro, bromo ou iodo, a reacção pode ser conduzida com um sal de prata apropriado (e.g. óxido de prata ou carbonato de prata) e um agente de secagem (e.g. sulfato de cálcio anidro) ou num álcool puro de fórmula de estrutura geral (III) ou com um ou mais equivalentes de álcool de fórmula de estrutura geral (III) num solvente anidro apropriado (e.g. acetona). Alternativamente, a reacção pode ser conduzida na presença de uma base (e.g. hidróxido de potássio) num solvente apropriado (e.g. acetona). Quando o grupo L representa hidroxí, alcoxi C_1-C_6 , benzoxi, acetoxi, $OC(NH)CCl_3$, a reacção pode ser conduzida com um catalisador ácido de Bronsted ou Lewis apropriado (e.g. ácido p-toluenossulfónico, DOWEX 50 (H^+), eterato de trifluoreto de boro, cloreto de zinco) ou em álcool puro de fórmula de estrutura geral (III) ou com um ou mais equivalentes de álcool de fórmula de

estrutura geral (III) num solvente anidro apropriado (e.g. diclorometano). (A palavra DOWEX é uma marca registada). Quando um grupo L representa SO_2Ph a reacção pode ser conduzida com dois equivalentes de eterato de brometo de magnésio e um equivalente de bicarbonato de sódio em tetra-hidrofurano. Quando um grupo L representa SPh a reacção pode ser conduzida com um agente de activação adequado (e.g. bromo, N-bromosuccinimida, N-iodosuccinimida, dimetil(metiltio)sulfónio trifluorometano sulfonato). As reacções anteriores podem ser efectuadas a temperaturas suaves, tipicamente entre 0 °C e 50 °C.

A reacção do passo (b) pode, preferivelmente, ser conduzida com um sal de prata (e.g. óxido de prata) num solvente aprótico (e.g. acetona).

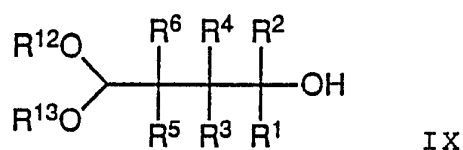
A reacção do passo (c) pode, preferivelmente, ser conduzida com hidrogénio na presença de um catalisador adequado (e.g. paládio a 10 % em carvão vegetal).

A reacção do passo (d) pode, preferivelmente, ser conduzida na presença de brometo de zinco anidro em tetra-hidrofurano seco.

A reacção do passo (e) pode, preferivelmente, ser conduzida com eterato de trifluoreto de boro num solvente aprótico (e.g. diclorometano).

Os produtos de fórmula de estrutura geral (I), obtidos a partir dos passos (a), (b), (c), (d) ou (e), serão misturas de um ou mais pares de diastereómeros. Estes podem ser separados por métodos físicos (e.g. cromatografia flash).

Os derivados de lactol de fórmula de estrutura geral (II) podem ser preparados por numerosos métodos. O primeiro método para a preparação de derivados de lactol de fórmula de estrutura geral (II), em que L representa hidroxil, envolve o tratamento de um acetal de fórmula de estrutura geral (IX)

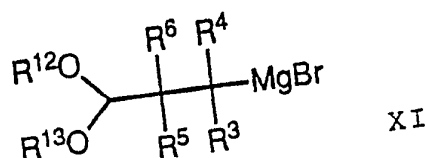


em que $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5$ e R^6 são definidos do mesmo modo que para a fórmula de estrutura geral (I) e cada um dos R^{12} e R^{13} representa um grupo alquilo C_1-C_6 ou R^{12} e R^{13} conjuntamente com os átomos de hidrogênio a que estão ligados formam um anel de 5 ou 6 membros, com ácido mineral aquoso (e.g. ácido sulfúrico a 20 %).

Os acetais de fórmula de estrutura geral (IX) podem ser preparados pela reacção de um composto de carbonilo de fórmula de estrutura geral (X)

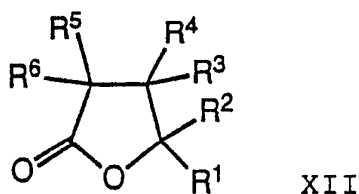


em que R^1 e R^2 são definidos do mesmo modo que para a fórmula de estrutura geral (IX) na fórmula de estrutura geral (I), com um reagente de Grignard de fórmula de estrutura geral (XI)



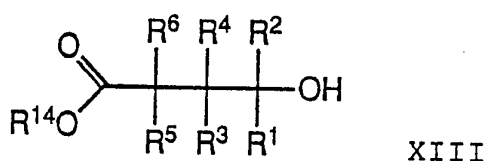
em que R^3 , R^4 , R^5 e R^6 são definidos do mesmo modo que para a fórmula de estrutura geral (I) e R^{12} e R^{13} são definidos do mesmo modo que para a fórmula de estrutura geral (IX), num solvente etéreo (e.g. tetra-hidrofurano) a 25 °C. Os compostos de carbonilo de fórmula de estrutura geral (X) estão disponíveis na técnica ou podem ser preparados por métodos análogos aos conhecidos na técnica. Os reagentes de Grignard de fórmula de estrutura geral (XI) podem ser preparados por métodos conhecidos pelos peritos na técnica, a partir de material conhecido na técnica.

Num segundo método os derivados de lactol de fórmula de estrutura geral (II), em que L representa hidroxil, podem ser preparados pela redução de uma lactona de fórmula de estrutura geral (XII)



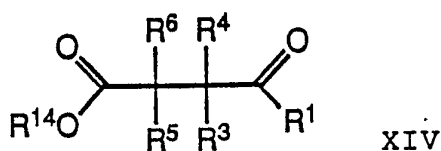
em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 são definidos do mesmo modo que para a fórmula de estrutura geral (I), com um agente de redução adequado (e.g. hidreto de diisobutil-alumínio) num solvente apropriado (e.g. tolueno).

As lactonas de fórmula de estrutura geral (XII) estão disponíveis na técnica ou podem ser preparadas por métodos, conhecidos pelos peritos na técnica, que incluem os processos seguintes. O primeiro método envolve a ciclização do hidroxiest-
ter de fórmula de estrutura geral (XIII)



em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 são definidos do mesmo modo que para a fórmula de estrutura geral (I) e R^{14} representa alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, catalisada por um ácido adequado (e.g. ácido p-toluenosulfónico).

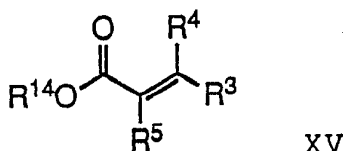
Os hidroxiesteres de fórmula de estrutura geral (XIII), em que R^2 representa um átomo de hidrogénio, podem ser preparados pela redução de cetoésteres de fórmula de estrutura geral (XIV)



em que R^1 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 são definidos do mesmo modo que para a fórmula de estrutura geral (I) e R^{14} é definido do mesmo modo que anteriormente, com um agente de redução adequado (e.g. boro-hidreto de sódio). Sob certas condições (cianoboro-hidreto de sódio e ácido clorídrico em tetra-hidrofurano em refluxo), os cetoésteres de fórmula de estrutura geral (XIV) podem ser convertidos directamente para as lactonas de fórmula de estrutura geral (XII). Os enanteómeros opticamente activos de hidroxiesteres de

fórmula de estrutura geral (XIII) podem ser obtidos utilizando um agente de redução quiral (e.g. fermento de Bakers) para a redução cetoésteres de fórmula de estrutura geral (XIV). Os cetoésteres de fórmula de estrutura geral (XIV) estão disponíveis na técnica ou podem ser preparadas por métodos análogos aos conhecidos na técnica.

Num segundo método, as lactonas de fórmula de estrutura geral (XII) podem ser preparadas pelo tratamento de um éster insaturado de fórmula de estrutura geral (XV)



em que R^3 , R^4 e R^5 são definidos do mesmo modo que para a fórmula de estrutura geral (I) e R^{14} é definido do mesmo modo que anteriormente, com um composto de carbonilo de fórmula de estrutura geral (X) em que R^1 e R^2 são definidos do mesmo modo que para a fórmula de estrutura geral (I), com iodeto de smário em tetra-hidrofurano. Os ésteres insaturados de fórmula de estrutura geral (XV) estão disponíveis na técnica ou podem ser preparadas por métodos análogos aos conhecidos na técnica.

Facultativamente, depois de ambos os métodos anteriores, a lactona de fórmula de estrutura geral (XII) pode ser convertida para outra lactona de fórmula de estrutura geral (XII), num ou numa pluralidade dos seguintes métodos:

(i) pelo tratamento de uma lactona de fórmula de estrutura geral (XII) em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 são definidos do mesmo modo que para a fórmula de estrutura geral (I) e R^6

representa um átomo de hidrogénio com uma base orgânica forte não nucleofílica (e.g. diisopropilamida de lítio) seguida por um composto de fórmula de estrutura geral (XVI)



XVI

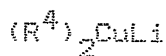
em que R^6 representa um grupo alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 ou um grupo V em que t representa um inteiro desde 1 até 3 e A representa cloro, bromo, iodo, metanossulfonilo, p-toluenossulfonilo ou trifluorometanossulfonilo; e/ou

ii) pelo tratamento de uma lactona de fórmula de estrutura geral (XII), em que R^1 , R^2 , R^3 e R^5 são definidos do mesmo modo que para a fórmula de estrutura geral (I) e cada um dos R^4 e R^6 representa um átomo de hidrogénio, com uma base orgânica forte não nucleofílica (e.g. diisopropilamida de lítio) seguida por um composto de fórmula de estrutura geral (XVII)



XVII

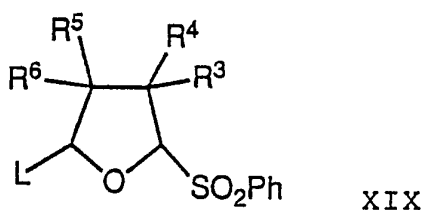
subsequente tratamento com peróxido de hidrogénio para produzir uma lactona insaturada a que é adicionado um reagente organometálico apropriado por exemplo de fórmula de estrutura geral (XVIII)



XVIII

em que R^4 é definido do mesmo modo que para a fórmula de estrutura geral (I).

Num terceiro método, os derivados de lactol de fórmula de estrutura geral (II), em que L representa alcoxi C_1-C_6 , podem ser preparados pelo tratamento de uma sulfona de fórmula de estrutura geral (XIX)

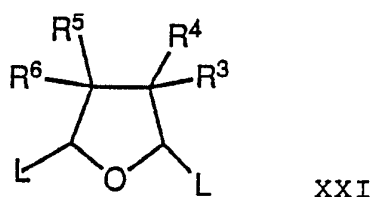


em que R^3 , R^4 , R^5 e R^6 são definidos do mesmo modo que para a fórmula de estrutura geral (I) e L representa alcoxi C_1-C_6 , com um reagente de Grignard de fórmula de estrutura geral (XX)



em que R^1 é definido do mesmo modo que para a fórmula de estrutura geral (I) com a excepção de que t é um inteiro igual a zero, na presença de brometo de zinco anidro em tetra-hidrofurano seco.

As sulfonas de fórmula de estrutura geral (XIX) podem ser preparadas pela reacção de um éter cíclico de fórmula de estrutura geral (XXI)



em que R^3 , R^4 , R^5 e R^6 são definidos do mesmo modo que para a fórmula de estrutura geral (I) e L representa alcoxi C_1-C_6 , com um equivalente de ácido benzenossulfínico e cloreto de cálcio em pó em diclorometano. Os éteres cíclicos de fórmula de estrutura

geral (XXI) estão disponíveis na técnica ou podem ser preparadas por métodos análogos aos conhecidos na técnica.

Facultativamente, depois dos métodos anteriores, um lactol de fórmula de estrutura geral (II) pode ser convertido para um outro lactol de fórmula de estrutura geral (II), por um ou por uma pluralidade dos métodos seguintes:

(i) pelo tratamento de um derivado de lactol de fórmula de estrutura geral (II) em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 são definidos do mesmo modo que para a fórmula de estrutura geral (I) e L representa alcoxi C_1-C_6 , com um equivalente de ácido benzenossulfínico e cloreto de cálcio em pó em diclorometano para dar um derivado de lactol de fórmula de estrutura geral (II) em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 são definidos do mesmo modo que para a fórmula de estrutura geral (I) e L representa SO_2Ph ;

(ii) pelo tratamento de um derivado de lactol de fórmula de estrutura geral (II) em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 são definidos do mesmo modo que para a fórmula de estrutura geral (I) e L representa hidroxí, com $NOCCl_3$ e hidreto de sódio em diclorometano à temperatura ambiente para dar um derivado de lactol de fórmula de estrutura geral (II) em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 são definidos do mesmo modo que para a fórmula de estrutura geral (I) e L representa $OC(NH)CCl_3$;

(iii) pelo tratamento de um derivado de lactol de fórmula de estrutura geral (II) em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 são definidos do mesmo modo que para a fórmula de estrutura geral (I) e L representa alcoxi C_1-C_6 , com $PhSSiMe_3$ na presença quer de trimetilsililtriflato em diclorometano quer de iodeto de zinco anidro e iodeto de tetrabutíli-âmônio e, 1,2-dicloroetano para dar um derivado de lactol de fórmula de estrutura geral (II) em que

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 e R^6 são definidos do mesmo modo que para a fórmula de estrutura geral (I) e L representa SPh;

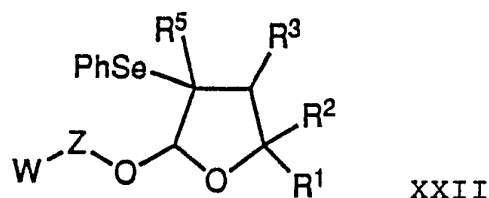
(iv) pelo tratamento de um derivado de lactol de fórmula de estrutura geral (II) em que R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 e R^6 são definidos do mesmo modo que para a fórmula de estrutura geral (I) e L representa hidroxí ou acetoxi, com um haleto de hidrogénio em anidrido acético para dar um derivado de lactol de fórmula de estrutura geral (II) em que R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 e R^6 são definidos do mesmo modo que para a fórmula de estrutura geral (I) e L representa flúor, cloro, bromo ou iodo; e/ou

(v) pelo tratamento de um derivado de lactol de fórmula de estrutura geral (II) em que R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 e R^6 são definidos do mesmo modo que para a fórmula de estrutura geral (I) e L representa hidroxí, com anidrido acético e haleto de zinco anidro para dar um derivado de lactol de fórmula de estrutura geral (II) em que R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 e R^6 são definidos do mesmo modo que para a fórmula de estrutura geral (I) e L representa cloro, bromo ou iodo.

Os álcoois de fórmula de estrutura geral (III) são ou compostos conhecidos ou podem ser preparados convencionalmente (e.g. pelos métodos descritos para a preparação dos Exemplos).

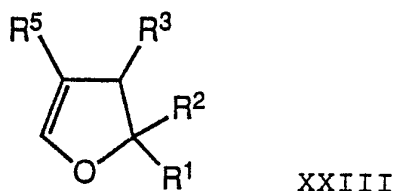
Os haletos de fórmula de estrutura geral (IV) estão disponíveis na técnica ou podem ser preparados por métodos conhecidos pelos peritos na técnica.

Os éteres de lactol de fórmula de estrutura geral (V) podem ser preparados pelo tratamento de um éter de lactol substituído por selenil de fórmula de estrutura geral (XXII)



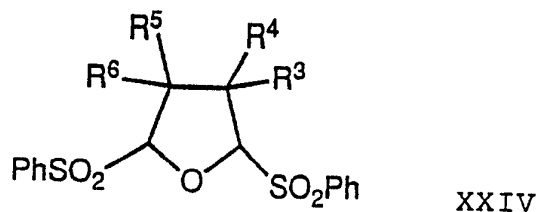
em que W, Z, R¹, R², R³ e R⁵ são definidos do mesmo modo que para a fórmula de estrutura geral (I), com peróxido de hidrogênio.

Os éteres de lactol substituídos por selenil de fórmula de estrutura geral (XXII) podem ser preparados pela reação de um éter cíclico insaturado de fórmula de estrutura geral (XXIII)



em que R¹, R², R³ e R⁵ são definidos do mesmo modo que para a fórmula de estrutura geral (I), com brometo de fenilselenilo e um álcool de fórmula de estrutura geral (III). Os éteres cíclicos insaturados podem ser preparados por processos conhecidos pelos peritos na técnica.

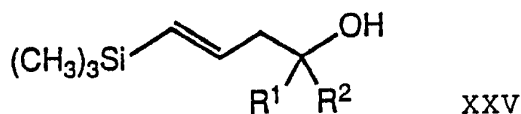
Os éteres cíclicos de sulfonilo de fórmula de estrutura geral (VI) podem ser preparados pelo tratamento de uma bis-sulfona de fórmula de estrutura geral (XXIV)



em que R^3 , R^4 , R^5 e R^6 são definidos do mesmo modo que para a fórmula de estrutura geral (I), com um álcool de fórmula de estrutura geral (III) na presença de dois equivalentes de eterato de brometo de magnésio e um equivalente de bicarbonato de sódio sólido em tetra-hidrofurano.

As bis-sulfonas de fórmula de estrutura geral (XXIV) podem ser preparados pelo tratamento de um éter cíclico de fórmula de estrutura geral (XXI), com ácido benzenossulfínico e cloreto de cálcio em diclorometano.

Os epóxidos de sililo de fórmula de estrutura geral (VIII) podem ser preparados pela reacção de um vinil-silano de fórmula de estrutura geral (XXV)



em que R^1 e R^2 são definidos do mesmo modo que para a fórmula de estrutura geral (I), com um peroxiácido (e.g. ácido m-cloroperbenzóico) em diclorometano.

Os vinil-silanos de fórmula de estrutura geral (XXV) podem ser preparados pela reacção de um composto de carbonilo de fórmula de estrutura geral (X), em que R^1 e R^2 são definidos do mesmo modo que para a fórmula de estrutura geral (I), com o anão alilo derivado de aliltrimetilsilano e sec-butil-lítio em tetra-hidrofurano.

Os solventes empregues nas reacções anteriores são solventes em que os reagentes são solúveis mas não reagem com os reagentes. Os solventes preferidos variam de reacção para reacção e são prontamente determinados por um perito vulgar na técnica.

Os compostos de fórmulas de estrutura geral (II), (V), (VI) e (VIII) são intermediários valiosos na preparação de compostos de fórmula de estrutura geral (I), como o são outros compostos novos específica ou genericamente aqui revelados. De acordo com um terceiro aspecto do invento, é por conseguinte proporcionado um composto de fórmula de estrutura geral (II). De acordo com um quarto aspecto do invento, é proporcionado um composto de fórmula de estrutura geral (V). De acordo com um quinto aspecto do invento, é proporcionado um composto de fórmula de estrutura geral (VI). De acordo com um sexto aspecto do invento, é proporcionado um composto de fórmula de estrutura geral (VIII).

Este invento refere-se também a um método de tratamento para pacientes (ou animais que incluem animais mamíferos criados na actividade leiteira, de carnes ou de peles ou como animais domésticos) que sofrem de desordens ou doenças que podem ser atribuídas ao PAF conforme anteriormente foi descrito e, mais especificamente, a um método de tratamento que envolve a administração de antagonistas de PAF de fórmula de estrutura geral (I)

como ingrediente activo. Em aditamento ao tratamento de animais de sangue quente tais como ratos, ratazenas, cavalos, gado vacum, porcos, ovelhas, cães, gatos, etc., os compostos do invento são eficazes no tratamento de humanos.

De acordo com um sétimo aspecto do invento, é proporcionado um composto de fórmula de estrutura geral (I) para utilização em medicina humana ou veterinária particularmente na gestão de doenças mediadas por PAF; os compostos de fórmula de estrutura geral (I) podem ser utilizados, entre outras coisas, para reduzir a inflamação e dor, para corrigir alterações ou desordens respiratórias, cardiovasculares e intravasculares e para regular a activação ou coagulação de plaquetas, para corrigir a hipotensão durante o choque, a patogénese da deposição complexa imune e contracções do músculo liso.

De acordo com um oitavo aspecto do invento, é proporcionada a utilização de um composto de fórmula de estrutura geral (I) na preparação de um agente para o tratamento de doenças mediadas por PAF; e/ou o tratamento de inflamações tais como artrite reumatóide, osteoartrite e inflamação do olho, desordem cardiovascular, asma, choque de endotoxina, glomerulonefrite, regulação imune e psoríase.

Os compostos de fórmula de estrutura geral (I) podem ser administrados oralmente, topicamente, parentericamente, por spray de inalação ou rectalmente em formulações unitárias que contêm agentes de suporte, adjuvantes e veículos convencionais, não tóxicos e farmacologicamente aceitáveis. O termo parentérico, conforme aqui utilizado, inclui injeções subcutâneas, injeção intravenosa, intramuscular, intrasterna ou técnicas de infusão.

De acordo com um nono aspecto do invento, é proporcionada uma formulação farmacêutica ou veterinária que compreende um composto de fórmula de estrutura geral (I) e um agente de suporte farmacêuticamente e/ou veterinariamente aceitável. Um ou mais compostos de fórmula de estrutura geral (I) podem estar presentes em associação com um ou mais agentes de suporte e/ou diluentes e/ou adjuvantes e, se desejado, outros ingredientes activos farmacêuticamente e/ou veterinariamente aceitáveis. As composições farmacêuticas que contêm compostos de fórmula de estrutura geral (I) podem estar numa forma adequada para utilização oral, por exemplo, na forma de comprimidos, trociscos, pastilhas, suspensões aquosas ou oleosas, grânulos ou pós dispersáveis, emulsão, cápsulas duras ou moles, ou xaropes ou elixires.

As composições supostas para utilização oral podem ser preparadas de acordo com qualquer método conhecido na técnica para o fabrico de composições farmacêuticas e tais composições podem conter um ou mais agentes escolhidos de entre o grupo constituído por agentes adoçantes, agentes aromatizantes, agentes corantes e agentes conservantes de maneira a proporcionar preparações elegantes e de bom paladar. Os comprimidos contêm o ingrediente activo em mistura com excipientes farmacêuticamente aceitáveis não tóxicos que são adequados para o fabrico de comprimidos.

Estes excipientes podem ser, por exemplo, diluentes inertes, tais como carbonato de cálcio, carbonato de sódio, lactose, fosfato de cálcio ou fosfato de sódio; agentes de granulação e de desintegração, por exemplo, amido de milho ou ácido alginico; agentes ligantes, por exemplo, amido, gelatina ou acácia, e agentes lubrificantes, por exemplo, estearato de magnésio, ácido esteárico ou talco. Os comprimidos podem ser não revestidos ou podem ser revestidos por técnicas conhecidas para

retardar a desintegração e absorção no tracto gastrointestinal e desta maneira proporcionar uma acção sustentada durante um mais longo período de tempo. Por exemplo, um material de retardamento de tempo tal como monoestearato de glicerilo ou distearato de glicerilo pode ser empregue. As formulações para utilização oral podem também ser apresentadas na forma de cápsulas de gelatina dura em que o ingrediente activo está misturado com um diluente sólido inerte, por exemplo, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio ou caulino, ou na forma de cápsulas de gelatina mole em que o ingrediente activo está misturado com água ou um meio oleoso, por exemplo, óleo de amendoim, parafina líquida ou azeite.

As suspensões aquosas contêm os materiais activos em mistura com excipientes adequados para o fabrico de suspensões aquosas. Tais excipientes são agentes de suspensão, por exemplo, carboximetilcelulose de sódio, metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, alginato de sódio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto, e goma de acácia; os agentes de dispersão ou molhantes podem ser um fosfatideo que de ocorrência natural, por exemplo, lecitina, ou produtos de condensação de um óxido de alquileno com ácidos gordos, por exemplo, estearato de polioxi-etileno, ou produtos de condensação de óxido de etileno com álcoois alifáticos de cadeia comprida, por exemplo, heptadeca-etileno-oxicetanol, ou produtos de condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos gordos e um hexitol, tal como monooleato de polioxi-etileno-sorbitol, ou produtos de condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos gordos e anidridos de hexitol, por exemplo monooleato de polietileno-sorbitol. As suspensões aquosas podem também conter um ou mais conservantes, por exemplo p-hidroxibenzoato de etilo ou de n-propilo, um ou mais agentes corantes, um

ou mais agentes de aromatização e um ou mais agentes adoçantes, tais como sacarose ou sacarina.

As suspensões oleosas podem ser formuladas suspendendo os ingredientes activos num óleo vegetal, por exemplo óleo de araquis, óleo de azeitona ou óleo de coco, ou num óleo mineral, tal como parafina líquida. As suspensões oleosas podem conter um agente espessante, por exemplo, cera de abelhas, parafina dura ou álcool cetílico. Os agentes adoçantes como os anteriormente indicados e os agentes de aromatização podem ser adicionados para proporcionarem preparações orais de bom paladar. Estas composições podem ser conservadas pela adição de um anti-oxidante, tal como ácido ascórbico.

Os grânulos e pós dispersíveis adequados para a preparação de uma suspensão aquosa pela adição de água proporcionam o ingrediente activo numa mistura com um agente de dispersão ou molhante, agente de suspensão e um ou mais conservantes. Os agentes de dispersão ou molhantes adequados e os agentes de suspensão são exemplificados pelos já anteriormente mencionados. Podem também estar presentes excipientes adicionais, por exemplo, agentes adoçantes, aromatizantes e corantes.

As composições farmacêuticas do invento pode também estar na forma de emulsões de água em óleo. A fase oleosa pode ser um óleo vegetal, por exemplo óleo de oliveira ou óleo de araquis, ou um óleo mineral, por exemplo parafina líquida ou misturas destas. Os agentes emulsionantes adequados podem ser gomas que ocorrem naturalmente, por exemplo goma de tragacanto ou goma de acácia, fosfatídeos que ocorrem naturalmente, por exemplo semente de soja, lecitina e ésteres ou ésteres parciais derivados de ácidos gordos e anidridos de hexitol, por exemplo monooleato de sorbitano e produtos de condensação dos ésteres parciais

referidos com óxido de etileno, por exemplo monooleato de poli-
etileno-sorbitano. As emulsões podem também conter agentes
adoçantes e aromatizantes.

Os xaropes e elixires podem ser formulados com agentes
adoçantes, por exemplo, glicerol, propileno-glicol, sorbitol ou
sacarose. Estas formulações podem ainda conter um desemulsionan-
te, um conservante e agentes de aromatização e corantes.

As composições farmacêuticas pode estar na forma de uma
suspensão aquosa ou oleagiosa estéril injectável. Esta suspen-
são pode ser formulada de acordo com métodos conhecidos na
técnica utilizando os agentes de dispersão ou molhantes que foram
anteriormente mencionados. As preparações injectáveis estéreis
podem também ser uma solução ou suspensão injectável estéril num
diluyente ou solvente não tóxico perentericamente aceitável, por
exemplo na forma de uma solução em 1,3-butanodiol. Entre os
veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregues estão a
água, solução de Ringer e solução isotónica de cloreto de sódio.
Em aditamento, os óleos estéreis estabelecidos são convencional-
mente empregues na forma de um solvente ou meio de suspensão.
Para este propósito, qualquer óleo brando estabelecido pode ser
empregue, incluindo mono ou diglicerídeos sintéticos. Em adita-
mento, os ácidos gordos tais como o ácido oleico encontram
utilização na preparação de composições injectáveis.

Os compostos de fórmula de estrutura geral (I) podem
também ser administrados na forma de supositórios para adminis-
tração rectal da droga. Estas composições podem ser preparadas
misturando a droga com um excipiente não irritante adequado que é
sólido às temperaturas vulgares, mas líquido à temperatura
rectal, fundindo conseqüentemente no recto para libertar a droga.
Estes materiais são a manteiga de coco e polietileno-glicóis.

Para aplicação tópica à pele, os compostos de fórmula de estrutura geral (I) podem ser introduzidos num creme, pomada, geleia, solução ou suspensão, etc.. As formulações de creme ou pomada que podem ser utilizadas para a droga são formulações convencionais bem conhecidas na técnica, por exemplo conforme as descritas em livros de texto padrão de produtos farmacêuticos, tais como a Farmacopeia Britânica.

Para aplicação tópica ao olho os compostos de fórmula de estrutura geral (I) podem ser introduzidos numa solução ou suspensão num veículo aquoso ou não aquoso adequado estéril. Podem também ser incluídos aditivos, por exemplo tampões, conservantes que incluem agentes bactericidas e fungicidas, tais como nitrato ou acetato mercurico de fenilo, cloro-hexidina ou cloreto de benzalcónio, e agentes espessantes tais como hipromelose.

Os compostos de fórmula de estrutura geral (I) podem ser administrados parentericamente num meio estéril. A droga, dependendo do veículo e concentração utilizadas, pode ser quer suspensa quer dissolvida no veículo. Vantajosamente, podem ser dissolvidos no veículo adjuvantes tais como um agente anestésico local, conservantes e tamponizantes.

Os compostos de fórmula de estrutura geral (I) podem ser utilizados para o tratamento do tracto respiratório por meio de administração nasal ou bucal de, por exemplo, aerossóis ou sprays que podem dispersar o ingrediente activo farmacológico na forma de um pó ou na forma de gotas de uma solução ou suspensão. As composições farmacêuticas com propriedades de dispersão de pó contêm normalmente, para além do ingrediente activo, um propulsor líquido com um ponto de ebulição inferior à temperatura ambiente e, se desejado, adjuvantes, tais como diluentes e/ou agentes tensioactivos líquidos ou sólidos aniónicos ou não iónicos. As

composições farmacêuticas em que o ingrediente activo farmacológico está em solução contém, em adição a isto, um propulsor adequado e, além disso, se necessário, um solvente adicional e/ou um estabilizante. Em vez do propulsor, pode também ser utilizado ar comprimido, sendo possível para isto ser produzido como requerido a utilização de um dispositivo de compressão e expansão adequado.

Os níveis de dosagem da ordem desde cerca de 0,1 mg até cerca de 140 mg por quilograma de peso corporal por dia são úteis no tratamento das condições anteriormente mencionadas (cerca de 0,5 mg até cerca de 7 g por paciente por dia). Por exemplo, a inflamação pode ser eficazmente tratada pela administração desde cerca de 0,01 até 50 mg de composto por quilograma de peso corporal por dia (cerca de 1,0 mg até cerca de 3,5 g por paciente por dia). A dosagem empregue para a administração tópica dependerá, certamente, do tamanho da área a ser tratada. Para os olhos, cada dose situar-se-á tipicamente numa gama desde 10 até 100 mg de droga.

A quantidade do ingrediente activo que pode ser combinada com os materiais agentes de suporte para produzir uma forma de dosagem única variará, dependendo do hospedeiro a ser tratado e do modo particular de administração. Por exemplo, a formulação pretendida para a administração oral a humanos pode conter desde 0,5 mg até 5 g de agente activo, composto com uma quantidade apropriada e conveniente de material agente de suporte que pode variar desde cerca de 5 até cerca de 95 por cento da composição total. As formas unitárias de dosagem conterão geralmente desde cerca de 1 mg até cerca de 500 mg de um ingrediente activo.

Compreender-se-á, contudo, que o nível específico de dose para qualquer paciente em particular dependerá de uma

variedade de factores que incluem a actividade do composto específico empregue, a idade, peso corporal, saúde geral, sexo, dieta, tempo de administração, via de administração, razão de excreção, combinação da droga e da severidade da doença particular a ser submetida à terapia.

Verificou-se que os compostos de fórmula de estrutura geral (I) exibem in vitro actividades antagonistas em relação ao PAF. Os compostos de fórmula de estrutura geral (I) inibem as funções induzidas pelo PAF não só ao nível celular mas também ao nível do tecido, mudando a ligação do PAF ao seu local receptor específico. A capacidade dos compostos de fórmula de estrutura geral (I) em inibirem a ligação do PAF ao seu local de ligação receptor específico nas membranas das plaquetas do plasma humano foi medida de acordo com o exemplo farmacológico.

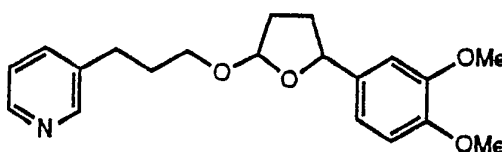
Os exemplos seguintes ilustram o invento, mas não se pretendem, de qualquer forma, como limitantes do espírito e alcance do invento.

Podem ser utilizadas nos Exemplos as seguintes abreviações:

- DCM - diclorometano;
- DIPE - éter diisopropílico;
- NBS - N-bromossuccinimida;
- THF - tetra-hidrofurano.

Exemplo 1

éter de O-[3-(3-Piridil)propil]-5-(3,4-dimetoxifenil)-
-gama-butirolactol



(a) 2-Benzenossulfonil-5-metoxitetra-hidrofurano

2,5-Dimetoxitetra-hidrofurano (17,1 mL; 0,13 M) foi adicionado gota a gota a uma solução agitada de ácido benzenosulfínico (17,0 g; 0,12 M) em diclorometano seco (100 mL) que contém uma suspensão de cloreto de cálcio em pó (1,0 g) à temperatura ambiente sob argon. Após 4 horas, a solução foi lavada com água (2 x 50 mL), seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada. O produto foi cristalizado (éter dietílico / hexano) para dar 2-benzenossulfonil-5-metoxitetra-hidrofurano na forma de um sólido cristalino branco (15,9 g; 55 %) (p.f. 68 °C).

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 7,94 (2H, m); 7,68 (1H, m); 7,57 (2H, m); 5,22 (0,5H, m); 5,12 (0,5H, m); 4,98 (1H, m); 3,37, 3,30 (3H, 2s); 2,64-2,33 (2H, m); 2,06-1,83 (2H, m).

(b) 2-(3,4-Dimetoxifenil)-5-metoxitetra-hidrofurano

Colocou-se magnésio (2,18 g; 0,091 M) num frasco de três tubuladuras que continha tetra-hidrofurano seco (10 mL) e 1,2-dibromoetano (0,2 mL). Uma solução de 4-bromoveratrole

(18,0 g; 0,086 M) em tetra-hidrofurano (50 mL) foi adicionada gota a gota, com agitação até se iniciar a reacção. A solução resultante foi aquecida em refluxo durante 0,75 horas e, em seguida, arrefecida até à temperatura ambiente e, por meio de uma cânula, colocada numa solução de ZnBr_2 em tetra-hidrofurano (50 mL; 0,05 M) e agitada durante 0,5 h à temperatura ambiente. Uma solução de 2-benzenossulfonil-5-metoxitetra-hidrofurano (10,0 g; 0,041 M) em tetra-hidrofurano (50 mL) foi adicionada gota a gota a uma suspensão amarela pálida e a mistura de reacção foi deixada em agitação à temperatura ambiente durante 20 horas. A reacção foi extinta pela adição de HCl 1 N (50 mL) e extraída com éter (2 x 100 mL). Os orgânicos foram combinados, lavados com água (50 mL), secos sobre sulfato de sódio anidro, filtrados e evaporados. Uma cromatografia em coluna (flash, gel de sílica; hexano / acetato de etilo 3:2) deu 2-(3,4-dimetoxifenil)-5-metoxitetra-hidrofurano (8,0 g; 82 %) na forma de um óleo amarelo ($R_f=0,28$).

δ_H (250 MHz; CDCl_3) 7,96 (1H, m); 7,58 (2H, m); 5,33 (0,5H, dd); 5,13 (0,5H, d); 4,98 (1H, m); 3,96 (3H, s); 3,90 (3H, s, OMe); 3,85 (3H, s); 2,53 (2H, m); 2,34 (2H, m).

(c) 2-Benzenossulfonil-5-(3,4-dimetoxifenil)tetra-hidrofurano

A uma solução de ácido benzenossulfínico (8,68 g; 0,061 M) em diclorometano seco (120 mL) que contém uma suspensão de cloreto de cálcio em pó (1,0 g) à temperatura ambiente foi adicionada uma solução de 2-(3,4-dimetoxibenzil)-5-metoxitetra-hidrofurano (7,0 g; 0,029 M) em diclorometano (80 mL). A mistura de reacção foi deixada em agitação à temperatura ambiente durante 4 horas, extinta por lavagem com água (2 x 50 mL), seca

sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada. Uma cromatografia em coluna (flash, gel de sílica; hexano / acetato de etilo 3:2) deu o produto ($R_f=0,3$) na forma de um óleo límpido que foi cristalizado a partir de acetato de etilo / hexano para dar 2-benzenossulfonil-5-(3,4-dimetoxifenil)tetra-hidrofurano (3,5 g; 35 %).

Sólido cristalino esbranquiçado: p.f. 107-106 °C.

Análise calculada para $C_{18}H_{20}O_5S$:

Requiere-se: C-62,05; H-5,79; S-9,20;

Encontrado: C-62,12; H-5,79; S-9,36.

I.V. (KBr) 2960, 1590, 1510 cm^{-1} .

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 7,95 (1H, m); 7,66-7,51 (3H, m); 7,35 (0,5H, d, $J=1,9$ Hz); 6,96 (0,5H, dd, $J=8,2$ Hz, $J=1,9$ Hz); 6,82 (2H, t, $J=8,2$ Hz); 5,31 (0,5H, dd); 5,14 (0,5H, dd, $J=7,7$ Hz, $J=5,3$ Hz); 4,97 (1H, m); 3,97 (1,5H, s); 3,91 (1,5H, s); 3,86 (3H, s); 2,80-1,60 (4H, m).

(d) O-[3-(3-Piridil)propil]-5-(3,4-dimetoxifenil)-gamma-butirolactol

3-(3-Piridil)-1-propanol (0,39 g; 2,9 mmol) foi adicionado a uma solução agitada de 2-benzenossulfonil-5-(3,4-dimetoxifenil)tetra-hidrofurano (0,50 g; 1,4 mmol), éterato de brometo de magnésio (0,74 g; 2,9 mmol) e bicarbonato de sódio (0,24 g; 2,9 mmol) em tetra-hidrofurano anidro. A mistura de reação foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. Em seguida, foi adicionado cloreto de amônio aquoso (10 mL) seguido por água (10 mL) e o produto foi extraído para diclorometano. Os orgânicos combinados foram sobre carbonato de potássio anidro,

filtrados e evaporados para darem um óleo amarelo. Uma cromatografia em coluna (flash, gel de sílica; acetato de etilo) deu O-[3-(3-piridil)propil]-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol na forma de dois isômeros.

Fracção A (diastereómero trans): óleo amarelo pálido.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 8,47 (2H, br m); 7,53 (1H, d, $J=7,8$ Hz); 7,21 (1H, dd, $J=7,4$ Hz, $J=4,7$ Hz); 6,86 (3H, m); 5,32 (1H, dd, $J=5,2$ Hz, $J=1,9$ Hz, CHOO); 5,03 (1H, t, $J=7,2$ Hz, OCHAR); 3,90 (3H, s); 3,88 (3H, s); 3,81 (1H, dt, $J=9,8$ Hz, $J=6,4$ Hz); 3,46 (1H, dt, $J=9,8$ Hz, $J=6,4$ Hz); 2,73 (2H, t, $J=7,7$ Hz); 2,43-1,75 (6H, m).

δ_C (62,90 MHz; $CDCl_3$) 149,83; 148,84; 148,21; 147,14; 137,02; 135,66; 134,68; 123,09; 116,09; 110,88; 108,93; 104,16; 79,02; 66,16; 55,73; 55,64; 32,71; 32,38; 30,86; 29,41.

Espec. massa $[Cl, NH_3]$: 344 $[M+H]^+$.

Fracção B (diastereómero cis): óleo amarelo pálido.

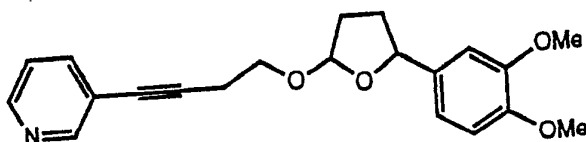
δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 8,40 (2H, br m); 7,50 (1H, d, $J=7,8$ Hz); 7,13 (1H, dd, $J=7,8$ Hz, $J=4,8$ Hz); 6,97-6,76 (3H, m); 5,18 (1H, d, $J=3,5$ Hz, CHOO); 4,97 (1H, t, $J=6,6$ Hz, OCHAR); 3,88 (3H, s); 3,87 (3H, s); 3,86 (1H, m); 3,45 (1H, dt, $J=9,7$ Hz, $J=6,4$ Hz); 2,72 (2H, t, $J=7,7$ Hz); 2,30-1,80 (6H, m).

δ_C (62,90 MHz; $CDCl_3$) 149,73; 148,86; 148,30; 147,17; 137,00; 135,68; 135,58; 123,18; 118,62; 110,76; 109,57; 104,10; 82,53; 66,22; 55,79; 55,60; 33,76; 32,67; 30,91; 29,51.

Espec. massa $[CI, NH_3]$: 344 $[M+H]^+$.

Exemplo 2

éter de O-[4-(3-Piridil)but-3-inil]-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol



(a) 4-(3-Piridil)-1-but-3-inol

A uma solução agitada de 3-bromopiridina (3,75 g; 23,8 mmol), 3-butin-1-ol (2,0 g; 28,5 mmol) e trietilamina (12 mL) em diclorometano anidro foi adicionado dicloreto de bis(trifenilfosfina)paládio (0,05 g; 0,07 mmol) e iodeto de cobre (I) (0,05 g; 0,26 mmol). A mistura de reação foi refluxada durante 20 horas sob argon. Depois de arrefecer, foi-lhe adicionada água (20 mL) e o produto foi extraído para diclorometano.

Os orgânicos combinados foram secos sobre carbonato de potássio anidro, filtrados e evaporados para darem um óleo castanho. Uma cromatografia em coluna (flash, gel de sílica; acetato de etilo) deu 4-(3-piridil)-1-but-3-inol (0,43 g; 12 %) na forma de um óleo incolor.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 8,48 (1H, s); 8,32 (1H, d, $J=3,8$ Hz); 7,55 (1H, dt, $J=6,0$ Hz, $J=1,9$ Hz); 7,07 (1H, dd, $J=7,8$ Hz, $J=4,9$ Hz); 4,77 (1H, br s); 3,73 (2H, t, $J=6,6$ Hz); 2,58 (2H, t, $J=6,6$ Hz).

(b) éter de O-[4-(3-Piridil)but-3-inil]-5-(3,4-dimetoxifenil)-gamma-butirolactol

éter de O-[3-(3-Piridil)propil]-5-(3,4-dimetoxifenil)-gamma-butirolactol foi preparado pelo processo descrito no Exemplo 1 (d) empregando 4-(3-piridil)-1-but-3-inol em vez de 3-(3-piridil)-1-propanol.

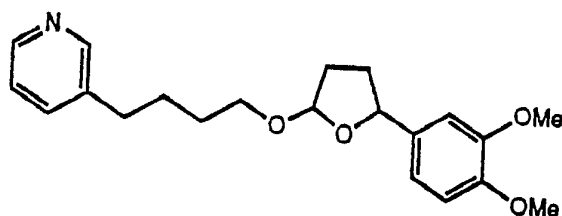
Mistura 55:45 dos diastereómeros trans e cis: óleo amarelo.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 8,63 (1H, br s); 8,49 (1H, d, $J=4,6$ Hz); 7,66 (1H, m); 7,20 (1H, dd, $J=7,9$ Hz, $J=4,9$ Hz); 6,87 (3H, m); 5,42 (0,55H, d, $J=5,3$ Hz, $J=1,8$ Hz); 5,27 (0,45H, d, $J=3,8$ Hz); 5,02 (1H, m); 3,96 (1H, m); 3,89, 3,87, 3,84 (6H, 3s); 3,71 (1H, m); 2,75 (2H, t, $J=6,9$ Hz); 2,42-1,71 (4H, m).

δ_C (62,90 MHz; $CDCl_3$) 152,27; 148,92; 148,83; 148,37; 148,00; 138,43; 135,41; 135,58; 122,81; 118,71; 118,15; 110,92; 110,86; 109,60; 108,95; 104,28; 104,13; 90,72; 90,47; 82,87; 79,24; 65,40; 65,32; 55,85; 55,78; 55,67; 33,85; 32,59; 32,47; 20,99; 20,89.

Exemplo 3

éter de O-[4-(3-Piridil)butil]-5-(3,4-dimetoxifenil)-
-gama-butirolactol



éter de O-[4-(3-Piridil)but-3-inil]-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol (0,10 g; 0,28 mmol) foi adicionado a uma suspensão agitada de paládio a 10 % sobre carvão vegetal (0,15 g) em metanol (5 mL). A reacção foi agitada à temperatura ambiente sob hidrogénio durante 4 horas, tempo durante o qual cessa a captação de hidrogénio. A mistura foi filtrada através de celite e evaporada para dar um óleo amarelo. Uma cromatografia em coluna (flash, gel de sílica; metanol a 3 % em acetato de etilo) deu

éter

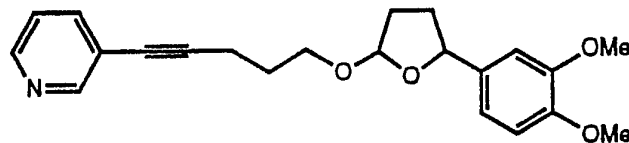
de

O-[4-(3-piridil)butil]-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol
(96 g; 96 %) na forma de um óleo incolor (mistura 60:40 dos
diastereómeros trans e cis).

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 8,45 (2H, br s); 7,50 (1H, m); 7,21
(1H, dd, J=7,8 Hz, J=4,8 Hz); 6,97-6,76 (3H, m); 5,32
(0,6H, dd, J=5,3 Hz, J=1,9 Hz, CHOO); 5,17 (0,4H, m,
CHOO); 5,05-4,92 (1H, m, OCHAR); 3,90, 3,88, 3,87,
3,84 (4H, 4s); 3,82 (1H, m); 3,47 (1H, m); 2,66 (2H,
m); 2,44-1,52 (8H, m).

Exemplo 4

éter de O-[5-(3-Piridil)pent-4-inil]-5-(3,4-dimetoxife-
nil)-gama-butirolactol



(a) 5-(3-Piridil)-1-pent-4-inol

Utilizando o processo descrito no Exemplo 2 (a) empre-
gando 4-pentin-1-ol em vez de 3-butin-1-ol deu 5-(3-piridil)-1-
-pent-4-inol na forma de um óleo incolor.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 8,61 (1H, d); 8,45 (1H, dd); 7,66
(1H, dt); 7,21 (1H, dd); 3,80 (2H, t); 2,56 (2H, t);
2,39 (1H, br s); 1,87 (2H, m).

(b) éter de O-[5-(3-Piridil)pent-4-inil]-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol

éter de O-[5-(3-Piridil)pent-4-inil]-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol foi preparado pelo processo descrito no Exemplo 1 (d) empregando 5-(3-piridil)-1-pent-4-inol em vez de 3-(3-piridil)-1-propanol.

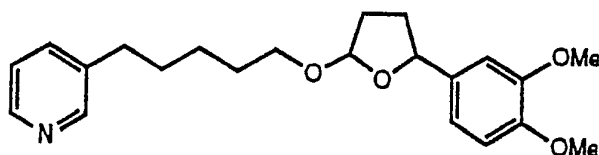
Mistura 60:40 dos diastereómeros trans e cis: óleo amarelo.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 8,59 (1H, t, $J=0,8$ Hz); 8,44 (1H, m); 7,60 (1H, d, $J=7,8$ Hz); 7,14 (1H, m); 6,97-6,71 (3H, m); 5,33 (0,6H, dd, $J=5,2$ Hz, $J=1,8$ Hz, CHOO); 5,19 (0,4H, d, $J=3,7$ Hz, CHOO); 5,05-4,86 (1H, m, OCHAR); 3,91 (1H, m); 3,86, 3,85, 3,83, 3,81 (6H, 4s); 3,56 (1H, m); 2,53 (2H, dt, $J=7,0$ Hz, $J=1,5$ Hz); 2,45-1,66 (6H, m).

δ_C (62,90 MHz; $CDCl_3$) 152,18; 148,89; 148,27; 147,86; 138,34; 135,58; 134,71; 122,77; 120,90; 120,85; 118,65; 118,18; 110,89; 110,78; 109,52; 108,94; 104,20; 93,17; 93,08; 82,67; 79,08; 65,87; 65,70; 55,82; 55,73; 33,82; 32,78; 32,69; 32,47; 28,72; 28,62; 16,31; 16,21.

Exemplo 5

éter de O-[5-(3-Piridil)pentil]-5-(3,4-dimetoxifenil)-
-gama-butirolactol



éter de O-[5-(3-Piridil)pentil]-5-(3,4-dimetoxifenil)-
-gama-butirolactol foi preparado pelo processo descrito no
Exemplo 3 empregando éter de O-[5-(3-piridil)pent-4-iril]-5-(3,4-
-dimetoxifenil)-gama-butirolactol como material de partida.

Fracção A (diastereómero trans): óleo amarelo.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 8,43 (2H, br s); 7,46 (1H, d, $J=7,8$ Hz); 7,18 (1H, dd, $J=7,4$ Hz, $J=4,8$ Hz); 6,92-6,76 (3H, m); 5,30 (1H, dd, $J=5,3$ Hz, $J=1,8$ Hz, CHOO); 4,98 (1H, t, $J=7,2$ Hz, OCHAR); 3,88 (3H, s); 3,85 (3H, s); 3,74 (1H, m); 3,42 (1H, m); 2,61 (2H, t, $J=7,6$ Hz); 2,42-1,31 (10H, m).

δ_C (62,90 MHz; $CDCl_3$) 149,79; 148,92; 148,29; 147,08; 135,69; 134,80; 123,17; 118,18; 110,89; 108,95; 104,16; 79,02; 67,26; 55,80; 55,75; 32,84; 32,76; 32,45; 30,80; 29,41; 25,67.

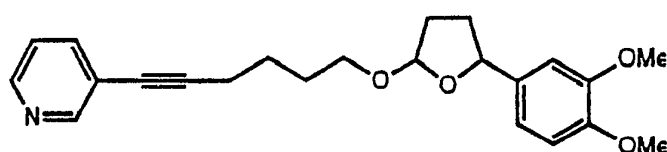
Fracção B (diastereômero cis): óleo amarelo.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 8,43 (2H, br s); 7,46 (1H, dt, $J=7,8$ Hz, $J=1,4$ Hz); 7,18 (1H, dd, $J=7,7$ Hz, $J=4,8$ Hz); 6,98-6,78 (3H, m); 5,16 (1H, d, $J=3,4$ Hz, CHOO); 4,94 (1H, t, $J=7,2$ Hz, OCHAR); 3,86 (3H, s); 3,85 (3H, s); 3,80 (1H, m); 3,41 (1H, m); 2,60 (2H, t, $J=7,6$ Hz); 2,40-1,33 (10H, m).

δ_C (62,90 MHz; $CDCl_3$) 149,81; 148,88; 148,28; 147,15; 135,69; 135,62; 123,14; 118,70; 110,69; 109,53; 104,05; 82,57; 67,22; 55,82; 55,62; 33,80; 32,82; 30,86; 29,45; 25,75.

Exemplo 6

éter de O-[6-(3-Piridil)hex-5-inil]-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol



(a) 6-(3-Piridil)-1-hex-5-inol

Utilizando o processo descrito no Exemplo 2 (a) empregando 5-hexin-1-ol em vez de 3-butin-1-ol deu 6-(3-piridil)-1-hex-5-inol na forma de um óleo incolor.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 8,62 (1H, br s); 8,49 (1H, br s); 7,66 (1H, m); 7,22 (1H, m); 3,70 (2H, t); 2,47 (2H, t); 2,32 (1H, br s); 1,73 (4H, m).

(b) éter de O-[6-(3-Piridil)hex-5-inil]-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol

éter de O-[6-(3-Piridil)hex-5-inil]-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol foi preparado pelo processo descrito no Exemplo 1 (d) empregando 6-(3-piridil)-1-hex-5-inol em vez de 3-(3-piridil)-1-propanol.

Fracção A (diastereómero trans): óleo amarelo.

- 50 -

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 8,60 (1H, d, $J=1,5$ Hz); 8,43 (1H, dd, $J=4,9$ Hz, $J=1,5$ Hz); 7,62 (1H, dt, $J=7,9$ Hz, $J=1,9$ Hz); 7,15 (1H, ddd, $J=7,8$ Hz, $J=4,9$ Hz, $J=0,7$ Hz); 6,82 (3H, m); 5,31 (1H, dd, $J=5,2$ Hz, $J=1,9$ Hz, CHOO); 4,99 (1H, t, $J=7,2$ Hz, OCHAR); 3,85 (3H, s); 3,82 (3H, s); 3,80 (1H, m); 3,77 (1H, m); 2,44 (2H, t, $J=6,7$ Hz); 2,41-1,60 (8H, m).

δ_C (62,90 MHz; $CDCl_3$) 152,17; 148,89; 148,26; 147,77; 138,31; 134,76; 122,78; 120,97; 118,16; 110,89; 108,95; 104,16; 93,62; 79,04; 77,49; 66,78; 55,72; 32,75; 32,44; 28,87; 25,24; 19,13.

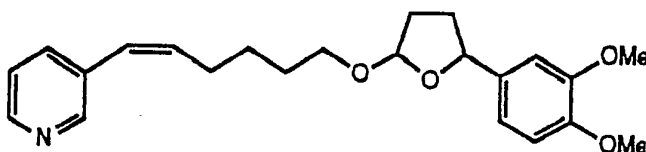
Fracção B (mistura 20:80 dos diastereómeros trans e cis): óleo amarelo.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 8,60 (1H, d, $J=1,1$ Hz); 8,46 (1H, dd, $J=4,8$ Hz, $J=1,5$ Hz); 7,64 (1H, dt, $J=7,9$ Hz, $J=1,9$ Hz); 7,18 (1H, dd, $J=7,5$ Hz, $J=4,9$ Hz); 6,97-6,79 (3H, m); 5,33 (0,2H, dd, $J=5,2$ Hz, $J=1,9$ Hz, CHOO); 5,18 (0,8H, d, $J=3,5$ Hz, CHOO); 4,97 (1H, m, OCHAR); 3,87, 3,86, 3,85, 3,83 (6H, 4s); 3,84 (1H, m); 3,84 (1H, dt, $J=9,5$ Hz, $J=6,3$ Hz); 2,45 (2H, t, $J=6,8$ Hz); 2,40-1,63 (8H, m).

δ_C (62,90 MHz; $CDCl_3$) 152,18; 148,89; 148,29; 147,86; 147,80; 138,31; 135,65; 122,81; 118,71; 118,18; 110,89; 110,70; 109,51; 108,95; 104,19; 104,09; 93,48; 82,63; 79,05; 66,61; 55,79; 55,73; 55,67; 33,82; 32,85; 32,75; 32,47; 28,90; 25,36; 19,20; 19,17.

Exemplo 7

éster de Z-O-[6-(3-Piridil)hex-5-enil]-5-(3,4-dimetoxi-fenil)-gama-butirolactol



(a) Z-6-(3-Piridil)-1-hex-5-enol

6-(3-Piridil)-1-hex-5-inol (0,15 g; 0,86 mmol) foi adicionado a uma suspensão agitada de paládio a 10 % sobre carvão vegetal (20 mg) em etanol (5 mL). A reação foi agitada à temperatura ambiente sob hidrogênio durante 24 horas. A mistura foi filtrada através de celite e evaporada para dar um óleo límpido. Uma cromatografia em coluna (flash, gel de sílica; acetato de etilo) deu Z-6-(3-piridil)-1-hex-5-enol (70 mg; 46 %).

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 8,47 (1H, d); 8,39 (1H, dd); 7,55 (1H, dt); 7,25 (1H, dd); 6,34 (1H, d); 5,79 (1H, dt); 3,58 (2H, t); 3,29 (1H, br s); 2,30 (2H, m); 1,57 (4H, m).

(b) éster de Z-O-[6-(3-Piridil)hex-2-enil]-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol

éster de Z-O-[6-(3-Piridil)hex-2-enil]-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol foi preparado pelo processo descrito no Exemplo 1 (d) empregando Z-6-(3-piridil)-1-hex-5-enol em vez de 3-(3-piridil)-1-propanol.

Fracção A (diastereómero trans): óleo amarelo.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 8,53 (1H, br s); 8,45 (1H, br s); 7,56 (1H, dt, $J=7,8$ Hz, $J=1,7$ Hz); 7,24 (1H, dd, $J=7,8$ Hz, $J=4,8$ Hz); 6,86 (3H, m); 6,37 (1H, d, $J=11,7$ Hz); 5,80 (1H, dt, $J=11,6$ Hz, $J=7,3$ Hz); 5,30 (1H, dd, $J=5,2$ Hz, $J=2,0$ Hz, CHOO); 4,99 (1H, t, $J=7,2$ Hz, OCHAr); 3,89 (3H, s); 3,86 (3H, s); 3,75 (1H, dt, $J=9,7$ Hz, $J=6,4$ Hz); 3,43 (1H, dt, $J=9,7$ Hz, $J=6,3$ Hz); 2,37 (3H, m); 2,21 (1H, m); 1,95 (1H, m); 1,85-1,45 (5H, m).

δ_C (62,90 MHz; $CDCl_3$) 149,60; 149,00; 148,30; 147,42; 135,56; 135,14; 134,84; 125,33; 122,80; 118,18; 110,95; 109,01; 104,16; 79,03; 67,16; 55,86; 55,76; 32,76; 32,45; 29,28; 28,28; 26,40.

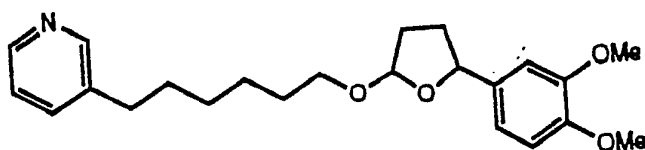
Fracção B (mistura dos diastereómeros trans e cis 35:65): óleo amarelo.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 8,53 (1H, br s); 8,44 (1H, br s); 7,55 (1H, dt, $J=7,8$ Hz); 7,24 (1H, dd, $J=7,7$ Hz, $J=4,9$ Hz); 6,95-6,75 (3H, m); 6,36 (1H, d, $J=11,8$ Hz); 5,78 (1H, dt, $J=11,6$ Hz, $J=7,3$ Hz); 5,30 (0,35H, dd, $J=5,2$ Hz, $J=2,0$ Hz, CHOO); 5,15 (0,65H, d, $J=3,5$ Hz, CHOO); 4,95 (1H, m, OCHAr); 3,89 (3H, s); 3,86 (3H, s); 3,80 (1H, m); 3,41 (1H, m); 2,40-1,45 (10H, m).

δ_C (62,90 MHz; $CDCl_3$) 149,74; 148,92; 148,29; 147,41; 135,71; 135,54; 135,12; 134,96; 134,93; 125,41; 125,32; 122,80; 118,73; 118,18; 110,92; 110,73; 109,55; 109,11; 104,15; 104,06; 82,59; 79,02; 67,13; 55,84; 55,76; 55,66; 33,79; 32,84; 32,75; 32,45; 29,28; 28,31; 26,49; 26,40.

Exemplo 8

éter de O-[6-(3-Piridil)hexil]-5-(3,4-dimetoxifenil)-
-gama-butirolactol



(a) 6-(3-Piridil)-1-hexanol

6-(3-Piridil)-1-hexanol foi preparado seguindo o processo descrito no Exemplo 7 (a) deixando a redução prosseguir até se completar.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 8,35 (2H, br s); 7,45 (1H, d); 7,18 (1H, dd); 3,60 (2H, t); 3,40 (1H, br s); 2,55 (2H, t); 1,65-1,20 (8H, m).

(b) éter de D-[6-(3-Piridil)hexil]-5-(3,4-dimetoxifenil)- γ -butirolactol

éter de D-[6-(3-Piridil)hexil]-5-(3,4-dimetoxifenil)- γ -butirolactol foi preparado pelo processo descrito no Exemplo 1 (d) empregando 6-(3-piridil)-1-hexanol em vez de 3-(3-piridil)-1-propanol.

Fracção A (diastereómero trans): óleo amarelo.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 8,43 (2H, br s); 7,47 (1H, d, $J=7,8$ Hz); 7,19 (1H, dd, $J=7,7$ Hz, $J=4,8$ Hz); 6,87 (3H, m); 5,31 (1H, dd, $J=5,2$ Hz, $J=1,9$ Hz, CHOD); 5,00 (1H, t, $J=7,2$ Hz, OCHAR); 3,89 (3H, s); 3,86 (3H, s); 3,74 (1H, dt, $J=9,6$ Hz, $J=6,7$ Hz); 3,42 (1H, dt, $J=9,6$ Hz, $J=6,6$ Hz); 2,60 (2H, t, $J=7,6$ Hz); 2,45-2,10 (2H, m); 1,95 (1H, m); 1,80-1,50 (5H, m), 1,40 (4H, m).

δ_C (62,90 MHz; $CDCl_3$) 149,80; 148,95; 148,29; 147,05; 137,75; 135,65; 134,86; 123,14; 118,18; 110,94; 109,01; 104,16; 79,00; 67,41; 55,85; 55,76; 32,84; 32,75; 32,47; 30,94; 29,54; 28,81; 25,90.

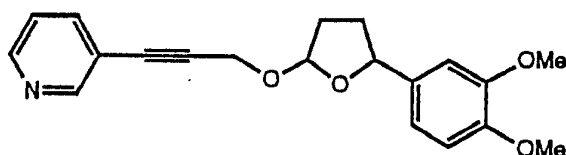
Fracção B (mistura dos diastereómeros trans e cis 45:55): óleo amarelo.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 8,41 (2H, br s); 7,5 (1H, d, $J=7,8$ Hz); 7,16 (1H, dd, $J=7,6$ Hz, $J=4,9$ Hz); 6,98-6,75 (3H, m); 5,30 (0,45H, dd, $J=5,2$ Hz, $J=1,9$ Hz, CHOD); 5,15 (0,55H, d, $J=3,5$ Hz, CHOD); 5,05-4,90 (1H, m, OCHAr); 3,87, 3,86, 3,85, 3,83 (6H, 4s); 3,75 (1H, m); 3,42 (1H, m); 2,57 (2H, t, $J=7,6$ Hz); 2,45-1,20 (12H, m).

δ_C (62,90 MHz; $CDCl_3$) 149,73; 148,87; 148,24; 147,02; 137,61; 135,73; 135,57; 134,81; 123,07; 118,67; 118,13; 110,90; 110,66; 109,51; 108,96; 104,08; 103,99; 82,51; 78,94; 67,32; 55,78; 55,68; 55,58; 33,74; 32,82; 32,74; 32,39; 30,88; 29,50; 28,82; 28,73; 25,96; 25,83.

Exemplo 9

éter de O-[3-(3-Piridil)prop-2-inil]-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol



(a) 3-(3-Piridil)-1-prop-2-inol

Utilizando o processo descrito no Exemplo 2 (a) empregando 2-propin-1-ol em vez de 3-butin-1-ol deu 3-(3-piridil)-1-prop-2-inol na forma de um óleo incolor.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 8,79 (1H, d); 8,54 (1H, dd); 7,76 (1H, dt); 7,28 (1H, dd); 4,51 (2H, s); 3,67 (1H, br s).

(b) éter de O-[3-(3-Piridil)prop-2-inil]-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol

éter de O-[3-(3-Piridil)prop-2-inil]-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol foi preparado pelo processo descrito no Exemplo 1 (d) empregando 3-(3-piridil)-1-prop-2-inol em vez de 3-(3-piridil)-1-propanol.

Fracção A (diastereómero trans): óleo amarelo.

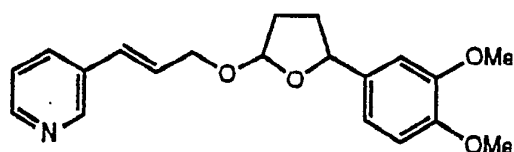
δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 8,50 (2H, br m); 7,75 (1H, d, $J=7,8$ Hz); 7,26 (1H, dd, $J=4,9$ Hz, $J=1,5$ Hz); 6,88 (2H, s); 6,86 (1H, s); 5,57 (1H, dd, $J=5,1$ Hz, $J=1,7$ Hz, CHOO); 5,08 (1H, t, $J=7,2$ Hz, OCHAR); 4,54 (2H, d, $J=4,8$ Hz); 3,90 (3H, s); 3,88 (3H, s); 2,43 (1H, m); 2,29 (1H, m); 2,05 (1H, m); 1,82 (1H, m).

Fracção B (mistura 20:80 dos diastereómeros trans e cis): óleo amarelo.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 8,67 (1H, d, $J=1,8$ Hz); 8,55 (1H, dd, $J=4,7$ Hz, $J=1,5$ Hz); 7,74 (1H, dt, $J=7,8$ Hz, $J=1,9$ Hz); 7,26 (1H, dd, $J=7,8$ Hz, $J=4,9$ Hz); 6,91 (3H, m); 5,58 (0,2H, dd, $J=5,2$ Hz, $J=1,7$ Hz, CHOO); 5,42 (0,8H, d, $J=4,0$ Hz, CHOO); 5,06 (1H, m, OCHAR); 4,57 (2H, m); 3,92 (3H, s); 3,88 (3H, s); 2,45-1,78 (4H, m).

Exemplo 10

éter de E-0-[3-(3-Piridil)prop-2-enil]-5-(3,4-dimetoxi-fenil)-gama-butirolactol



(a) E-3-(3-Piridil)acrilato de metilo

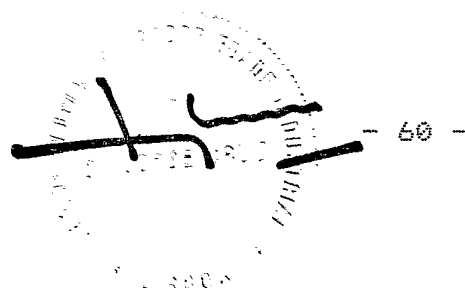
3-Bromopiridina (4 g; 25 mmol), acrilato de metilo (2,6 g; 31 mmol), acetato de paládio (II) (0,26 g; 1,2 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (0,74 g; 2,4 mmol) e trietilamina (10 mL)

foram colocados num tubo de vidro de paredes espessas. O tubo foi vedado sob árgon e a mistura de reacção foi aquecida até 80 °C. Após 12 horas, a mistura de reacção foi deixada a arrefecer até à temperatura ambiente e foi adicionado clorofórmio (100 mL). A mistura foi lavada com água (2 x 100 mL), os orgânicos foram secos sobre sulfato de magnésio anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida. Uma cromatografia em coluna (flash, gel de sílica; acetato de etilo / hexano 1:1) produziu E-3-(3-piridil)acrilato de metilo na forma de um óleo incolor (0,5 g; 12 %).

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 8,65 (1H, d, $J=2,1$ Hz); 8,51 (1H, dd, $J=4,8$ Hz, $J=1,5$ Hz); 7,75 (1H, dt, $J=8,0$ Hz, $J=1,9$ Hz); 7,59 (1H, d, $J=16,1$ Hz); 7,24 (1H, dd, $J=7,9$ Hz, $J=4,8$ Hz); 6,43 (1H, d, $J=16,1$ Hz); 7,24 (2H, dd, $J=7,9$ Hz, $J=4,8$ Hz); 6,43 (1H, d, $J=16,1$ Hz); 3,73 (3H, s).

(b) E-3-(3-Piridil)-1-prop-2-enol

A uma mistura arrefecida em gelo de hidreto de alumínio e lítio (28 mg; 0,74 mmol) em éter dietílico seco (20 mL) foi adicionado gota a gota E-3-(3-piridil)acrilato de metilo (100 mg; 0,61 mmol) sob árgon. A mistura de reacção foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada durante 12 horas. Adicionou-se sequencialmente durante 0,5 horas água (0,1 mL), hidróxido de sódio aquoso a 15 % (0,1 mL) e água (0,3 mL) e deixou-se a mistura em agitação durante 1 hora. A suspensão resultante foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. Uma cromatografia em coluna (flash, gel de sílica; metanol a 10 % em acetato de etilo) deu 3-(3-piridil)-1-propanol, que foi abandonado e E-3-(3-piridil)-1-prop-2-enol (55 g; 67 %) na forma de um óleo incolor.



δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 8,63 (1H, br s); 8,50 (1H, br s); 7,75 (1H, d, $J=7,9$ Hz); 6,63 (1H, d, $J=16,1$ Hz); 6,52-6,37 (2H, m); 4,37 (2H, dd, $J=5,2$ Hz, $J=7,9$ Hz, $J=1,4$ Hz); 2,27 (1H, br s).

(c) éter de E-O-[3-(3-Piridil)prop-2-enil]-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol

éter de E-O-[3-(3-Piridil)prop-2-enil]-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol foi preparado pelo processo descrito no Exemplo 1 (d) empregando E-3-(3-piridil)-1-prop-2-enol como material de partida.

Fracção A (diastereómero trans): óleo amarelo.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 8,62 (1H, br s); 8,47 (1H, br d, $J=3,8$ Hz); 7,72 (1H, dt, $J=7,9$ Hz, $J=1,8$ Hz); 7,25 (1H, dd, $J=7,9$ Hz, $J=4,8$ Hz); 6,95-6,80 (3H, m); 6,64 (1H, d, $J=16,1$ Hz); 6,41 (1H, dt, $J=16,1$ Hz, $J=5,6$ Hz); 5,44 (1H, dd, $J=5,2$ Hz, $J=1,8$ Hz, CHOO); 5,08 (1H, t, $J=7,2$ Hz, OCHAR); 4,47 (1H, ddd, $J=13,3$ Hz, $J=5,3$ Hz, $J=1,4$ Hz); 4,22 (1H, ddd, $J=13,2$ Hz, $J=6,0$ Hz, $J=1,3$ Hz); 3,90 (3H, s); 3,88 (3H, s); 2,43 (1H, m); 2,29 (1H, m); 2,07 (1H, m); 1,82 (1H, m).

δ_C (62,90 MHz; $CDCl_3$) 148,98; 148,52; 148,42; 148,26; 134,55; 132,83; 132,40; 128,54; 128,26; 123,20; 118,24; 110,98; 109,04; 103,79; 79,34; 67,50; 55,88; 55,79; 32,67; 32,52.

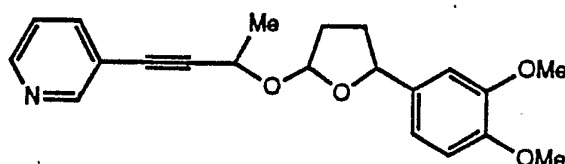
Fracção B (diastereómero cis): óleo amarelo.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 8,60 (1H, br s); 8,48 (1H, br d, $J=3,7$ Hz); 7,68 (1H, dt, $J=7,9$ Hz, $J=1,9$ Hz); 7,25 (1H, dd, $J=7,8$ Hz, $J=4,8$ Hz); 7,00-6,80 (3H, m); 6,64 (1H, d, $J=16,1$ Hz); 6,40 (1H, dt, $J=16,0$ Hz, $J=5,5$ Hz); 5,29 (1H, d, $J=3,9$ Hz, CHOO); 5,08 (1H, dd, $J=8,9$ Hz, $J=6,4$ Hz, OCHAR); 4,50 (1H, ddd, $J=13,4$ Hz, $J=5,2$ Hz, $J=1,5$ Hz); 4,23 (1H, ddd, $J=13,4$ Hz, $J=5,8$ Hz, $J=1,4$ Hz); 3,87 (3H, s); 3,83 (3H, s); 2,35-1,95 (4H, m).

δ_C (62,90 MHz; $CDCl_3$) 149,00; 148,55; 148,40; 148,17; 135,43; 132,76; 132,40; 128,45; 128,04; 123,40; 118,93; 110,73; 109,63; 103,47; 82,96; 67,22; 55,86; 55,70; 34,00; 32,70.

Exemplo 11

éter de O-[1-Metil-3-(3-piridil)prop-2-inil]-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol



(a) 1-Metil-3-(3-piridil)-1-prop-2-inol

Utilizando o processo descrito no Exemplo 2 (a) empregando 3-butin-2-ol em vez de 3-butin-1-ol deu 1-metil-3-(3-piridil)-1-prop-2-inol na forma de um óleo incolor.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 8,66 (1H, d, $J=1,9$ Hz); 8,43 (1H, dd, $J=5,0$ Hz, $J=1,7$ Hz); 7,65 (1H, dt, $J=7,9$ Hz, $J=1,9$ Hz); 7,19 (1H, dd, $J=7,9$ Hz, $J=4,9$ Hz); 4,71 (1H, q, $J=6,6$ Hz); 4,73 (1H, br s); 1,50 (3H, d, $J=6,6$ Hz).

(b) éter de O-[1-Metil-3-(3-piridil)prop-2-inil]-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol

éter de O-[1-Metil-3-(3-piridil)prop-2-inil]-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol foi preparado pelo processo descrito no Exemplo 1 (d) empregando 1-metil-3-(3-piridil)-1-prop-2-inol em vez de 3-(3-piridil)-1-propanol.

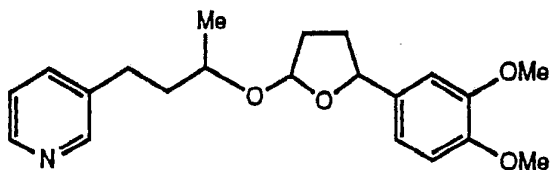
Mistura de 3 diastereómeros 20:40:40: óleo incolor.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 8,66 (1H, br s); 8,50 (1H, br s); 7,68 (1H, m); 7,20 (1H, m); 6,95-6,76 (3H, m); 5,75 (0,2H, m, CHOO); 5,61 (0,4H, d, $J=3,0$ Hz, CHOO); 5,40 (0,4H, dd, $J=5,1$ Hz, $J=1,5$ Hz, CHOO); 5,16 (0,4H, t, $J=7,2$ Hz, OCHAR); 5,00 (0,6H, m, OCHAR); 4,82 (0,6H, q, $J=6,6$ Hz); 4,70 (0,4H, q, $J=6,6$ Hz); 3,89, 3,88, 3,86, 3,85, 3,84, 3,81 (6H, 6s); 2,51-1,68 (4H, m); 1,55, 1,54, (3H, 2d, $J=6,8$ Hz, $J=6,8$ Hz).

δ_C (62,90 MHz; $CDCl_3$) 152,30; 152,21; 148,96; 148,54; 148,41; 138,62; 138,56; 135,24; 134,49; 118,84; 118,24; 110,89; 110,76; 109,54; 108,98; 102,97; 101,62; 101,31; 92,29; 82,96; 79,37; 62,77; 61,43; 61,18; 55,85; 55,83; 33,82; 32,71; 32,66; 32,44; 32,32; 22,20; 22,11; 22,73.

Exemplo 12

éter de O-[1-Metil-3-(3-piridil)propil]-5-(3,4-dimeto-
xifenil)-gama-butirolactol



éter de O-[1-Metil-3-(3-piridil)propil]-5-(3,4-dimeto-
xifenil)-gama-butirolactol foi preparado pelo método do exemplo
1(d) partindo de 4-(3-piridil)-2-butanol (obtido por hidrogenação
catalítica de 1-metil-3-(3-piridil)-1-prop-2-inol).

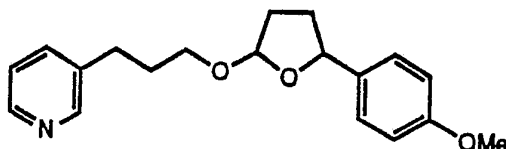
Mistura de 2 diastereómeros 60:40: óleo incolor.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 8,40 (2H, br m); 7,45 (1H, m); 7,14
(1H, m); 6,87-6,72 (3H, m); 5,42 (0,6H, dd, $J=5,3$ Hz,
 $J=1,8$ Hz, CHOO); 5,34 (0,4H, dd, $J=5,2$ Hz, $J=1,8$ Hz,
CHOO); 4,99 (1H, t, $J=7,2$ Hz, OCHAR); 3,87, 3,80,
3,79 (6H, 3s); 3,75 (1H, m); 2,91-1,60 (8H, m); 1,23
(1,2H, d, $J=6,18$ Hz); 1,13 (1,8H, d, $J=6,2$ Hz).

δ_C (62,90 MHz; $CDCl_3$) 149,83; 149,77; 148,89; 148,26;
147,15; 147,04; 135,68; 135,54; 134,90; 134,81;
123,40; 118,10; 110,92; 108,95; 104,21; 101,37;
79,05; 73,32; 70,66; 55,79; 38,73; 37,98; 32,75;
32,69; 32,62; 32,57; 29,00; 28,90; 21,89; 19,39.

Exemplo 13

éter de O-[3-(3-Piridil)propil]-5-(4-metoxifenil)-gama-
-butirolactol



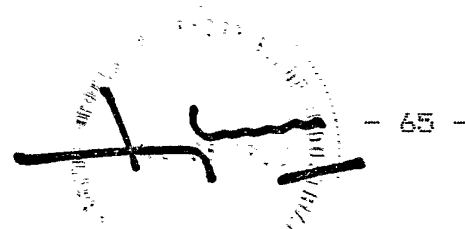
(a) 2-(4-Metoxifenil)-5-metoxitetra-hidrofurano

Utilizando o processo descrito no Exemplo 1 (b) empregando 4-bromoanisol em vez de 4-bromoveratrole deu 2-(4-metoxifenil)-5-metoxitetra-hidrofurano (rendimento de 81 %) na forma de um óleo incolor.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 7,33 (2H, 2d); 6,90 (2H, 2d); 5,25 (0,5H, dd); 5,10-4,95 (1,5H, m); 3,79 (3H, s); 3,45, 3,43 (3H, 2s); 2,45-1,68 (4H, m).

(b) 2-Benzenossulfonil-5-(4-metoxifenil)tetra-hidro-
furano

Utilizando o processo descrito no Exemplo 1 (c) 2-(4-metoxifenil)-5-metoxitetra-hidrofurano em vez de 2-(3,4-dimetoxifenil)-5-metoxitetra-hidrofurano deu 2-benzenossulfonil-5-(4-metoxifenil)tetra-hidrofurano (rendimento de 33 %) na forma de um sólido cristalino branco.



δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 7,96 (2H, m); 7,73-7,44 (4H, m); 7,23 (1H, d); 6,90 (2H, m); 5,35 (0,5H, dd); 5,15 (0,5H, dd); 4,99 (1H, dd); 3,85, 3,80 (3H, 2s); 3,03-2,83 (4H, m).

(c) éter de O-[3-(3-Piridil)propil]-5-(4-metoxifenil)- γ -butirolactol

éter de O-[3-(3-Piridil)propil]-5-(4-metoxifenil)- γ -butirolactol foi preparado pelo método do exemplo 1(d) empregando 2-benzenossulfonil-5-(4-metoxifenil)tetra-hidrofurano em vez de 2-benzenossulfonil-5-(3,4-dimetoxifenil)tetra-hidrofurano.

Fracção A (diastereómero trans): óleo amarelo.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 8,47 (1H, d, $J=1,6$ Hz); 8,44 (1H, dd, $J=4,8$ Hz, $J=1,5$ Hz); 7,51 (1H, dt, $J=7,8$ Hz, $J=1,6$ Hz); 7,26 (2H, d, $J=8,6$ Hz); 7,19 (1H, dd, $J=7,8$ Hz, $J=4,9$ Hz); 6,87 (2H, d, $J=8,7$ Hz); 5,31 (1H, dd, $J=5,3$ Hz, $J=2,0$ Hz, CHOO); 5,03 (1H, t, $J=7,2$ Hz, OCHAR); 3,79 (3H, s); 3,79 (1H, dt, $J=9,7$ Hz, $J=6,3$ Hz); 3,44 (1H, dt, $J=9,8$ Hz, $J=6,3$ Hz); 2,71 (2H, t, $J=7,7$ Hz); 2,45-1,66 (6H, m).

δ_C (62,90 MHz; $CDCl_3$) 158,94; 149,94; 147,26; 137,12; 135,77; 134,21; 127,12; 123,16; 113,70; 104,26; 79,02; 66,31; 55,19; 32,66; 32,50; 30,97; 29,53.

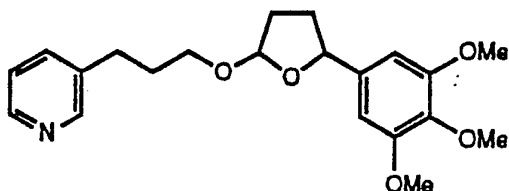
Fracção B (mistura 20:80 dos diastereómeros trans e cis): óleo amarelo.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 8,46 (1H, d, $J=1,0$ Hz); 8,43 (1H, d, $J=4,8$ Hz); 7,76-7,42 (1H, m); 7,29 (2H, d, $J=8,7$ Hz); 7,17 (1H, dd, $J=7,7$ Hz, $J=5,0$ Hz); 6,85 (2H, d, $J=8,7$ Hz); 5,31 (0,2H, dd, $J=5,3$ Hz, $J=2,0$ Hz, CHOO); 5,15 (0,8H, d, $J=3,7$ Hz, CHOO); 4,95 (1H, m, OCHAR); 3,81 (1H, m); 3,78 (3H, s); 3,40 (1H, m); 2,68 (2H, m); 2,42-1,66 (6H, m).

δ_C (62,90 MHz; $CDCl_3$) 158,91; 149,86; 149,78; 147,49; 147,20; 137,15; 135,76; 135,03; 132,11; 129,01; 127,63; 127,10; 125,07; 123,24; 123,19; 113,70; 113,61; 104,25; 104,03; 82,37; 66,28; 66,16; 63,09; 55,17; 33,85; 32,68; 32,50; 30,88; 29,56; 28,99.

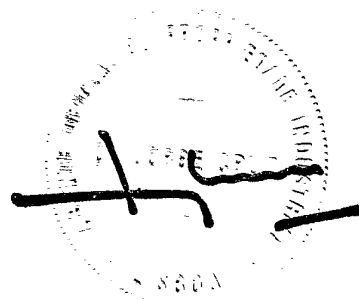
Exemplo 14

éter de O-[3-(3-Piridil)propil]-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-gama-butirolactol



(a) 2-(3,4,5-Trimetoxifenil)-5-metoxitetra-hidrofurano

A uma solução agitada de 1-bromo-(3,4,5-trimetoxibenze-
no (2,47 g; 10 mmol) em tetra-hidrofurano (20 mL) a $-78^\circ C$ foi
adicionado n-butil-lítio 2,5 M em hexano (4,4 mL; 11 mmol). Após
0,75 h a solução foi, por meio de uma cânula, colocada numa
mistura de brometo de zinco (II) em tetra-hidrofurano (11 mL;
11 mmol) e eterato de brometo de magnésio (II) (2,86 g; 15 mmol)



em tetra-hidrofurano (10 mL) a -78°C . A mistura de reação resultante foi deixada a aquecer até à temperatura ambiente durante 1 hora e, em seguida, sujeita a ultra-sons durante 0,4 horas. Uma solução de 2-benzenossulfonil-5-metoxitetra-hidrofurano (1,85 g; 7,5 mmol) em tetra-hidrofurano (10 mL) foi adicionada e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora, sujeita a ultra-sons durante 1 hora e agitada durante a noite. A reação foi extinta pela adição de cloreto amónio aquoso (20 mL). Uma manipulação e purificação conforme foram descritas para o Exemplo 1(b) deu 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5-metoxitetra-hidrofurano (0,55 g; 27 %) na forma de um óleo incolor.

(b) 5-(3,4,5-Trimetoxifenil)-gama-butirolactol

A uma solução agitada de 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-5-metoxitetra-hidrofurano (0,5 g; 1,87 mmol) em tetra-hidrofurano (10 mL) à temperatura ambiente foi adicionado HCl 1 M (5 mL). Após 5 horas, a mistura de reação foi repartida entre água (10 mL) e éter dietílico (20 mL). A fase aquosa foi extraída com éter dietílico (2 x 10 mL). Os orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio anidro, filtrados e evaporados para dar um óleo amarelo. Uma cromatografia em coluna (flash, gel de sílica; acetato de etilo) deu 5-(3,4,5-trimetoxifenil)-gama-butirolactol (0,3 g; 63 %) na forma de um sólido branco (p.f. 82°C).

I.V. (KBr) 3400, 2970, 1590, 1470 cm^{-1} .

δ_{H} (250 MHz; CDCl_3) 6,69 (0,9H, s); 6,55 (1,1H, s); 5,78 (0,55H, dt, $J=5,1\text{ Hz}$, $J=2,6\text{ Hz}$); 5,64 (0,45H, br m); 5,18 (0,55H, t, $J=7,0\text{ Hz}$); 4,95 (0,45H, t, $J=7,4\text{ Hz}$); 3,87 (6H, s); 3,84 (3H, s); 3,03 (0,45H, d, $J=3,4\text{ Hz}$); 2,88 (0,55H, d, $J=3,0\text{ Hz}$); 2,50-1,73 (4H,

m).

(c) éter de O-[3-(3-Piridil)propil]-5-(3,4,5-trimeto-
xifenil)-gama-butirolactol

Uma mistura de 5-(3,4,5-trimetoxifenil)-gama-butirolac-
tol (100 mg; 0,39 mmol), ácido benzenossulfínico (61 mg;
0,43 mmol) e cloreto de cálcio em pó (200 mg; 1,8 mmol) em
tetra-hidrofurano (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente
durante a noite. Foram adicionados 3-(3-piridil)-1-propanol
(0,10 mL; 0,78 mmol) e eterato de brometo de magnésio (II)
(200 mg; 0,78 mmol) e a suspensão foi agitada, com sujeição
ocasional a ultra-sons, à temperatura ambiente, durante 24 horas.
Em seguida, foi adicionado cloreto de amónio aquoso (10 mL) e a
mistura de reacção foi extraída com diclorometano (3 x 10 mL), os
orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio anidro,
filtrados e evaporados para dar um óleo. Uma cromatografia em
coluna (flash, gel de sílica; acetato de etilo) deu éter de
O-[3-(3-piridil)propil]-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-gama-butirolact-
ol.

Fracção A (diastereómero trans) (45 mg; rendimento de
31 %): óleo incolor.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 8,46 (1H, br s); 8,42 (1H, d, $J=4,6$ Hz); 7,50 (1H, dt, $J=7,9$ Hz, $J=1,4$ Hz); 7,18 (1H, dd, $J=7,4$ Hz, $J=4,8$ Hz); 6,54 (2H, s); 5,31 (1H, dd, $J=5,2$ Hz, $J=1,9$ Hz, CHOD); 4,99 (1H, t, $J=7,0$ Hz, OCHAr); 3,85 (6H, s); 3,81 (3H, s); 2,75 (1H, dt, $J=9,7$ Hz, $J=6,3$ Hz); 3,45 (1H, dt, $J=9,7$ Hz, $J=6,3$ Hz); 2,70 (2H, t, $J=7,6$ Hz); 2,40-1,73 (6H, m).

δ_C (62,90 MHz; $CDCl_3$) 153,15; 149,89; 147,23; 137,09; 135,77; 123,19; 104,31; 102,66; 79,33; 66,31; 60,70; 55,98; 32,98; 32,78; 32,35; 30,90; 29,50.

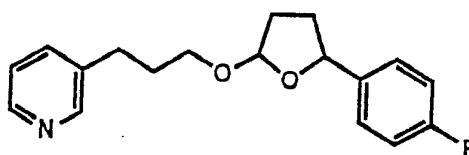
Fracção B (diastereómero cis) (20 mg; rendimento de 14 %): óleo incolor.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 8,45 (2H, br m); 7,46 (1H, br d, $J=7,5$ Hz); 7,20 (1H, dd, $J=7,3$ Hz, $J=5,0$ Hz); 6,62 (2H, s); 5,18 (1H, br d, $J=2,9$ Hz); 4,94 (1H, t, $J=7,0$ Hz); 3,85 (1H, m); 3,83 (6H, s); 3,82 (3H, s); 3,48 (1H, m); 2,70 (2H, t, $J=7,6$ Hz); 2,08-1,88 (6H, br m).

δ_C (62,90 MHz; $CDCl_3$) 153,08; 149,79; 147,36; 138,61; 136,90; 135,77; 123,26; 104,03; 103,25; 82,86; 66,43; 60,71; 55,92; 33,72; 32,78; 30,99; 30,91.

Exemplo 15

éter de O-[3-(3-Piridil)propil]-5-(4-fluorofenil)-gama-
-butirolactol



(a) 5-(4-Fluorofenil)-gama-butirolactol

Uma solução 1,5 M de hidreto de diisobutil-alumínio em tolueno (7,5 mL; 11,3 mmol) foi adicionado gota a gota a uma solução agitada de 5-(4-fluorofenil)-gama-butirolactona (2,0 g; 11,1 mmol) em tolueno (40 mL) a -78 °C sob árgon. A mistura de reacção foi agitada durante 2 horas a -78 °C e foi-lhe adicionado sequencialmente água (0,5 mL), hidróxido de sódio aquoso 1 M (0,5 mL) e água (1,5 mL) ao longo de 0,5 h. A mistura de reacção foi agitada até se formar um precipitado granulado que foi removido por filtração através de celite. A celite foi lavada com acetato de etilo e os orgânicos combinados foram concentrados para se obter 5-(4-fluorofenil)-gama-butirolactol (1,8 g; 89 %; mistura 1:1 dos diastereómeros trans e cis) na forma de um óleo límpido que foi utilizado directamente no passo seguinte.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 7,47 (4H, m); 5,71 (0,5H, t, $J=2,4$ Hz); 5,58 (0,5H, s); 5,21 (0,5H, t, $J=7,0$ Hz); 4,97 (0,5H, t, $J=7,5$ Hz); 4,1 (0,5H, s); 4,04 (0,5H, s); 2,55-1,65 (4H, m).

(b) éter de O-[3-(3-Piridil)propil]-5-(4-fluorofenil)-
-gama-butirolactol

Anidrido trifluoroacético (0,77 mL; 5,5 mmol) foi adicionado gota a gota a uma mistura agitada de 5-(4-fluorofenil)--gama-butirolactol (1,0 g; 5,5 mmol) e trietilamina (0,77 mL; 0,55 mmol) em diclorometano seco (50 mL) a $-78^\circ C$ sob árgon. A mistura de reação foi agitada a $-78^\circ C$ durante 3 horas e foi adicionado gota a gota 3-(3-piridil)propan-1-ol (2,2 mL; 16,5 mmol). A mistura foi lentamente deixada aquecer até à temperatura ambiente e foi agitada durante a noite. Em seguida, foi adicionado hidrogenocarbonato de sódio aquoso (50 mL) e a camada orgânica foi separada, seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada. Cromatografia em coluna (flash, gel de sílica; acetato de etilo) deu éter de trans-O-[3-(3-piridil)propil]-5-(4-fluorofenil)--gama-butirolactol (0,14 g; 8 %) seguida por éter de cis-O-[3-(3-piridil)propil]-5-(4-fluorofenil)--gama-butirolactol (0,18 g; 11 %).

Fracção A (diastereómero trans): óleo amarelo pálido.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 8,45 (1H, d, $J=1,6$ Hz); 8,41 (1H, dd, $J=4,7$ Hz, $J=1,3$ Hz); 7,48 (1H, dt, $J=7,8$ Hz, $J=1,9$ Hz); 7,27 (2H, m); 7,16 (1H, dd, $J=7,7$ Hz, $J=4,8$ Hz); 6,99 (2H, m); 5,29 (1H, dd, $J=5,3$ Hz, $J=1,9$ Hz, CHOO); 5,03 (1H, t, $J=7,2$ Hz, OCHAR); 3,76 (1H, dt, $J=9,8$ Hz, $J=6,4$ Hz); 3,43 (1H, dt, $J=9,8$ Hz, $J=6,4$ Hz); 2,96 (2H, t, $J=7,7$ Hz); 2,45-1,60 (6H, m).

δ_C (62,90 MHz; $CDCl_3$) 162,07 (d, $J=239,6$ Hz); 149,92; 147,26; 138,02; 137,08; 135,7; 127,38 (d, $J=7,7$ Hz); 123,16; 115,07 (d, $J=21,3$ Hz); 104,35; 78,65; 66,37; 32,79; 32,35; 30,91; 29,52.

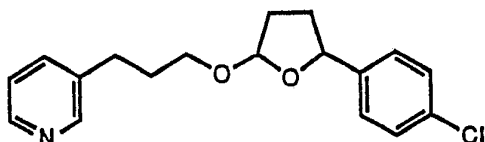
Fracção B (diastereómero cis): óleo amarelo pálido.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 8,41 (1H, d, $J=1,9$ Hz); 8,38 (1H, dd, $J=4,8$ Hz, $J=1,5$ Hz); 7,43 (1H, dt, $J=7,8$ Hz, $J=1,7$ Hz); 7,26 (2H, m); 7,12 (1H, ddd, $J=7,8$ Hz, $J=4,8$ Hz, $J=0,6$ Hz); 6,95 (2H, m); 5,11 (1H, d, $J=3,2$ Hz, CHOO); 4,92 (1H, m, OCHAR); 3,77 (1H, dt, $J=9,7$ Hz, $J=6,3$ Hz); 3,38 (1H, dt, $J=9,7$ Hz, $J=6,4$ Hz); 2,64 (2H, t, $J=7,7$ Hz); 2,22-1,80 (6H, m).

δ_C (62,90 MHz; $CDCl_3$) 162,20 (d, $J=251,6$ Hz); 149,86; 147,26; 138,87; 137,12; 135,71; 127,88 (d, $J=8,0$ Hz); 123,12; 115,00 (d, $J=21,6$ Hz); 104,25; 81,93; 66,30; 33,76; 32,84; 30,85; 29,53.

Exemplo 16

éter de O-[3-(3-Piridil)propil]-5-(4-clorofenil)-gama-
-butirolactol



(a) 3-(4-Clorobenzoil)propionato de metilo

Cloreto de tionilo (2,4 mL; 33 mmol) foi adicionado gota a gota a uma solução agitada de ácido 3-(4-clorobenzoil)propiónico (5,0 g; 24 mmol) em metanol seco (50 mL) a 0 °C. A mistura foi aquecida em refluxo durante 2 horas, arrefecida e o solvente foi removido sob pressão reduzida para dar 3-(4-clorobenzoil)propionato de metilo (5,3 g; 97 %) na forma de um óleo incolor.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 7,93 (2H, d, $J=8,5$ Hz); 7,45 (2H, d, $J=8,6$ Hz); 3,72 (3H, s); 3,29 (2H, t, $J=6,6$ Hz); 2,78 (2H, t, $J=6,6$ Hz).

(b) 5-(4-Clorofenil)-gama-butirolactona

Boro-hidreto de sódio (1,3 g; 35 mmol) foi adicionado a pouco e pouco a uma solução agitada de 3-(4-clorobenzoil)propionato de metilo (5,3 g; 23 mmol) em metanol (50 mL) a 0 °C. A mistura de reação foi deixada a aquecer até à temperatura ambiente, foi agitada durante 4 horas e repartida entre ácido clorídrico aquoso 1 M (100 mL) e diclorometano (150 mL). A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com

diclorometano (2 x 100 mL). Os extractos combinados foram secos sobre sulfato de sódio anidro, filtrados e concentrados para darem 4-(4-clorofenil)-4-hidroxibutanoato de metilo cru em metanol (40 mL). Foi adicionado hidróxido de sódio (dispersão a 80 % em óleo: 100 mg, 3 mmol), a mistura foi agitada durante 1 hora e repartida entre ácido clorídrico aquoso 1 M (50 mL) e acetato de etilo (100 mL). A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com acetato de etilo (100 mL). Os extractos orgânicos combinados foram secos sobre carbonato de potássio anidro, filtrados e concentrados para darem 5-(4-clorofenil)-gama-butirolactona (3,85 g; 83 %) na forma de um óleo incolor.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 7,40-7,20 (4H, m); 5,46 (1H, dd, $J=8,2$ Hz, $J=6,1$ Hz); 2,70-2,60 (3H, m); 2,13 (1H, m).

(c) éter de O-[3-(3-Piridil)propil]-5-(4-clorofenil)-
-gama-butanolactol

éter de O-[3-(3-Piridil)propil]-5-(4-clorofenil)-gama-butanolactol foi preparado pelo processo descrito no Exemplo 15 empregando 5-(4-clorofenil)-gama-butirolactona como material de partida.

Fracção A (diastereómero trans) (rendimento de 20 % para o último passo após a cromatografia): óleo amarelo.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 8,47 (1H, s); 8,43 (1H, d, $J=4,8$ Hz); 7,50 (1H, dt, $J=7,7$ Hz, $J=1,8$ Hz); 7,28 (4H, m); 7,19 (1H, dd, $J=7,7$ Hz, $J=4,9$ Hz); 5,31 (1H, dd, $J=5,2$ Hz, $J=1,8$ Hz, CHOO); 5,04 (1H, t, $J=7,1$ Hz, OCHAR); 3,78 (1H, dt, $J=9,7$ Hz, $J=6,4$ Hz); 3,45 (1H, dt, $J=9,7$ Hz, $J=6,4$ Hz); 2,71 (2H, t, $J=7,6$ Hz); 2,42 (1H, m); 2,17 (1H, m); 2,05-2,85 (3H, m); 1,71 (1H, m).

δ_C (62,90 MHz; $CDCl_3$) 149,83; 147,16; 140,94; 137,09; 135,81; 132,89; 128,39; 127,07; 123,19; 104,41; 78,55; 66,34; 32,73; 32,25; 30,90; 29,50.

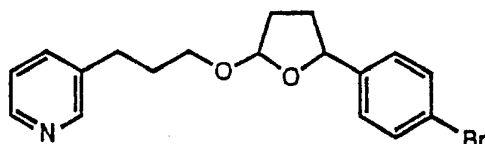
Fracção B (diastereómeros cis): óleo amarelo.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 8,45 (2H, br s); 7,48 (1H, br d, $J=7,5$ Hz); 7,28 (4H, m); 7,19 (1H, dd, $J=7,7$ Hz, $J=4,9$ Hz); 5,17 (1H, d, $J=3,4$ Hz, CHOO); 4,97 (1H, m, OCHAR); 3,81 (1H, dt, $J=9,6$ Hz, $J=6,1$ Hz); 3,43 (1H, dt, $J=9,7$ Hz, $J=6,4$ Hz); 2,69 (2H, t, $J=7,6$ Hz); 2,35-1,85 (6H, m).

δ_C (62,90 MHz; $CDCl_3$) 149,86; 147,29; 141,79; 137,00; 135,68; 132,86; 128,33; 127,60; 123,17; 104,31; 81,78; 66,31; 33,67; 32,76; 30,82; 29,51.

Exemplo 17

éter de O-[3-(3-Piridil)propil]-5-(4-bromofenil)-gama-
-butirolactol



éter de O-[3-(3-Piridil)propil]-5-(4-bromofenil)-gama-
-butirolactol foi preparado pelo processo descrito no Exemplo 16
empregando ácido 3-(4-bromobenoil)propiónico como material de
partida.

Fracção A (diastereómero trans) (rendimento de 29 %
para o último passo após a cromatografia): óleo amarelo.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 8,47 (1H, d, $J=1,7$ Hz); 8,44 (1H, dd,
 $J=4,8$ Hz, $J=1,5$ Hz); 7,52 (1H, dt, $J=7,8$ Hz,
 $J=1,9$ Hz); 7,46 (2H, d, $J=8,5$ Hz); 7,33-7,15 (3H, m);
5,32 (1H, dd, $J=5,2$ Hz, $J=1,8$ Hz, CHOO); 5,04 (1H, t,
 $J=7,1$ Hz, OCHAr); 3,78 (1H, dt, $J=9,7$ Hz, $J=6,4$ Hz);
3,46 (1H, dt, $J=9,7$ Hz, $J=6,4$ Hz); 2,72 (2H, t,
 $J=7,7$ Hz); 2,45 (1H, m); 2,18 (1H, m); 2,08-1,87
(3H, m); 1,74 (1H, m).

δ_C (62,90 MHz; $CDCl_3$) 149,81; 147,14; 141,42; 135,64;
131,22; 127,33; 123,08; 120,89; 104,32; 104,41;
78,47; 66,26; 32,61; 32,14; 30,80; 29,42.

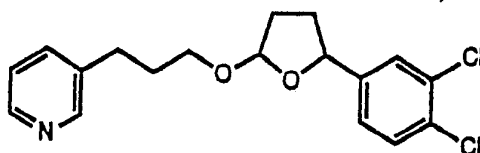
Fracção B (diastereómeros cis) (rendimento de 21 %
para o último passo após a cromatografia): óleo amarelo.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 8,45 (1H, d, $J=2,5$ Hz); 8,43 (1H, dd, $J=4,9$ Hz, $J=1,6$ Hz); 7,48 (1H, dt, $J=7,8$ Hz, $J=2,0$ Hz); 7,43 (2H, d, $J=8,5$ Hz); 7,22 (2H, d, $J=8,8$ Hz); 7,18 (1H, dd, $J=7,8$ Hz, $J=4,5$ Hz); 5,16 (1H, dd, $J=4,1$ Hz, $J=1,5$ Hz, CHOO); 4,95 (1H, dd, $J=8,9$ Hz, $J=6,5$ Hz, OCHAr); 3,81 (1H, dt, $J=9,7$ Hz, $J=6,3$ Hz); 3,42 (1H, dt, $J=9,7$ Hz, $J=6,5$ Hz); 2,68 (2H, t, $J=7,7$ Hz); 2,26 (1H, m); 2,12-1,84 (5H, m).

δ_C (62,90 MHz; $CDCl_3$) 149,82; 147,21; 142,27; 136,95; 135,66; 131,22; 127,90; 123,14; 120,95; 104,30; 81,73; 66,26; 33,65; 32,67; 30,77; 29,48.

Exemplo 18

éter de O-[3-(3-Piridil)propil]-5-(3,4-diclorofenil)-
-gama-butirolactol



éter de O-[3-(3-Piridil)propil]-5-(3,4-diclorofenil)-
-gama-butirolactol foi preparado pelo processo descrito no
Exemplo 16 empregando ácido 3-(3,4-diclorobenzoil)propiónico como
material de partida.

Fracção A (diastereómero trans) (rendimento de 15 %
para o último passo após a cromatografia); óleo amarelo.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 8,46 (2H, br s); 7,50 (1H, dt, $J=7,8$ Hz, $J=1,6$ Hz); 7,39 (2H, m); 7,19 (1H, dd, $J=7,7$ Hz, $J=4,8$ Hz); 7,14 (1H, dd, $J=8,3$ Hz, $J=1,9$ Hz); 5,31 (1H, dd, $J=5,2$ Hz, $J=1,9$ Hz, CHOO); 5,02 (1H, t, $J=7,1$ Hz, OCHAR); 3,76 (1H, dt, $J=9,8$ Hz, $J=6,4$ Hz); 3,45 (1H, dt, $J=9,7$ Hz, $J=6,4$ Hz); 2,70 (2H, t, $J=7,7$ Hz); 2,43 (1H, m); 2,14 (1H, m); 2,05-1,85 (3H, m); 1,43 (1H, m).

δ_C (62,90 MHz; $CDCl_3$) 149,93; 147,30; 142,93; 137,08; 135,76; 130,24; 127,67; 125,05; 123,22; 104,49; 77,99; 66,47; 32,70; 32,14; 30,89; 29,54.

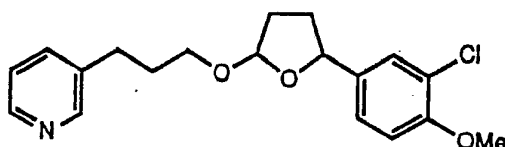
Fracção B (diastereómeros cis) (rendimento de 14 % para o último passo após a cromatografia): óleo amarelo.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 8,46 (1H, d, $J=2,0$ Hz); 8,43 (1H, dd, $J=4,8$ Hz, $J=1,5$ Hz); 7,49 (2H, m); 7,36 (1H, d, $J=8,2$ Hz); 7,18 (1H, dd, $J=7,8$ Hz, $J=4,9$ Hz); 7,15 (1H, dd, $J=8,2$ Hz, $J=2,1$ Hz); 5,16 (1H, dd, $J=4,3$ Hz, $J=1,7$ Hz, CHOO); 4,95 (1H, dd, $J=8,8$ Hz, $J=6,7$ Hz, OCHAR); 3,83 (1H, dt, $J=9,7$ Hz, $J=6,3$ Hz); 3,44 (1H, dt, $J=9,6$ Hz, $J=6,5$ Hz); 2,71 (2H, $J=7,7$ Hz); 2,29 (1H, m); 2,15-1,85 (5H, m).

δ_C (62,90 MHz; $CDCl_3$) 149,88; 147,31; 143,89; 136,97; 135,63; 130,12; 128,28; 125,54; 123,17; 104,48; 81,13; 66,54; 33,60; 32,74; 30,81; 29,60.

Exemplo 19

éter de O-[3-(3-Piridil)propil]-5-(3-cloro-4-metoxife-
nil)-gama-butirolactol

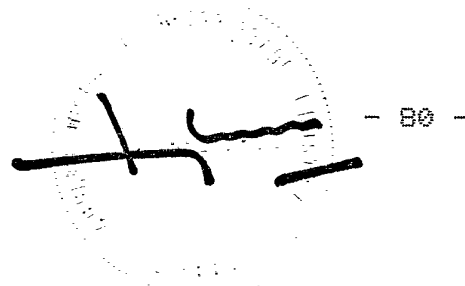


éter de O-[3-(3-Piridil)propil]-5-(3-cloro-4-metoxife-
nil)-gama-butirolactol foi preparado pelo processo descrito no
Exemplo 16 empregando ácido 3-(3-cloro-4-metoxibenzoil)propiónico
como material de partida.

Mistura 1:1 dos diastereómeros trans e cis (rendimento
de 56 % para o último passo após a cromatografia): óleo amarelo.

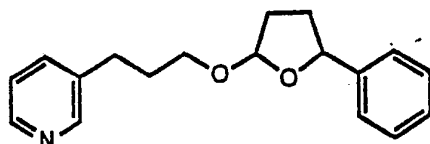
δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 8,43 (2H, m); 7,48 (1H, d, $J=7,8$ Hz);
7,41 (0,5H, d, $J=2,2$ Hz); 7,32 (0,5H, d, $J=2,2$ Hz);
7,15 (2H, m); 6,86 (0,5H, d, $J=8,5$ Hz); 6,83 (0,5H,
d, $J=8,5$ Hz); 5,27 (0,5H, dd, $J=5,3$ Hz, $J=1,9$ Hz);
5,13 (0,5H, d, $J=3,5$ Hz, CHOO); 4,98 (1H, m, OCHAR);
3,84 (3H, s); 3,79 (1H, m); 3,42 (1H, m); 3,42 (1H,
m); 2,69 (2H, m); 2,45-1,60 (6H, m).

δ_C (62,90 MHz; $CDCl_3$) 154,10; 149,76; 147,11; 137,07;
136,44; 135,71; 135,47; 128,31; 127,65; 125,68;
125,15; 123,14; 122,24; 111,76; 111,60; 104,26;
104,13; 81,56; 78,28; 66,28; 56,03; 33,68; 32,64;
32,25; 30,82; 29,55; 29,44.



Exemplo 20

éter de O-[3-(3-Piridil)propil]-5-fenil-gama-butirolac-
tol



éter de O-[3-(3-Piridil)propil]-5-fenil-gama-butirolac-
tol foi preparado pelo processo descrito no Exemplo 15 empregando
5-fenil-gama-butirolactona como material de partida.

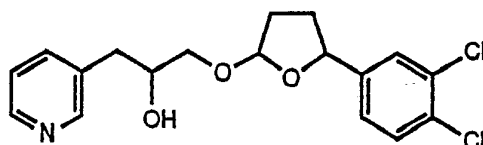
Fracção A (diastereómero trans): óleo amarelo.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 8,47 (1H, d, $J=1,9$ Hz); 8,42 (1H, dd, $J=4,8$ Hz, $J=1,6$ Hz); 7,49 (1H, dt, $J=7,8$ Hz, $J=2,2$ Hz); 7,32 (0,5H, d, $J=2,2$ Hz); 7,15 (2H, m); 7,45-7,13 (6H, m); 5,32 (1H, dd, $J=5,3$ Hz, $J=1,9$ Hz, CHOO); 5,08 (1H, t, $J=7,2$ Hz, OCHAR); 3,78 (1H, dt, $J=9,8$ Hz, $J=6,3$ Hz); 3,45 (1H, dt, $J=9,8$ Hz, $J=6,4$ Hz); 2,70 (2H, t, $J=7,7$ Hz); 2,42 (1H, m); 2,16 (1H, m); 2,04-1,84 (3H, m); 1,76 (1H, m).

δ_C (62,90 MHz; $CDCl_3$) 149,59; 146,89; 142,03; 135,42; 127,94; 126,96; 125,40; 122,83; 104,06; 78,95; 65,96; 32,37; 32,03; 30,62; 29,21.

Exemplo 21

éter de O-[2-Hidroxi-3-(3-piridil)propil]-5-(3,4-dicloro-
rofenil)-gama-butirolactol



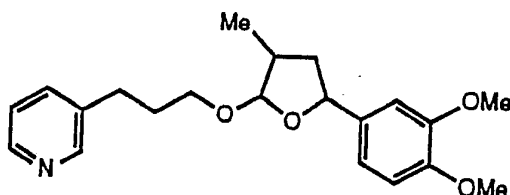
éter de O-[2-Hidroxi-3-(3-piridil)propil]-5-(3,4-dicloro-
rofenil)-gama-butirolactol foi preparado pelo processo descrito no
Exemplo 18 empregando 2-hidroxi-3-(3-piridil)-1-propanol em vez
de 3-(3-piridil)-1-propanol.

Mistura de diastereómeros: óleo amarelo.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 8,47 (2H, br s); 7,56-7,05 (5H, m);
5,38-4,86 (2H, m); 3,83 (1H, m); 3,63-3,53 (3H, m);
2,78 (2H, dd, $J=5,9$ Hz, $J=5,6$ Hz); 2,46-1,62 (4H, m).

Exemplo 22

éter de O-[3-(3-Piridil)propil]-3-metil-5-(3,4-dimeto-
xifenil)-gama-butirolactol



(a) 5-(3,4-Dimetoxifenil)-gama-butirolactona

5-(3,4-Dimetoxifenil)-gama-butirolactona foi preparado pelo processo descrito no Exemplo 16(a) e (b) empregando ácido 3-(3,4-dimetoxibenzoil)propiónico como material de partida.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 6,86 (3H, m); 5,43 (1H, dd, $J=7,3$ Hz, $J=5,6$ Hz); 3,87 (3H, s); 3,86 (3H, s); 2,70-2,10 (4H, m).

(b) 3-Metil-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactona

Uma solução de diisopropilamida foi preparada pelo tratamento de diisopropilamina (240 μ L; 1,7 mmol) em tetra-hidro-furano seco (4 mL) a -78 °C sob árgon com n-butil-lítio 1,6 M em hexano (1,07 mL; 1,7 mmol) e permitindo que a mistura aquecesse até -20 °C. A solução foi adicionada a uma solução agitada de 5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactona (0,38 g; 1,7 mmol) em tetra-hidrofurano seco (10 mL) a -78 °C. Após 15 minutos, foi adicionado um excesso de iodeto de metilo (1,5 mL). A mistura de reacção foi deixada a aquecer até à temperatura ambiente durante 2 horas e foi tratada com cloreto de amónio aquoso (30 mL) e

acetato de etilo (30 mL). Os orgânicos foram separados, lavados com água salgada, secos sobre sulfato de sódio anidro, filtrados e concentrados. Uma cromatografia em coluna (flash, gel de sílica; acetato de etilo / hexano 1:1) deu um diastereómero de 3-metil-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactona (0,17 g; 42 %) na forma de um óleo incolor.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 6,80 (3H, m); 5,49 (1H, dd, $J=7,3$ Hz, $J=5,2$ Hz); 3,84 (3H, s); 3,83 (3H, s); 2,72 (1H, m); 2,50-2,10 (2H, m); 1,30 (3H, d, $J=7,3$ Hz).

(c) éter de O-[3-(3-Piridil)propil]-3-metil-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol

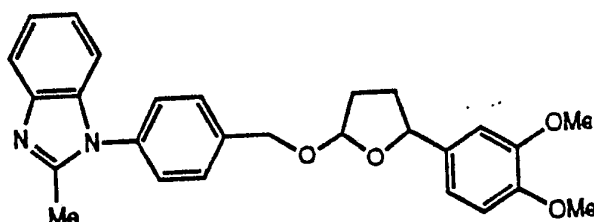
éter de O-[3-(3-Piridil)propil]-3-metil-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol foi preparado pelo processo descrito no Exemplo 15 empregando 3-metil-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactona como material de partida.

Mistura de diastereómeros (rendimento de 2 % para o último passo após a cromatografia): óleo amarelo.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 8,50-8,40 (2H, m); 7,60-7,45 (1H, m); 7,30-7,19 (1H, m); 7,00-6,80 (3H, m); 5,20-5,08 (2H, m); 3,93-3,82 (6H, m); 3,84-3,78 (1H, m); 3,50-3,39 (1H, m); 2,80-2,70 (2H, dd, $J=15,2$ Hz, $J=7,5$ Hz); 2,48-1,88 (5H, m); 1,12 (1,5H, d, $J=6,7$ Hz); 1,09 (1,5H, d, $J=6,5$ Hz).

Exemplo 23

éter de O-([4-(1H-2-Metilbenzimidazol)fenil]metil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol



(a) N-(Etil-4-benzoato)-2-nitroanilina

Uma mistura de 2-fluoronitrobenzeno (30,0 g; 0,21 mmol), 4-aminobenzoato de etilo (52,53 g; 0,32 mmol) e fluoreto de potássio (12,32 g; 0,21 mmol) foi aquecida a 180 °C durante 48 horas. A mistura de reação foi deixada a arrefecer, foi adicionado acetato de etilo (500 mL) e a mistura foi lavada sequencialmente com água (2 x 100 mL), hidróxido de potássio 2 M aquoso (100 mL) e água salgada saturada (100 mL). Os orgânicos foram secos sobre sulfato de magnésio anidro, filtrados e concentrados para se obter um sólido cor de laranja, que foi recristalizado a partir de éter diisopropílico para dar N-(etil-4-benzoato)-2-nitroanilina (13,51 g; 22 %) na forma de um sólido cristalino laranja.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 9,49 (1H, br s); 8,20 (1H, dd, $J=8,6$ Hz, $J=0,9$ Hz); 8,06 (2H, dd, $J=8,7$ Hz, $J=2,0$ Hz); 7,45 (2H, m); 7,32-7,27 (3H, m); 4,38 (2H, q, $J=7,1$ Hz); 1,40 (3H, t, $J=7,1$ Hz).

(b) N-(Etil-4-benzoato)-1,2-diaminobenzeno

Uma solução de ditionito de sódio (39,61 g; 0,194 mmol) em água (175 mL) foi adicionada a uma suspensão de N-(etil-4-benzoato)-2-nitroanilina (13,51 g; 0,047 mmol) em etanol (600 mL). A mistura de reação foi aquecida sob refluxo durante 0,75 horas, arrefecida, tratada com amônia aquosa diluída (400 mL) e concentrada sob pressão reduzida. A lama resultante foi tratada com amônia aquosa diluída (300 mL), filtrada e lavada com água (200 mL). O sólido foi seco por congelação para dar N-(etil-4-benzoato)-1,2-diaminobenzeno (8,56 g; 71 %) na forma de um sólido branco.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 7,87 (2H, d, $J=8,6$ Hz); 7,55-6,46 (6H, br m); 5,57 (1H, s, NH); 4,32 (2H, q, $J=7,1$ Hz); 4,10 (2H, d, $J=6,7$ Hz); 1,36 (3H, t, $J=7,1$ Hz).

(c) 4-(1H-2-Metilbenzimidazil)benzoato de etilo

A uma suspensão de N-(etil-4-benzoato)-1,2-diaminobenzeno (8,56 g; 0,0033 mol) em etanol absoluto (45 mL) foi adicionado hidrocloreto de acetimidato de etilo (12,36 g; 0,1 mol) a 0 °C. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas e foi adicionado hidróxido de sódio aquoso 2 M frio em gelo (40 mL). O produto foi extraído para acetato de etilo (2 x 100 mL), lavada com água (3 x 100 mL), seco sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado. A cristalização do produto a partir de éter deu 4-(1H-2-metilbenzimidazil)benzoato de etilo (1,5 g; 16 %) na forma de um sólido cristalino esbranquiçado.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 8,28 (2H, d, $J=8,6$ Hz); 7,76 (1H, d, $J=7,3$ Hz); 7,48 (2H, d, $J=8,6$ Hz); 7,32-7,11 (3H, m); 4,45 (2H, q, $J=7,1$ Hz); 2,55 (3H, s); 1,45 (3H, t, $J=7,1$ Hz).

(d) 4-(1H-2-Metilbenzimidazil)fenilmetanol

4-(1H-2-Metilbenzimidazil)benzoato de etilo (0,43 g; 1,54 mol) foi adicionado a uma solução agitada de hidreto de alumínio e lítio (0,07 g; 1,84 mmol) em tetra-hidrofurano anidro a -20 °C. Deixou-se aquecer a mistura de reacção até à temperatura ambiente e agitou-se durante a noite sob argon. A reacção foi extinta com adições alternadas gota a gota de hidróxido de sódio a 10 % (5 mL) e água (5 mL). A fase aquosa foi separada e extraída com diclorometano (3 x 20 mL). Os orgânicos combinados foram lavados com água (20 mL), secos sobre carbonato de potássio anidro e evaporados para darem 4-(1H-2-Metilbenzimidazil)fenilmetanol cru (0,36 g; 97 %) na forma de um sólido amorfo esbranquiçado que foi utilizado directamente no passo seguinte.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 7,69 (1H, d, $J=8,0$ Hz); 7,61 (2H, d, $J=8,2$ Hz); 7,33 (2H, d, $J=8,2$ Hz); 7,27-7,09 (3H, m); 4,88 (2H, s); 2,48 (3H, s).

(e) éter de O-([4-(1H-2-Metilbenzimidazil)fenil]metil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol

éter de O-([4-(1H-2-Metilbenzimidazil)fenil]metil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol foi preparado pelo processo descrito no Exemplo 1(d) empregando 4-(1H-2-metilbenzimidazil)fenilmetanol em vez de 3-(3-piridil)-1-propanol.

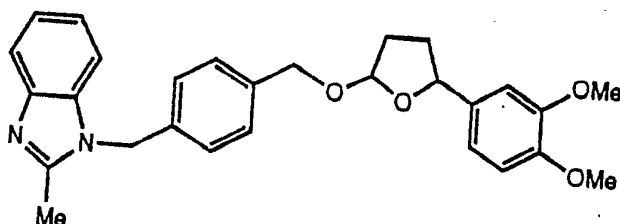
Mistura 60:40 de diastereômeros trans e cis: espuma amarela.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 7,76 (1H, d, $J=5,6$ Hz); 7,59 (1H, dd, $J=8,2$ Hz, $J=5,9$ Hz); 7,36 (2H, dd, $J=8,3$ Hz, $J=1,6$ Hz); 7,32 (0,5H, d, $J=2,2$ Hz); 7,26 (4H, m); 6,92 (3H, m); 5,33 (0,6H, dd, $J=5,2$ Hz, $J=1,8$ Hz, CHOO); 5,37 (0,4H, d, $J=3,9$ Hz, CHOO); 5,10 (0,4H, m, OCHAR); 4,97 (0,6H, t, $J=12,0$ Hz, OCHAR); 4,68 (2H, dd, $J=12,4$ Hz, $J=2,7$ Hz); 3,92, 3,89, 3,88, 3,78 (4H, 4s); 2,55 (3H, s); 2,49-1,76 (4H, m).

δ_C (62,90 MHz; $CDCl_3$) 151,62; 149,01; 148,45; 142,52; 139,22; 139,09; 136,36; 135,40; 135,13; 134,46; 129,01; 128,74; 126,89; 122,48; 122,28; 118,92; 118,26; 110,98; 110,74; 109,82; 109,77; 109,57; 109,00; 103,94; 103,50; 83,03; 79,46; 68,41; 67,93; 55,85; 55,80; 55,57; 33,97; 32,75; 32,64; 32,54; 14,35.

Exemplo 24

éter de O-([4-(1H-2-Metilbenzimidazilmetil)fenil]me-
til)-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol



(a) 4-Bromometilbenzoato de etilo

A uma solução de p-toluenato de etilo (40,0 g; 0,24 mol) e NBS (43,44 g; 0,24 mol) em tetracloreto de carbono (200 mL) aquecida em refluxo foi adicionado 2,2'-azobis-(2-metilpropionitrilo) (180 mg). A mistura de reação foi aquecida em refluxo durante 4 horas, arrefecida até à temperatura ambiente e agitada durante a noite. O precipitado branco de succinimida que se formou à superfície da solução foi separado e abandonado. O filtrado foi concentrado e a cristalização a partir de hexano deu 4-bromometilbenzoato de etilo (37,23 g; 63 %) na forma de um sólido cristalino esbranquiçado; p.f. 34-35 °C.

I.V. (KBr) 3020, 2980, 1710 cm^{-1} .

δ_{H} (250 MHz; CDCl_3) 8,00 (2H, d, $J=8,4$ Hz); 7,43 (2H, d, $J=8,4$ Hz); 4,47 (2H, s); 4,35 (2H, q, $J=7,1$ Hz); 1,37 (3H, t, $J=7,1$ Hz).

(b) 4-(1H-2-Metilbenzimidazilmetil)benzoato de etilo

Hidreto de sódio (dispersão a 80 % em óleo) (0,61 g; 0,02 mol) foi adicionado a uma solução agitada de 2-metilbenzimidazole (2,00 g; 0,017 mol) em tetra-hidrofurano seco (30 mL) sob argon. Após 1,5 horas, a mistura de reação foi arrefecida até 0 °C e tratada com 4-bromometilbenzoato de etilo (4,50 g; 0,019 mol) dissolvido em tetra-hidrofurano seco (20 mL). A mistura de reação foi deixada a aquecer até à temperatura ambiente e, em seguida, foi agitada durante a noite. Em seguida, foi adicionado metanol, seguido por água e o produto foi extraído utilizando-se acetato de etilo (3 x 75 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (2 x 50 mL), secas sobre carbonato de potássio anidro e o solvente foi removido para dar o produto cru (4,87 g). Uma cromatografia em coluna (flash, gel de sílica; acetato de etilo) deu, após cristalização a partir de tolueno, 4-(1H-2-metilbenzimidazilmetil)benzoato de etilo (1,61 g; 34 %) na forma de um sólido cristalino branco; p.f. 80-82 °C.

Análise calculada para $C_{17}H_{16}N_2O_2 \cdot 0,1H_2O$:

Requere-se: C-72,37; H-5,79; N-9,93;

Encontrado: C-72,40; H-5,81; N-9,95.

I.V. (nujol) 2090, 1710, 1300 cm^{-1} .

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 8,01 (1H, s); 7,97 (2H, d, $J=6,0$ Hz); 7,82 (1H, dt, $J=6,0$ Hz, $J=1,3$ Hz); 7,16-7,37 (5H, m); 5,41 (2H, s); 4,34 (2H, q, $J=7,1$ Hz); 1,36 (3H, t, $J=7,1$ Hz).

(c) 4-(1H-2-Metilbenzimidazilmetil)fenilmetanol

Utilizando o processo descrito no Exemplo 23 (d) empregando 4-(1H-2-metilbenzimidazilmetil)benzoato de etilo em vez de 4-(1H-2-metilbenzimidazil)fenilmetanol (93 %) na forma de um sólido cristalino amarelo.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 7,71 (1H, m); 7,38-7,19 (6H, m); 7,04 (2H, d, $J=8,2$ Hz); 5,33 (2H, s); 4,68 (2H, d, $J=5,6$ Hz); 2,56 (3H, s).

(d) éter de O-([4-(1H-2-Metilbenzimidiazilmetil)fenil]metil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol

éter de O-([4-(1H-2-Metilbenzimidiazilmetil)fenil]metil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol foi preparado pelo processo descrito no Exemplo 1(d) empregando 4-(1H-2-metilbenzimidazilmetil)fenilmetanol em vez de 3-(3-piridil)-1-propanol.

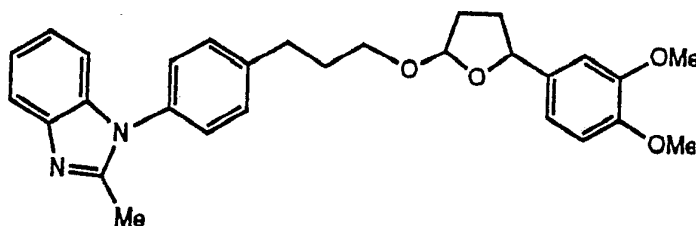
Mistura 1:1 de diastereómeros trans e cis: óleo incolor.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 7,73 (1H, dd, $J=6,4$ Hz, $J=2,1$ Hz); 7,26 (5H, m); 7,02 (2H, dd, $J=8,1$ Hz, $J=1,9$ Hz); 6,85 (3H, m); 5,41 (0,5H, dd, $J=5,2$ Hz, $J=1,8$ Hz, CHOD); 5,28 (2H, s); 5,24 (0,5H, d, $J=4,0$ Hz, CHOD); 5,00 (1H, m, OCHAr); 4,80 (1H, t, $J=12,1$ Hz); 4,51 (1H, dd, $J=12,1$ Hz, $J=3,3$ Hz); 3,88, 3,85, 3,88, 3,37, 3,68 (6H, 4s); 2,56 (3H, 2s); 2,47-1,66 (4H, m).

δ_C (62,90 MHz; $CDCl_3$) 151,77; 148,97; 148,37; 142,25; 138,16; 138,02; 135,46; 135,21; 134,94; 134,59; 128,39; 128,16; 126,20; 122,31; 122,07; 118,91; 118,24; 110,95; 110,71; 109,54; 109,31; 109,01; 103,64; 103,28; 82,96; 79,30; 68,53; 68,16; 63,50; 55,86; 55,79; 55,52; 46,78; 33,90; 32,68; 32,44; 13,78.

Exemplo 25

éter de O-(3-[4-(1H-2-Metilbenzimidazol)fenil]propil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol



(a) N-(4-Iodofenil)-2-nitroanilina

Uma mistura de 2-fluoronitrobenzeno (14 g; 100 mmol), 4-iodoanilina (11 g; 50 mmol) e trietilamina (14 g; 100 mmol) foi aquecida sob refluxo. Após 48 horas, a mistura de reacção foi

deixada a arrefecer e foi adicionado acetato de etilo (300 mL). A solução foi lavada com água (2 x 100 mL), hidróxido de potássio 2 M aquoso (100 mL) e água salgada (100 mL). Os orgânicos foram secos sobre sulfato de magnésio anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida para dar um sólido de cor laranja. Uma recristalização a partir de acetato de etilo deu N-(4-iodofenil)-2-nitroanilina (8,2 g; 48 %) na forma de um sólido cristalino laranja.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 9,39 (1H, s); 8,21 (1H, dd, $J=8,5$ Hz, $J=1,5$ Hz); 7,71 (2H, dd, $J=8,6$ Hz, $J=2,0$ Hz); 7,39 (1H, m); 7,24 (1H, m); 7,05 (2H, dd, $J=8,6$ Hz, $J=1,4$ Hz); 6,83 (1H, m).

(b) N-(4-Iodofenil)-2-aminoanilina

Uma solução de ditionito de sódio (85 %; 19,7 g; 96 mmol) em água (100 mL) foi adicionada a uma suspensão de N-(4-iodofenil)-2-nitroanilina (8 g; 24 mmol) em etanol (400 mL). A mistura de reacção resultante foi aquecida sob refluxo durante 45 minutos, arrefecida, tratada com amónia aquosa diluída (300 mL) e concentrada sob pressão reduzida. A lama branca resultante foi tratada com amónia aquosa diluída (200 mL), filtrada e o sólido recolhido foi lavado com água (100 mL) e foi seco para dar N-(4-iodofenil)-2-aminoanilina (3,1 g; 43 %) na forma de um sólido branco.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 7,48 (2H, d, $J=8,0$ Hz); 7,09 (2H, m); 6,82 (2H, m); 6,54 (2H, d, $J=8,0$ Hz); 5,21 (1H, br s); 3,81 (2H, br s).

(c) Iodo-4-(1H-2-metilbenzimidazil)benzeno

Hidrocloreto de acetimidato de etilo (3,76 g; 30 mmol) foi adicionado a uma suspensão de N-(4-iodofenil)-2-aminoanilina (3,1 g; 10 mmol) em etanol (30 mL) a 0 °C. A mistura de reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas, foi adicionado hidróxido de potássio aquoso 2 M (50 mL) e a mistura de reacção foi extraída com acetato de etilo (2 x 100 mL). A camada orgânica foi lavada com água (3 x 100 mL), seca sobre sulfato de magnésio anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida para dar um sólido branco. A cristalização a partir de acetato de etilo deu iodo-4-(1H-2-metilbenzimidazil)benzeno (2,1 g; 62 %) na forma de um sólido cristalino branco.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 7,91 (2H, dd, $J=8,6$ Hz, $J=1,9$ Hz); 7,74 (1H, dd, $J=7,8$ Hz, $J=1,0$ Hz); 7,31-7,08 (5H, br m); 2,51 (3H, s).

(d) E-3-[4-(1H-2-Metilbenzimidazil)fenil]propenoato de metilo

Iodo-4-(1H-2-metilbenzimidazil)benzeno (1,6 g; 4, mmol), acrilato de metilo (0,52 g; 6 mmol), acetato de paládio (II) (0,13 g; 0,6 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (0,37 g; 1,2 mmol) e acetonitrilo seco (3 mL) foram colocados num tubo de vidro de paredes espessas. O tubo foi vedado sob argon e a mistura de reacção foi aquecida até 90 °C. Após 12 horas, a mistura de reacção foi deixada a arrefecer até à temperatura ambiente e foi adicionado clorofórmio (30 mL). A mistura foi lavada com água (2 x 50 mL), os orgânicos foram secos sobre sulfato de magnésio anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida. Uma cromatografia em coluna (flash, gel de sílica; acetato de etilo)

produziu E-3-[4-(1H-2-metilbenzimidazil)fenil]propenoato de metilo na forma de um sólido esbranquiçado (1,1 g; 78 %).

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 7,90-7,40 (4H, br m); 7,43 (2H, dd, $J=8,5$ Hz, $J=2,0$ Hz); 7,32-7,13 (3H, br m); 6,54 (1H, d, $J=16,2$ Hz); 3,85 (3H, s); 2,54 (3H, s).

(e) 3-[4-(1H-2-Metilbenzimidazil)fenil]-1-propanol

A uma mistura arrefecida em gelo de hidreto de alumínio e lítio (0,19 g; 5,1 mmol) em tetra-hidrofurano anidro (100 mL) foi adicionado gota a gota uma solução de E-3-[4-(1H-2-metilbenzimidazil)fenil]propenoato de metilo (1 g; 3,4 mmol) em tetra-hidrofurano seco (50 mL) sob Argon. Deixou-se aquecer a mistura de reacção até à temperatura ambiente e agitou-se durante 12 horas. Sequencialmente, foi adicionado água (0,2 mL), hidróxido de sódio aquoso a 15 % (0,2 mL) e água (0,6 mL) durante 0,5 horas e a mistura de reacção foi deixada em agitação durante 1 hora. A suspensão resultante foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para dar 3-[4-(1H-2-metilbenzimidazil)fenil]-1-propanol (0,77 g; 85 %) na forma de um sólido amarelo.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 7,75 (1H, d, $J=7,7$ Hz); 7,70-7,05 (7H, m); 2,84 (2H, t); 2,53 (2H, m); 2,52 (3H, s); 2,05 (2H, m); 1,85 (1H, br s).

(f) éter de O-{3-[4-(1H-2-Metilbenzimidazil)fenil]propil}-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol

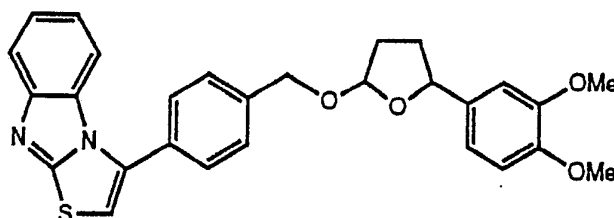
éter de O-{3-[4-(1H-2-Metilbenzimidazil)fenil]propil}-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol foi preparado pelo processo descrito no Exemplo 1(d) empregando 3-[4-(1H-2-metilbenzimidazil)fenil]-1-propanol como material de partida.

Mistura 20:80 de diastereómeros trans e cis: óleo incolor.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 7,74 (1H, d, $J=7,7$ Hz); 7,65-7,10 (7H, m); 6,90-6,70 (3H, m); 5,47 (0,2H, dd, $J=5,2$ Hz, $J=1,8$ Hz, CHOO); 5,36 (0,8H, dd, $J=5,3$ Hz, $J=1,9$ Hz, CHOO); 5,05 (1H, m, OCHAr); 3,91 (0,6H, s); 3,90 (2,4H, s); 3,89 (0,6H, s); 3,87 (2,4H, s); 3,85 (1H, m); 3,55 (1H, dt, $J=9,7$ Hz, $J=6,4$ Hz); 2,83 (2H, t, $J=7,3$ Hz); 2,52 (0,6H, s); 2,50 (2,4H, s); 2,45-1,70 (6H, m).

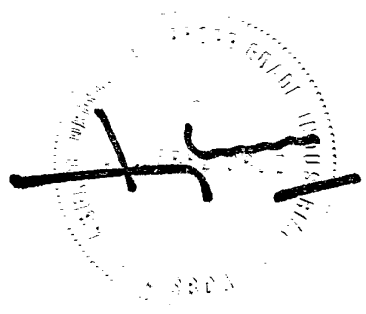
Exemplo 26

éter de O-([4-(3-Tiazolo[3,2-a]benzimidazil)fenil]metil)-5-(3,4-dimetoxifenil)- γ -butirolactol



(a) 4-[α -(2-Benzimidazoliltio)acetofenona]carboxilato de etilo

A uma suspensão agitada de 2-mercaptobenzimidazole (1,50 g; 10 mmol) em etanol foi adicionado hidróxido de potássio a 85 % (0,67 g; 10 mmol). A solução resultante foi aquecida até 80 °C durante 30 minutos e, em seguida, foi deixada a arrefecer até à temperatura ambiente. Em seguida, foi adicionado 4-(bromo-acetil)benzoato de etilo (2,71 g; 10 mmol) numa única porção.



Formou-se imediatamente um precipitado branco. A mistura foi agitada durante 4 horas e o precipitado foi separado por filtração e seco para dar 4-[α -(2-benzimidazoliltio)acetofenonalcarboxilato de etilo (3,38 g; 100 %) na forma de um sólido branco.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3/DMSO-d_6$) 7,80 (4H, m); 7,77 (2H, d, $J=8,5$ Hz); 7,20 (2H, dd, $J=6,1$ Hz, $J=3,2$ Hz); 4,94 (2H, s); 4,02 (2H, q, $J=7,1$ Hz); 1,04 (3H, t, $J=7,1$ Hz).

(b) 3-(4-Carboxietilfenil)thiazolo[3,2-a]benzimidazole

Tetracloreto de titânio (0,5 mL; 4,6 mmol) foi adicionado lentamente a uma solução agitada de 4-[α -(2-benzimidazoliltio)acetofenonalcarboxilato de etilo (0,68 g; 2 mmol) sob argon à temperatura ambiente. Foi observada uma evolução de vapor de HCl e a solução tornou-se púrpura. Após 5 minutos, a mistura de reação foi vertida em gelo e foi adicionado diclorometano. Foi removido por precipitação um precipitado insolúvel e o filtrado foi repartido entre acetato de etilo e água. A fase orgânica foi separada e lavada com uma solução saturada de sulfato de cobre, seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada. Uma cromatografia em coluna (flash, gel de sílica; metanol a 2 % em diclorometano) produziu 3-(4-carboxietilfenil)thiazolo[3,2-a]benzimidazole (0,21 g; 32 %) na forma de um sólido branco.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3/DMSO-d_6$) 8,24 (2H, d, $J=8,3$ Hz); 7,79 (1H, d, $J=8,2$ Hz); 7,74 (2H, d, $J=8,3$ Hz); 7,33 (1H, dd, $J=8,2$ Hz, $J=7,4$ Hz); 7,23 (1H, d, $J=8,2$ Hz); 7,07 (1H, dd, $J=8,0$ Hz, $J=7,3$ Hz); 6,69 (1H, s); 4,46 (2H, q, $J=7,1$ Hz); 1,46 (3H, t, $J=7,1$ Hz).

(c) 3-(4-Hidroximetilfenil)thiazolo[3,2-a]benzimidazole

Uma solução de 3-(4-carboxietilfenil)thiazolo[3,2-a]benzimidazole (110 g; 0,34 mmol) e hidreto de alumínio e lítio (20 mg; 0,53 mmol) em tetra-hidrofurano seco (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente sob Argon. Depois de 0,5 h, foi adicionado sequencialmente água (20 µL), hidróxido de sódio aquoso a 15 % (20 µL) e água (60 µL). Formou-se um precipitado granular que foi removido por lavagem através de uma curta almofada de celite com acetato de etilo. O solvente foi removido para dar 3-(4-hidroxi-metilfenil)thiazolo[3,2-a]benzimidazole (57 mg; 61 %) na forma de um sólido amorfo branco.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3/DMSO-d_6$) 7,81 (1H, d, $J=8,2$ Hz); 7,68 (2H, d, $J=8,2$ Hz); 7,59 (2H, d, $J=8,5$ Hz); 7,34 (1H, dd, $J=8,3$ Hz, $J=7,1$ Hz); 7,25 (1H, br d); 7,08 (1H, dd, $J=8,3$ Hz, $J=7,1$ Hz); 6,61 (1H, s); 4,88 (2H, s); 1,90 (1H, br s).

(d) éter de O-([4-(3-Thiazolo[3,2-a]benzimidazolil)fenil]metil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol

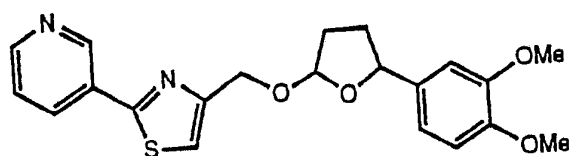
éter de O-([4-(3-Thiazolo[3,2-a]benzimidazolil)fenil]metil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol foi preparado pelo processo descrito no Exemplo 1(d) empregando 3-(4-hidroximetilfenil)thiazolo[3,2-a]benzimidazole como material de partida.

Mistura 60:40 de diastereómeros trans e cis: (21 % de rendimento após cromatografia): óleo amarelo.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3/DSMO-d_6$) 7,80 (1H, d, $J=8,1$ Hz); 7,68-7,55 (4H, m); 7,37-7,25 (2H, m); 7,12-6,83 (4H, m); 6,60 (0,4H, s); 6,59 (0,6H, s); 5,54 (0,6H, dd, $J=5,2$ Hz, $J=1,9$ Hz, CHOO); 5,38 (0,4H, d, $J=4,0$ Hz, CHOO); 5,17-4,94 (1H, m, OCHAR); 4,70 (0,6H, d, $J=3,2$ Hz); 4,67 (0,4H, d, $J=3,1$ Hz); 3,92, 3,90, 3,89, 3,88 (6H, 4s); 2,34-2,13 (4H, m).

Exemplo 27

éter de O-([2-(3-Piridil)-4-tiazolil]metil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol



(a) [2-(3-Piridil)-4-tiazolil]metanol

Utilizando o processo descrito no Exemplo 23 (d) empregando 2-(3-piridil)-4-tiazolilcarboxilato de etilo (comercialmente disponível) em vez de 4-(1H-benzimidazol)benzoato de etilo deu [2-(3-piridil)-4-tiazolil]metanol (30 %) na forma de um sólido cristalino amarelo; p.f. 130-131 °C.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 9,17 (1H, d, $J=2,1$ Hz); 8,66 (1H, dd, $J=4,8$ Hz, $J=1,5$ Hz); 8,23 (1H, dt, $J=8,0$ Hz, $J=1,9$ Hz); 7,39 (1H, dd, $J=8,0$ Hz, $J=4,8$ Hz); 7,28 (1H, d, $J=2,9$ Hz); 4,87 (2H, s); 2,82 (1H, br s).

(b) éter de O-([2-(3-Piridil)-4-tiazolil]metil)-5--
-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol

éter de O-([2-(3-Piridil)-4-tiazolil]metil)-5-(3,4-di-
metoxifenil)-gama-butirolactol foi preparado pelo processo
descrito no Exemplo 1(d) empregando [2-(3-piridil)-4-tiazolil]me-
tanol em vez de 3-(3-piridil)-1-propanol.

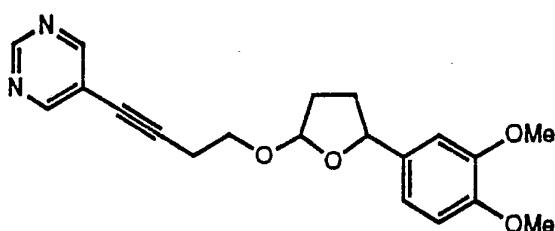
Mistura 60:40 de diastereómeros trans e cis: (87 % de
rendimento): óleo castanho claro.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 9,17 (1H, s); 8,66 (1H, d, J=4,8 Hz);
8,25 (1H, dt, J=6,3 Hz, J=1,7 Hz); 7,39 (1H, dd,
J=7,9 Hz, J=4,9 Hz); 7,32 (1H, m); 7,05-6,80 (3H,
m); 5,55 (0,6H, dd, J=5,1 Hz, J=1,8 Hz, CHOO); 5,39
(0,4H, d, J=4,0 Hz, CHOO); 5,09 (1H, m, OCHAR); 4,98
(1H, d, J=13,2 Hz); 4,78 (1H, d, J=12,7 Hz); 3,91,
3,88, 3,87, 3,79 (6H, 4s); 2,53-1,71 (4H, m).

δ_C (62,90 MHz; $CDCl_3$) 164,85; 155,47; 155,33; 150,68;
148,95; 148,38; 147,65; 135,45; 134,52; 133,60;
129,56; 123,60; 118,90; 118,21; 116,57; 116,40;
110,93; 110,73; 109,59; 109,02; 103,97; 103,56;
83,06; 79,42; 64,96; 64,78; 55,86; 55,80; 55,80;
55,61; 33,96; 32,63; 32,52.

Exemplo 28

éter de O-[3-(5-Pirimidil)but-3-inil]-5-(3,4-dimetoxi-
fenil)-gama-butirolactol



(a) 4-(5-Pirimidil)-1-but-3-inol

Utilizando o processo descrito no Exemplo 2 (a) empregando 5-bromopirimidina em vez de 3-bromopirimidina 4-(5-pirimidil)-1-but-3-inol na forma de um óleo incolor.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 9,07 (1H, s); 8,72 (2H, s); 4,97 (1H, s); 3,86 (2H, t); 2,72 (2H, t).

(b) éter de O-[3-(5-Pirimidil)but-3-inil]-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol

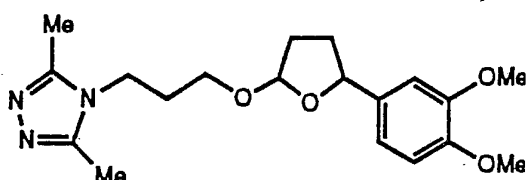
éter de O-[3-(5-Pirimidil)but-3-inil]-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol foi preparado pelo processo descrito no Exemplo 1(d) empregando 4-(5-pirimidil)-1-but-3-inol como material de partida.

Fracção A (diastereómero trans): (7 % de rendimento após cromatografia): óleo amarelo.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 9,10 (1H, s); 8,73 (2H, s); 6,85 (3H, m); 5,41 (1H, dd, $J=5,3$ Hz, $J=1,8$ Hz, CHOO); 5,06 (1H, t, $J=7,3$ Hz, OCHAr); 3,96 (1H, dt, $J=9,8$ Hz, $J=6,8$ Hz); 3,90 (3H, s); 3,88 (3H, s); 3,73 (1H, dt, $J=9,7$ Hz, $J=6,9$ Hz); 2,78 (2H, t, $J=6,8$ Hz); 2,40 (1H, m); 2,24 (1H, m); 2,04 (1H, m); 1,79 (1H, m).

Exemplo 29

éter de O-[3-(3,5-Dimetil-1,2,4-triazol-4-il)propil]-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol



(a) 3-(3,5-Dimetil-1,2,4-triazol-4-il)-1-propanol

3-Aminopropanol (0,39 mL; 5,1 mmol), 2,5-dimetil-1,3,4-oxadiazole (0,50 g; 5,1 mmol) e N-metilpirrolidona (10 mL) foram aquecidos a 150 °C durante a noite. O solvente foi removido sob alto vácuo. Uma cromatografia em coluna (flash, gel de sílica; metanol a 15 % em diclorometano) deu 3-(3,5-dimetil-1,2,4-triazol-4-il)-1-propanol (75 mg; 9 %) na forma de um óleo incolor.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 5,10 (1H, br s); 3,93 (2H, t, $J=7,1$ Hz); 3,58 (2H, t, $J=5,6$ Hz); 2,35 (6H, s); 1,84 (2H, quinteto).

(b) éter de O-[3-(3,5-Dimetil-1,2,4-triazol-4-il)propil]-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol

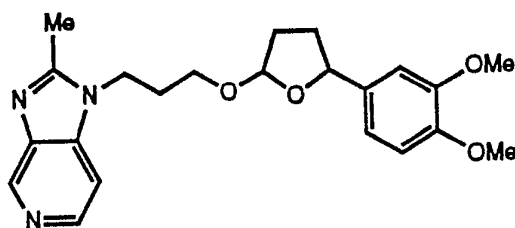
éter de O-[3-(3,5-Dimetil-1,2,4-triazol-4-il)propil]-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol foi preparado pelo processo descrito no Exemplo 1(d) empregando 3-(3,5-dimetil-1,2,4-triazol-4-il)-1-propanol em vez de 3-(3-piridil)-1-propanol.

Mistura 1:1 dos diastereómeros trans e cis (8 % de rendimento após cromatografia): óleo castanho.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 6,91-6,81 (3H, m); 5,30 (0,5H, dd, $J=5,4$ Hz, $J=2,3$ Hz, CHOD); 5,15 (0,5H, m, CHOD); 4,99 (1H, t, $J=7,3$ Hz, OCHAR); 3,90 (3H, s); 3,88 (3H, s); 3,87 (3H, m); 3,43 (1H, m); 2,43 (3H, s); 2,39 (3H, s); 2,38-1,76 (6H, m).

Exemplo 30

éter de O-[3-(1H-2-Metilimidazo[4,5-c]piridil)propil]-
-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol



(a) 4-(3-Hidroxiopropilamino)-3-nitropiridina

3-Amino-1-propanol (4,5 g; 60,0 mmol) foi adicionado lentamente a uma mistura de 4-cloro-3-nitropiridina (8,0 g; 50,5 mmol) e hidrogenocarbonato de sódio (4,2 g; 50,0 mmol) em etanol (200 mL). A mistura de reação foi agitada durante 3 horas à temperatura ambiente e o solvente foi removido sob pressão reduzida. Ao resíduo foi adicionado hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado (50 mL), que foi extraído com acetato de etilo (3 x 200 mL). Os extractos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio anidro, filtrados e evaporados. Uma cristalização a partir de acetato de etilo deu 4-(3-hidroxiopropilamino)-3-nitropiridina (4,3 g; 43 %) na forma de um sólido cristalino laranja.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 9,20 (1H, s); 8,48 (1H, br s); 8,28 (1H, d); 6,78 (1H, d); 3,86 (2H, t), 3,53 (2H, q); 2,08 (1H, br s); 2,08 (2H, m).

(b) 3-Amino-4-(3-hidroxiopropilamino)piridina

4-(3-Hidroxiopropilamino)-3-nitropiridina (4,12 g; 20,9 mmol) foi dissolvido em etanol (130 mL) e foi adicionado níquel Raney (411 mg; 7,0 mmol). A mistura de reacção em agitação foi hidrogenada durante três dias. O catalisador foi removido por filtração sob argon e o solvente foi removido sob pressão reduzida para dar 3-amino-4-(3-hidroxiopropilamino)piridina na forma de um óleo castanho que foi utilizado directamente no passo seguinte.

(c) 1-(3-Acetoxipropil)-2-metilimidazo[4,5-c]piridina

3-Amino-4-(3-hidroxiopropilamino)piridina crua (4,5 g; 27 mmol) foi dissolvida em anidrido acético (56 mL) e a mistura de reacção foi aquecida sob refluxo durante a noite. O excesso de anidrido acético foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (flash, gel de sílica; metanol a 5 %-50 % em diclorometano) para dar 1-(3-acetoxipropil)-2-metilimidazo[4,5-c]piridina (1,81 g; 29 %) na forma de um óleo incolor.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 8,98 (1H, s); 8,35 (1H, d); 7,23 (1H, d); 4,23 (2H, t); 4,08 (2H, t), 2,63 (3H, s); 2,13 (2H, m); 2,03 (3H, s).

(d) 3-(1H-2-Metilimidazo[4,5-c]piridil)-1-propanol

A uma solução de 1-(3-acetoxipropil)-2-metilimidazo[4,5-c]piridina (1,8 g; 7,8 mmol) em etanol (40 mL), foi adicionado lentamente hidróxido de potássio aquoso 2 M (7 mL; 14 mmol) e a mistura resultante foi agitada durante 3 horas à temperatura ambiente. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o

resíduo foi tratado com ácido clorídrico 2 M (50 mL). A solução foi lavada com diclorometano (2 x 100 mL) e foi adicionado hidrogenocarbonato de sódio sólido até pH = 7,5 antes de extração com diclorometano (10 x 100 mL). Os extractos orgânicos combinados foram secos sobre hidrogenocarbonato de sódio anidro, filtrados e evaporados para darem 3-(1H-2-metilimidazo[4,5-c]piridil)-1-propanol (1,21 g; 82 %) na forma de um óleo castanho claro.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 8,88 (1H, s); 8,25 (1H, d); 7,33 (1H, d); 4,30 (2H, t); 3,63 (2H, t), 2,63 (3H, s); 2,04 (2H, m).

(e) éter de O-[3-(1H-2-Metilimidazo[4,5-c]piridil)propil]-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol

Utilizando o processo descrito no Exemplo 1 (d) empregando 3-(1H-2-metilimidazo[4,5-c]piridil)-1-propanol (0,50 g; 2,6 mmol) em vez de 3-(3-piridil)-1-propanol deu éter de O-[3-(1H-2-metilimidazo[4,5-c]piridil)propil]-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol.

Mistura dos diastereómeros trans e cis: óleo amarelo pálido.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 8,93 (1H, br s); 8,31 (1H, br d, J=4,4 Hz); 7,22 (1H, m); 6,90-6,75 (3H, m); 5,22 (0,65H, dd, J=4,7 Hz, J=2,5 Hz, CHOO); 5,06 (0,35H, d, J=1,9 Hz, CHOO); 4,91 (1H, m, DCHAR); 4,20 (1,3H, t, J=7,0 Hz); 4,14 (0,7H, t, J=6,6 Hz); 3,83, 3,81, 3,80, 3,79 (6H, 4s); 3,75 (1H, m); 3,35 (1H, m); 2,60 (1,95H, s); 2,55 (1,05H, s); 2,40-1,64 (6H, m).

Os diastereômeros trans e cis foram separados por cromatografia líquida de alta eficiência preparativa (coluna de inversão de fases C_{18} ; metanol/fosfato de amônio aquoso 0,01 M 40:60).

Fracção A (diastereômero cis): óleo incolor.

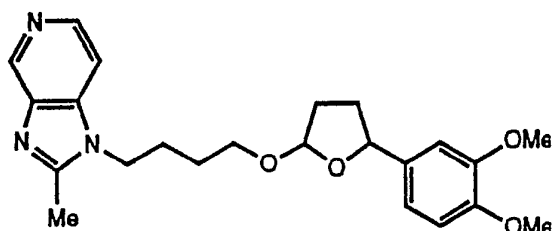
δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 8,98 (1H, br s); 8,37 (1H, br s); 7,26 (1H, d, $J=6,8$ Hz); 6,95-6,78 (3H, m); 5,12 (1H, t, $J=2,3$ Hz, CHOO); 4,98 (1H, t, $J=7,7$ Hz); 4,17 (2H, t, $J=6,7$ Hz); 3,86 (3H, s); 4,84 (3H, s); 3,81 (1H, m); 3,36 (1H, dt, $J=10,3$ Hz, $J=6,2$ Hz); 2,62 (3H, s); 2,28 (1H, m); 2,15-1,92 (5H, m).

Fracção B (diastereômero trans): óleo incolor.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 8,97 (1H, s); 8,36 (1H, d, $J=5,6$ Hz); 7,29 (1H, d, $J=5,7$ Hz); 6,83 (3H, m); 5,25 (1H, dd, $J=5,2$ Hz, $J=2,2$ Hz, CHOO); 4,95 (2H, t, $J=7,1$ Hz, OCHAR); 4,25 (2H, dt, $J=6,9$ Hz, $J=1,4$ Hz); 3,87 (3H, s); 3,85 (3H, s); 3,78 (1H, dt, $J=10,8$ Hz, $J=6,0$ Hz); 3,38 (1H, dt, $J=10,4$ Hz, $J=6,7$ Hz); 2,65 (3H, s); 2,35 (1H, m); 2,21 (1H, m); 2,08 (2H, m); 1,96 (1H, m); 1,76 (1H, m).

Exemplo 31

éter de O-[4-(1H-2-Metilimidazo[4,5-c]piridil)butil]-5--(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol



éter de O-[4-(1H-2-Metilimidazo[4,5-c]piridil)butil]-5--(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol foi preparado pelos processos descritos no Exemplo 30 (a)-(e) empregando 4-amino-1-butanol em vez de 3-amino-1-propanol no passo inicial [Exemplo 30 (a)].

Mistura 65:35 dos diastereômeros trans e cis: óleo amarelo pálido.

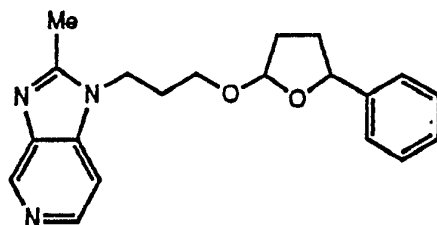
δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 8,95 (1H, br s); 8,35 (1H, br s); 7,21 (1H, m); 6,90-6,71 (3H, m); 5,28 (0,65H, dd, $J=5,2$ Hz, $J=2,0$ Hz, CHOD); 5,12 (0,35H, d, $J=1,9$ Hz, CHOD); 4,94 (1H, m, OCHAr); 4,13 (1,3H, t, $J=7,4$ Hz); 4,09 (0,7H, t, $J=7,4$ Hz); 3,85, 3,83, 3,81, 3,79 (6H, 4s); 3,80 (1H, m); 3,43 (1H, m); 2,61 (1,95H, s); 2,58 (1,05H, s); 2,40-1,55 (8H, m).

Exemplos 32-37

Os compostos dos Exemplos 32-37 foram preparados pelo

método do Exemplo 15 (b) a partir de 3-(1H-2-metilimidazo[4,5-c]piridil)-1-propanol e o lactol apropriado. Para a preparação dos Exemplos 33, 35 e 37, foi utilizada uma quantidade catalítica de 4-N,N-dimetilaminopiridina no passo de acoplamento e para os Exemplos 35 e 37 a reacção foi conduzida em refluxo.

32 éter de O-[3-(1H-2-Metilimidazo[4,5-c]piridil)propil]-5-fenil)-gama-butirolactol

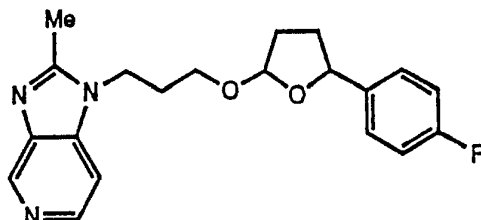


Mistura 1:1 dos diastereómeros trans e cis (rendimento de 34 % após cromatografia): óleo amarelo.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 8,97 (1H, br s); 8,34 (1H, br s); 7,40-7,20 (6H, m); 5,27 (0,5H, dd, $J=5,3$ Hz, $J=2,1$ Hz, CHOO); 5,13 (0,5H, t, $J=2,4$ Hz, CHOO); 5,02 (1H, t, $J=7,2$ Hz, OCHAr); 4,21 (2H, m); 3,80 (1H, m); 3,37 (1H, m); 2,64 (1,5H, s); 2,59 (1,5H, s); 2,45-1,70 (6H, m).

δ_C (62,90 MHz; $CDCl_3$) 153,32; 142,80; 141,89; 141,63; 141,46; 140,07; 128,33; 128,26; 127,46; 127,40; 126,05; 125,65; 104,69; 104,23; 82,45; 79,66; 63,82; 63,32; 41,03; 40,93; 33,73; 32,83; 32,46; 32,29; 29,64; 29,55.

33 éter de O-[3-(1H-2-Metilimidazo[4,5-c]piridil)propil]-5-(4-fluorofenil)-gama-butirolactol

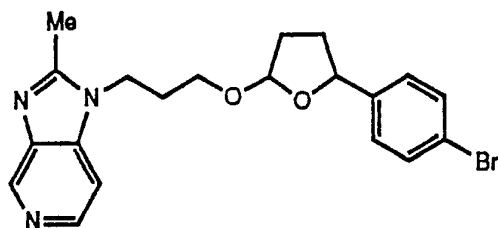


Mistura 1:1 dos diastereómeros trans e cis (rendimento de 13 % após cromatografia): óleo amarelo.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 8,85 (1H, s); 8,21 (1H, d, $J=5,6$ Hz); 7,15 (3H, m); 6,86 (2H, m); 5,12 (0,5H, dd, $J=5,3$ Hz, $J=2,0$ Hz, CHOD); 4,97 (0,5H, dd, $J=3,2$ Hz, $J=2,1$ Hz, CHOD); 4,86 (1H, t, $J=7,0$ Hz, OCHAr); 4,07 (2H, m); 3,63 (1H, m); 3,22 (1H, m); 2,50 (1,5H, s); 2,46 (1,5H, s); 2,35-1,50 (6H, m).

δ_C (62,90 MHz; $CDCl_3$) 161,82 (d, $J=233,4$ Hz); 153,13; 153,07; 141,19; 141,10; 139,79; 139,73; 139,51; 138,44; 137,59; 127,46 (d, $J=7,6$ Hz); 127,09 (d, $J=8,2$ Hz); 114,79 (d, $J=22,0$ Hz); 114,75 (d, $J=22,0$ Hz); 104,58; 104,52; 104,34; 103,85; 81,52; 78,66; 63,56; 63,32; 63,06; 40,69; 40,57; 33,39; 32,64; 32,16; 32,12; 29,26; 29,14; 12,26.

34 éter de O-[3-(1H-2-Metilimidazo[4,5-c]piridil)propil]-5-(4-bromofenil)-gama-butirolactol

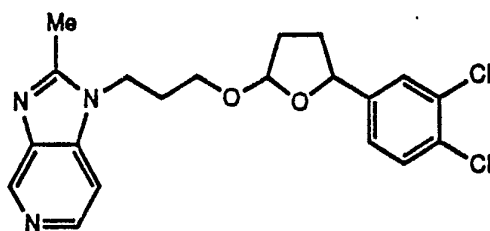


Mistura 1:1 dos diastereómeros trans e cis (rendimento de 7 % após cromatografia): óleo amarelo.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 8,95 (1H, s); 8,34 (1H, d, $J=5,5$ Hz); 7,43 (2H, dd, $J=8,6$ Hz, $J=2,4$ Hz); 7,13-7,11 (3H, m); 5,24 (0,5H, dd, $J=5,3$ Hz, $J=2,0$ Hz, CHOO); 5,10 (0,5H, t, $J=3,2$ Hz, CHOO); 4,96 (1H, m, OCHAR); 4,21 (2H, m); 3,76 (1H, m); 3,37 (1H, m); 2,64 (1,5H, s); 2,60 (1,5H, s); 2,45-1,65 (6H, m).

δ_C (62,90 MHz; $CDCl_3$) 153,45; 141,98; 141,28; 141,14; 140,31; 139,70; 131,38; 127,77; 127,36; 121,16; 104,86; 104,70; 104,32; 81,73; 78,97; 63,88; 63,40; 41,09; 40,96; 33,64; 32,85; 32,32; 29,59; 29,47; 13,70.

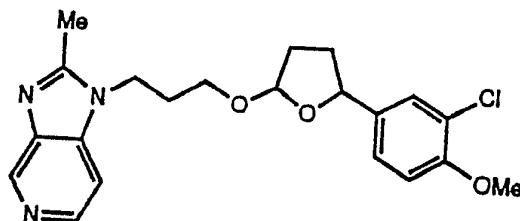
35 éter de O-[3-(1H-2-Metilimidazo[4,5-c]piridil)propil]-5-(3,4-diclorofenil)-gama-butirolactol



Mistura 1:1 dos diastereómeros trans e cis (rendimento de 24 % após cromatografia): óleo amarelo.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 8,93 (1H, s); 8,31 (1H, d, $J=5,5$ Hz); 7,43-7,19 (3H, m); 7,06 (1H, m); 5,22 (0,5H, dd, $J=5,2$ Hz, $J=3,5$ Hz, CHOD); 5,06 (0,5H, br s, CHOD); 4,91 (1H, m, OCHAr); 4,25-4,10 (2H, m); 3,74 (1H, m); 3,33 (1H, m); 2,59 (1,5H, s); 2,57 (1,5H, s); 2,40-1,60 (6H, m).

36 éter de O-[3-(1H-2-Metilimidazo[4,5-c]piridil)propil]-5-(3-cloro-4-metoxifenil)-gama-butirolactol

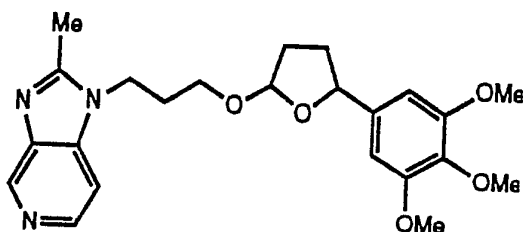


Mistura 1:1 dos diastereómeros trans e cis (rendimento de 31 % após cromatografia): óleo amarelo.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 8,91 (1H, s); 8,28 (1H, d, $J=5,6$ Hz); 7,34 (0,5H, d, $J=2,1$ Hz); 7,26 (0,5H, d, $J=2,1$ Hz); 7,21 (0,5H, dd, $J=5,7$ Hz, $J=0,8$ Hz); 7,19 (0,5H, dd, $J=5,4$ Hz, $J=0,8$ Hz); 7,08 (1H, dd, $J=8,4$ Hz, $J=2,0$ Hz); 6,80 (1H, t, $J=8,4$ Hz); 5,18 (0,5H, dd, $J=5,3$ Hz, $J=2,1$ Hz, CHOO); 5,03 (0,5H, t, $J=1,9$ Hz, CHOO); 4,85 (1H, m, OCHAr); 4,18 (2H, m); 3,80 (3H, 2s); 3,72 (1H, m); 2,30 (1H, m); 2,58 (1,5H, s); 2,55 (1,5H, s); 2,35-1,55 (6H, m).

δ_C (62,90 MHz; $CDCl_3$) 154,08; 153,20; 141,43; 141,32; 139,95; 139,87; 139,68; 136,10; 135,04; 128,03; 127,48; 125,55; 125,06; 122,20; 111,74; 111,56; 104,66; 104,46; 104,05; 81,42; 78,54; 63,73; 63,29; 55,98; 40,86; 33,53; 32,67; 32,25; 29,45; 29,37; 13,60.

37 éter de O-[3-(1H-2-Metilimidazo[4,5-c]piridil)propil-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-gama-butirolactol



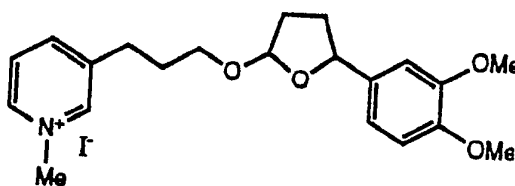
Mistura 1:1 dos diastereómeros trans e cis (rendimento de 21 % após cromatografia): óleo amarelo pálido.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 8,95 (1H, s); 8,33 (1H, m); 7,27 (0,5H, dd, $J=5,4$ Hz, $J=1,5$ Hz); 7,23 (0,5H, d, $J=5,7$ Hz); 6,58 (1H, m); 6,50 (1H, s); 5,25 (0,5H, dd, $J=5,3$ Hz, $J=2,0$ Hz, CHOO); 5,09 (0,5H, d, $J=2,5$ Hz, CHOO); 4,91 (1H, m, OCHAr); 4,27-4,17 (2H, m); 3,84 (3H, s); 3,80 (6H, 2s); 3,79 (1H, m); 3,36 (1H, m); 2,64 (1,5H, s); 2,60 (1,5H, s); 2,40-1,65 (6H, m).

Exemplo Comparativo

éter de O-[3-(3-N-Metilpiridil)propil]-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol iodeto

Este composto não se encontra dentro do âmbito do invento: é aqui incluído como exemplo comparativo. Uma série de derivados 5-oxi de tetra-hidrofurano que possuem um heterociclo de azoto quaternário é descrita na US-4 888 337. O exemplo comparativo, ainda que não descrito na US-4 888 337, proporciona a comparação mais directa entre os ensinamentos da US-4 888 337 e os do invento.



(A) Diastereómero trans:

Uma solução de éter de

trans-O-[3-(3-piridil)propil]-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol (Exemplo 1A) (102 g; 0,30 mmol), iodeto de metilo (0,1 mL; 1,6 mmol) em diclorometano (10 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O solvente e o excesso de iodeto de metilo foram removidos sob pressão reduzida. O resíduo foi recebido em acetato de etilo e filtrado através de uma almofada de gel de sílica. Uma eluição com acetato de etilo removeu o éter de trans-O-[3-(3-piridil)propil]-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol que não reagiu. Uma eluição com metanol, concentração, dissolução em diclorometano, filtração e concentração deu éter de O-[3-(3-N-metilpiridil)propil]-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol iodeto (103 mg; 71 %) na forma de um óleo amarelo.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 9,01 (1H, d, $J=6,3$ Hz); 8,97 (1H, s); 8,27 (1H, d, $J=8,1$ Hz); 8,00 (1H, dd, $J=7,9$ Hz, $J=6,1$ Hz); 6,85 (3H, m); 5,32 (1H, dd, $J=5,2$ Hz, $J=2,1$ Hz, CHOD); 5,01 (1H, t, $J=7,1$ Hz, OCHAr); 4,52 (3H, s); 3,87 (3H, s); 3,84 (3H, s); 3,72 (1H, m); 3,51 (1H, m); 2,98 (2H, t, $J=7,6$ Hz); 2,36 (1H, m); 2,20 (1H, m); 2,10-1,85 (3H, m); 1,73 (1H, m).

(B) Diastereômero cis:

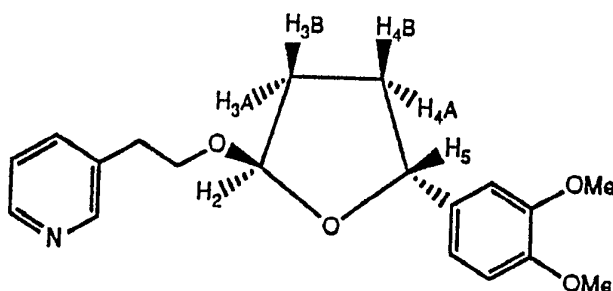
Seguindo o processo anterior utilizando éter de cis-O-[3-(3-piridil)propil]-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol (Exemplo 1B) (147 mg; 0,43 mmol) como material de partida deu éter de cis-O-[3-(3-N-metilpiridil)propil]-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol iodeto (162 mg; 78 %) na forma de um óleo amarelo.

δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 9,04 (1H, d, $J=6,0$ Hz); 9,02 (1H, s); 8,17 (1H, d, $J=8,1$ Hz); 7,93 (1H, dd, $J=8,0$ Hz, $J=6,0$ Hz); 6,91 (3H, m); 5,16 (1H, t, $J=2,5$ Hz, CHOO); 4,94 (1H, m, OCHAR); 4,55 (3H, s); 3,86 (3H, s); 3,85 (3H, s); 3,79 (dt, $J=10,3$ Hz, $J=6,0$ Hz); 3,50 (1H, dt, $J=10,4$ Hz, $J=6,1$ Hz); 2,95 (2H, t, $J=7,6$ Hz); 2,26 (1H, m); 2,12-1,93 (5H, m).

Nota sobre a atribuição da estereoquímica relativa

Os compostos do invento incluem não só os trans mas também os diastereómeros cis a respeito do anel de gama-butirolactol. A atribuição da estereoquímica relativa dos exemplos descritos acima é, por analogia com éter de trans e cis-O-[2-(3-piridil)etil]-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol, um composto que não se encontra dentro do âmbito do invento. Foram usadas experiências diferenciais de RMN NOE para determinar a estereoquímica relativa de éter de trans e cis-O-[2-(3-piridil)etil]-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol, que foi preparado pelo processo descrito no Exemplo 1 (d) empregando 2-(3-piridil)-1-etanol como material de partida. Os diastereómeros foram separados por cromatografia em coluna (gel de sílica flash; metanol a 5 % em acetato de etilo) para dar o diastereómero trans (fracção A) seguido pelo diastereómero cis (fracção B).

éster de trans-O-[2-(3-Piridil)etil]-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol (Fracção A): óleo amarelo.



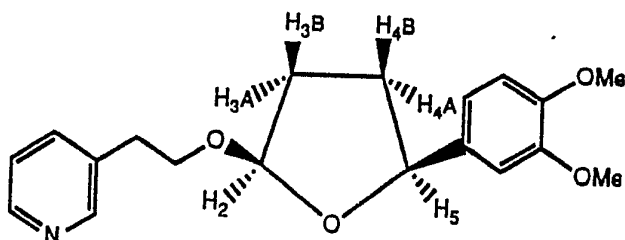
δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 8,49 (1H, s, Pi H-2); 8,44 (1H, d, $J=4,1$ Hz, Pi H-6); 7,54 (1H, dt, $J=7,8$ Hz, $J=1,8$ Hz, Pi H-4); 7,19 (1H, dd, $J=7,7$ Hz, $J=4,8$ Hz, Pi H-5); 6,81 (3H, br s, aril-H); 5,29 (1H, dd, $J=5,2$ Hz, $J=1,8$ Hz, H-2); 4,84 (1H, t, $J=7,2$ Hz, H-5); 3,97 (1H, dt, $J=9,7$ Hz, $J=6,7$ Hz, CHHO); 3,86 (3H, s, OCH_3); 3,83 (3H, s, OCH_3); 3,66 (1H, dt, $J=9,7$ Hz, $J=6,5$ Hz, CHHO); 2,88 (2H, t, $J=6,6$ Hz, $PiCH_2CH_2O$); 2,29 (1H, m, H-4B); 2,15 (1H, m, H-3A); 1,92 (1H, m, H-3B); 1,68 (1H, m, H-4A).

O acoplamento de H-2 a H-3A e H-3B e de H-5 a H-4A e H-4B foi confirmado por uma experiência de RMN COSY 2D. Em experiências diferenciais de RMN NOE conduzidas a 500 MHz, a irradiação de H-4B mostrou intensificações para H-5 (7,5 %), H-3B (6 %) e H-4A (24 %); a irradiação de H-3A mostrou intensificações para H-2 (8 %), H-3B (21 %) e H-4A (5 %); a irradiação de H-3B mostrou intensificações para H-2 (5 %), H-5 (3 %), H-3A (22 %) e H-4B (5 %); a irradiação de H-4A mostrou intensificações para H-4B (24 %) e H-3A (5 %); a irradiação de H-2 mostrou intensificações para H-3A (9 %), H-3B (3 %), mas não foi observada nenhuma intensificação para H-5; a irradiação de H-5 mostrou

uma intensificação para H-4B (7 %), mas não foi observada nenhuma intensificação para H-2.

δ_C (62,90 MHz; $CDCl_3$) 150,23; 148,82; 148,22; 147,42;
136,20; 134,61; 134,51; 123,01; 118,10; 110,82;
108,88; 104,06; 79,04; 67,18; 55,75; 55,64;
33,34; 32,52; 32,34.

éter de cis-O-[2-(3-Piridil)etil]-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol (Fracção B): óleo amarelo.



δ_H (250 MHz; $CDCl_3$) 8,50 (1H, s, Pi H-2); 8,47 (1H, dd, $J=4,71$ Hz, $J=0,8$ Hz, Pi H-6); 7,54 (1H, dt, $J=7,8$ Hz, $J=1,7$ Hz, Pi H-4); 7,20 (1H, dd, $J=7,8$ Hz, $J=4,9$ Hz, Pi H-5); 6,95-6,74 (3H, m, aril-H); 5,17 (1H, d, $J=3,8$ Hz, H-2); 4,95 (1H, m, H-5); 4,03 (1H, dt, $J=9,7$ Hz, $J=6,8$ Hz, CHHO); 3,87 (3H, s, OCH_3); 3,84 (3H, s, OCH_3); 3,66 (1H, dt, $J=9,7$ Hz, $J=6,8$ Hz, CHHO); 2,91 (2H, t, $J=6,7$ Hz, $PiCH_2CH_2O$); 2,30-1,90 (4H, m, H-3A&B, H-4A&B).

Em experiências diferenciais de RMN NOE conduzidas a 500 MHz, a irradiação de H-2 mostrou uma intensificação para H-5 (1 %) e a irradiação de H-5 mostrou uma intensificação para H-2 (1 %).

δ_C (62,90 MHz; CDCl₃) 150,37; 148,83; 148,33; 147,67;
136,37; 135,44; 134,57; 123,16; 118,63; 110,90;
104,13; 82,75; 67,41; 55,89; 55,70; 33,86; 33,45;
32,67.

Farmacologia Exemplo 1

A inibição da ligação do [3 H]-PAF à membrana de plasma da plaqueta humana por compostos de fórmula de estrutura geral (I) foi determinada por marcação isotópica e técnicas de filtração. Os concentrados de plaquetas foram obtidos a partir de um banco de sangue hospitalar. Estes concentrados de plaquetas (500-2500 mL) foram centrifugados a 600 rpm durante 10 minutos num centrífugador SORVALL RC3B para remover os glóbulos vermelhos presentes. (A palavra SORVALL é uma marca registada). O sobrenadante foi subsequentemente centrifugado a 3000 rpm num centrífugador SORVALL RC3B para peletizar as plaquetas presentes. Os peletes ricos em plaquetas foram ressuspensos num volume mínimo de tampão (150 mL de NaCl, Tris 10 mM, EDTA 2 mM, pH = 7,5) e acamados em gradientes de Ficoll-Paque, 9 mL de plaquetas concentrados para 2 mL de Ficoll e centrifugados a 1900 rpm durante 15 minutos num centrífugador SORVALL RT6000. Este passo remove da preparação os glóbulos vermelhos residuais e outro material não específico, tal como linfócitos.

As plaquetas que formam uma banda entre o plasma e o Ficoll foram removidas, ressuspensas no tampão anterior e centrifugadas a 3000 rpm durante 10 minutos num centrífugador SORVALL RT6000. As plaquetas em peletes foram ressuspensas em tampão (Tris 10 mM, $MgCl_2$ 5 mM, EDTA 2 mM, pH = 7,0), congeladas bruscamente em N_2 líquido e deixadas a descongelar lentamente à temperatura ambiente de maneira a provocar a lise das plaquetas. O último passo foi repetido pelo menos 3 vezes para assegurar a lise completa. As plaquetas lisadas foram centrifugadas a 3000 rpm durante 10 minutos num centrífugador SORVALL RT6000 e foram ressuspensas em tampão. O último passo foi repetido duas vezes de maneira a remover quaisquer proteínas citoplasmáticas que possam hidrolisar o receptor do factor de activação de plaquetas

(PAF). As membranas de plaquetas preparadas podem ser guardadas a -70°C . Após descongelação, as membranas preparadas foram centrifugadas num centrífugador SORVALL RT6000 a 3000 rpm durante 10 minutos e ressuspensas no tampão de ensaio.

O ensaio foi conduzido por preparação de uma série de soluções tamponizadas em Tris do antagonista escolhido de concentrações predeterminadas. Cada uma destas soluções continha [^3H]-PAF (0,5 nM; 1-O- ^3H octadecil-2-acetil-sn-glicerol-3-fosforil colina com uma actividade específica de 132 Ci/mmol), PAF não marcado (1000 nM), uma quantidade conhecida do antagonista de teste e uma quantidade suficiente de solução tampão Tris (Tris 10 mM, MgCl_2 5 mM, pH = 7,0, BSA 0,25 %) até perfazer um volume final de 1 mL. A incubação foi iniciada pela adição de 100 μg da fracção de membrana isolada a cada uma das soluções anteriores a 0°C . Duas amostras de controlo, uma das quais (C1) continha todos os ingredientes descritos anteriormente excepto o antagonista e a outra (C2) continha C1 mais um excesso de 1000 vezes de PAF não marcado, foram também preparada e incubada simultaneamente com as amostras de teste. Após 1 hora de incubação, cada solução foi filtrada rapidamente sob vácuo através de um filtro de fibra de vidro WHATMAN GF/C de maneira a separar o PAF não ligado do PAF ligado. (A palavra WHATMAN é uma marca registada). Em cada caso, o residuo foi rapidamente lavado 4 vezes com 5 mL de solução tampão de Tris fria (4°C). Cada residuo lavado foi seco sob vácuo num tubo com várias ligações de amostragem e colocado em frascos que continham 20 mL de fluido de cintilação OPTIPHASE MP e a radioactividade foi contada num contador de cintilação de liquido. (A palavra OPTIPHASE é uma marca registada). Definindo a contagem para a ligação total com antagonista a partir de uma amostra de teste como "TBA"; a contagem para a ligação total a partir da amostra de controlo C1 como "TB"; e a contagem para a ligação não específica a partir da amostra de

controlo C2 como "NSB", podendo a percentagem de inibição de cada antagonista de teste ser determinada pela seguinte equação:

$$\% \text{ de Inibição} = [(TB - TBA) / BB] \times 100$$

onde a ligação específica $BB = TB - NSB$.

A Tabela 1 lista os resultados deste ensaio da inibição da ligação do receptor de [3H]-PAF para exemplos ilustrativos dos compostos deste invento.

TABELA 1

Resultados para a inibição da ligação do receptor de [³H]-PAF

Exemplo	Inibição da ligação do [³ H]-PAF IC ₅₀ µM
1A	4
1B	0,15
2	4
3	6
4	5
5A	12
5B	1,5
6A	3
7A	12
7B	2
10A	1
10B	0,15
12	3
23	0,9
24	2
27	10
29	0,25
30	0,015
30A	0,025
30B	0,007
33	0,007
34	0,01
35	0,005
36	0,003
Exemplo Comparativo A	3
Exemplo Comparativo B	1

Farmacologia Exemplo 2

A actividade dos compostos de fórmula de estrutura geral (I) é também demonstrada in vitro pela sua capacidade em inverter a hipotensão causada por uma infusão de PAF em ratazanas. Ratazanas macho Sprague-Dawley (300-400 g) foram anestesiadas com uma mistura de pentobarbitona de sódio, 22,5 mg.kg⁻¹, e tiopental, 62,5 mg.kg⁻¹. Através de uma incisão de meia linha no pescoço, a traqueia foi canulada e os animais respiraram

espontaneamente. Uma artéria carótida foi canulada para a medida da pressão sanguínea e este sinal foi usado para iniciar um aparelho de medida para medir a taxa cardíaca. Ambas as veias jugulares foram canuladas: uma para a infusão do PAF e a outra para a administração de bolus de compostos de teste.

Foi feita a infusão i.v. de PAF, $100 \text{ ng.gk}^{-1}.\text{min}^{-1}$, até ser alcançada uma queda sustentada da pressão sanguínea média de 50 mmHg. Os compostos de teste foram administrados i.v. na forma de bolus e resultaram numa dose de inversão dependente da hipotensão induzida pelo PAF. O pico desta inversão foi medido e a dose para causar uma inversão de 50 % da resposta hipotensiva (ED_{50}) foi calculada por interpolação de linha recta e os resultados são apresentados na Tabela 2.

TABELA 2
Resultados para a inibição da hipotensão induzida por PAF
na ratazana

Exemplo	ED_{50} ($\mu\text{g/kg}$ i.v.)
1A	27
1B	9
27	120
30	1
31	3
33	1
35	2
36	2
Exemplo Comparativo A	>1000 (inibição a 31% @ 1mg/kg
Exemplo Comparativo B	>1000 (inibição a 10% @ 1mg/kg

Farmacologia Exemplo 3

A inibição da broncoconstrição induzida por PAF foi medida em porquinhos da índia anestesiados ventilados artificialmente (450-500 g) utilizando uma versão modificada da técnica de

Konzett-Rossler (Konzett M. e Rossler R., Naunyn-Schmiedeberg. Arch. Exp. Pathol. Pharmacol., 1940, 197, 71). Porquinhos da raça machos Dunkin-Hartley foram anestesiados com uretano, $1,6 \text{ g.kg}^{-1}$. Através de uma incisão de meia linha no pescoço, a traqueia foi canulada e o animal foi ventilado com um volume de maré constante ajustado entre 5 e 15 mL, para dar uma pressão de enchimento traqueal de 15 mmHg a uma taxa de 40 por minuto. Uma artéria carótida foi canulada para a medida da pressão sanguínea e da taxa cardíaca e ambas as veias jugulares foram canuladas, uma para a infusão do PAF e a outra para a administração de compostos de teste.

Foi feita a infusão i.v. de PAF, $40 \text{ ng.gk}^{-1}.\text{min}^{-1}$, até se produzir um aumento de 100 % na pressão de enchimento traqueal e foram determinados os efeitos broncoconstrictores. A dose do composto de teste que resultou numa inversão de 50 % da broncoconstricção induzida por PAF (ED_{50}) foi calculada e os resultados são apresentados na Tabela 3.

TABELA 3

Resultados para a inibição da broncoconstricção induzida por PAF na ratazana

Exemplo	ED_{50} ($\mu\text{g/kg i.v.}$)
1B	2,1
30	0,4

Farmacologia Exemplo 4

Foram anestesiadas ratazanas com uma mistura de pento-barbitona, $22,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ e tiopental, $62,5 \text{ mg.kg}^{-1}$. Os animais respiraram espontaneamente ar enriquecido com oxigênio e foi canulada uma artéria carótida para a medida da pressão sanguínea

e da taxa cardíaca. Foi administrado via uma veia jugular pó de acetona E. Coli serotipo nã 0111:B4 (endotoxina), 100 mg.kg^{-1} , isto resultou numa hipotensão de aproximadamente 50 mmHg que foi sustentada durante 2 horas. Os compostos de teste foram administrados i.v. via a outra veia jugular na forma de um bolus.

A dose que resultou numa inversão de 50 % da hipotensão induzida pela endotoxina (ED_{50}) foi calculada por interpolação de linha recta entre as respostas médias, calculadas a partir de doses de suporte, dando uma dose por composto por animal. Os resultados são apresentados na Tabela 4.

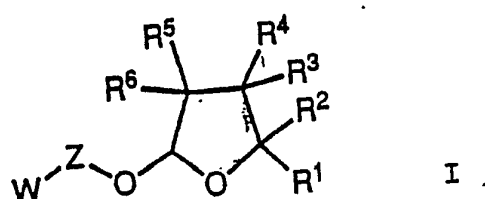
TABELA 4

Resultados para a inibição da hipotensão induzida pela endotoxina na ratazana

Exemplo	ED_{50} ($\mu\text{g/kg i.v.}$)
1B	1B
30B	7

REIVINDICAÇÕES:

12. - Processo para a preparação de um composto de fórmula de estrutura geral (I):



em que:

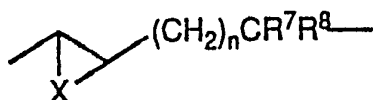
W representa um anel heterocíclico aromático de 5 ou 6 membros que contém no seu anel um ou mais átomos de azoto sp^2 não quaternizados, anel heterocíclico esse que pode estar facultativamente condensado com um anel de benzeno ou com um outro anel heterocíclico aromático de 5 ou 6 membros que contém um ou mais átomos de azoto, em que pelo menos um dos anéis heterocíclicos referidos pode também conter um átomo de oxigénio ou de enxofre e em que qualquer dos anéis pode ser facultativamente substituído por um ou mais substituintes escolhidos de entre alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , halo, CF_3 e CN ;

Z representa:

a) um grupo divalente alcanodi-ilo, alcenodi-ilo ou alcinodi-ilo desde 2 até 6 átomos de carbono que pode ser

uma cadeia linear ou ramificada que tem pelo menos 3 átomos de carbono na cadeia que liga W ao átomo de oxigénio, em que o referido grupo não é substituído ou é substituído por um ou mais substituintes escolhidos de entre hidroxí, alcoxi C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 e halo; ou

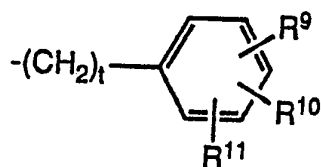
b) um grupo



em que n é um inteiro desde 0 até 3, X representa O, S ou CH_2 e cada um dos grupos R_7 e R_8 representa, independentemente do outro, hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 ; ou

c) um grupo $-(CH_2)_q U(CH_2)_r$ em que q é um inteiro desde 0 até 2, r é um inteiro desde 1 até 3 e U representa um grupo fenileno, furanodi-ilo, tetra-hidrofuranodi-ilo, tiofenodi-ilo, tetra-hidrotiofenodi-ilo, tiazole-di-ilo ou tetra-hidrotiazole-di-ilo;

R^1 representa um grupo V em que V representa um grupo



em que t é um inteiro desde 0 até 3 e cada um dos grupos R_9 , R^{10} e R_{11} representa, independentemente dos outros, um grupo hidrogénio, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , tialquilo C_1-C_6 , halo, CN , NO_2 , SO -alquil C_1-C_6 , SO_2 -alquil C_1-C_6 , $SO_2(CH_2)_{1-4}CH_2OH$, SO_2NH_2 , CO_2H , CO_2 -alquilo C_1-C_6 , CHO , CO -alquilo C_1-C_6 , CH_2OH , OH , benzilo, benzoílo, CF_3 , $CONH_2$, $NHCO$ -alquilo C_1-C_6 ou um grupo $NR^{15}R^{16}$ em que

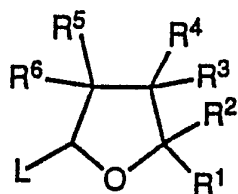
cada um dos grupos R_{15} e R_{16} representa, independentemente do outro, um grupo hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 ; e

cada um dos grupos R_2 , R^3 , R_4 , R^5 e R_6 representa, independentemente dos outros, um grupo hidrogénio, alquilo C_1-C_6 , alcenilo C_2-C_6 , halo, alcoxi C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , cicloalcenilo C_4-C_8 , CF_3 , OH , $OC(=O)$ alquil C_1-C_6 , um grupo V , um grupo OV ou um grupo $OC(=O)V$;

ou de um seu sal por adição de ácido ou um seu hidrato farmacêutica e veterinariamente aceitável;

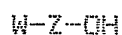
caracterizado por compreender:

a) o tratamento de um derivado de lactol representado pela fórmula de estrutura geral (II):



II

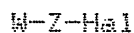
em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 são definidos do mesmo modo que para a fórmula de estrutura geral (I) e L representa fluoro, cloro, bromo, iodo, hidroxí, alcoxi C_1-C_6 , benzoxi, acetoxi, $OC(NH)CCl_3$, SO_2Ph , alquiltio C_1-C_6 ou SPh , com um álcool de fórmula de estrutura geral (III):



III

em que W e Z são definidos do mesmo modo que para a fórmula de estrutura geral (I);

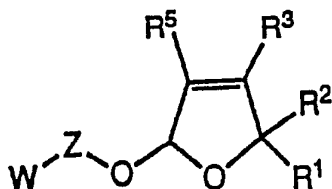
b) o tratamento de um lactol representado pela fórmula de estrutura geral (II), em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 são definidos do mesmo modo que para a fórmula de estrutura geral (I) e L representa hidroxí, com um haleto de fórmula de estrutura geral (IV):



IV

em que W e Z são definidos do mesmo modo que para a fórmula de estrutura geral (I) e Hal representa flúor, cloro, bromo ou iodo;

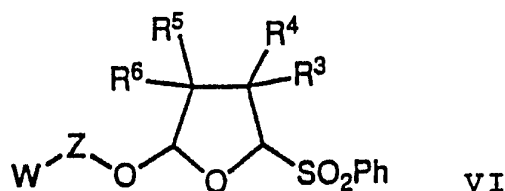
c) a redução de um éter de lactol insaturado de fórmula de estrutura geral (V):



V

em que W, Z, R¹, R², R³ e R⁵ são definidos do mesmo modo que para a fórmula de estrutura geral (I), com hidrogênio na presença de um catalisador adequado (por exemplo paládio a 10 % sobre carvão vegetal);

d) o tratamento de um éter sulfonil-cíclico de fórmula de estrutura geral (VI):

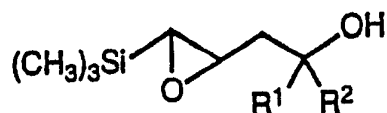


em que W, Z, R³, R⁴, R⁵ e R⁶ são definidos do mesmo modo que para a fórmula de estrutura geral (I), com um reagente de Grignard de fórmula de estrutura geral (VII)



em que R¹ é definido do mesmo modo que para a fórmula de estrutura geral (I) com a excepção de que t é um inteiro igual a zero, na presença de brometo de zinco anidro em tetra-hidrofurano seco; ou

e) o tratamento de um silil-epóxido de fórmula de estrutura geral (VIII)



VIII

em que R^1 e R^2 são definidos do mesmo modo que para a fórmula de estrutura geral (I), com um álcool de fórmula de estrutura geral (III).

2a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto em que W representa um grupo piridilo, pirimidilo, triazolilo, benzimidazolilo ou um grupo imidazol[4,5-cl]piridilo, estando todos estes grupos facultativamente substituídos conforme se encontra definido na reivindicação 1.

3a. - Processo de acordo com as reivindicações 1 e 2, caracterizado por se preparar um composto em que Z representa um grupo alcanodi-ilo, um grupo alcenodi-ilo ou um grupo alcinodi-ilo.

4a. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações desde 1 até 3, caracterizado por se preparar um composto em que U representa um grupo fenileno ou um grupo tiazolediilo.

5a. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações desde 1 até 4, caracterizado por se preparar um composto em que q representa o inteiro 0 ou 1.

6a. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações desde 1 até 5, caracterizado por se preparar um composto em que r representa o inteiro 1 ou 2.

7a. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações desde 1 até 6, caracterizado por se preparar um composto em que t representa o inteiro 0.

8a. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações desde 1 até 7, caracterizado por se preparar um composto em que R^2 representa um átomo de hidrogénio.

9a. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações desde 1 até 8, caracterizado por se preparar um composto em que R^3 representa um átomo de hidrogénio.

10a. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações desde 1 até 9, caracterizado por se preparar um composto em que R^4 representa um átomo de hidrogénio.

11a. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações desde 1 até 10, caracterizado por se preparar um composto em que R^5 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_1-C_6 .

12a. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações desde 1 até 11, caracterizado por se preparar um composto em que R^6 representa um átomo de hidrogénio.

13a. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações desde 1 até 12, caracterizado por se preparar um composto em que R^7 representa um átomo de hidrogénio.

142. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações desde 1 até 13, caracterizado por se preparar um composto em que R^8 representa um átomo de hidrogénio.

152. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações desde 1 até 14, caracterizado por se preparar um composto em que R^9 representa um átomo de hidrogénio, um grupo alcoxi C_1-C_6 ou um átomo de halogéneo.

162. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações desde 1 até 15, caracterizado por se preparar um composto em que R^{10} representa um átomo de hidrogénio, um grupo alcoxi C_1-C_6 ou um átomo de halogéneo.

172. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações desde 1 até 16, caracterizado por se preparar um composto em que R^{11} representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alcoxi C_1-C_6 .

182. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar:

éter de O-[3-(3-Piridil)propil]-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol,

éter de O-[4-(3-Piridil)but-3-inil]-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol,

éter de O-[4-(3-Piridil)butil]-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol,

éter de O-[5-(3-Piridil)pent-4-inil]-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol,

éter de O-[5-(3-Piridil)pentill-5-(3,4-diméthoxifenil)-gama-butirolactol,

éter de O-[6-(3-Piridil)hex-5-inill-5-(3,4-diméthoxifenil)-gama-butirolactol,

éter de Z-O-[6-(3-Piridil)hex-5-enill-5-(3,4-diméthoxifenil)-gama-butirolactol,

éter de O-[6-(3-Piridil)hexill-5-(3,4-diméthoxifenil)-gama-butirolactol,

éter de O-[3-(3-Piridil)prop-2-inill-5-(3,4-diméthoxifenil)-gama-butirolactol,

éter de E-O-[3-(3-Piridil)prop-2-enill-5-(3,4-diméthoxifenil)-gama-butirolactol,

éter de O-[1-Méthil-3-(3-piridil)prop-2-inill-5-(3,4-diméthoxifenil)-gama-butirolactol,

éter de O-[1-Méthil-3-(3-piridil)propill-5-(3,4-diméthoxifenil)-gama-butirolactol,

éter de O-[3-(3-Piridil)propill-5-(4-méthoxifenil)-gama-butirolactol,

éter de O-[3-(3-Piridil)propill-5-(3,4,5-triméthoxifenil)-gama-butirolactol,

éter de O-[3-(3-Piridil)propill-5-(4-fluorofenil)-gama-butirolactol,

éter de O-[3-(3-Piridil)propil]-5-(4-clorofenil)-gama-butirolactol,

éter de O-[3-(3-Piridil)propil]-5-(4-bromofenil)-gama-butirolactol,

éter de O-[3-(3-Piridil)propil]-5-(3,4-diclorofenil)-gama-butirolactol,

éter de O-[3-(3-Piridil)propil]-5-(3-cloro-4-metoxifenil)-gama-butirolactol,

éter de O-[3-(3-Piridil)propil]-5-fenil-gama-butirolactol,

éter de O-[2-Hidroxi-3-(3-piridil)propil]-5-(3,4-diclorofenil)-gama-butirolactol,

éter de O-[3-(3-Piridil)propil]-3-metil-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol,

éter de O-([4-(1H-2-Metilbenzimidiazil)fenil]metil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol,

éter de O-([4-(1H-2-Metilbenzimidiazilmetil)fenil]metil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol,

éter de O-3-([4-(1H-2-Metilbenzimidiazil)fenil]propil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol,

éter de O-([4-(3-Tiazolo[3,2-a]benzimidiazil)fenil]metil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol,

éter de O-[[2-(3-Piridil)-4-tiazolil]metil]-5-(3,4-dimetoxy-
fenil)-gama-butirolactol,

éter de O-[3-(5-Pirimidil)but-3-inil]-5-(3,4-dimetoxifenil)-
-gama-butirolactol,

éter de O-[3-(3,5-Dimetil-1,2,4-triazol-4-il)propil]-5-(3,4-
-dimetoxifenil)-gama-butirolactol,

éter de O-[3-(1H-2-Metylimidazo[4,5-c]piridil)propil]-5-
-(3,4-dimetoxifenil)-gama-butirolactol,

éter de O-[4-(1H-2-Metylimidazo[4,5-c]piridil)butil]-5-(3,4-
-dimetoxifenil)-gama-butirolactol,

éter de O-[3-(1H-2-Metylimidazo[4,5-c]piridil)propil]-5-fe-
nil-gama-butirolactol,

éter de O-[3-(1H-2-Metylimidazo[4,5-c]piridil)propil]-5-(4-
-fluorofenil)-gama-butirolactol,

éter de O-[3-(1H-2-Metylimidazo[4,5-c]piridil)propil]-5-(4-
-bromofenil)-gama-butirolactol,

éter de O-[3-(1H-2-Metylimidazo[4,5-c]piridil)propil]-5-
-(3,4-diclorofenil)-gama-butirolactol,

éter de O-[3-(1H-2-Metylimidazo[4,5-c]piridil)propil]-5-(3-
-cloro-4-metoxifenil)-gama-butirolactol,

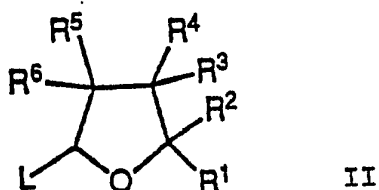
éter de O-[3-(1H-2-Metylimidazo[4,5-c]piridil)propil]-5-
-(3,4,5-trimetoxifenil)-gama-butirolactol,

ou um sal por adição de ácido destes compostos.

19a. - Método para o tratamento ou profilaxia de doenças ou desordens mediadas pelo factor de activação de plaquetas, caracterizado por se administrar um agente contendo um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações desde 1 até 18, sendo a gama de dosagem de composto activo de desde cerca de 0,01 mg até cerca de 140 mg por quilograma de peso corporal por dia.

20a. - Processo para a preparação de uma formulação farmacêutica ou veterinária, caracterizado por se incluir na referida formulação um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações desde 1 até 18 e um agente de suporte farmacêutica e/ou veterinariamente aceitável.

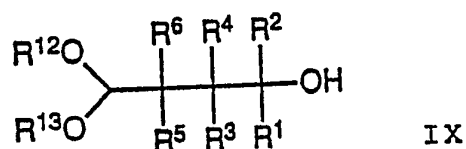
21a. - Processo para a preparação de um composto de fórmula de estrutura geral (II):



em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 são definidos do mesmo modo que para a fórmula de estrutura geral (I) e L representa fluoro, cloro, bromo, iodo, hidroxil, alcoxi C_1-C_6 , benzoxil, acetoxil, $OC(NH)CCl_3$, SO_2Ph , alquiltio C_1-C_6 ou SPh ;

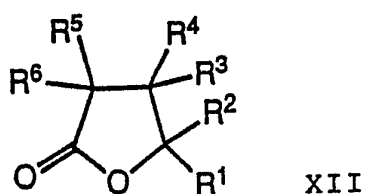
caracterizado por:

a) se tratar um acetal de fórmula de estrutura geral (IX):



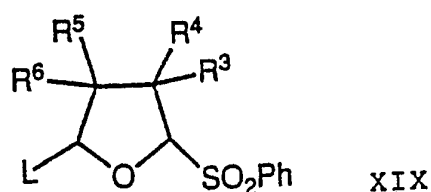
em que $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5$ e R^6 são definidos do mesmo modo que para a fórmula de estrutura geral (I) e R^{12} e R^{13} representam um grupo alquilo C_1-C_6 ou R^{12} e R^{13} em conjunto com os átomos de oxigênio aos quais estão ligados forma um anel de 5 ou 6 membros, com ácido mineral aquoso; ou

b) se reduzir uma lactona de fórmula de estrutura geral XII:



em que $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5$ e R^6 são definidos do mesmo modo que para a fórmula de estrutura geral (I), com um agente de redução adequado; ou

c) se tratar uma sulfona de fórmula de estrutura geral XIX:



em que R^3 , R^4 , R^5 e R^6 são definidos do mesmo modo que para a fórmula de estrutura geral (I); ou

d) se converter um derivado de lactol de fórmula de estrutura geral II num outro lactol de fórmula de estrutura geral II, por meio de um ou vários dos processos seguintes:

i) tratamento de um derivado de lactol de fórmula de estrutura geral II, em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 são definidos do mesmo modo que para a fórmula de estrutura geral (I) e L é alcoxi C_1-C_6 , com ácido benzenosulfônico e cloreto de cálcio anidro em pó em diclorometano, de modo a obter-se um derivado de lactol de fórmula de estrutura geral II, em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 são definidos do mesmo modo que para a fórmula de estrutura geral (I) e L é SO_2Ph ;

ii) tratamento de um derivado de lactol de fórmula de estrutura geral II, em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 são definidos do mesmo modo que para a fórmula de estrutura geral (I) e L é hidroxil, com $NECCl_3$ e hidreto de sódio em diclorometano de modo a obter-se um derivado de lactol de fórmula de

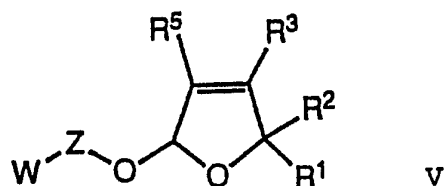
estrutura geral II, em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 são definidos do mesmo modo que para a fórmula de estrutura geral (I) e L é $OC(NH)CCl_3$;

iii) tratamento de um derivado de lactol de fórmula de estrutura geral II, em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 são definidos do mesmo modo que para a fórmula de estrutura geral (I) e L é alcóxi C_1-C_6 , com $PhSiMe_3$ na presença de tetrato de trimetilsililo em diclorometano ou de iodeto de zinco anidro e iodeto de tetrabutilamônio em 1,2-dicloroetano de modo a obter-se um derivado de lactol de fórmula de estrutura geral II, em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 são definidos do mesmo modo que para a fórmula de estrutura geral (I) e L é SPh_3 ;

iv) tratamento de um derivado de lactol de fórmula de estrutura geral II, em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 são definidos do mesmo modo que para a fórmula de estrutura geral (I) e L é hidróxi ou acetóxi, com um haleto de hidrogénio em anidrido acético de modo a obter-se um derivado de lactol de fórmula de estrutura geral II, em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 são definidos do mesmo modo que para a fórmula de estrutura geral (I) e L é fluoro, cloro, bromo ou iodo; e/ou

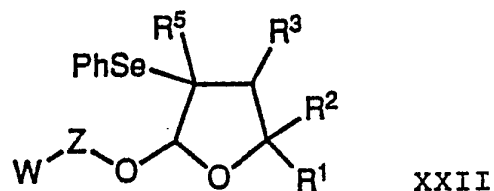
v) conversão de um derivado de lactol de fórmula de estrutura geral II, em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 são definidos do mesmo modo que para a fórmula de estrutura geral (I) e L é hidróxi, com um anidrido acético e haleto de zinco anidro de modo a obter-se um derivado de lactol de fórmula de estrutura geral II, em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 são definidos do mesmo modo que para a fórmula de estrutura geral (I) e L é cloro, bromo ou iodo.

22a. - Processo para a preparação de um composto de fórmula de estrutura geral (V):



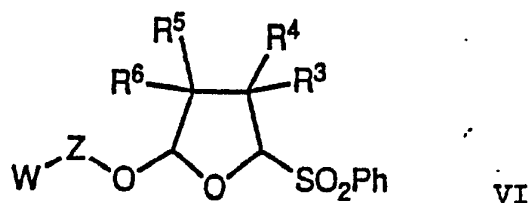
em que W, Z, R¹, R², R³ e R⁵ são definidos do mesmo modo que para a fórmula de estrutura geral (I);

caracterizado por se tratar um éter de lactol substituído com selenilo de fórmula de estrutura geral XXII:



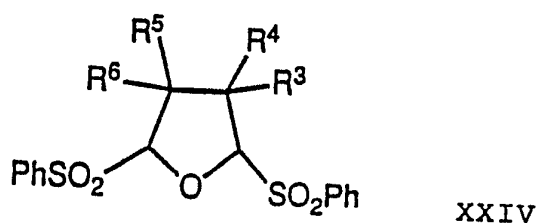
em que W, Z, R¹, R², R³ e R⁵, são definidos do mesmo modo que para a fórmula de estrutura geral (I), com peróxido de hidrogénio.

23a. - Processo para a preparação de um composto de fórmula de estrutura geral (VI):



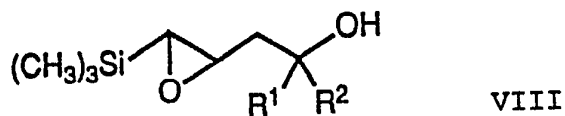
em que W, Z, R³, R⁴, R⁵ e R⁶ são definidos do mesmo modo que para a fórmula de estrutura geral (I);

caracterizado por se tratar uma bis-sulfona de fórmula de estrutura geral XXIV;



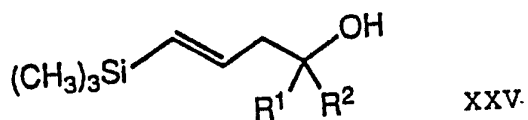
em que R³, R⁴, R⁵ e R⁶, são definidos do mesmo modo que para a fórmula de estrutura geral (I), com um álcool de fórmula de estrutura geral III, sob condições adequadas.

24a. - Processo para a preparação de um composto de fórmula de estrutura geral (VIII):



em que R^1 e R^2 são definidos do mesmo modo que para a fórmula de estrutura geral (I);

caracterizado por se fazer reagir um vinil-silano de fórmula de estrutura geral XXV:



em que R^1 e R^2 são definidos do mesmo modo que para a fórmula de estrutura geral (I), com um peroxi-ácido, sob condições adequadas.

Lisboa, 26 de Abril de 1991

J. PEREIRA DA CRUZ
 Agente Oficial da Propriedade Industrial
 RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.ª
 1200 LISBOA