

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 100.332

REQUERENTE: PFIZER INC., norte-americana, industrial,
com sede em 235 East 42nd Street, New York, N.Y. 10017,
Estados Unidos da América do Norte

EPÍGRAFE: "AGENTES PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS CARDIOVAS-
CULARES DERIVADOS DE PIRIDINA E IMIDAZOLE"

INVENTORES: ROGER PETER DICKINSON; JOHN STEELE e
KEVIN NEIL DACK

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4º da Convenção de Paris
de 20 de Março de 1883. Reino Unido, em 4 de Abril de 1991,
sob o No.91 07043.3

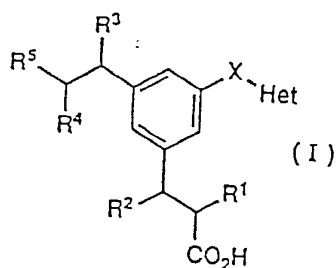
"AGENTES PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES DERIVADOS
DE PIRIDINA E IMIDAZOLE"

=====

MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento diz respeito a compostos que apresentam a fórmula (I):



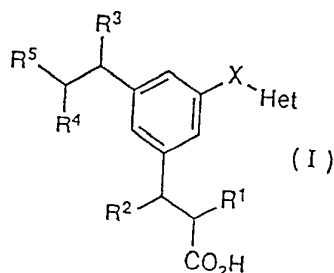
ou um seu éster biolábil, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um deles, em que R^1 , R^2 , R^3 e R^4 são cada um, independentemente, seleccionados a partir de H ou alquilo C_1-C_4 ; R^5 representa $(CH_2)_m SO_2 R^6$, $(CH_2)_m N H SO_2 R^6$ ou $(CH_2)_m N H C O R^7$; R^6 e R^7 representam alquilo C_1-C_4 , perfluoroalquilo $C_1-C_3-(CH_2)_n$, cicloalquilo $C_3-C_6-(CH_2)_p$, aril- $(CH_2)_n$ ou heteroaril- $(CH_2)_n$; ou R^6 representa $N R^8 R^9$; R^8 representa H ou alquilo C_1-C_4 ; R^9 representa

alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo $C_3-C_6-(CH_2)_n$, aril- $(CH_2)_n$ ou heteroaril- $(CH_2)_n$; ou R^8 e R^9 , em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, formam um anel heterocíclico de 5 ou 7 membros, o qual pode facultativamente incorporar uma ligação dupla carbono-carbono ou uma ligação através de um heteroátomo adicional seleccionado a partir de O, S, NH, N(alquil C_1-C_4) e N(alcanoil C_1-C_5), e que pode ser facultativamente substituído com um a três substituintes, cada um seleccionado, independentemente, a partir de alquilo C_1-C_4 e alcoxi C_1-C_4 , e que pode ser facultativamente benzo-condensado; X representa CH_2 , $CHCH_3$, $C(OH)CH_3$, $C=CH_2$ ou O; m representa 0 ou 1; n representa 0, 1, 2 ou 3; e Het representa 3- ou 4-piridilo ou 1-imidazolilo; com a condição de que quando Het representa 1-imidazolilo, então X representa CH_2 ou $CHCH_3$; e ao processo para a sua preparação.

Estes compostos são inibidores da sintetase do tromboxano A_2 e antagonistas de tromboxano A_2 /endoperóxido combinados, de utilidade no tratamento de estados de doença nos quais o tromboxano A_2 é o agente causador.

Este invento diz respeito a certas fenoxipiridinas substituídas, benzilpiridinas substituídas e benzilimidazoles substituídos. Estes compostos são capazes de inibir selectivamente a enzima sintetase do tromboxano A_2 e antagonizar o receptor de tromboxano A_2 /endoperóxido, sem inibir significativamente a acção da sintetase da prostaciclina ou as enzimas ciclo-oxigenase. Os compostos são, deste modo, úteis como agentes terapêuticos, por exemplo no tratamento da aterosclerose e da angina instável e para a prevenção da angioplastia coronária e femoral translaminar pós-percutânea de re-oclusão. Eles podem também encontrar utilidade clínica numa outra variedade de situações de doença nas quais o tromboxano A_2 tenha estado implicado, tais como no tratamento do enfarte do miocárdio, apoplexias, arritmias cardíacas, ataque isquémico transitório, metástase tumoral, doença vascular periférica, asma brônquica, doença renal, nefrotoxicidade induzida por ciclosporina, rejeição de aloenxerto renal, complicações vasculares de diabetes e choque de endotoxina, e na cirurgia de derivação ("bypass") da artéria coronária e hemodiálise.

Os compostos do invento apresentam a fórmula:



e incluem os seus ésteres biolábeis e sais farmacologicamente aceitáveis quer de (I) quer dos referidos ésteres biolábeis,

em que R^1 , R^2 , R^3 e R^4 são cada um, independentemente, seleccionados a partir de H ou alquilo C_1-C_4 ;

R^5 representa $(CH_2)_m SO_2 R^6$, $(CH_2)_m N H SO_2 R^6$ ou $(CH_2)_m N H C O R^7$;

R^6 e R^7 representam alquilo C_1-C_4 , perfluoroalquilo $C_1-C_3-(CH_2)_n$, cicloalquilo $C_3-C_6-(CH_2)_n$, aril- $(CH_2)_n$ ou heteroaril- $(CH_2)_n$;

ou R^6 representa $N R^8 R^9$;

R^8 representa H ou alquilo C_1-C_4 ;

R^9 representa alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo $C_3-C_6-(CH_2)_n$, aril- $(CH_2)_n$ ou heteroaril- $(CH_2)_n$;

ou R^8 e R^9 , em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, formam um anel heterocíclico de 5 ou 7 membros, o qual pode facultativamente incorporar uma ligação dupla carbono-carbono ou uma ligação através de um heteroátomo adicional seleccionado a partir de O, S, NH, N(alquil C_1-C_4) e N(alcanoil C_1-C_5), e que pode ser facultativamente substituído com um a três substituintes, cada um seleccionado, independentemente, a partir de alquilo C_1-C_4 e alcoxi C_1-C_4 , e que pode ser facultativamente benzo-condensado;

X representa CH_2 , $CHCH_3$, $C(OH)CH_3$, $C=CH_2$ ou O;

m representa 0 ou 1;

n representa 0, 1, 2 ou 3;

e Het representa 3- ou 4-piridilo ou 1-imidazolilo;

com a condição de que quando Het representa 1-imidazolilo, então X representa CH_2 ou CHCH_3 .

Na definição anterior arilo significa fenilo ou naftilo, e heteroarilo significa furilo, tienilo ou piridilo, qualquer dos quais pode ser facultativamente substituído com um a três substituintes, cada um deles escolhido, independentemente, a partir de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, halo, CF_3 , OH, OCF_3 e CN, com a condição de nenhum anel heteroarilo ser substituído com OH. A menos que seja indicado de outra maneira, os grupos alquilo e alcoxi tendo três ou mais átomos de carbono podem ser de cadeia linear ou de cadeia ramificada. Halo significa fluoro, cloro, bromo ou iodo.

Os compostos que contêm centros assimétricos podem existir como enantiômeros e como diastereômeros, e o invento inclui tanto os isômeros individuais separados como as misturas de isômeros.

Estão também incluídos no invento os derivados de compostos de fórmula (I) marcados radioativamente, os quais são adequados para estudos biológicos.

O termo éster biolábil na definição anterior significa um derivado éster farmacologicamente aceitável, biologicamente degradável, de um composto de fórmula (I), isto é, uma pró-droga que, após administração a um animal ou a um ser humano, é convertida, no organismo, num composto de fórmula (I).

No caso dos compostos de fórmula (I), estes ésteres pró-droga biolábeis são especialmente vantajosos na medida em que

forneem compostos de fórmula (I) apropriados para a administração por via oral. A adequabilidade de qualquer grupo formador de ésteres particular pode ser avaliada através de estudos convencionais, in vivo em animais ou in vitro, para a hidrólise enzimática. Assim, para se obter um efeito desejadamente ótimo, o éster deveria apenas sofrer hidrólise depois da absorção estar completa. Por conseguinte, o éster deveria mostrar-se resistente à hidrólise prematura pelas enzimas digestivas antes da absorção, mas deveria sofrer pronta hidrólise, por exemplo, pelas enzimas da parede intestinal, do plasma ou do fígado. Desta maneira, o ácido activo será libertado na corrente sanguínea a seguir à absorção oral da pró-droga.

Ésteres biolábeis adequados incluem ésteres de alquilo, ésteres de alcanoiloxialquilo, ésteres de cicloalcanoiloxialquilo, ésteres de aroiloxialquilo e ésteres de alcóxicarboniloxialquilo, incluindo os seus derivados substituídos por cicloalquilo e arilo, ésteres de arilo e ésteres de cicloalquilo, em que os referidos grupos alquilo, alcanóilo ou alcóxi podem conter entre 1 e 8 átomos de carbono e apresentam uma cadeia linear ou ramificada, os referidos grupos cicloalquilo podem conter entre 3 e 7 átomos de carbono e os referidos grupos cicloalcanóilo podem conter entre 4 e 8 átomos de carbono, em que ambos são facultativamente benzo-condensados, e os referidos grupos arilo e aroilo incluem sistemas de anel fenilo, naftilo ou indanilo substituídos.

De preferência os ésteres biolábeis do invento são ésteres de alquilo C_1-C_4 . Mais preferivelmente, eles são ésteres de metilo, etilo ou t-butilo.

Os sais farmacêuticamente aceitáveis dos compostos com a fórmula (I) são os formados com bases ou ácidos que formam sais

não tóxicos. Exemplos dos primeiros incluem sais de metais alcalinos ou alcalino-terrosos tais como sais de sódio, potássio ou cálcio ou sais com aminas tais como dietilamina. Exemplos de sais de adição de ácidos farmacologicamente aceitáveis incluem os sais hidrocloreto, hidrobrometo, sulfato ou bissulfato, fosfato ou hidrogenofosfato, acetato, benzoato, succinato, fumarato, maleato, lactato, citrato, tartarato, gluconato, metano-sulfonato, benzeno-sulfonato e p-tolueno-sulfonato.

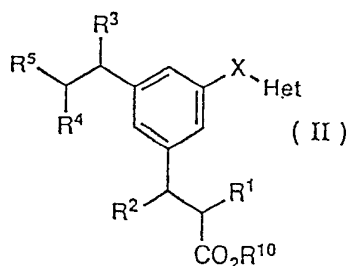
Um grupo preferido de compostos de fórmula (I) é aquele em que R^1 , R^2 , R^3 e R^4 são cada um, independentemente, seleccionados a partir de H ou metilo; R^5 representa CH_2SO_2 -fenil, SO_2 -fenil, $NHCOCH_2CH(CH_3)_2$, $NHCO$ -fenil, CH_2NHSO_2 -(4-clorofenil) ou $NHSO_2R_6$; R^6 representa alquilo C_1-C_5 , CH_2CF_3 , ciclo-hexilo, fenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metilfenilo, 2-furilo ou NR^8R^9 ; R^8 representa H, metilo ou etilo; R^9 representa metilo, etilo ou 4-clorofenilo; ou R^9 e R^9 , em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, formam um grupo 1-pirrolidinilo, 1-(2,5-di-hidro)pirrolilo, piperidino, 1-(1,2,3,6-tetra-hidro)piridilo, 1-(4-metil-1,2,3,6-tetra-hidro)-piridilo ou 2-isoindolinilo; e X e Het são como previamente definidos; com a condição de que quando Het representa 1-imidazolilo, então X representa CH_2 ou $CHCH_3$.

Um grupo particularmente preferido de compostos de fórmula (I) é aquele em que R^1 , R^2 , R^3 e R^4 representam H; R^5 representa $NHSO_2R_6$; R^6 representa fenilo, 4-clorofenilo ou 4-bromofenilo; Het representa 3-piridilo; e X é como previamente definido.

Num outro aspecto do presente invento proporciona-se um processo para a preparação de compostos de fórmula (I), de seus

ésteres biolábeis, e de sais farmacêuticamente aceitáveis de um deles.

Os compostos de fórmula (I) são obtidos por meio de hidrólise dos seus precursores éster de alquilo inferior de fórmula (II):



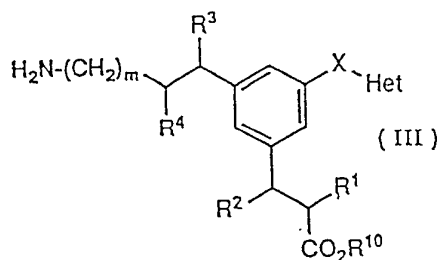
em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X e Het são como previamente definidos para a fórmula (I), e R^{10} representa alquilo C_1-C_4 , de preferência metilo, etilo ou t-butilo.

A reacção pode ser conduzida sob condições básicas ou acídicas, por exemplo com uma solução aquosa em excesso de hidróxido de metal alcalino, de preferência hidróxido de sódio, ou com ácido clorídrico em excesso, respectivamente, facultativamente com um co-solvente adequado tal como alanol C_1-C_4 , de preferência metanol, a desde cerca de $20^\circ C$ até à temperatura de refluxo do meio reaccional.

Dependendo da natureza de R^5 , X e Het, os compostos de fórmula (II) podem ser obtidos por uma variedade de vias, como se exemplifica a seguir.

(A) Quando R^5 representa $(CH_2)_m SO_2 R^6$ ou $(CH_2)_m NHCOR^7$, em que R^6 , R^7 e m são como previamente definidos para a fórmula (I),

e ou X representa CH_2 , $\text{C}(\text{OH})\text{CH}_3$ ou O e Het representa 3- ou 4-piridilo, ou X representa CH_2 ou CHCH_3 e Het representa 1-imidazolilo, tais compostos podem ser obtidos por meio de sulfonilação/sulfamoilação ou acilação, respectivamente, de uma amina que apresenta a fórmula (III):



em que ou X representa CH_2 , $\text{C}(\text{OH})\text{CH}_3$ ou O e Het representa 3- ou 4-piridilo, ou X representa CH_2 ou CHCH_3 e Het representa 1-imidazolilo, m representa 0 ou 1, e R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e R^{10} são como previamente definidos para a fórmula (II). A sulfonilação pode ser levada a cabo por meio de reacção de uma amina de fórmula (III) com um anidrido sulfônico de fórmula $(\text{R}^6\text{SO}_2)_2$ ou um haleto (de preferência cloreto) de sulfonilo de fórmula $\text{R}^6\text{SO}_2\text{-halo}$, em que halo e R^6 são como previamente, com a condição de que R^6 não representa NR^8R^9 . A sulfamoilação ser efectuada de maneira semelhante por meio de reacção de (III) com um haleto (de preferência cloreto) de sulfamoilo de fórmula $\text{R}^8\text{R}^9\text{NSO}_2\text{-halo}$, em que halo, R^8 e R^9 são como previamente definidos. Relativamente à acilação, é empregado quer um anidrido de ácido de fórmula $(\text{R}^7\text{CO})_2$ quer um haleto (de preferência cloreto) de acilo de fórmula $\text{R}^7\text{CO-halo}$, em que halo e R^7 são como previamente definidos.

Estas reacções são geralmente conduzidas na presença de uma amina terciária em excesso, tal como trietilamina,

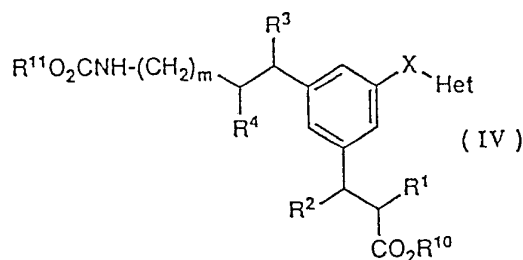
4-dimetilaminopiridina (DMAP) ou piridina, que actua como um eliminador de ácidos, facultativamente na presença de DMAP como catalisador, quando este não for utilizado como eliminador de ácidos, num solvente adequado tal como diclorometano, a desde cerca de -75 até cerca de 40°C. Alternativamente pode ser utilizada piridina, que actua tanto como eliminador de ácidos como como solvente.

Quando R^5 representa $(CH_2)_m N H S O_2 R^6$ ou $(CH_2)_m N H C O R^7$, em que R^6 , R^7 e m são como previamente definidos para a fórmula (I), X representa $CHCH_3$ e Het representa 3- ou 4-piridilo, tais compostos de fórmula (II) podem ser obtidos por meio de redução do produto correspondente de fórmula (II) em que X representa $C=CH_2$. Isto pode ser conseguido por meio de hidrogenação catalítica utilizando um catalisador de paládio sobre carvão vegetal, num solvente adequado tal como etanol, a cerca de 20°C e $3,45 \times 10^5$ Pa (50 p.s.i., 3,45 bar).

Quando R^5 representa $(CH_2)_m N H S O_2 R^6$ ou $(CH_2)_m N H C O R^7$, em que R^6 , R^7 e m são como previamente definidos para a fórmula (I), X representa $C=CH_2$ e Het representa 3- ou 4-piridilo, tais compostos de fórmula (II) podem ser sintetizados por meio de desidratação do composto correspondente de fórmula (II) em que X representa $C(OH)CH_3$, por meio de tratamento deste álcool terciário com um ácido, tal como ácido trifluoroacético a cerca de 50°C.

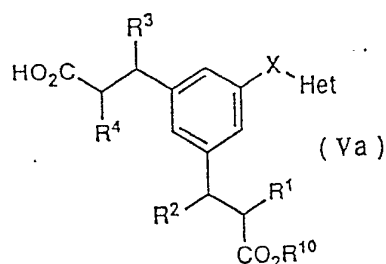
Os compostos anteriores de fórmulas (II) e (III) constituem também parte do invento. Os primeiros podem ser activos in vivo em virtude da hidrólise mediada por esterase libertar o correspondente ácido de fórmula (I), enquanto que os últimos são intermediários chave.

Os compostos de fórmula (III) em que m representa 0, e R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{10} , X e Het são como previamente definidos para a fórmula (III), podem ser obtidos a partir dos carbamatos correspondentes de fórmula (IV):



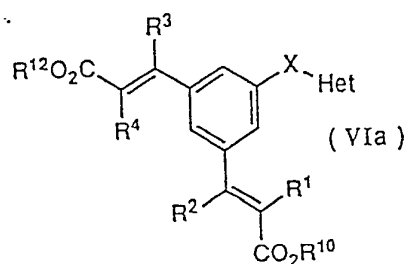
em que R^{11} representa um grupo, por exemplo benzilo ou t-butilo, que pode ser selectivamente removido na presença de R^{10} , m representa 0, e R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{10} , X e Het são como previamente definidos para a fórmula (III). Quando R^{11} representa benzilo, a desprotecção da amina é de preferência realizada por meio de hidrogenação de transferência catalítica do substrato utilizando formato de amónio e catalisador de paládio sobre carvão vegetal, num solvente adequado, por exemplo uma mistura de metanol-tetra-hidrofurano, à temperatura de refluxo do meio reaccional. Alternativamente quando R^{11} representa t-butilo, podem ser utilizados ou cloreto de hidrogénio ou ácido trifluoroacético, num solvente adequado, por exemplo diclorometano, a desde cerca de 0 até cerca de 20°C, de modo a conseguir-se a desprotecção requerida.

Os compostos de fórmula (IV) em que m representa 0, e R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{10} , R^{11} , X e Het são como previamente definidos para a fórmula (IV), podem ser directamente sintetizados, num processo de um único recipiente, a partir de ácidos carboxílicos de fórmula (Va):



em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{10} , X e Het são como previamente definidos para a fórmula (IV). A reacção é levada a cabo por meio de aquecimento, sob refluxo, de uma solução de um composto de fórmula (Va), um "agente de transferência de azida", tal como difenilfosforil-azida, uma amina terciária tal como trietilamina, e excesso do álcool requerido, por exemplo álcool benzílico ou t-butanol, de fórmula $R^{11}OH$, num solvente inerte tal como 1,4-dioxano; alternativamente o excesso de álcool pode ser, por si próprio, suficiente como solvente adequado. Na primeira fase da reacção é produzido o derivado acil-azida de (Va), o qual, sob condições de reacção, sofre um rearranjo de Curtius, de modo a gerar o intermediário isocianato. Este último é, em seguida, captado in situ pelo álcool benzílico ou t-butanol presente de modo a proporcionar o carbamato de benzilo ou de t-butilo, respectivamente, de fórmula (IV).

Nos casos onde, por exemplo, R^{10} representa metilo ou etilo, os intermediários monoácido de fórmula (Va) podem ser obtidos a partir de diésteres de fórmula (VIa):



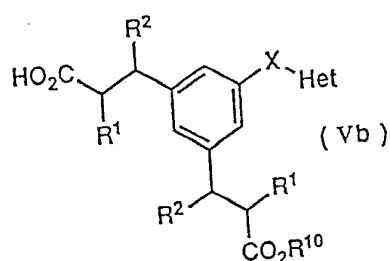
em que R^{12} representa um grupo, por exemplo t-butilo, que pode ser selectivamente removido na presença de R^{10} , R^{10} representa metilo ou etilo, e R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X e Het são como previamente definidos para a fórmula (Va).

Antes desta desprotecção selectiva do éster, os dois grupos alqueno são concorrentemente reduzidos, de preferência por meio de hidrogenação catalítica de transferência, a qual pode ser efectuada utilizando as condições anteriormente descritas para a conversão de IV em III quando R^{11} representa benzilo, mas de preferência uma temperatura de cerca de 60°C . Este passo é seguido pela remoção do grupo t-butilo (R^{12}) utilizando, por exemplo, cloreto de hidrogénio ou ácido trifluoroacético de desde cerca de 0°C até cerca de 20°C , num solvente tal como diclorometano. Evidentemente, nos casos onde R^{12} representa benzilo, a redução dos dois grupos alqueno e a remoção de R^{12} pode ser conseguida num passo sob condições de hidrogenação catalíticas de transferência.

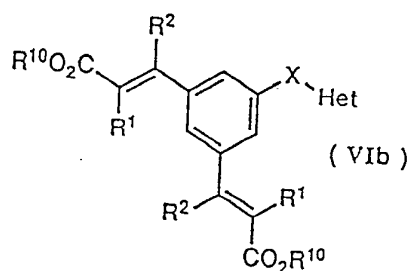
Nos casos onde, por exemplo, R^{10} representa t-butilo, os compostos de fórmula (Va) podem ser obtidos a partir de compostos de fórmula (VIa), assegurando novamente que R^{12} pode ser selectivamente removido na presença de R^{10} , por exemplo onde R^{10} representa metilo ou etilo. Deste modo, depois de redução dos dois grupos alqueno, é efectuada uma hidrólise básica sob condições suaves utilizando, por exemplo, cerca de um equivalente

de uma base inorgânica tal como hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio, em 1,4-dioxano aquoso, como solvente, a desde cerca de 20 até cerca de 100°C.

Num procedimento alternativo, os compostos da fórmula (IV) em que $R^1 = R^4$, $R^2 = R^3$, e R^{10} , R^{11} , X, m e Het são como previamente definidos para a fórmula (IV), podem ser sintetizados a partir de monoácidos de fórmula (Vb):



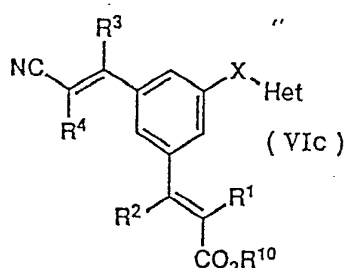
em que R^1 , R^2 , R^{10} , X e Het são como previamente definidos para a fórmula (IV), por meio de processos análogos aos descritos anteriormente para a conversão de (Va) em (IV). Os monoácidos de fórmula (Vb) podem ser também obtidos num procedimento de dois passos a partir de diésteres insaturados simétricos de fórmula (VIb):



em que R^1 , R^2 , R^{10} , X e Het são como previamente definidos para a fórmula (Vb), por meio de hidrogenação catalítica de transferência, como anteriormente descrito, seguida por desprotecção selectiva do éster, de preferência via hidrólise básica utilizando, por exemplo, cerca de um equivalente de uma base inorgânica tal como hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio, numa solução aquosa, juntamente com um co-solvente, a desde cerca de 20°C até à temperatura de refluxo do meio reaccional.

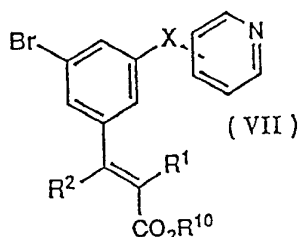
Evidentemente, este procedimento alternativo é também aplicável em casos onde $R^1 = R^2 = R^3 = R^4$.

Os compostos de fórmula (III), em que m representa 1 e R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{10} , X e Het são como previamente definidos para a fórmula (III), podem ser obtidos por meio de redução directa de compostos de fórmula (VIc):

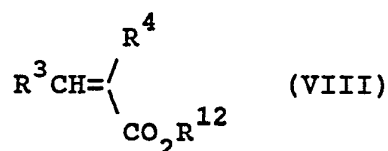


em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{10} , X e Het são como previamente definidos para a fórmula (III). A redução num passo do grupo nitrilo e de ambos os grupos alqueno de (VIc) pode ser conseguida por meio de um processo mediado por cobalto(II), no qual uma mistura de cloreto de cobalto(II), boro-hidreto de sódio e o substrato de fórmula (VIc), num solvente adequado, por exemplo etanol, é deixada a reagir a cerca de 0°C.

Os compostos de fórmula (VIa) podem ser obtidos por meio de uma variedade de procedimentos sintéticos, dependendo da natureza de X e de Het. Por exemplo, quando X representa CH_2 , $\text{C}(\text{OH})\text{CH}_3$ ou O e Het representa 3- ou 4-piridilo, e R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{10} e R^{12} são como previamente definidos para a fórmula (VIa), eles podem ser obtidos a partir de ésteres alquenoicos de fórmula (VII):

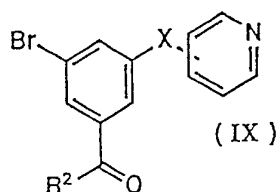


em que X representa CH_2 , $\text{C}(\text{OH})\text{CH}_3$ ou O, e R^1 , R^2 , e R^{10} são como previamente definidos para a fórmula (VIa), utilizando metodologia padrão da reacção de Heck. Isto envolve o tratamento de (VII) com éster alquenoico do fórmula (VIII), em excesso:

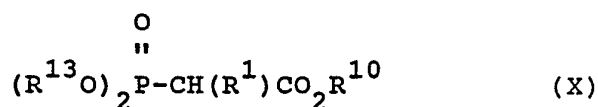


em que R^3 , R^4 e R^{12} são como previamente definidos para a fórmula (VIa), na presença de acetato de paládio(II), tri-o-tolilfosfina e trietilamina, num solvente adequado tal como acetonitrilo ou dimetilformamida, a desde cerca de 80 até cerca de 160°C.

Os ésteres alquenoicos de fórmula (VII) podem ser sintetizados por meio de reacção, a desde cerca de 20 até cerca de 100°C, do aldeído ou cetona apropriado de fórmula (IX):

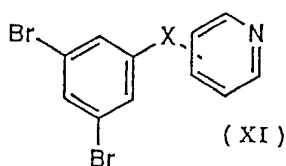


em que R^2 e X são como previamente definidos para a fórmula (VII), com um fosfonato de fórmula (X):



em que R^{13} representa alquilo C_1-C_4 , de preferência metilo ou etilo, e R^1 e R^{10} são como definidos para a fórmula (VII). O intermediário ilídeo fosforoso é gerado in situ a partir de (X), utilizando uma base tal como hidreto de sódio num solvente seco adequado, por exemplo tetra-hidrofurano, 1,2-dimetoxietano ou dimetilformamida.

Os compostos de fórmula (IX) podem ser obtidos a partir dos precursores de fórmula (XI):



em que X é como previamente definido para a fórmula (IX), como se segue: (i) permuta de monobromo-lítio utilizando s-butil-lítio, em éter-hexano seco como solvente, a cerca de $-70^\circ C$, e (ii) acilação do aril-lítio resultante com a amida terciária

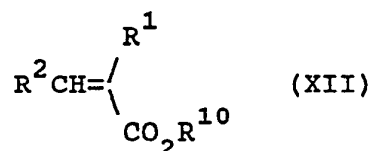
apropriada, por exemplo uma N,N-dimetilalcanamida de fórmula $R^2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, a desde cerca de -70 até cerca de 0°C .

Os compostos de fórmula (XI) podem ser derivados a partir de 1,3,5-tribromobenzeno, por meio de um de três diferentes procedimentos. Por exemplo, quando X representa CH_2 , como se segue: (i) permuta de monobromo-lítio utilizando n-butil-lítio, em éter-hexano seco como solvente, a cerca de -70°C , (ii) reacção do 3,5-dibromofenil-lítio resultante com 3- ou 4-cianopiridina conforme requerido a desde cerca de -70 até cerca de 0°C , e (iii) têmpera e hidrólise do sal de lítio da imina com ácido clorídrico a desde cerca de 0 até cerca de 100°C . Estes três passos proporcionam os precursores cetona de (XI), isto é, compostos de fórmula (XI) em que X representa $\text{C}=\text{O}$, os quais são reduzidos sob condições típicas de Wolff-Kishner (modificação de Huang-Minlon), viz. hidrato de hidrazina seguido por hidróxido de potássio em etilenoglicol ao refluxo.

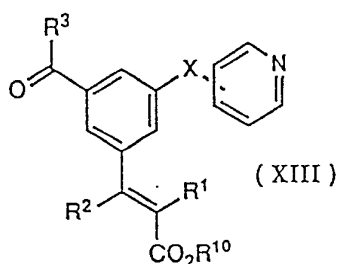
Quando X representa $\text{C}(\text{OH})\text{CH}_3$, os compostos de fórmula (XI) podem ser sintetizados por meio de reacção de 3,5-dibromofenil-lítio (preparado como anteriormente indicado) com 3- ou 4-acetilpiridina a desde cerca de -70 até cerca de 0°C .

Quando X representa O, os compostos de fórmula (XI) podem ser obtidos por meio de reacção de 1,3,5-tribromobenzeno com o anião de 3- ou 4-hidroxipiridina, gerado utilizando uma base tal como hidreto de sódio, na presença de óxido cuproso num solvente adequado, por exemplo colidina, a cerca de 200°C . Alternativamente, estes compostos podem ser obtidos a partir do anião de 3,5-dibromofenol e de uma 3- ou 4-halopiridina, em que halo é de preferência bromo.

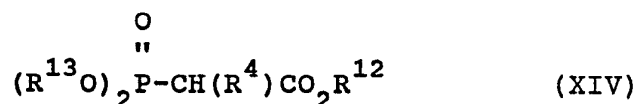
Será evidente para as pessoas que são especialistas nesta técnica que a ordem dos passos envolvidos na conversão de (XI) em (VIa) pode ser variada. Por exemplo, (XI) pode ser sujeito a uma reacção de Heck com um éster alquenoico do fórmula (XII):



em que R^1 , R^2 e R^{10} são como previamente definidos para a fórmula (VIIa), de modo a proporcionar (VII), seguido por permuta de bromo-lítio e acilação de (VII) com, por exemplo, uma amida terciária de fórmula $\text{R}^3\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, de modo a obter-se um aldeído ou cetona de fórmula (XIII):



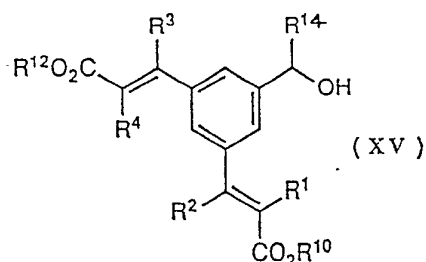
em que R^1 , R^2 , R^3 , R^{10} e X são como previamente definidos para a fórmula (VIa). Finalmente, (XIII) é sujeito à reacção química padrão de Wittig-Horner utilizando um fosfonato tal como o de fórmula (XIV):



em que R^{13} representa alquilo C_1-C_4 , de preferência metilo ou etilo, e R^4 e R^{12} são como definidos para a fórmula (VIa).

Alternativamente, (XI) pode ser convertido em (VIa) sujeitando (IX) a uma reacção de Heck com (VIII), seguida por uma reacção de Wittig-Horner do alquenoato de acilarilo resultante com (X).

Os compostos de fórmula (VIa), em que X representa CH_2 ou $CHCH_3$, Het representa 1-imidazolilo, e R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{10} e R^{12} são como definidos para a fórmula (VIa), podem ser obtidos a partir de álcoois benzílicos de fórmula (XV):



em que R^{14} representa H ou CH_3 , e R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{10} e R^{12} são como previamente definidos para a fórmula (VIa), por meio de activação da função álcool para deslocamento nucleofílico por meio de imidazole, por exemplo por mesilação. Deste modo, o tratamento de (XV) com cloreto de metilsulfonilo na presença de uma amina terciária, por exemplo trietilamina, num solvente tal como diclorometano, a desde cerca de 0 até cerca de $20^\circ C$, proporciona o intermediário mesilato, o qual é em seguida feito reagir, convenientemente sem isolamento e caracterização, com imidazole, de preferência na presença de uma base, por exemplo carbonato de sódio, e de uma quantidade catalítica de iodeto de sódio ou

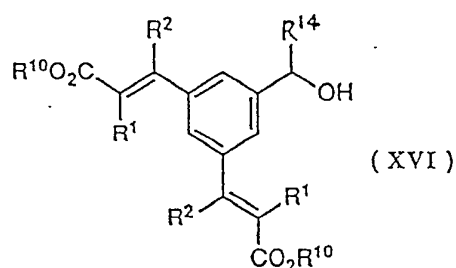
iodeto de potássio, num solvente tal como acetona, a desde cerca de 20°C até à temperatura de refluxo do meio reaccional.

Os compostos de fórmula (XV), em que R^{14} representa H, e R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{10} e R^{12} são como previamente definidos para a fórmula (VIa), podem ser obtidos a partir de álcool 3,5-dibromobenzílico, por meio de processos análogos aos descritos anteriormente para a conversão de (XI) em (VIa). O álcool 3,5-dibromobenzílico pode ser obtido por meio de procedimentos de redução padrão, por exemplo utilizando boro-hidreto de sódio em metanol como solvente a desde cerca de 0 até cerca de 20°C, a partir de 3,5-dibromobenzaldeído o qual, por sua vez, é acessível a partir de 1,3,5-tribromobenzeno via 3,5-dibromofenil-lítio e formilação subsequente como previamente descrito. Alternativamente, o álcool 3,5-dibromobenzílico pode ser directamente sintetizado a partir de 1,3,5-tribromobenzeno por meio de tratamento do derivado 3,5-dibromofenil-lítio com formaldeído ou paraformaldeído gasoso.

Os compostos de fórmula (XV), em que R^{14} representa CH_3 , e R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{10} e R^{12} são como previamente definidos para a fórmula (VIa), podem ser obtidos, de modo semelhante, a partir de álcool α -metil-3,5-dibromobenzílico, o qual, por sua vez, pode ser também obtido via 3,5-dibromofenil-lítio por meio de reacção com acetaldeído ou por meio de acetilação utilizando, por exemplo, dimetilacetamida, seguida por conversão da acetofenona resultante com um agente de redução tal como boro-hidreto de sódio.

Os compostos de fórmula (VIb) podem ser também obtidos por meio de uma variedade de procedimentos sintéticos, dependendo da natureza de X e Het. Por exemplo, quando X representa CH_2 , $C(OH)CH_3$ ou O e Het representa 3- ou 4-piridilo, e R^1 , R^2 e R^{10} são como previamente definidos para a fórmula (VIb), eles podem

ser obtidos a partir de (XI) via uma "reação de Heck dupla" utilizando o excesso requerido de alquenoato (XII) sob condições previamente descritas. Quando Het representa 1-imidazolilo e X representa CH_2 ou CHCH_3 , a "reação de Heck dupla" com (XII) é aplicada ao álcool 3,5-dibromobenzílico de modo a proporcionar compostos de fórmula (XVI):

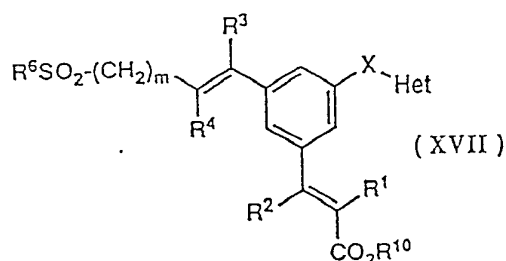


em que R^{14} representa H ou CH_3 , e R^1 , R^2 e R^{10} são como previamente definidos para a fórmula (VIb). O grupo álcool é em seguida convertido num grupo 1-imidazolilo por meio de procedimentos já sumariados.

Os compostos de fórmula (VIc) podem ser obtidos por meio de procedimentos completamente análogos aos descritos para a geração de (VIa) e (VIb), empregando o nitrilo α,β -insaturado apropriado para a reação de Heck ou o cianoalquilfosfonato apropriado para a reação de Wittig-Horner. Estes procedimentos são de modo semelhante aplicados a compostos de fórmula (VIc) em que $\text{R}^1 = \text{R}^4$ e $\text{R}^2 = \text{R}^3$.

(B) Quando R^5 representa $(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{R}^6$, em que R^6 e m são como previamente definidos para a fórmula (I), e ou X representa CH_2 , $\text{C}(\text{OH})\text{CH}_3$ ou O e Het representa 3- ou 4-piridilo, ou X representa CH_2 ou CHCH_3 e Het representa 1-imidazolilo, os

compostos de fórmula (II) podem ser obtidos a partir de um composto que apresenta a fórmula (XVII):



em que ou X representa CH_2 , $\text{C}(\text{OH})\text{CH}_3$ ou O e Het representa 3- ou 4-piridilo, ou X representa CH_2 ou CHCH_3 e Het representa 1-imidazolilo, e R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e R^{10} são como previamente definidos para a fórmula (II), e R^6 e m são como previamente definidos para a fórmula (I), por meio de redução dos dois grupos alquenilo, de preferência concorrentemente e de preferência utilizando di-imida. Isto pode ser conseguido empregando um excesso de até cerca de dez vezes de 4-metilfenilsulfonil-hidrazina, num solvente adequado tal como tolueno, à temperatura de refluxo do meio reaccional.

Quando R^5 representa $(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{R}^6$, em que R^6 e m são como previamente definidos para a fórmula (I), e X representa ou $\text{C}=\text{CH}_2$ ou CHCH_3 e Het representa 3- ou 4-piridilo, tais compostos de fórmula (II) são obtidos sequencialmente a partir do composto correspondente de fórmula (II), em que X representa $\text{C}(\text{OH})\text{CH}_3$ por analogia com os processos descritos anteriormente para os compostos correspondentes em que R^5 representa ou $(\text{CH}_2)_m\text{NHSO}_2\text{R}^6$ ou $(\text{CH}_2)_m\text{NHCOR}^7$.

Os compostos de fórmula (XVII), os quais como intermediários chave formam também parte do invento, podem ser obtidos

por meio de procedimentos completamente análogos aos descritos para a geração de (VIa), empregando a sulfona/sulfonamida vinílica ou alílica apropriada para a reacção de Heck ou o sulfo-
nilalquilfosfonato ou sulfamoilalquilfosfonato apropriado para a reacção de Wittig-Horner. Estes procedimentos são aplicados de modo semelhante a compostos de fórmula (XVII) em que $R^1 = R^4$ e $R^2 = R^3$.

Os ésteres alquenoicos de fórmulas (VIII) e (XII), os fosfonatos de fórmulas (X) e (XIV), os nitrilos α,β -insaturados ou cianoalquilfosfonatos requeridos para os compostos de fórmula (VIc), as sulfonas e sulfonamidas vinílicas e alílicas requeridas para os compostos de fórmula (XVII), e os haletos de sulfonilo, haletos de sulfamoilo, haletos de acilo e anidridos de ácido requeridos nos processos anteriormente descritos, quando não forem comercialmente disponíveis nem estiverem subsequentemente descritos, podem ser obtidos por meio de procedimentos sintéticos convencionais, de acordo com a literatura precedente, a partir de materiais de partida facilmente acessíveis, utilizando reagentes e condições de reacção apropriados.

Os especialistas nesta técnica reconhecerão que os alquenos anteriormente apresentados nesta Memória Descritiva podem ser obtidos em formas geometricamente isoméricas alternativas, ou como misturas de isómeros geométricos, e são representados em apenas uma dessas formas por razões de clareza e conveniência.

Os ésteres biolábeis alternativos aos anteriormente definidos nesta Memória Descritiva pela fórmula (II) podem ser obtidos a partir de ácidos de fórmula (I) por meio de reacções padrão. Por exemplo, os ésteres de arilo e de alquilo podem ser sintetizados via activação do grupo ácido carboxílico de (I), por

meio de uma variedade vias, tais como por meio de formação de cloreto de acilo, seguida por reacção com o álcool ou fenol requerido. Alternativamente, os ésteres de alquilo podem ser obtidos por meio de alquilação de um adequado sal carboxilato de metal alcalino, ou alcalino-terroso, de um composto de fórmula (I).

Os sais de adição de ácidos farmacêuticamente aceitáveis dos compostos de fórmula (I) ou de seus ésteres biolábeis podem também ser preparados de um modo convencional. Por exemplo, uma solução da base livre é tratada com o ácido apropriado, quer puro quer num solvente apropriado, e o sal resultante é isolado quer por meio de filtração quer por meio de evaporação sob vácuo do solvente da reacção. Os sais de adição de bases farmacêuticamente aceitáveis dos compostos de fórmula (I) podem ser obtidos de uma maneira análoga por meio de tratamento de uma solução de um composto de fórmula (I) com a base apropriada. Ambos os tipos de sal podem ser formados ou interconvertidos utilizando técnicas com resinas de permuta iônica.

Todas as reacções anteriores são inteiramente convencionais e os reagentes e condições para a sua realização podem ser facilmente estabelecidas por referência a livros de texto padrão e aos Exemplos fornecidos mais adiante nesta Memória Descritiva. Alternativas e variações serão evidentes para os especialistas nesta técnica, de modo a permitir que todos os compostos definidos pela fórmula (I) sejam preparados.

Como previamente mencionado, os compostos do invento são capazes não só de inibir selectivamente a sintetase do tromboxano A_2 mas também de antagonizar o receptor de tromboxano A_2 /endoperóxido.

O tromboxano A_2 (TxA_2) é um prostanoide que ocorre naturalmente, que é conhecido por ser um potente agente vasoconstrictor e de agregação de plaquetas. Pensa-se também que o TxA_2 esteja envolvido em vários estados de doença incluindo a aterosclerose, doença cardíaca isquémica, doença vascular periférica e enfarte do miocárdio. O TxA_2 actua no receptor de tromboxano A_2 , em cujo local podem também ser agonistas outros prostanoides, especialmente a prostaglandina H_2 .

Está estabelecido que as acções do TxA_2 podem ser suprimidas por uma de duas vias. Em primeiro lugar, pode ser utilizado um agente que iniba a geração de TxA_2 a partir de PGH_2 , i.e. um inibidor da sintetase do tromboxano A_2 . Em segundo lugar, pode ser administrado um agente que, de preferência, ocupe mas não active o receptor de TxA_2 , i.e. um antagonista do receptor de tromboxano A_2 .

Uma vantagem potencial do primeiro procedimento é que o substrato de PGH_2 acumulada pode ser afastado de modo a produzir-se mais da PGI_2 vasodilatadora e antiagregadora. Contudo, um possível inconveniente deste procedimento é que a PGH_2 pode activar o receptor de TxH_2 , eliminando deste modo, parcialmente, o benefício da supressão da formação de TxH_2 . Para além disso, se a inibição da sintetase do TxA_2 for incompleta, pode ficar disponível TxA_2 suficiente para induzir alguma activação das plaquetas.

Os antagonistas do receptor de TxA_2 têm a vantagem potencial relativamente aos inibidores da sintetase do TxA_2 de bloquearem a acção não só do TxA_2 mas também da PGH_2 , no receptor de TxA_2 . Contudo, os inconvenientes desta classe de compostos são respeitantes à natureza competitiva da sua acção, a qual pode conduzir ao deslocamento a partir dos receptores pelas

quantidades excessivamente elevadas de TxA_2 geradas nos sítios de activação de plaquetas locais, e também ao facto deles não aumentarem a formação endógena benéfica de PGI_2 .

A combinação da actividade inibidora da sintetase do tromboxano com o antagonismo ao TxA_2 , nos compostos do presente invento proporciona uma solução para as limitações de ambas as classes de compostos. Estes compostos suprimirão, deste modo, os efeitos do TxA_2 e de outros prostanoides que actuam no receptor de TxA_2 , enquanto que, simultaneamente, promovem níveis elevados de PGI_2 , oferecendo, deste modo, uma clara vantagem relativamente a qualquer dos agentes individuais isoladamente.

Os compostos resultantes mostraram ter utilidade nos estados de doença já mencionados, bem como naqueles em que PGD_2 e $\text{PGF}_{2\alpha}$ possam estar implicados como mediadores, tais como diabetes, asma brônquica e outras situações inflamatórias.

A actividade biológica dos compostos do invento foi demonstrada utilizando os procedimentos de ensaio in vitro e in vivo que se seguem:

1. Ciclo-oxigenase

Microsomas de vesícula seminal de carneiro (Biochemistry, 1971, 10, 2372) são incubados com ácido araquidónico ($100,00 \mu\text{M}$) durante 1,0 minuto a 22°C de modo a produzir endoperoxido (PGH_2). São incubadas partes alíquotas de PGH_2 durante 30 segundos a 22°C com microsomas de aorta de porco (Nature, 1976, 263, 663) e a reacção terminou com cinco volumes de etanol. A produção de PGI_2 é avaliada através da medida do seu produto modificado estável, 6-ceto- $\text{PGF}_{1\alpha}$, utilizando um radioimunoensaio específico.

O composto de teste é pré-incubado com a fonte de ciclo-oxigenase em vesículas seminais de carneiro durante 30 segundos a 0°C. A capacidade do composto em inibir a formação de PGH_2 pela enzima é medida indirectamente por meio da avaliação da 6-ceto-PGF₂ produzida após a adição de sintetase da PGI_2 (30 segundos a 22°C).

2. Sintetase da Prostaciclina (PGI_2)

Microsomas de aorta de porco (Nature, 1976, 263, 663) são incubados durante 30 segundos a 22°C com PGH_2 (produzida em 1) e a reacção terminou com cinco volumes de etanol. A produção de PGI_2 é avaliada através da medida do seu produto modificado estável, 6-ceto-PGF_{1 α} , utilizando um radioimunoensaio específico. A produção de PGI_2 pode ser completamente inibida por meio de pré-incubação da enzima sintetase da PGI_2 com o inibidor selectivo da sintetase da PGI_2 , ácido 15-hidroperoxiaraquidónico (Prostaglandins, 1976, 12, 715). O composto de teste é pré-incubado com a enzima durante 5 minutos, e é medida a sua capacidade para evitar a produção de PGI_2 (6-ceto-PGF_{1 α}).

3. Sintetase do Tromboxano A₂ (TxA_2)

Microsomas de plaquetas humanas pré-tratadas com indometacina (Science, 1976, 193, 163) são incubados durante 2 minutos a 0°C com PGH_2 (produzida em 1) e a reacção terminou com cinco volumes de etanol. A produção de TxA_2 é avaliada através da medida do seu metabolito estável, TxB_2 , utilizando um radioimunoensaio específico.

O composto de teste é pré-incubado com a enzima durante 5 minutos, e é medida a sua capacidade para evitar a produção de

sintetase do tromboxano A_2 como redução da produção de TxA_2 (TxB_2).

Os compostos de fórmula (I) testados por esta via mostraram ser capazes de inibir selectivamente a enzima sintetase do tromboxano A_2 .

4. Antagonismo a Receptores de Tromboxano A_2

Tiras de aorta de ratazana cortadas em espiral, montadas para registo da tensão isométrica em 20 ml de banhos de órgãos, são banhadas em solução de Krebs-bicarbonato a 37°C. A seguir a um período de incubação de 2 horas sob 1 grama de tensão residual, os tecidos são pré-tratados com U-46619 (um agonista do receptor de tromboxano A_2) durante 10 minutos, em seguida lavados e os tecidos são deixados a equilibrar durante mais 1 hora. Doses cumulativas de U-46619, numa gama de 1 nM-100 nM são incluídas, sequencialmente, no fluido banhante e são notados aumentos na tensão do tecido.

Os compostos de teste são incubados com o tecido durante 15 minutos antes de se repetir o doseamento cumulativo de U-46619 e é determinada a capacidade do composto para antagonizar o receptor de tromboxano A_2 , a partir das curvas de dose-resposta para o U-46619, na presença de concentrações variadas do composto de teste.

5. Coelhos Anestesiados

A inibição da sintetase do tromboxano A_2 e o antagonismo ao receptor são avaliados ex vivo em coelhos anestesiados, como se segue:

Coelhos Brancos da Nova Zelândia (2-2,5 kg) são anestesiados com citrato de fentanilo (0,189 mg) e fluanisona (6 mg) intramuscularmente e midazolam (3 mg) intravenosamente e mantidos através de uma infusão intravenosa de citrato de fentanilo (0,15 mg), fluanisona (1 mg) e midazolam (1 mg) por hora. Após canulação da traqueia, a artéria carótida é canulada para recolha das amostras de sangue. O catéter é mantido patente por meio da presença, dentro do catéter, de solução salina contendo heparina (50 µg/ml). São tomadas amostras de sangue de controlo da artéria carótida 25 e 5 minutos antes da administração do composto de teste via uma veia marginal da orelha. São utilizados dois grupos de coelhos. O primeiro grupo recebe 0,01 mg/kg do composto de teste seguido, com intervalos de 10 minutos, por 0,03, 0,1, 0,3, 1,0, 3,0 e 10 mg/kg; o segundo grupo consiste nos controlos. São tomadas amostras de sangue da artéria carótida 5 minutos após todas as doses. Em cada ponto de tempo, é colhida uma amostra de 1 ml de sangue num tubo de teste de vidro, sem anticoagulante, para a determinação do TxB₂. Este sangue é deixado a coagular durante uma incubação de duas horas a 37°C e o soro é obtido por meio de centrifugação. As amostras de soro são em seguida processadas através de radioimunoensaio do TxB₂ depois de desproteínação com etanol.

Uma outra amostra de 900 µl de sangue, tomada em cada ponto de tempo, é imediatamente misturada com 100 µl de citrato trissódico (3,15%). Depois de 90 minutos de incubação à temperatura ambiente, esta amostra é misturada em proporções iguais com um tampão de agregometria (J. Pharmacol.. Methods, 1981, 6, 315) e levada a 37°C. São colocados eléctrodos para medida da impedância eléctrica no sangue e é adicionado U-46619 (concentração final de 3 µM) ao sangue. O antagonismo dos receptores de tromboxano A₂ nas plaquetas pelo composto é avaliado por meio de comparação da variação na impedância eléctrica produzida por

U-46619 em coelhos tratados com o composto, com os controles não tratados. Os compostos são também avaliados in vivo utilizando um modelo de Folt modificado, como se segue:

Coelhos Brancos da Nova Zelândia (2-2,5 kg) são anestesiados como anteriormente descrito. Após canulação da traqueia, a artéria carótida é exposta, separada do nervo vago e o fluxo sanguíneo é monitorizado por meio de uma sonda extraluminal. Uma secção de 3-4 mm de artéria é suavemente apertada por meio de fórceps na artéria. Uma pinça de estenose é aplicada à artéria na posição da lesão do aperto para limitar o fluxo sanguíneo na artéria a 6 ml/min. A cessação do fluxo sanguíneo devido à acumulação de depósitos de plaquetas dentro do lúmen do vaso é cronometrada. O fluxo sanguíneo é restaurado por meio de pancadas manuais na pinça. O composto de teste é administrado ao animal via uma veia marginal da orelha e as respostas ao composto são avaliadas através da medida da redução na diminuição do caudal sanguíneo devida à inibição da formação de trombos no vaso.

6. Cães Conscientes

A inibição da sintetase do tromboxano A_2 e o antagonismo ao receptor podem ser também avaliados ex vivo em cães conscientes presos com trela depois de administração oral (p.o.) ou intravenosa (i.v.) de um composto do invento. Os procedimentos de amostragem e de ensaio empregados são semelhantes aos descritos para as experiências ex vivo em coelhos anestesiados.

Para administração a seres humanos, na terapia ou prevenção de doenças ou situações médicas adversas, nas quais TxA_2 está implicado como agente causador, as dosagens orais dos compostos do invento variarão geralmente entre 4-800 mg por dia para um doente adulto médio (70 kg). Assim para um doente adulto

típico, comprimidos ou cápsulas individuais contêm de 2 a 400 mg do composto activo, num veículo ou excipiente farmacêuticamente apropriado para administração como dose única, ou em doses múltiplas, uma ou várias vezes por dia. As dosagens para administração intravenosa variarão tipicamente entre 1 e 400 mg por dose simples conforme requerido. Na prática o médico determinará a dosagem real que será mais apropriada para um determinado indivíduo e ela variará com a idade, peso e resposta desse indivíduo em particular, e com a situação a ser tratada. As dosagens anteriormente indicadas constituem exemplos dos casos médios mas podem, evidentemente, existir casos em que seja necessário administrar doses mais ou menos elevadas, e esses casos situam-se no âmbito deste invento.

Para utilização humana, os compostos com a fórmula (I) podem ser administrados isoladamente, mas em geral serão administrados misturados com um veículo farmacêutico seleccionado de acordo com a via de administração pretendida e com a prática farmacêutica padrão. Por exemplo, podem ser administrados oralmente sob a forma de comprimidos contendo excipientes tais como o amido ou a lactose, ou em cápsulas ou óvulos quer isoladamente quer em mistura com excipientes, ou sob a forma de elixires ou suspensões contendo agentes aromatizantes ou corantes. Podem ser injectados parentericamente, por exemplo, intravenosamente, intramuscularmente ou subcutaneamente. Para administração parentérica, são melhor usados sob a forma de uma solução aquosa estéril a qual pode conter outras substâncias, por exemplo, sais ou glucose suficientes para tornar a solução isotónica com o sangue.

Assim o invento proporciona uma composição farmacêutica compreendendo um composto com a fórmula (I), ou um seu éster biolábil, ou um sal farmacêuticamente aceitável de um deles,

juntamente com um diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável.

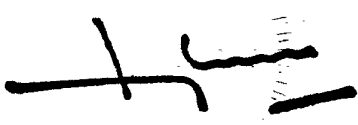
O invento também proporciona um composto com a fórmula (I), ou um seu éster biolábil, ou um sal farmacêuticamente aceitável de um deles, ou uma composição farmacêutica contendo qualquer destas entidades, para utilização em medicina.

O presente invento inclui ainda a utilização de um composto de fórmula (I), ou de um seu éster biolábil, ou de um sal farmacêuticamente aceitável de um deles, ou de uma composição farmacêutica contendo qualquer destas entidades, para a preparação de um medicamento destinado ao tratamento de situações de doença, nas quais o tromboxano A_2 seja o agente causador.

A invenção inclui ainda adicionalmente um método para o tratamento ou prevenção de situações de doença, nas quais o tromboxano A_2 seja o agente causador, num mamífero (incluindo um ser humano), que compreende a administração ao referido mamífero de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I), de um seu éster biolábil, ou de um sal farmacêuticamente aceitável de um deles, ou de uma composição farmacêutica contendo qualquer destas entidades.

O invento também inclui quaisquer novos intermediários aqui revelados tais como os de fórmula (III) e (XVII).

A síntese dos compostos do invento e dos intermediários para serem utilizados na sua preparação, é ilustrada através dos seguintes Exemplos e Preparações. A pureza dos compostos foi avaliada rotineiramente através de cromatografia em camada fina (TLC), utilizando placas de Merck Kieselgel 60 F_{254} e os sistemas solventes (SS) seguintes:

- 
- 1 diclorometano:metanol, 95:5.
 - 2 diclorometano:metanol:amônia 0,880, 90:10:1.
 - 3 diclorometano:metanol:amônia 0,880, 80:20:1.
 - 4 acetato de etilo
 - 5 diclorometano:metanol:amônia 0,880, 100:20:1.
 - 6 diclorometano:metanol, 90:10.
 - 7 diclorometano:metanol:ácido acético glacial, 90:10:1.
 - 8 diclorometano:metanol, 98:2.
 - 9 hexano:acetato de etilo, 1:1
 - 10 diclorometano:metanol:amônia 0,880, 95:5:0,5.

Os espectros da ressonância magnética nuclear de ^1H (RMN) foram registados utilizando um espectrômetro Nicolet QE-300 ou Brucker AC-300, e revelaram-se, em todos os casos, consistentes com as estruturas dos compostos propostas. Os desvios químicos são dados em partes por milhão para campos mais baixos a partir de tetrametilsilano utilizando abreviaturas convencionais para a designação dos picos principais; s, singelete; d, duplete; t, triplete; m, multiplete; e l, largo.

Os espectros de massa foram obtidos utilizando um espectrômetro de massa Kratos Concept - 1S.

EXEMPLO 1

3-[3-(2-Fenilsulfonilamino)etil-5-(3-piridilmetil)fenil]propanoato de etilo

Uma solução de cloreto de fenilsulfonilo (0,195 g) em diclorometano (1 ml) foi adicionada, gota a gota, a uma solução agitada de 3-[3-(2-aminoetil)-5-(3-piridilmetil)fenil]propanoato de etilo (Preparação 47; 0,312 g) e trietilamina (0,202 g) em diclorometano (4 ml) à temperatura ambiente. A solução foi agitada durante 1 hora, lavada com água e seca (MgSO_4). A evaporação sob vácuo da solução deu origem a um óleo, o qual foi cromatografado sobre gel de sílica. A eluição com diclorometano:metanol (50:1) deu origem ao composto em epígrafe sob a forma de um óleo (0,45 g);

δ (CDCl_3): Rf 0,50 (SS 1); 1,21 (3H, t, $J = 7,1\text{Hz}$), 2,54 (2H, t, $J = 7,7\text{Hz}$), 2,69 (2H, t, $J = 6,9\text{Hz}$), 3,20 (2H, m), 3,88 (2H, s), 4,09 (2H, q, $J = 7,1\text{Hz}$), 4,43 (1H, t, $J = 6,1\text{Hz}$), 6,72 (1H, s), 6,77 (1H, s), 6,87 (1H, s), 7,18-7,22 (1H, m), 7,41-7,60 (4H, m), 7,79-7,81 (2H, m), 8,46 (2H, m).

Os vinte quatro compostos que se seguem foram obtidos a partir dos seus precursores de amina respectivos, utilizando os cloreto de sulfonilo, cloreto de sulfamoilo ou cloreto de acilo apropriados, por meio de procedimentos semelhantes aos descritos no Exemplo 1. Nos Exemplos 14, 15, 16, 17, 22 e 23, foi utilizado, como solvente de reacção, acetonitrilo em vez de diclorometano.

EXEMPLO 2

3-{3-[2-(4-Metilfenilsulfonilamino)etil]-5-(3-piridilmetil)fenil}propanoato de etilo

A partir da Preparação 47 e de cloreto de 4-metilfenil-sulfonilo;

Rf 0,70 (SS 2);

Encontrado:	C, 66,61; H, 6,26; N, 5,78.
$C_{26}H_{30}N_2O_4S$ requer	C, 66,92; H, 6,48; N, 6,01%.

EXEMPLO 3

3-{3-[2-(4-Fluorofenilsulfonilamino)etil]-5-(3-piridilmetil)fenil}propanoato de etilo

A partir da Preparação 47 e de cloreto de 4-fluorofenilsulfonilo;

Rf 0,60 (SS 2);

δ ($CDCl_3$): 1,21 (3H, t, J = 7,1Hz), 2,55 (2H, t, J = 7,7Hz), 2,70 (2H, t, J = 6,85Hz), 2,85 (2H, t, J = 7,7Hz); 3,16-3,22 (2H, m), 3,88 (2H, s), 4,09 (2H, q, J = 7,1Hz), 4,50-4,55 (1H, m), 6,73 (1H, s), 6,79 (1H, s), 6,87 (1H, s), 7,13-7,23 (3H, m), 7,43 (1H, d, J = 7,87Hz), 7,78-7,83 (2H, m), 8,45 (2H, m).

EXEMPLO 4

3-{3-[2-(4-Clorofenilsulfonilamino)etil]-5-(3-piridilmetil)fe-
nil}propanoato de etilo

A partir da Preparação 47 e de cloreto de 4-clorofenil-
sulfonilo;

Rf 0,65 (SS 2);

Encontrado:	C, 61,68; H, 5,52; N, 5,75.
$C_{25}H_{27}ClN_2O_4S$ requer	C, 61,65; H, 5,59; N, 5,75%.

EXEMPLO 5

3-{3-[2-(4-Bromofenilsulfonilamino)etil]-5-(3-piridilmetil)fe-
nil}propanoato de etilo

A partir da Preparação 47 e de cloreto de 4-bromofenil-
sulfonilo;

Rf 0,65. (SS 2);

Encontrado:	C, 56,51; H, 5,13; N, 5,20.
$C_{25}H_{27}BrN_2O_4S$ requer	C, 56,50; H, 5,12; N, 5,27%.

EXEMPLO 6

3-{3-[2-(2-Furilsulfonilamino)etil]-5-(3-piridilmetil)fenil}pro-
panoato de etilo

A partir da Preparação 47 e de cloreto de 2-furilsulfo-
nilo;

Rf 0,75 (SS 3); δ (CDCl₃): 1,20 (3H, t, J = 7,2Hz), 2,54 (2H, t, J = 7,8Hz), 2,70 (2H, t, J = 7,0Hz), 2,85 (2H, t, J = 7,8Hz), 3,24-3,31 (2H, m), 3,88 (2H, s), 4,08 (2H, q, J = 7,2Hz), 5,01 (1H, t, J = 6,0Hz), 6,47 (1H, m), 6,75 (1H, s), 6,81 (1H, s), 6,86 (1H, s), 7,00 (1H, d, J = 3,3Hz), 7,17-7,21 (1H, m), 7,42 (1H, d, J = 7,9Hz), 7,50 (1H, s), 8,41-8,43 (2H, m).

EXEMPLO 7

3-[3-(2-Metilsulfonilamino)etil-5-(3-piridilmetil)fenil]propanoato de etilo

A partir da Preparação 47 e de cloreto de metilsulfonilo;

Rf 0,35 (SS 1); δ (CDCl₃): 1,18 (3H, t, J = 7,7Hz), 2,54 (2H, t, J = 7,7Hz), 2,75-2,87 (4H, m), 2,78 (3H, s), 3,32 (2H, m), 3,88 (2H, s), 4,06 (2H, q, J = 7,7Hz), 5,02 (1H, t, J = 6,1Hz), 6,84 (1H, s), 6,86 (1H, s), 6,89 (1H, s), 7,15-7,19 (1H, m), 7,42 (1H, d, J = 7,8Hz), 8,38-8,42 (2H, m).

EXEMPLO 8

3-{3-[2-(1-Propilsulfonilamino)etil]-5-(3-piridilmetil)fenil}propanoato de etilo

A partir da Preparação 47 e de cloreto de 1-propilsulfonilo;

Rf 0,50 (SS 1); δ (CDCl₃): 1,00 (3H, t, J = 7,5Hz), 1,21 (3H, t, J = 7,1Hz), 1,71-1,78 (2H, m), 2,57 (2H, t, J = 7,7Hz), 2,80 (2H, t, J = 6,9Hz), 2,84-2,92 (4H, m), 3,33 (2H, m), 3,92 (2H, s), 4,06 (1H, m), 4,10 (2H, q, J = 7,5Hz), 6,85 (1H, s), 6,91 (2H, s), 7,19-7,23 (1H, m), 7,45 (1H, d, J = 7,8Hz), 8,46-8,48 (2H, m).

EXEMPLO 9

3-{3-[2-(2-Propilsulfonilamino)etil]-5-(3-piridilmetil)fenil}propanoato de etilo

A partir da Preparação 47 e de cloreto de 2-propilsulfonilo;

Rf 0,50 (SS 1); δ (CDCl₃): 1,20 (3H, t, J = 7,2Hz), 1,27 (6H, d, J = 6,8Hz), 2,56 (2H, t, J = 7,9Hz), 2,79 (2H, t, J = 7,0Hz), 2,87 (2H, t, J = 7,9Hz), 3,06 (1H, m), 3,36 (2H, m), 3,90 (2H, s), 4,08 (2H, q, J = 7,2Hz), 4,34 (1H, t, J = 6,15Hz), 6,85 (1H, s), 6,88 (1H, s), 6,91 (1H, s), 7,17-7,21 (1H, m), 7,43-7,46 (1H, m), 8,42-8,46 (2H, m).

EXEMPLO 10

3-{3-(3-Piridilmetil)-5-[2-(2,2,2-trifluoroetilsulfonilamino)-etil]fenil}propanoato de etilo

A partir da Preparação 47 e de cloreto de 2,2,2-trifluorometilsulfonilo;

Rf 0,40 (SS 2);

Encontrado: C, 54,77; H, 5,31; N, 6,03.
 $C_{21}H_{25}F_3N_2O_4S$ requer C, 55,01; H, 5,50; N, 6,11%.

EXEMPLO 11

3-[3-(2-Dimetilsulfamoilamino)etil-5-(3-piridilmetil)fenil]propanoato de etilo

A partir da Preparação 47 e de cloreto de dimetilsulfamoilo;

Rf 0,50 (SS 1); δ ($CDCl_3$): 1,21 (3H, t, J = 7,1Hz), 2,57 (2H, t, J = 7,7Hz), 2,73 (6H, s), 2,77-2,81 (2H, m), 2,89 (2H, t, J = 7,7Hz), 3,28 (2H, m), 3,92 (2H, s), 3,97 (1H, t, J = 6,2Hz), 4,10 (2H, q, J = 7,1Hz), 6,85 (1H, s), 6,91 (2H, s), 7,19-7,26 (1H, m), 8,46-8,48 (2H, m).

EXEMPLO 12

3-[3-(2-Benzoilamino)etil-5-(3-piridilmetil)fenil]propanoato de etilo

A partir da Preparação 47 e de cloreto de benzoilo;

Rf 0,70 (SS 2); δ ($CDCl_3$): 1,17-1,23 (3H, m), 2,53-2,59 (2H, m), 2,84-2,91 (4H, m), 3,63-3,70 (2H, m), 3,90 (2H, s), 4,04-4,12 (2H, m), 6,11 (1H, s), 6,89 (2H, s), 6,94 (1H, s), 7,12-7,18 (1H, m), 7,38-7,49 (4H, m), 7,67 (2H, d, J = 7,2Hz), 8,44-8,47 (2H, m).

EXEMPLO 13

3-{3-[2-(3-Metilbutanoilamino)etil]-5-(3-piridilmetil)fenil}propanoato de etilo

A partir da Preparação 47 e de cloreto de 3-metilbutanoilo;

Rf 0,30 (SS 1); δ (CDCl₃): 0,90 (6H, d, J = 6,4Hz), 1,21 (3H, t, J = 7,1Hz), 1,95 (2H, d, J = 7,0Hz), 2,05 (1H, m), 2,57 (2H, t, J = 7,7Hz), 2,74 (2H, t, J = 6,9Hz), 2,88 (2H, t, J = 7,7Hz), 3,47 (2H, m), 3,91 (2H, s), 4,09 (2H, q, J = 7,1Hz), 5,40 (1H, sl), 6,84 (1H, s), 6,88 (1H, s), 6,90 (1H, s), 7,18-7,22 (1H, m), 7,43-7,47 (1H, m), 8,44-8,47 (2H, m).

EXEMPLO 14

3-[3-(2-Fenilsulfonilamino)etil-5-(4-piridilmetil)fenil]propanoato de etilo

A partir da Preparação 48 e de cloreto de fenilsulfonilo;

Rf 0,60 (SS 1); δ (CDCl₃): 1,11 (3H, t), 2,56 (2H, t), 2,71 (2H, t), 3,19-3,22 (2H, m), 3,88 (2H, s), 4,10 (2H, q), 4,46 (1H, t), 6,73 (1H, s), 6,79 (1H, s), 6,87 (1H, s), 7,07 (2H, d), 7,48-7,59 (3H, m), 7,81 (2H, d), 8,49 (2H, d).

EXEMPLO 15

3-{3-[2-(4-Clorofenilsulfonilamino)etil]-5-(4-piridilmetil)fenil}propanoato de etilo

A partir da Preparação 48 e de cloreto de 4-clorofenilsulfonilo;

Rf 0,60 (SS 1); δ (CDCl₃): 1,11 (3H, t), 2,56 (2H, t), 2,72 (2H, t), 3,18-3,23 (2H, m), 3,90 (2H, s), 4,09 (2H, q), 4,71 (1H, t), 6,73 (1H, s), 6,82 (1H, s), 6,89 (1H, s), 7,11 (2H, d), 7,46 (2H, d), 7,73 (2H, d), 8,49 (2H, d).

EXEMPLO 16

3-[3-(2-Dimetilsulfamoilamino)etil-5-(4-piridilmetil)fenil]propanoato de etilo

A partir da Preparação 48 e de cloreto de dimetilsulfamoilo;

Rf 0,40 (SS 1); δ (CDCl₃): 1,12 (3H, t), 2,59 (2H, t), 2,75 (3H, s), 2,80 (2H, t), 2,90 (2H, t), 3,26-3,32 (2H, m), 3,91 (2H, s), 4,10 (2H, q), 6,85 (1H, s), 6,90 (1H, s), 6,93 (1H, s), 7,09 (2H, d), 8,50 (2H, d).

EXEMPLO 17

3-{3-(4-Piridilmetil)-5-[2-(1-pirrolidinilsulfonilamino)etil]fenil}propanoato de etilo

A partir da Preparação 48 e de cloreto de 1-pirrolidinilsulfonilo;

Rf 0,40 (SS 1); δ (CDCl_3): 1,11 (3H, t), 2,84-2,90 (4H, m), 2,59 (2H, t), 2,81 (2H, t), 2,90 (2H, t), 3,10-3,20 (6H, m), 3,91 (2H, s), 4,10 (2H, q), 6,87 (1H, s), 6,90 (1H, s), 6,93 (1H, s), 7,10 (2H, d), 8,49 (2H, d).

EXEMPLO 18

3-[3-(2-Fenilsulfonilamino)etil-5-(3-piridiloxi)fenil]propanoato de etilo

A partir da Preparação 50 e de cloreto de fenilsulfonilo;

Rf 0,50 (SS 2);

Encontrado:	C, 63,24; H, 5,59; N, 6,19.
$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ requer	C, 63,41; H, 5,77; N, 6,16%.

EXEMPLO 19

3-{3-[2-(4-Clorofenilsulfonilamino)etil]-5-(3-piridiloxi)fenil}-propanoato de etilo

A partir da Preparação 50 e de cloreto de 4-clorofenilsulfonilo;

Rf 0,50 (SS 2);

Encontrado:	C, 58,69; H, 5,15; N, 5,66.
$\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$ requer	C, 58,95; H, 5,15; N, 5,73%.

EXEMPLO 20

3-{3-[2-(4-Clorofenilsulfonilamino)etil]-5-(3-piridilmetil)fenil}butanoato de metilo

A partir da Preparação 51 e de cloreto de 4-clorofenilsulfonilo;

Rf 0,60 (SS 2); δ (CDCl₃): 1,22 (3H, d, J = 4,1Hz), 2,50 (2H, d, J = 6,9Hz), 2,70 (2H, t, J = 6,7Hz), 3,15-3,19 (3H, m), 3,57 (3H, s), 3,87 (2H, s), 4,92-5,00 (1H, m), 6,71 (1H, s), 6,80 (1H, s), 6,88 (1H, s), 7,18-7,21 (1H, m), 7,42-7,44 (3H, m), 7,72 (2H, d, J = 8,2Hz), 8,43 (2H, m).

EXEMPLO 21

2-{3-[2-(4-Clorofenilsulfonilamino)etil]-5-(3-piridilmetil)benzil}propanoato de metilo

A partir da Preparação 52 e de cloreto de 4-clorofenilsulfonilo;

Rf 0,60 (SS 2); δ (CDCl₃): 1,12 (3H, d, J = 6,6Hz), 2,56-2,71 (4H, m), 2,87-2,93 (1H, m), 3,15-3,23 (2H, m), 3,58 (3H, s), 3,88 (2H, s), 4,46-4,51 (1H, m), 6,73 (2H, s), 6,82 (1H, s), 7,21-7,23 (1H, m), 7,41-7,46 (3H, m), 7,72 (2H, d, J = 8,4Hz), 8,45 (2H, m).

EXEMPLO 22

3-{3-[2-(4-Clorofenilsulfonilamino)-1-propil]-5-(3-piridilmetil)-fenil}propanoato de t-butilo

A partir da Preparação 53 e de cloreto de 4-clorofenil-sulfonilo;

Rf 0,70 (SS 2); δ (CDCl₃): 1,09 (3H, d, J = 6,5Hz), 1,38 (9H, s), 2,44 (2H, t, J = 7,7Hz), 2,59 (2H, d, J = 6,6Hz), 2,77 (2H, t, J = 7,7Hz), 3,48 (1H, m), 3,83 (2H, s), 4,97 (1H, d, J = 7,6Hz), 6,65 (1H, s), 6,70 (1H, s), 6,84 (1H, s), 7,17-7,20 (1H, m), 7,32 (2H, d, J = 8,5Hz), 7,42 (1H, d, J = 7,7Hz), 7,59 (2H, d, J = 8,5Hz), 8,42-8,44 (2H, m).

EXEMPLO 23

3-{3-[(α -Hidroxi- α -metil)-3-piridilmetil]-5-[(2-fenilsulfonilamino)etil]fenil}propanoato de etilo

A partir da Preparação 54 e de cloreto de fenilsulfo-nilo;

Rf 0,50 (SS 1); δ (CDCl₃): 1,21 (3H, t), 1,91 (3H, s), 2,53 (2H, t), 2,70 (2H, t), 2,85 (3H, t), 3,15-3,22 (2H, m), 4,08 (2H, q), 4,68-4,72 (1H, m), 6,82 (1H, s), 7,00 (1H, s), 7,08 (1H, s), 7,20-7,23 (1H, m), 7,46-7,57 (3H, m), 7,63-7,66 (1H, m), 7,78-7,81 (2H, m), 8,43 (1H, m), 8,56 (1H, s).

EXEMPLO 24

3-{3-[2-(4-Clorofenilsulfonilamino)etil]-5-[(α -hidroxi- α -metil)-3-piridilmetil]fenil}propanoato de etilo

A partir da Preparação 54 e de cloreto de 4-clorofenil-sulfonilo;

Rf 0,50 (SS 1); δ (CDCl₃): 1,26 (3H, t), 1,96 (3H, s), 2,57-2,62 (3H, m), 2,77 (2H, t), 2,92 (2H, t), 3,21-3,26 (2H, m), 4,12 (2H, q), 4,10-4,15 (1H, m), 6,87 (1H, s), 7,04 (1H, s), 7,13 (1H, s), 7,25-7,30 (1H, m), 7,49 (2H, d), 7,72-7,77 (3H, m), 8,50 (1H, m), 8,63 (1H, s).

EXEMPLO 25

3-{3-[3-(4-Clorofenilsulfonilamino)-1-propil]-5-(3-piridilmetil)-fenil}propanoato de etilo

A partir da Preparação 55 e de cloreto de 4-clorofenil-sulfonilo;

Rf 0,50 (SS 2);

Encontrado:	C, 61,85; H, 5,81; N, 5,51.
C ₂₆ H ₂₉ ClN ₂ O ₄ S requer	C, 62,32; H, 5,83; N, 5,59%.

EXEMPLO 263-[3-(2-Ciclo-hexilsulfonilamino)etil-5-(3-piridilmetil)fenil]-propanoato de etilo

Uma solução agitada de 3-[3-(2-aminoetil)-5-(3-piridilmetil)fenil]propanoato de etilo (Preparação 47; 0,60 g), cloreto de cloro-hexilsulfonilo (0,526 g), trietilamina (0,194 g) e 4-dimetilaminopiridina (0,352 g) em diclorometano (6 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas e, em seguida, lavada com água e seca (MgSO_4). A evaporação sob vácuo do solvente deu origem a uma goma, a qual foi cromatografada sobre gel de sílica. A eluição com diclorometano, seguida por uma mistura de diclorometano:metanol (97:3) deu origem ao composto em epígrafe sob a forma de uma goma (401 mg);

Rf 0,70 (SS 2); δ (CDCl_3): 1,10-1,25 (2H, m), 1,21 (3H, t, J = 7,1Hz), 1,37-1,50 (2H, m), 1,65-1,70 (2H, m), 1,83-1,86 (2H, m), 2,05-2,09 (2H, m), 2,57 (2H, t, J = 7,7Hz), 2,79 (2H, t, J = 6,9Hz), 2,88 (2H, t, J = 7,7Hz), 3,30-3,37 (2H, m), 3,91 (2H, s), 3,99-4,02 (1H, m), 4,10 (2H, q, J = 7,1Hz), 6,86 (1H, s), 6,89 (1H, s), 6,91 (1H, s), 7,21-7,23 (1H, m), 7,44 (1H, d, J = 7,9Hz), 8,45-8,47 (2H, m).

Os cinco compostos que se seguem foram obtidos a partir dos seus precursores de amina respectivos, utilizando os cloreto de sulfonilo ou cloreto de sulfamoilo apropriados, por meio de procedimentos semelhantes aos descritos no Exemplo 26.

EXEMPLO 27

3-[3-(2-Neopentilsulfonilamino)etil-5-(3-piridilmetil)fenil]propanoato de etilo

A partir da Preparação 47 e de cloreto de neopentilsulfonilo;

Rf 0,75 (SS 2); δ (CDCl₃): 1,11 (9H, s), 1,21 (3H, t, J = 7,1Hz), 2,57 (2H, t, J = 7,7Hz), 2,77-2,91 (6H, m), 3,33 (2H, m), 3,92 (2H, s), 4,06-4,18 (3H, m), 6,86 (1H, s), 6,90 (1H, s), 6,91 (1H, s), 7,18-7,25 (1H, m), 7,45 (1H, m), 8,45-8,47 (2H, m).

EXEMPLO 28

3-[3-(2-Dietilsulfamoilamino)etil-5-(3-piridilmetil)fenil]propanoato de etilo

A partir da Preparação 47 e de cloreto de dietilsulfamoilo;

Rf 0,75 (SS 3); δ (CDCl₃): 1,10 (6H, t, J = 7,2Hz), 1,19 (3H, t, J = 7,1Hz), 2,55 (2H, t, J = 7,8Hz), 2,76 (3H, t, J = 7,0Hz), 2,86 (2H, t, J = 7,8Hz), 3,14-3,27 (6H, m), 3,89 (2H, s), 4,07 (2H, q, J = 7,1Hz), 4,39-4,42 (1H, m), 6,84 (1H, s), 6,87 (1H, s), 6,88 (1H, s), 7,16-7,21 (1H, m), 7,44 (1H, d, J = 7,9Hz), 8,41-8,45 (2H, m).

EXEMPLO 29

3-{3-(3-Piridilmetil)-5-[2-(1-pirrolidinilsulfonilamino)etil]fenil}propanoato de etilo

A partir da Preparação 47 e de cloreto de 1-pirrolidinilsulfonilo;

δ (CDCl_3): 1,21 (3H, m) 1,84-1,88 (4H, m), 2,57 (2H, t, $J = 7,7\text{Hz}$), 2,78 (2H, t, $J = 6,8\text{Hz}$), 2,88 (2H, t, $J = 7,7\text{Hz}$), 3,19-3,30 (6H, m), 3,91 (2H, s), 4,06-4,13 (3H, m), 6,85 (1H, s), 6,90 (2H, s), 7,20-7,23 (1H, m), 7,44-7,47 (1H, m), 8,45-8,48 (2H, m).

EXEMPLO 30

3-[3-(2-Piperidinosulfonilamino)etil-5-(3-piridilmetil)fenil]propanoato de etilo

A partir da Preparação 47 e de cloreto de piperidinosulfonilo;

Rf 0,70 (SS 2); δ (CDCl_3): 1,21 (3H, t, $J = 7,1\text{Hz}$), 1,50-1,70 (6H, m), 2,57 (2H, t, $J = 7,7\text{Hz}$), 2,78 (2H, t, $J = 6,8\text{Hz}$), 2,88 (2H, t, $J = 7,7\text{Hz}$), 3,05-3,10 (4H, m), 3,22-3,29 (2H, m), 3,92 (2H, s), 3,97-4,01 (1H, m), 4,10 (2H, q, $J = 7,1\text{Hz}$), 6,85 (1H, s), 6,90 (2H, s), 7,20-7,22 (1H, m), 7,45 (1H, d, $J = 7,7\text{Hz}$), 8,45-8,48 (1H, m).

EXEMPLO 31

3-{3-[2-(2-Isoindolinilsulfonilamino)etil]-5-(3-piridilmetil)fenil}propanoato de etilo

A partir da Preparação 47 e de cloreto de 2-isoindolinilsulfonilo;

Rf 0,70 (SS 2); δ (CDCl₃): 1,21 (3H, t, J = 7,1Hz), 2,54 (2H, t, J = 7,7Hz), 2,75-2,87 (4H, m), 3,30-3,35 (2H, m), 3,87 (2H, s), 4,09 (2H, q, J = 7,1Hz), 4,15 (1H, t), 4,57 (4H, s), 6,82 (1H, s), 6,87 (2H, s), 7,17-7,30 (5H, m), 7,41 (1H, m), 8,46 (2H, m).

EXEMPLO 32

3-{3-(1-Imidazolilmetil)-5-[(2-fenilsulfonilamino)etil]fenil}propanoato de etilo

Uma solução de cloreto de fenilsulfonilo (0,258 g) em diclorometano (1 ml) foi adicionada, gota a gota, a uma solução agitada de 3-[3-(2-aminoetil)-5-(1-imidazolilmetil)fenil]propanoato de etilo (Preparação 49; 0,179 g) e 4-dimetilaminopiridina (0,179 g) em diclorometano (4 ml) à temperatura ambiente. A solução foi agitada durante 1 hora, lavada com água e seca (MgSO₄). O solvente foi evaporado sob vácuo e o resíduo foi cromatografado sobre gel de sílica. A eluição com uma mistura de diclorometano:metanol (50:1) deu origem ao composto em epígrafe sob a forma de uma goma (0,375 g);

Rf 0,45 (SS 2).

Encontrado:

C, 61,99; H, 6,07; N, 9,39.

C₂₃H₂₇N₃O₄S requer

C, 62,56; H, 6,16; N, 9,52%.

Os dois compostos que se seguem foram obtidos a partir do mesmo precursor de amina, utilizando os cloreto de sulfonilo ou cloreto de sulfamoilo apropriados, por meio de procedimentos semelhantes aos descritos no Exemplo 32.

EXEMPLO 33

3-{3-[2-(4-Fluorofenilsulfonilamino)etil]-5-(1-imidazolilmetil)-fenil}propanoato de etilo

A partir da Preparação 49 e de cloreto de 4-fluorofenilsulfonilo;

Rf 0,50 (SS 2);

Encontrado:	C, 60,03; H, 5,72; N, 9,06.
$C_{23}H_{26}FN_3O_4S$ requer	C, 60,11; H, 5,70; N, 9,15%.

EXEMPLO 34

3-{3-[2-(4-Clorofenilsulfonilamino)etil]-5-(1-imidazolilmetil)fenil}propanoato de etilo

A partir da Preparação 49 e de cloreto de 4-clorofenilsulfonilo;

Rf 0,50 (SS 2);

Encontrado:	C, 58,15; H, 5,48; N, 8,63.
$C_{23}H_{26}ClN_3O_4S$ requer	C, 58,03; H, 5,51; N, 8,83%.

EXEMPLO 35

3-{3-[2-[1-(2,5-Di-hidropirrolil)sulfonilamino]etil]-5-(3-piridilmetil)fenil}propanoato de etilo

Uma solução de 3-[3-(2-aminoetil)-5-(3-piridilmetil)fenil]propanoato de etilo (Preparação 47; 0,40 g) e 4-dimetilamino piridina (0,156 g) em diclorometano (4 ml) foi adicionada, gota a gota, durante 25 minutos, a uma solução agitada de cloreto de sulfúrio (0,207 g) em diclorometano (1 ml) a -75°C. A mistura foi agitada a -75°C durante 15 minutos, à temperatura ambiente durante mais 1 hora, em seguida novamente arrefecida até -75°C e adicionou-se 2,5-di-hidropirrole (0,265 g). Esta mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas, lavada com água e seca (MgSO₄). O solvente foi evaporado sob vácuo e o resíduo cromatografado sobre gel de sílica, utilizando uma mistura de diclorometano:metanol (99:1) como eluente. As fracções contendo o produto foram evaporadas sob vácuo de modo a obter-se o composto em epígrafe sob a forma de um óleo (0,171 g);

Rf 0,60 (SS 2); δ (CDCl₃): 1,21 (3H, t, J = 7,1Hz), 2,57 (2H, t, J = 7,8Hz), 2,79 (2H, t, J = 6,85Hz), 2,88 (2H, t, J = 7,8Hz), 3,30 (2H, m), 3,92 (2H, s), 4,07 (4H, s), 4,10 (2H, q, J = 7,1Hz), 5,73 (2H, s), 6,85 (1H, s), 6,90 (2H, s), 7,19-7,23 (1H, m), 7,45 (1H, d, J = 7,8Hz), 8,46-8,48 (2H, m).

Os três compostos que se seguem foram obtidos a partir do mesmo precursor de amina, via o derivado cloreto de sulfamoilo gerado in situ e da amina apropriada, por meio de procedimentos semelhantes aos descritos no Exemplo 35.

EXEMPLO 36

3-{3-[2-[1-(1,2,3,6-Tetra-hidropiridil)sulfonilamino]etil]-5-(3-piridilmetil)fenil}propanoato de etilo

A partir da Preparação 47 e de 1,2,3,6-tetra-hidropiridina;

Rf 0,60 (SS 2);

Encontrado: C, 66,08; H, 6,55; N, 8,05.

C₂₄H₃₁N₃O₄S requer C, 66,45; H, 6,75; N, 8,16%.

EXEMPLO 37

3-{3-[2-[1-(4-Metil-1,2,3,6-tetra-hidropiridil)sulfonilamino]etil]-5-(3-piridilmetil)fenil}propanoato de etilo

A partir da Preparação 47 e de 4-metil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina;

Rf 0,75 (SS 2); δ (CDCl₃): 1,21 (3H, t, J = 7,1Hz), 1,70 (3H, s), 2,05-2,12 (2H, m), 2,57 (2H, t, J = 7,8Hz), 2,77 (2H, t, J = 6,9Hz), 2,88 (2H, t, J = 7,8Hz), 3,23-3,29 (4H, m), 3,60 (2H, s), 3,91 (2H, s), 4,10 (2H, q, J = 7,1Hz), 5,34 (1H, s), 6,84 (2H, s), 7,20-7,26 (1H, m), 7,45 (1H, d, J = 7,8Hz), 8,45-8,50 (2H, m).

EXEMPLO 38

3-{3-[2-(4-Clorofenilsulfamoilamino)etil]-5-(3-piridilmetil)fenil}propanoato de etilo

A partir da Preparação 47 e de 4-cloroanilina;

Rf 0,30 (SS 1);

Encontrado:	C, 59,72; H, 5,68; N, 8,41.
$C_{25}H_{28}ClN_3O_4S$ requer	C, 59,81; H, 5,62; N, 8,37%.

EXEMPLO 39

3-{3-(2-Fenilsulfonilamino)etil-5-[1-(3-piridil)etenil]fenil}propanoato de etilo

Uma solução de 3-{3-[(α -hidroxi- α -metil)-3-piridilmetil]-5-[(2-fenilsulfonilamino)etil]fenil}propanoato de etilo (Exemplo 23; 0,13 g) em ácido trifluoroacético (5 ml) foi aquecida a 50°C durante 4 horas e em seguida evaporada sob vácuo. O resíduo foi partilhado entre acetato de etilo e solução aquosa de bicarbonato de sódio, em seguida a fase orgânica separada, lavada com salmoura e seca ($MgSO_4$). A evaporação sob vácuo do solvente deu origem ao composto em epígrafe sob a forma de um óleo (0,12 g);

Rf 0,60 (SS 1); δ ($CDCl_3$): 1,21 (3H, t), 2,56 (2H, t), 2,72 (2H, t), 2,89 (2H, t), 3,19-3,24 (2H, m), 4,11 (2H, q), 5,49 (1H, s), 5,51 (1H, s), 6,84 (1H, s), 6,91 (1H, s), 7,01 (1H, s), 7,24-7,30 (1H, m), 7,46-7,58 (4H, m), 7,80-7,82 (2H, m), 8,55 (2H, m).

O composto que se segue foi obtido a partir do seu precursor álcool terciário por meio de um procedimento semelhante ao descrito no Exemplo 39.

EXEMPLO 40

3-{3-[2-(4-Clorofenilsulfonilamino)etil]-5-[1-(3-piridil)etenil]-fenil}propanoato de etilo

A partir do Exemplo 24;

Rf 0,65 (SS 1); δ (CDCl₃): 1,21 (3H, t), 2,57 (2H, t), 2,75 (2H, t), 2,89 (2H, t), 3,19-3,25 (2H, m), 4,10 (2H, q), 4,25-4,30 (1H, m), 5,49 (1H, s), 5,50 (1H, s), 6,83 (1H, s), 6,92 (1H, s), 7,01 (1H, s), 7,23-7,30 (1H, m), 7,44 (2H, d), 7,53-7,58 (1H, m), 7,72 (2H, d), 8,55 (2H, m).

EXEMPLO 41

3-{3-(2-Fenilsulfonilamino)etil-5-[1-(3-piridil)etil]fenil}propanoato de etilo

Uma solução de 3-{3-(2-fenilsulfonilamino)etil-5-[1-(3-piridil)etenil]fenil}propanoato de etilo (Exemplo 39; 0,13 g) em etanol (5 ml) foi hidrogenada a 20°C e $3,45 \cdot 10^{-5}$ Pa (50 p.s.i., 3,45 bar), durante 5 horas na presença de catalisador de paládio a 10% sobre carvão vegetal (30 mg). A mistura foi em seguida filtrada, o resíduo foi lavado com etanol, e o filtrado e lavagens combinados foram evaporados sob vácuo de modo a obter-se o composto em epígrafe sob a forma de uma goma (0,12 g);

Rf 0,65 (SS 1); δ (CDCl₃): 1,21 (3H, t), 1,60 (3H, d), 2,53 (2H, t), 2,69 (2H, t), 2,85 (2H, t), 3,18-3,23 (2H, m), 3,72 (1H, q), 4,08 (2H, q), 4,32-4,38 (1H, m), 6,76 (2H, s), 6,90 (1H, s), 7,18-7,22 (1H, m), 7,42-7,60 (4H, m), 7,78-7,80 (2H, m), 8,42-8,44 (2H, m).

O composto que se segue foi obtido a partir do seu precursor alqueno por meio de um procedimento semelhante ao descrito no Exemplo 41.

EXEMPLO 42

3-{3-[2-(4-Clorofenilsulfonilamino)etil]-5-[1-(3-piridil)etil]fenil}propanoato de etilo

A partir do Exemplo 40;

Rf 0,70 (SS 1); δ (CDCl₃): 1,21 (3H, t), 1,61 (3H, d), 2,56 (2H, t), 2,70 (2H, t), 2,85 (2H, t), 3,15-3,22 (2H, m), 3,70 (1H, q), 4,08 (2H, q), 4,51-4,56 (1H, m), 6,77 (2H, s), 6,90 (1H, s), 7,22-7,26 (1H, m), 7,45 (2H, d), 7,47-7,52 (1H, m), 7,73 (2H, d), 8,43-8,50 (2H, m).

EXEMPLO 43

3-[3-(2-Fenilsulfoniletil)-5-(3-piridilmetil)fenil]propanoato de etilo

Uma mistura de 3-(2-fenilsulfoniletenil)-5-(3-piridilmetil)cinamato de etilo (Preparação 20; 0,485 g) e 4-metilfenil sulfonil-hidrazina (2,08 g) em tolueno (25 ml) foi aquecida sob refluxo durante 3 horas e em seguida evaporada sob vácuo. O resíduo foi cromatografado sobre gel de sílica utilizando um

gradiente de eluição de acetato de etilo em hexano (50 até 100% de acetato de etilo) inicialmente, seguido por uma mistura de (95:5) de acetato de etilo:dietilamina como eluente. As fracções produto foram combinadas e evaporadas sob vácuo de modo a obter-se o composto em epígrafe sob a forma de uma goma (0,384 g);

Rf 0,50 (SS 4); δ (CDCl₃): 1,23 (3H, t), 2,57 (2H, t), 2,86 (2H, t), 2,99 (2H, m), 3,33 (2H, m), 3,91 (2H, s), 4,13 (2H, q), 6,82 (1H, s), 6,87 (1H, s), 6,91 (1H, s), 7,22-7,25 (1H, m), 7,43-7,47 (1H, m), 7,57-7,72 (3H, m), 7,94-7,98 (2H, m), 8,48-8,51 (2H, m).

O composto que se segue foi obtido a partir do seu precursor alqueno por meio de um procedimento semelhante ao descrito no Exemplo 43.

EXEMPLO 44

3-[3-(3-Fenilsulfonil-1-propil)-5-(3-piridilmetil)fenil]propano-ato de etilo

A partir da Preparação 21;

Rf 0,50 (SS 4); δ (CDCl₃): 1,21 (3H, t), 1,97-2,03 (2H, m), 2,53-2,65 (4H, m), 2,87 (2H, t), 3,04 (2H, t), 3,90 (2H, s), 4,10 (2H, q), 6,77 (1H, s), 6,82 (1H, s), 6,87 (1H, s), 7,18-7,22 (1H, m), 7,41-7,45 (1H, m), 7,54-7,68 (3H, m), 8,88 (2H, d), 8,47 (2H, m).

EXEMPLO 45

Ácido 3-[3-(2-fenilsulfonilamino)etil-5-(3-piridilmetil)fenil]-propanoico

Uma solução de 3-[3-(2-fenilsulfonilamino)etil-5-(3-piridilmetil)fenil]propanoato de etilo (Exemplo 1; 1,90 g) numa mistura de solução de hidróxido de sódio aquoso 2N (6,0 ml) e metanol (10 ml) foi aquecida sob refluxo durante 45 minutos e em seguida evaporada sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em água e a solução resultante foi lavada com acetato de etilo e em seguida acidificada até pH 4-5 com ácido acético. O goma resultante solidificou após raspagem e este sólido foi recolhido, lavado com água e seco, de modo a proporcionar o composto em epígrafe (1,09 g); p.f. 137-139°C;

Encontrado:	C, 65,25; H, 5,87; N, 6,70.
$C_{23}H_{24}N_2O_4S$ requer	C, 65,07; H, 5,70; N, 6,60%.

Os quarenta e dois compostos que se seguem foram obtidos a partir dos seus precursores éster respectivos por meio de procedimentos semelhantes ao descrito no Exemplo 45.

EXEMPLO 46

Ácido 3-{3-[2-(4-metilfenilsulfonilamino)etil]-5-(3-piridilmetil)fenil}propanoico

A partir do Exemplo 2; p.f. 130-132°C;

Encontrado:	C, 65,54; H, 6,01; N, 6,16.
$C_{24}H_{26}N_2O_4S$ requer	C, 65,73; H, 5,98; N, 6,39%.

EXEMPLO 47

Ácido 3-{3-[2-(4-fluorofenilsulfonilamino)etil]-5-(3-piridilmetil)fenil}propanoico

A partir do Exemplo 3; p.f. 132-134°C;

Encontrado:	C, 62,38; H, 5,26; N, 6,24.
$C_{23}H_{23}FN_2O_4S$ requer	C, 62,42; H, 5,24; N, 6,33%.

EXEMPLO 48

Ácido 3-{3-[2-(4-clorofenilsulfonilamino)etil]-5-(3-piridilmetil)fenil}propanoico

A partir do Exemplo 4; p.f. 150-152°C;

Encontrado:	C, 60,05; H, 5,08; N, 6,07.
$C_{23}H_{23}ClN_2O_4S$ requer	C, 60,19; H, 5,05; N, 6,10%.

EXEMPLO 49

Ácido 3-{3-[2-(4-bromofenilsulfonilamino)etil]-5-(3-piridilmetil)fenil}propanoico

A partir do Exemplo 5; p.f. 136-138°C.

Encontrado:	C, 54,85; H, 4,41; N, 5,52.
$C_{23}H_{23}BrN_2O_4S$ requer	C, 54,87; H, 4,61; N, 5,57%.

EXEMPLO 50

Ácido 3-{3-[2-furilsulfonilamino)etil]-5-(3-piridilmetil)fenil}-propanoico

A partir do Exemplo 6;

Rf 0,20 (SS 5);

Encontrado:	C, 60,74; H, 5,41; N, 6,64.
$C_{21}H_{22}N_2O_5S$ requer	C, 60,85; H, 5,35; N, 6,76%.

EXEMPLO 51

Ácido 3-[3-(2-metilsulfonilamino)etil-5-(3-piridilmetil)fenil]-propanoico

A partir do Exemplo 7; p.f. 118-120°C;

Encontrado:	C, 60,05; H, 6,05; N, 7,67.
$C_{18}H_{22}N_2O_4S$ requer	C, 59,66; H, 6,12; N, 7,73%.

EXEMPLO 52

Ácido 3-{3-[2-(1-propilsulfonilamino)etil]-5-(3-piridilmetil)fenil}propanoico

A partir do Exemplo 8; p.f. 102-103°C;

Encontrado:	C, 61,65; H, 6,71; N, 7,12.
$C_{20}H_{26}N_2O_4S$ requer	C, 61,51; H, 6,71; N, 7,17%.

EXEMPLO 53

Ácido 3-[3-[2-(2-propilsulfonilamino)etil]-5-(3-piridilmetil)fenil]propanoico

A partir do Exemplo 9; p.f. 81-83°C;

δ (DMSO_d₆): 1,07 (6H, d, J = 6,75Hz), 2,46 (2H, m), 2,61-2,73 (4H, m), 2,97-3,12 (3H, m), 3,85 (2H, s), 6,90 (2H, s), 6,94 (1H, s), 7,01-7,05 (1H, m), 7,23-7,27 (1H, m), 7,57 (1H, d, J = 7,85Hz), 8,35 (1H, d, J = 4Hz), 8,46 (1H, s).

EXEMPLO 54

Ácido 3-[3-(2-dimetilsulfamóilamino)etil-5-(3-piridilmetil)fenil]propanoico

A partir do Exemplo 11; p.f. 76-78°C;

Encontrado:	C, 57,95; H, 6,13; N, 10,40.
C ₁₉ H ₂₅ N ₃ O ₄ S requer	C, 58,29; H, 6,44; N, 10,73%.

EXEMPLO 55

Ácido 3-[3-(2-benzoilamino)etil-5-(3-piridilmetil)fenil]propanoico

A partir do Exemplo 12; p.f. 115-117°C;

Encontrado:	C, 73,79; H, 6,02; N, 6,92.
C ₂₄ H ₂₄ N ₂ O ₃ requer	C, 74,20; H, 6,23; N, 7,21%.

EXEMPLO 56

Ácido 3-{3-[2-(3-metilbutanoilamino)etil]-5-(3-piridilmetil)fenil}propanoico

A partir do Exemplo 13; p.f. 131-132°C;

Encontrado:	C, 71,63; H, 7,48; N, 7,43.
$C_{22}H_{28}N_2O_3$ requer	C, 71,71; H, 7,66; N, 7,60%.

EXEMPLO 57

Ácido 3-[3-(2-fenilsulfonilamino)etil-5-(4-piridilmetil)fenil]-propanoico

A partir do Exemplo 14; p.f. 129-131°C;

Encontrado:	C, 64,89; H, 5,68; N, 6,55.
$C_{23}H_{24}N_2O_4S$ requer	C, 65,07; H, 5,70; N, 6,60%.

EXEMPLO 58

Ácido 3-{3-[2-(4-clorofenilsulfonilamino)etil]-5-(4-piridilmetil)fenil}propanoico

A partir do Exemplo 15; p.f. 159-160°C;

Encontrado:	C, 59,99; H, 5,05; N, 6,07.
$C_{23}H_{23}ClN_2O_4S$ requer	C, 60,19; H, 5,05; N, 6,10%.

EXEMPLO 59

Ácido 3-[3-(2-dimetilsulfamóilamino)etil-5-(4-piridilmetil)fenil]propanoico

A partir do Exemplo 16;

Rf 0,30 (SS 6); δ (DMSO-d₆): ca 2,45 (2H + DMSO-d₅), 2,52 (6H, s), 2,64 (2H, t), 2,73 (2H, t), 3,03 (2H, t), 3,96 (2H, s), 6,89 (2H, s), 6,91 (1H, s), 7,17 (2H, d), 8,39 (2H, d).

EXEMPLO 60

Ácido 3-{3-(4-piridilmetil)-5-[2-(1-pirrolidinilsulfonilamino)-etil]fenil}propanoico

A partir do Exemplo 17; p.f. 118-121°C;

Encontrado:	C, 59,76; H, 6,43; N, 9,81.
C ₂₁ H ₂₇ N ₃ O ₄ S requer	C, 59,76; H, 6,57; N, 9,96%.

EXEMPLO 61

Ácido 3-[3-(2-fenilsulfonilamino)etil-5-(3-piridiloxi)fenil]propanoico

A partir do Exemplo 18; p.f. 99-101°C;

Encontrado:	C, 62,12; H, 5,25; N, 6,54.
C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₅ S requer	C, 61,95; H, 5,20; N, 6,57%.

EXEMPLO 62

Ácido 3-{3-[2-(4-clorofenilsulfonilamino)etil]-5-(3-piridiloxi)-fenil}propanoico

A partir do Exemplo 19; p.f. 112-115°C;

Encontrado: C, 57,32; H, 4,60; N, 6,04.
 $C_{22}H_{21}ClN_2O_5S$ requer C, 57,32; H, 4,59; N, 6,08%.

EXEMPLO 63

Ácido 3-{3-[2-(4-clorofenilsulfonilamino)etil]-5-(3-piridilmetil)fenil}butanoico

A partir do Exemplo 20; p.f. 114-116°C;

Encontrado: C, 61,30; H, 5,15; N, 5,96.
 $C_{24}H_{25}ClN_2O_4S$ requer C, 60,94; H, 5,33; N, 5,92%.

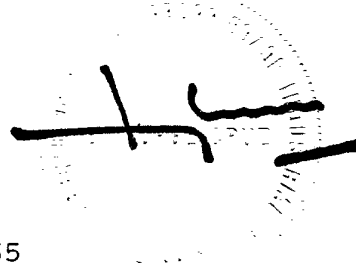
EXEMPLO 64

Ácido 2-{3-[2-(4-clorofenilsulfonilamino)etil]-5-(3-piridilmetil)benzil}propanoico

A partir do Exemplo 21;

Rf 0,55 (SS 7);

Encontrado: C, 60,94; H, 5,46; N, 5,88.
 $C_{24}H_{25}ClN_2O_4S$ requer C, 60,94; H, 5,33; N, 5,92%.



EXEMPLO 65

Ácido 3-{3-[2-(4-clorofenilsulfonilamino)-1-propil]-5-(3-piridilmetil)fenil}propanoico

A partir do Exemplo 22; p.f. 74-76°C;

Encontrado:	C, 60,79; H, 5,52; N, 5,64.
$C_{24}H_{25}ClN_2O_4S$ requer	C, 60,94; H, 5,33; N, 5,92%.

EXEMPLO 66

Ácido 3-{3-[(α -hidroxi- α -metil)-3-piridilmetil]-5-[(2-fenilsulfonilamino)etil]fenil}propanoico

A partir do Exemplo 23;

Rf 0,25 (SS 1);

Encontrado:	C, 58,31; H, 5,65; N, 5,99.
$C_{24}H_{26}N_2O_5S$ requer	C, 58,76; H, 6,16; N, 5,71%.

EXEMPLO 67

Ácido 3-{3-[2-(4-clorofenilsulfonilamino)etil]-5-[(α -hidroxi- α -metil)-3-piridilmetil]fenil}propanoico

A partir do Exemplo 24;

Rf 0,50 (SS 6);

Encontrado:	C, 58,34; H, 5,09; N, 5,50.
$C_{24}H_{25}ClN_2O_5S$; 0,25 H_2O requer	C, 58,41; H, 5,21; N, 5,67%.

EXEMPLO 68

Ácido 3-{3-[3-(4-clorofenilsulfonilamino)-1-propil]-5-(3-piridilmetil)fenil}propanoico

A partir do Exemplo 25; p.f. 112-115°C;

Encontrado:	C, 60,82; H, 5,53; N, 5,84.
$C_{24}H_{25}ClN_2O_4S$ requer	C, 60,94; H, 5,33; N, 5,92%.

EXEMPLO 69

Ácido 3-[3-(2-ciclo-hexilsulfonilamino)etil-5-(3-piridilmetil)fenil]propanoico

A partir do Exemplo 26;

Rf 0,50 (SS 7); δ ($CDCl_3$): 1,07-1,24 (2H, m), 1,33-1,44 (2H, m), 1,63-1,66 (1H, m), 1,78-1,82 (2H, m), 1,97-2,05 (2H, m), 2,53 (2H, m), 2,73-2,85 (4H, m), 3,30 (2H, m), 3,89 (2H, s), 4,81 (1H, s), 6,82 (1H, s), 6,88 (1H, s), 6,94 (1H, s), 7,19-7,23 (1H, m), 7,49 (1H, d, J = 7,65Hz), 8,39-8,42 (2H, m).

EXEMPLO 70

Ácido 3-[3-(2-neopentilsulfonilamino)etil-5-(3-piridilmetil)fenil]propanoico

A partir do Exemplo 27; p.f. 117-119°C;

Encontrado:	C, 62,75; H, 7,15; N, 6,56.
$C_{22}H_{30}N_2O_4S$ requer	C, 63,13; H, 7,23; N, 6,69%.

EXEMPLO 71

Ácido 3-[3-(2-dietilsulfonilamino)etil-5-(3-piridilmetil)fenil]-propanoico

A partir do Exemplo 28; p.f. 104-106°C;

Encontrado:	C, 60,50; H, 6,90; N, 9,92.
$C_{21}H_{29}N_3O_4S$ requer	C, 60,12; H, 6,97; N, 10,01%.

EXEMPLO 72

Ácido 3-[3-(3-piridilmetil)-5-[2-(1-pirrolidinilsulfonilamino)-etil]fenil]propanoico

A partir do Exemplo 29; p.f. 86-88°C;

Encontrado:	C, 60,22; H, 6,35; N, 9,85.
$C_{21}H_{27}N_3O_4S$ requer	C, 60,41; H, 6,51; N, 10,07%.

EXEMPLO 73

Ácido 3-[3-(2-piperidinosulfonilamino)etil-5-(3-piridilmetil)fenil]propanoico

A partir do Exemplo 30;

Rf 0,45 (SS 7);

Encontrado:	C, 60,79; H, 6,83; N, 9,54.
$C_{22}H_{29}N_3O_4S$ requer	C, 61,22; H, 6,77; N, 9,74%.

EXEMPLO 74

Ácido 3-{3-[2-(2-isoindolinilsulfonilamino)etil]-5-(3-piridilmetil)fenil}propanoico

A partir do Exemplo 31; p.f. 137-139°C;

Encontrado:	C, 63,78; H, 5,60; N, 8,62.
$C_{25}H_{27}N_3O_4S$ requer	C, 64,49; H, 5,85; N, 9,03%.

EXEMPLO 75

Ácido 3-{3-(1-imidazolilmetil)-5-[(2-fenilsulfonilamino)etil]fenil}propanoico

A partir do Exemplo 32; p.f. 123-125°C;

Encontrado:	C, 61,12; H, 5,97; N, 10,02.
$C_{21}H_{23}N_3O_4S$ requer	C, 61,00; H, 5,61; N, 10,16%.

EXEMPLO 76

Ácido 3-{3-[2-(4-fluorofenilsulfonilamino)etil]-5-(1-imidazolilmetil)fenil}propanoico

A partir do Exemplo 33; p.f. 146-147°C;

Encontrado:	C, 58,25; H, 4,97; N, 9,51.
$C_{21}H_{22}FN_3O_4S$ requer	C, 58,45; H, 5,14; N, 9,74%.

EXEMPLO 77

Ácido 3-{3-[2-(4-clorofenilsulfonilamino)etil]-5-(1-imidazolilmetil)fenil}propanoico

A partir do Exemplo 34; p.f. 185-187°C;

Encontrado: C, 56,03; H, 4,89; N, 9,01.
 $C_{21}H_{22}ClN_3O_4S$ requer C, 56,30; H, 4,95; N, 9,35%.

EXEMPLO 78

Ácido 3-{3-[2-[1-(2,5-di-hidropirrolil)sulfonilamino]etil]-5-(3-piridilmetil)fenil}propanoico

A partir do Exemplo 35;

Rf 0,20 (SS 2); δ ($CDCl_3$): 2,61 (2H, t, J = 7,3Hz), 2,78 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,91 (2H, t, J = 7,3Hz), 3,29 (2H, m), 3,93 (2H, s), 4,05 (4H, s), 4,48 (1H, s), 5,71 (2H, s), 6,84 (1H, s), 6,92 (1H, s), 6,94 (1H, s), 7,23-7,27 (1H, m), 7,54 (1H, d, J = 7,8Hz), 8,42 (1H, d, J = 4,3Hz), 8,46 (1H, s).

EXEMPLO 79

Ácido 3-{3-[2-[1-(1,2,3,6-tetra-hidropiridil)sulfonilamino]etil]-5-(3-piridilmetil)fenil}propanoico

A partir do Exemplo 36;

Rf 0,50 (SS 7);

Massa exacta:

Encontrado (MH)⁺ 430,17914;

C₂₂H₂₇N₃O₄S requer (MH)⁺ 430,180054.

EXEMPLO 80

Ácido 3-{3-[2-[1-(4-metil-1,2,3,6-tetra-hidropiridil)sulfonilamino]etil]-5-(3-piridilmetil)fenil}propanoico

A partir do Exemplo 37;

Rf 0,70 (SS 7); δ (CDCl₃): 1,68 (3H, s), 2,06 (2H, m), 2,60 (2H, t, J = 7,35Hz), 2,76 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,90 (2H, t, J = 7,35Hz), 3,22-3,26 (4H, m), 3,58 (2H, s), 3,92 (2H, s), 4,42 (1H, s), 5,32 (1H, s), 6,83 (1H, s), 6,91 (1H, s), 6,93 (1H, s), 7,22-7,26 (1H, m), 7,52 (1H, d, J = 7,8Hz), 8,41 (1H, d, J = 4,3Hz), 8,45 (1H, s).

EXEMPLO 81

Ácido 3-{3-[2-(4-clorofenilsulfamoiilamino)etil]-5-(3-piridilmetil)fenil}propanoico

A partir do Exemplo 38; p.f. 133-136°C;

Encontrado: C, 58,32; H, 5,21; N, 8,89.

C₂₃H₂₄ClN₃O₄S requer C, 58,28; H, 5,10; N, 8,87%.

EXEMPLO 82

Ácido 3-{3-(2-fenilsulfonilamino)etil-5-[1-(3-piridil)etenil]fenil}propanoico

A partir do Exemplo 39;

Rf 0,60 (SS 6); δ (DMSO d_6): ca 2,45 (2H + DMSO d_5), 2,59 (2H, t), 2,71 (2H, t), 2,88-2,94 (2H, m), 5,50 (1H, s), 5,52 (1H, s), 6,83 (1H, s), 6,98 (2H, s), 7,32-7,38 (1H, m), 7,48-7,72 (6H, m), 8,47-8,51 (2H, m), 12,08 (1H, s).

EXEMPLO 83

Ácido 3-{3-[2-(4-clorofenilsulfonilamino)etil]-5-[1-(3-piridil)etenil]fenil}propanoico

A partir do Exemplo 40;

Rf 0,50 (SS 6);

Encontrado:	C, 61,04; H, 4,50; N, 5,79.
C ₂₄ H ₂₃ ClN ₂ O ₄ S requer	C, 61,20; H, 4,90; N, 5,95%.

EXEMPLO 84

Ácido 3-{3-(2-fenilsulfonilamino)etil-5-[1-(3-piridil)etil]fenil}propanoico

A partir do Exemplo 41;

Rf 0,25 (SS 1); δ (DMSO-d₆): 1,51 (3H, d), 2,42 (2H, t), 2,55 (2H, t), 2,68 (2H, t), 2,85-2,92 (2H, m), 4,06 (1H, q), 6,77 (1H, s), 6,84 (1H, s), 6,95 (1H, s), 7,21-7,25 (1H, m), 7,48-7,72 (6H, m), 8,32 (1H, m), 8,44 (1H, m).

EXEMPLO 85

Ácido 3-{3-[2-(4-clorofenilsulfonilamino)etil]-5-[1-(3-piridil)-etil]fenil}propanoico

A partir do Exemplo 42;

Rf 0,50 (SS 6);

Encontrado: C, 60,38; H, 5,57; N, 5,45.
 $C_{24}H_{25}ClN_2O_4S$; 0,33 H₂O requer C, 60,18; H, 5,40; N, 5,85%.

EXEMPLO 86

Ácido 3-[3-(2-fenilsulfoniletil)-5-(3-piridilmetil)fenil]propanoico

A partir do Exemplo 43; p.f. 156-158°C;

Encontrado: C, 67,29; H, 5,84; N, 3,48.
 $C_{23}H_{23}NO_4S$ requer C, 67,46; H, 5,66; N, 3,42%.

EXEMPLO 87

Ácido 3-[3-(3-fenilsulfonil-1-propil)-5-(3-piridilmetil)fenil]propanoico

A partir do Exemplo 44; p.f. 121-123°C;

Encontrado: C, 67,58; H, 5,97; N, 3,41.
 $C_{24}H_{25}NO_4S$ requer C, 68,06; H, 5,95; N, 3,31%.

EXEMPLO 88

Ácido 3-{3-(3-piridilmetil)-5-[2-(2,2,2-trifluoroetilsulfonilamino)etil]fenil}propanoico

Uma solução agitada de 3-{3-(piridilmetil)-5-[2-(2,2,2-trifluoroetilsulfonilamino)etil]fenil}propanoato de etilo (Exemplo 10; 400 mg) em ácido clorídrico 6N (4,0 ml) foi aquecida a 100°C durante 4 horas. A solução fria foi basificada com solução aquosa de amoníaco (densidade 0,880) e em seguida re-acidificada por meio de adição, gota a gota, de ácido acético glacial. A mistura foi extraída várias vezes com acetato de etilo e os extractos combinados foram lavados com água e secos ($MgSO_4$). A evaporação sob vácuo do solvente deu origem ao composto em epígrafe sob a forma de uma goma (265 mg);

Rf 0,35 (SS 7);

Encontrado: C, 53,26; H, 4,78; N, 6,31.
 $C_{19}H_{21}F_3N_2O_4S$ requer C, 53,01; H, 4,92; N, 6,51%.

PREPARAÇÃO 1

3-(3,5-Dibromobenzoil)piridina

Uma solução 2,5M de n-butil-lítio em hexano (40,0 ml) foi adicionada, gota a gota, a uma mistura agitada de 1,2,5-tribromobenzeno (31,5 g) e éter seco (1 000 ml) a -78°C sob uma atmosfera de azoto seco. A mistura resultante foi agitada a -78°C durante 30 minutos e, em seguida, foi adicionada uma solução de 3-cianopiridina (10,4 g) em éter seco (100 ml). A mistura foi agitada a -78°C durante 1 hora e, em seguida, deixou-se que a temperatura atingisse 0°C. Foi adicionado ácido clorídrico 2N (200 ml), com agitação, e a camada de éter foi separada por decantação e, em seguida, extraída várias vezes com ácido clorídrico 2N. Os extractos acídicos foram combinados e aquecidos num banho de vapor durante 20 minutos, em seguida a solução foi arrefecida e basificada com solução aquosa de hidróxido de potássio. O sólido resultante foi separado por filtração, lavado com água, seco e combinado com o sólido obtido por evaporação sob vácuo da solução etérea. O produto bruto foi cromatografado sobre gel de sílica utilizando diclorometano como eluente; as primeiras fracções continham impurezas e as últimas fracções foram combinadas e evaporadas sob vácuo. O sólido obtido a partir das últimas fracções foi cristalizado a partir de acetato de etilo-hexano de modo a obter-se o composto em epígrafe (23,33 g); p.f. 124-126°C;

Encontrado:	C, 42,50; H, 2,23; N, 4,21.
$C_{12}H_7Br_2NO$ requer	C, 42,26; H, 2,07; N, 4,11%.

PREPARAÇÃO 2

4-(3,5-Dibromobenzoil)piridina

Este isômero foi obtido através de um procedimento semelhante ao descrito na Preparação 1, utilizando 4-cianopiridina como material de partida; p.f. 89-92°C;

δ (CDCl₃): 7,55 (2H, d), 7,83 (2H, s), 7,92 (1H, s), 8,86 (2H, d).

PREPARAÇÃO 3

3-(3,5-Dibromobenzil)piridina

Uma solução de 3-(3,5-dibromobenzoil)piridina (Preparação 1; 19,0 g) e hidrato de hidrazina (13,9 g) em etilenoglicol (140 ml) foi aquecida sob refluxo durante 45 minutos. O material volátil foi separado por destilação até a temperatura interna atingir 180°C e, em seguida, a mistura reaccional foi arrefecida até 80°C. Foi adicionado hidróxido de potássio (7,80 g) e a solução resultante foi aquecida sob refluxo durante 30 minutos, arrefecida e, em seguida, vertida em água. A mistura foi extraída várias vezes com acetato de etilo e os extractos combinados foram lavados com água e secos (MgSO₄). A evaporação sob vácuo deu origem ao composto em epígrafe (16,38 g); p.f. 70-72°C (após cristalização a partir de acetato de etilo-hexano);

Encontrado:	C, 44,29; H, 2,66; N, 4,29.
C ₁₂ H ₉ Br ₂ N requer	C, 44,07; H, 2,77; N, 4,28%.

PREPARAÇÃO 4

4-(3,5-Dibromobenzil)piridina

Este isômero foi obtido através de um procedimento semelhante ao descrito na Preparação 3; p.f. 95-97°C;

δ (CDCl₃): 3,90 (2H, s), 7,08 (2H, d), 7,23 (2H, s), 7,54 (1H, s), 8,53 (2H, d).

PREPARAÇÃO 5

1,3-Dibromo-5-[(α -hidroxi- α -metil)-3-piridilmetil]benzeno

Uma solução 2,5M de n-butil-lítio em hexano (20,0 ml) foi adicionada, gota a gota, a uma mistura agitada de 1,3,5-tri-bromobenzeno (15,74 g) em éter seco (550 ml) a -78°C sob uma atmosfera de azoto seco. A mistura resultante foi agitada a esta temperatura durante 30 minutos e, em seguida, foi adicionada, gota a gota, uma solução de 3-acetilpiridina (6,06 g) em éter seco (50 ml). Esta mistura foi agitada a -55°C durante 30 minutos e, em seguida, deixou-se aquecer até à temperatura ambiente antes de se temperar com solução salina saturada. A fase orgânica foi separada, lavada com solução salina saturada e seca (MgSO₄). A evaporação sob vácuo do solvente deu origem a um resíduo, o qual foi triturado com hexano de modo a obter-se o composto em epígrafe (13,22 g); p.f. 152-155°C;

δ (CDCl₃): 1,95 (3H, s), 2,93 (1H, s), 7,49 (2H, s), 7,55 (1H, s), 7,69-7,72 (1H, m), 8,50 (1H, m), 8,66 (1H, m).

PREPARAÇÃO 63-(3,5-Dibromofenoxi)piridina

Hidreto de sódio (3,24 g de uma dispersão a 60% em óleo mineral) foi adicionada, em porções, a uma mistura agitada de 3-hidroxipiridina (15,4 g), 1,3,5-tribromobenzeno (76,4 g), óxido cuproso (11,6 g) e colidina (400ml). Quando cessou liberação de hidrogênio, a mistura foi aquecida a 200°C durante 8 horas e, em seguida, arrefecida. A mistura fria foi diluída com acetato de etilo e água, basificada com amoníaco aquoso (densidade 0,880) e, em seguida, filtrada. O resíduo filtrado foi lavado com acetato de etilo, em seguida as lavagens e fase orgânica do filtrado foram combinadas, lavadas com solução salina saturada e secas (MgSO_4). O acetato de etilo foi evaporado sob vácuo, a colidina foi removida por meio de destilação sob vácuo e o resíduo foi cromatografado sobre gel de sílica utilizando éter:hexano (1:4) como eluente. As primeiras fracções deram origem, depois de evaporação sob vácuo, ao tribromobenzeno recuperado (42,5 g). As últimas fracções foram evaporadas sob vácuo de modo a proporcionar o composto em epígrafe sob a forma de um óleo (18,55 g);

δ (CDCl_3): 7,07 (2H, s), 7,22-7,26 (2H, m), 7,42 (1H, s), 8,42 (1H, s), 8,47 (1H, d).

Encontrado: C, 40,49; H, 2,17; N, 4,19.
 $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{Br}_2\text{NO}$ requer C, 40,16; H, 2,14; N, 4,26%.

PREPARAÇÃO 73-Bromo-5-(3-piridiloxi)benzaldeído

Uma solução 1,3M de s-butil-lítio em hexano (9,2 ml) foi adicionada, gota a gota, a uma mistura agitada de 3-(3,5-di-bromofenoxi)piridina (Preparação 6; 3,29 g) em éter seco (100 ml) a -78°C , e a mistura resultante foi agitada a esta temperatura durante 15 minutos. Foi adicionada, gota a gota, uma solução de N,N-dimetilformamida (2,2 g) e esta mistura foi agitada à mesma temperatura durante 1 hora. Foi em seguida adicionado ácido acético glacial (1,6 ml) e a mistura reaccional foi deixada a aquecer até à temperatura ambiente, lavada sequencialmente com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, e em seguida seca (MgSO_4). A evaporação sob vácuo do solvente deu origem a um óleo, o qual foi cromatografado sobre gel de sílica. A eluição com diclorometano deu origem, em primeiro lugar, as impurezas, as quais foram seguidas pelo produto puro. As fracções do produto foram combinadas e evaporadas sob vácuo de modo a obter-se o composto em epígrafe sob a forma de um óleo (1,80 g);

δ (CDCl_3): 7,36-7,43 (4H, m), 7,76 (1H, s), 8,45-8,50 (2H, m), 9,90 (1H, s).

Encontrado:	C, 51,76; H, 2,89; N, 5,04.
$\text{C}_{12}\text{H}_8\text{BrNO}_2$ requer	C, 51,82; H, 2,90; N, 5,04%.

PREPARAÇÃO 83-Bromo-5-(3-piridilmetil)benzaldeído

Uma solução 1,3M de s-butil-lítio em hexano (27,7 ml) foi adicionada, gota a gota, a uma suspensão agitada de 3-(3,5-dibromobenzil)piridina (Preparação 3; 9,81 g) em éter seco (300 ml) a -78°C , sob uma atmosfera de azoto seco. A mistura resultante foi agitada a -78°C durante 15 minutos e em seguida foi adicionada, gota a gota, uma solução de N,N-dimetilformamida (6,60 g). Esta mistura foi agitada a -78°C durante mais 30 minutos, deixada aquecer até -20°C e foi adicionado o ácido acético glacial (12 ml). Depois de 10 minutos, foi adicionada água (150 ml) e a fase orgânica foi separada. A camada aquosa foi lavada com acetato de etilo, em seguida as soluções orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, e secas (MgSO_4). A evaporação sob vácuo do solvente deu origem a um sólido, o qual foi cristalizado a partir de éter-hexano de modo a obter-se o composto em epígrafe (5,25 g); p.f. $97-98^{\circ}\text{C}$;

Encontrado: C, 56,21; H, 3,71; N, 5,19.
 $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{BrNO}$ requer C, 56,54; H, 3,65; N, 5,07%.

PREPARAÇÃO 9Álcool 3,5-dibromobenzílico

Foi adicionado, gota a gota, boro-hidreto de sódio (0,75 g) a uma suspensão agitada de 3,5-dibromobenzaldeído (10,46) em metanol (50 ml) a 0°C . A mistura foi agitada a 0°C durante 30 minutos, deixada aquecer até à temperatura ambiente e, em seguida, o seu pH foi ajustado para 2 utilizando ácido

clorídrico concentrado. A evaporação sob vácuo proporcionou um resíduo, o qual foi partilhado entre acetato de etilo e água. A fase orgânica foi lavada com água, seca (MgSO_4), em seguida evaporada sob vácuo de modo a fornecer o composto em epígrafe sob a forma de um sólido (10,0 g); p.f. 103-104°C;

Encontrado: C, 31,98; H, 2,23.
 $\text{C}_7\text{H}_6\text{Br}_2\text{O}$ requer C, 31,61; H, 2,77%.

PREPARAÇÃO 10

3-bromo-5-(3-piridiloxi)cinamato de etilo

Foi adicionado, gota a gota, fosfonoacetato de trietilo (8,08 g) a uma suspensão agitada de hidreto de sódio (1,33 g de uma dispersão a 60% em óleo mineral) em tetra-hidrofurano seco (45 ml). A mistura foi agitada durante 30 minutos e em seguida foi adicionada, gota a gota, com agitação vigorosa, uma solução de 3-bromo-5-(3-piridiloxi)benzaldeído (Preparação 7; 8,38 g) em tetra-hidrofurano seco (45 ml). Depois de mais 15 minutos, a mistura foi partilhada entre éter e água. A fase orgânica foi separada, lavada com água e seca (MgSO_4). A evaporação do solvente deu origem a um óleo o qual foi cromatografado sobre gel de sílica. A eluição com diclorometano:metanol (100:1) deu origem ao composto em epígrafe sob a forma de um óleo (8,83 g);

δ (CDCl_3): 1,31 (3H, t, $J = 7,1\text{Hz}$), 4,24 (2H, q, $J = 7,1\text{Hz}$), 6,37 (1H, d, $J = 16\text{Hz}$), 7,05 (1H, s), 7,14 (1H, s), 7,33 (2H, m), 7,42 (1H, s), 7,52 (1H, d, $J = 16\text{Hz}$), 8,42-8,45 (2H, m).

Encontrado: C, 55,03; H, 4,00; N, 4,14.
 $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{BrNO}_3$ requer C, 55,19; H, 4,05; N, 4,02%.

Os dois compostos que se seguem foram obtidos a partir dos seus precursores benzaldeído respectivos e do fosfonato apropriado por meio de procedimentos semelhantes ao descrito na Preparação 10.

PREPARAÇÃO 11

3-bromo-5-(3-piridilmetil)cinamato de etilo

A partir da Preparação 8 e de fosfonoacetato de trietilo; p.f. 81-83°C.

Encontrado:	C, 59,22; H, 4,49; N, 3,88.
$C_{17}H_{16}BrNO_2$ requer	C, 58,97; H, 4,66; N, 4,05%.

PREPARAÇÃO 12

3-bromo-5-(3-piridilmetil)cinamato de t-butilo

A partir da Preparação 8 e de dimetilfosfonoacetato de t-butilo; p.f. 97-99°C;

Encontrado:	C, 61,15; H, 5,36; N, 3,69.
$C_{19}H_{20}BrNO_2$ requer	C, 60,97; H, 5,39; N, 3,74%.

PREPARAÇÃO 13

3-(2-etoxicarboniletetil)-5-(3-piridilmetil)cinamato de etilo

Uma mistura agitada de 3-(3,5-dibromobenzil)piridina (Preparação 3; 18,38 g), acrilato de etilo (16,86 g), acetato de paládio(II) (640 mg), tri-o-tolilfosfina (1,69 g), trietilamina (17,05 g) e acetonitrilo (40 ml) foi aquecida sob refluxo sob uma

atmosfera de azoto seco durante 5 horas, e o material volátil foi em seguida removido sob vácuo. O resíduo foi partilhado entre acetato de etilo e água, e o material suspenso foi removido por meio de filtração. A fase aquosa foi separada e extraída várias vezes com acetato de etilo. A fase orgânica e os extractos foram combinados, lavados com água e secos (MgSO_4). A evaporação deu origem a um óleo o qual foi cromatografado sobre gel de sílica. A eluição com diclorometano deu origem à fosfina recuperada e a eluição posterior com diclorometano:metanol (40:1) deu origem ao composto requerido (17,05 g); p.f. 94-96°C;

Encontrado: C, 72,11; H, 6,30; N, 3,76.
 $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ requer C, 72,31; H, 6,34; N, 3,83%.

Os nove compostos que se seguem foram obtidos a partir dos seus precursores bromoareno respectivos e do excesso apropriado do alqueno requerido por meio de procedimentos semelhantes ao descrito na Preparação 13. Em vários casos, o diclorometano foi preferido ao acetato de etilo como solvente para a partilha.

PREPARAÇÃO 14

3-(2-etoxicarbonileténil)-5-(4-piridilmetil)cinamato de etilo

A partir da Preparação 4 e de acrilato de etilo; p.f. 103-105°C;

Encontrado: C, 71,78; H, 6,24; N, 3,72.
 $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_4$; 0,25 H_2O requer C, 71,43; H, 6,40; N, 3,79%.

PREPARAÇÃO 15

3-(2-etoxicarboniletênil)-5-[(α -hidroxi- α -metil)-3-piridilmetil-]
cinamato de etilo

A partir da Preparação 5 e de acrilato de etilo;

Rf 0,30 (SS 8); δ (CDCl₃): 1,32 (6H, t), 2,00 (3H, s), 2,66 (1H, s), 4,26 (4H, q), 6,44 (2H, d), 7,23-7,28 (1H, m), 7,53 (1H, s), 7,58 (2H, s), 7,63 (2H, d), 7,72-7,76 (1H, m), 8,49 (1H, m), 8,68 (1H, m).

PREPARAÇÃO 16

3-(2-etoxicarboniletênil)-5-hidroximetilcinamato de etilo

A partir da Preparação 9 e de acrilato de etilo; p.f. 68-69,5°C;

Encontrado:	C, 67,16; H, 6,46.
C ₁₇ H ₂₀ O ₅ requer	C, 67,09; H, 6,62%.

PREPARAÇÃO 17

3-(3-metoxicarbonil-2-propenil)-5-(3-piridilmetil)cinamato de
t-butilo

A partir da Preparação 12 e de crotonato de metilo;
p.f. 91-93°C;

Encontrado:	C, 73,23; H, 6,89; N, 3,54.
C ₂₄ H ₂₇ NO ₄ requer	C, 73,26; H, 6,92; N, 3,56%.

PREPARAÇÃO 18

3-(2-metoxycarbonil-1-propenil)-5-(3-piridilmetil)cinamato de t-butilo

A partir da Preparação 12 e de metacrilato de metilo;

Rf 0,50 (SS 9);

Encontrado: C, 73,23; H, 6,66; N, 3,39.
C₂₄H₂₇NO₄ requer C, 73,26; H, 6,92; N, 3,56%.

PREPARAÇÃO 19

3-(2-cianoetenil)-5-(3-piridilmetil)cinamato de etilo

A partir da Preparação 11 e de acrilonitrilo;

Rf 0,40 e 0,50 (SS 9); δ (CDCl₃): 1,32 (3H, t, J = 7,15Hz), 4,00 (2H, s), 4,25 (2H, q, J = 7,15Hz), 5,88 (1H, d, J = 16,6Hz), 6,42 (1H, d, J = 16,0Hz), 7,21-7,46 (6H, m), 7,60 (1H, d, J = 16,0Hz), 8,49-8,50 (2H, m).

PREPARAÇÃO 20

3-(2-fenilsulfoniletenil)-5-(3-piridilmetil)cinamato de etilo

A partir da Preparação 11 e de fenil-vinil-sulfona;
p.f. 118-120°C;

Encontrado: C, 69,19; H, 5,22; N, 3,18.
C₂₅H₂₃NO₄S requer C, 69,26; H, 5,35; N, 3,23%.

PREPARAÇÃO 21

3-(3-fenilsulfonil-1-propenil)-5-(3-piridilmetil)cinamato de etilo

A partir da Preparação 11 e de alil-fenil-sulfona;

Rf 0,25 (SS 9); δ (CDCl₃): 1,35 (3H, t), 3,93-3,98 (4H, s + m), 4,15 (2H, q), 6,07-6,17 (1H, m), 6,32-6,41 (2H, m), 7,09 (1H, s), 7,22-7,28 (3H, m), 7,43-7,68 (4H, m), 7,88 (2H, d), 8,50 (2H, m).

PREPARAÇÃO 22

3-(2-etoxycarboniletênil)-5-(3-piridiloxi)cinamato de t-butilo

A partir da Preparação 10 e de acrilato de t-butilo;
p.f. 116-118°C;

Encontrado:	C, 69,78; H, 6,36; N, 3,47.
C ₂₃ H ₂₅ NO ₅ requer	C, 69,85; H, 6,37; N, 3,54%.

PREPARAÇÃO 23

3-(2-etoxycarboniletênil)-5-(1-imidazolilmetil)cinamato de etilo

Cloreto de metilsulfonilo (4,33 g) foi adicionado, gota a gota, a uma solução agitada de 3-(2-etoxycarbonil-1-etenil)-5-hidroximetilcinamato de etilo (Preparação 16; 10,46 g) e trietilamina (3,83 g) em diclorometano seco (100 ml) a 0°C. A mistura foi deixada a repousar à temperatura ambiente durante 1 hora e em seguida foi lavada com água e seca (MgSO₄). O solvente foi evaporado sob vácuo e o resíduo foi dissolvido em acetona (100 ml). Esta solução foi adicionada durante 20 minutos a uma

mistura agitada de imidazole (23,0 g), carbonato de sódio anidro (7,29 g), iodeto de sódio (100 mg) e acetona (100 ml) à temperatura ambiente e a mistura resultante foi em seguida aquecida sob refluxo durante 10 horas, arrefecida e filtrada. O sólido assim obtido foi lavado com acetona, e o filtrado e as lavagens combinados foram evaporados sob vácuo. O resíduo foi partilhado entre acetato de etilo e água, e a fase orgânica foi lavada com água e seca (MgSO_4). A evaporação sob vácuo deu origem a um sólido o qual foi cromatografado sobre gel de sílica, utilizando uma eluição gradiente de metanol em diclorometano como eluente. As últimas fracções foram combinadas e evaporadas sob vácuo e o resíduo foi cristalizado a partir de éter-hexano de modo a proporcionar o composto em epígrafe (10,8 g); p.f. 116-117,5°C;

Encontrado:	C, 67,84; H, 6,31; N, 7,98.
$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ requer	C, 67,78; H, 6,26; N, 7,91%.

PREPARAÇÃO 24

3-[3-(2-etoxicarboniletil)-5-(3-piridilmetil)fenil]propanoato de etilo

Foi adicionado, em porções, catalisador de paládio a 10% sobre carvão vegetal (1,30 g) a uma mistura agitada de 3-(2-etoxicarbonil-1-etenil)-5-(3-piridilmetil)cinamato de etilo (Preparação 13; 13,0 g), formato de amónio (22,44 g), etanol (100 ml) e tetra-hidrofurano (100 ml) à temperatura ambiente sob uma atmosfera de azoto seco. A mistura foi aquecida a 60°C durante 2 horas, em seguida arrefecida e filtrada. O filtrado foi evaporado sob vácuo e o resíduo foi partilhado entre diclorometano e água. A camada aquosa foi separada e extraída com diclorometano. As soluções orgânicas foram combinadas, secas (MgSO_4) e

evaporadas sob vácuo de modo a obter-se o composto em epígrafe sob a forma de um óleo (12,46 g);

Rf 0,40 (SS 1); δ (CDCl₃): 1,20 (6H, t, J = 7,1Hz), 2,55 (4H, t, J = 7,8Hz), 2,86 (4H, t, J = 7,8Hz), 3,89 (2H, s), 4,09 (4H, q, J = 7,1Hz), 6,84 (2H, s), 6,89 (1H, s), 7,16-7,20 (1H, m), 7,41-7,45 (1H, m), 8,43-8,47 (1H, m).

PREPARAÇÃO 25

3-[3-(2-etoxicarboniletil)-5-(4-piridilmetil)fenil]propanoato de etilo

A partir da Preparação 14;

Rf 0,50 (SS 1); δ (CDCl₃): 1,21 (6H, t), 2,56 (4H, t), 2,87 (4H, t), 3,91 (2H, s), 4,09 (4H, q), 6,85 (2H, s), 6,93 (1H, s), 7,11 (2H, m), 8,49 (2H, m).

PREPARAÇÃO 26

3-{3-(2-etoxicarboniletil)-5-[(α -hidroxi- α -metil)-3-piridilmetil]fenil}propanoato de etilo

A partir da Preparação 15;

Rf 0,30 (SS 8); δ (CDCl₃): 1,18-1,22 (6H, m), 1,95 (3H, s), 2,56 (4H, t), 2,88 (4H, t), 4,08 (4H, q), 6,95 (1H, s), 7,08 (2H, s), 7,19-7,22 (1H, m), 7,68-7,71 (1H, m), 8,46 (1H, m), 8,63 (1H, m).

PREPARAÇÃO 27

3-[3-(3-metoxycarbonil-2-propil)-5-(3-piridilmetil)fenil]propano-
ato de t-butilo

A partir da Preparação 17;

Rf 0,45 (SS 1);

Encontrado:	C, 72,56; H, 8,19; N, 3,59.
$C_{24}H_{31}NO_4$ requer	C, 72,51; H, 7,86; N, 3,52%.

PREPARAÇÃO 28

3-[3-(2-metoxycarbonil-1-propil)-5-(3-piridilmetil)fenil]propano-
ato de t-butilo

A partir da Preparação 18;

Rf 0,45 (SS 1);

Encontrado:	C, 72,57; H, 7,51; N, 3,40.
$C_{24}H_{31}NO_4$ requer	C, 72,51; H, 7,86; N, 3,52%.

PREPARAÇÃO 29

3-[3-(2-etoxycarboniletil)-5-(3-piridiloxi)fenil]propanoato de
t-butilo

A partir da Preparação 22;

Rf 0,40 (SS 1);

Encontrado: C, 68,82; H, 7,26; N, 3,45.
 $C_{23}H_{29}NO_5$ requer C, 69,15; H, 7,32; N, 3,51%.

PREPARAÇÃO 30

3-[3-(2-etoxicarboniletil)-5-(1-imidazolilmetil)fenil]propanoato de etilo

A partir da Preparação 23;

Rf 0,20 (SS 1); δ ($CDCl_3$): 1,21 (6H, t, J = 7,1Hz), 2,55 (4H, t, J = 7,7Hz), 2,88 (4H, t, J = 7,7Hz), 4,10 (4H, q, J = 7,1Hz), 5,04 (2H, s), 6,82 (2H, s), 6,87 (1H, s), 6,99 (1H, s), 7,07 (1H, s), 7,52 (1H, s).

PREPARAÇÃO 31

Ácido 3-[3-(2-etoxicarboniletil)-5-(3-piridilmetil)fenil]propanoico

Uma solução de hidróxido de sódio (1,66 g) em água (3 ml) foi adicionada a uma solução de 3-[3-(2-etoxicarboniletil)-5-(3-piridilmetil)fenil]propanoato de etilo (Preparação 24; 15,27 g) em etanol (25 ml) e a mistura foi aquecida sob refluxo durante 45 minutos. A solução resultante foi evaporada sob vácuo e o resíduo foi partilhado entre água e acetato de etilo. A camada aquosa foi lavada com acetato de etilo e as soluções orgânicas combinadas foram secas ($MgSO_4$). A evaporação sob vácuo deu origem a diéster recuperado (4,18 g).

A fase aquosa foi acidificada até pH 4-5 com ácido acético glacial e a mistura foi extraída várias vezes com acetato de etilo. Os extractos combinados foram lavados com água e secos

(MgSO₄). A evaporação sob vácuo deu origem a um óleo o qual foi cromatografado sobre gel de sílica, utilizando diclorometano:metanol:dietilamina (90:5:5) como eluente. A evaporação sob vácuo das frações produto deu origem a um óleo, o qual foi dissolvido em acetato de etilo; esta solução foi lavada com ácido acético aquoso diluído, seguido por água, e em seguida seca (MgSO₄). A evaporação sob vácuo deu origem ao composto em epígrafe (6,13 g); p.f. 62-64°C;

δ (CDCl₃): 1,20 (3H, t, J = 7,1Hz), 2,54-2,64 (4H, m), 2,85-2,93 (4H, m), 3,92 (2H, s), 4,09 (2H, q, J = 7,1Hz), 6,85 (1H, s), 6,89 (1H, s), 6,93 (1H, s), 7,23-7,27 (1H, m), 7,53 (1H, d, J = 7,8Hz), 8,42-8,48 (2H, m).

Os três compostos que se seguem foram obtidos a partir dos seus precursores diéster respectivos por meio de procedimentos semelhantes ao descrito na Preparação 31.

PREPARAÇÃO 32

Ácido 3-[3-(2-etoxicarboniletil)-5-(4-piridilmetil)fenil]propa-
noico

A partir da Preparação 25;

Rf 0,35 (SS 1); δ (CDCl₃): 1,20 (3H, t), 2,54-2,65 (4H, m), 2,87-2,93 (4H, m), 3,91 (2H, s), 4,10 (2H, q), 6,84 (1H, s), 6,90 (1H, s), 6,93 (1H, s), 7,12 (2H, d), 8,39 (2H, d).

PREPARAÇÃO 33

Ácido 3-[3-(2-etoxycarboniletil)-5-(α -hidroxi- α -metil)-3-piridilmetil]fenil]propanoico

A partir da Preparação 26;

Rf 0,20 (SS 1); δ (CDCl₃): 1,20 (3H, t), 1,90 (3H, s), 2,50-2,60 (4H, m), 2,83-2,90 (4H, m), 4,07 (2H, q), 6,93 (1H, s), 7,08 (2H, s), 7,21-7,23 (1H, m), 7,78-7,81 (1H, m), 8,33 (1H, m), 8,51 (1H, m).

PREPARAÇÃO 34

Ácido 3-[3-(2-etoxycarboniletil)-5-(1-imidazolilmetil)fenil]propanoico

A partir da Preparação 30; p.f. 103-104,5°C;

Encontrado: C, 65,20; H, 6,55; N, 8,43.
C₁₈H₂₂N₂O₄ requer C, 65,43; H, 6,71; N, 8,43%.

PREPARAÇÃO 35

Ácido 3-[3-(2-etoxycarboniletil)-5-(3-piridiloxi)fenil]propanoico

Uma solução de 3-[3-(2-etoxycarboniletil)-5-(3-piridiloxi)fenil]propanoato de t-butilo (Preparação 29; 7,8 g) em diclorometano (100 ml) foi tratada com ácido trifluoroacético (20 ml) e a solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 20 horas e em seguida evaporada sob vácuo. O resíduo foi submetido a azeotropia duas vezes com tolueno, e em seguida éter (ca 100 ml) e piridina (ca 10 ml) foram adicionados

sequencialmente. Esta mistura foi lavada com água e em seguida as lavagens aquosas combinadas foram extraídas com acetato de etilo. As soluções orgânicas foram combinadas, lavadas com água, secas (MgSO_4) e evaporadas sob vácuo de modo a fornecer um óleo, o qual recristalizou após trituração com uma mistura de éter:hexano de modo a obter-se o composto em epígrafe (6,56 g), p.f. 85-87°C; p.f. 85-87°C;

Encontrado: C, 66,67; H, 6,04; N, 3,90.
 $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ requer C, 66,46; H, 6,16; N, 4,08%.

Os dois compostos que se seguem foram obtidos a partir dos seus precursores diéster respectivos por meio de procedimentos semelhantes ao descrito na Preparação 35.

PREPARAÇÃO 36

Ácido 3-[3-(3-metoxycarbonil-2-propil)-5-(3-piridilmetil)fenil]-propanoico

A partir da Preparação 27; p.f. 82-84°C;

Encontrado: C, 70,40; H, 7,05; N, 4,01.
 $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ requer C, 70,36; H, 6,79; N, 4,10%.

PREPARAÇÃO 37

Ácido 3-[3-(2-metoxycarbonil-1-propil)-5-(3-piridilmetil)fenil]-propanoico

A partir da Preparação 28; p.f. 85-87°C;

Encontrado: C, 70,18; H, 6,91; N, 4,11.
 $C_{20}H_{23}NO_4$ requer C, 70,36; H, 6,79; N, 4,10%.

PREPARAÇÃO 38

3-[3-(2-carboxi-1-propil)-5-(3-piridilmetil)fenil]propanoato de t-butilo

Uma mistura de 3-[3-(2-metoxycarbonil-1-propil)-5-(3-piridilmetil)fenil]propanoato de t-butilo (Preparação 28; 2,84 g), solução aquosa de hidróxido de sódio 2N (4,3 ml) e 1,4-dioxano (13 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas, aquecida a 100°C durante 1,5 horas e, em seguida, deixada repousar à temperatura ambiente durante mais 18 horas. O solvente foi evaporado sob vácuo e o resíduo partilhado entre acetato de etilo e água. A fase aquosa foi separada, acidificada com ácido acético glacial e extraída duas vezes com diclorometano, em seguida as soluções orgânicas combinadas foram secas ($MgSO_4$) e evaporadas sob vácuo. O resíduo foi cromatografado sobre gel de sílica utilizando um gradiente de eluição de diclorometano em metanol (0 a 7% de metanol), e as fracções do produto foram combinadas e evaporadas sob vácuo de modo a obter-se o composto em epígrafe sob a forma de uma goma (1,88 g);

Rf 0,60 (SS 7);

Encontrado: C, 71,72; H, 7,60; N, 3,75.
 $C_{23}H_{29}NO_4$ requer C, 72,03; H, 7,62; N, 3,65%.

PREPARAÇÃO 39

3-[3-(2-t-butoxicarbonilaminoetil)-5-(3-piridilmetil)fenil]propanoato de etilo

Uma solução ácido 3-[3-(2-etoxycarboniletil)-5-(3-piridilmetil)fenil]propanoico (Preparação 31; 4,89 g), difenilfosforilazida (3,94 g) e trietilamina 1,45 g) em t-butanol (50 ml) foi aquecida sob refluxo durante 18 horas e em seguida evaporada sob vácuo. O resíduo foi cromatografado sobre gel de sílica utilizando diclorometano:metanol (50:1) como eluente. Depois de eluição de algumas impurezas, foram obtidas as fracções de produto; estas foram combinadas e evaporadas sob vácuo de modo a obter-se o composto em epígrafe sob a forma de um óleo (3,60 g);

Rf 0,50 (SS 1); δ (CDCl₃): 1,21 (3H, t, J = 7,1Hz), 1,42 (9H, s), 2,56 (2H, t, J = 7,8Hz), 2,72 (2H, t, J = 7,1Hz), 2,88 (2H, t, J = 7,8Hz), 3,32 (2H, m), 3,91 (2H, s), 4,09 (2H, t, J = 7,1Hz), 4,53 (1H, l), 6,85 (1H, s), 6,86 (1H, s), 6,89 (1H, s), 7,17-7,21 (1H, m), 7,43-7,45 (1H, m), 8,44-8,48 (2H, m).

Os cinco compostos que se seguem foram obtidos a partir dos seus precursores diéster respectivos por meio de procedimentos semelhantes ao descrito na Preparação 39.

PREPARAÇÃO 40

3-[3-(2-t-butoxicarbonilaminoetil)-5-(4-piridilmetil)fenil]propanoato de etilo

A partir da Preparação 32;

Rf 0,50 (SS 1); δ (CDCl₃): 1,21 (3H, t), 1,42 (9H, s), 2,57 (2H, t), 2,73 (2H, t), 2,88 (2H, t), 3,28-3,36 (2H, m), 3,90 (2H, s), 4,08 (2H, q), 6,84 (1H, s), 6,86 (1H, s), 6,91 (1H, s), 7,08 (2H, d), 8,47 (2H, d).

PREPARAÇÃO 41

3-[3-(2-t-butoxicarbonilaminoetil)-5-(1-imidazolilmetil)fenil]-propanoato de etilo

A partir da Preparação 34;

Rf 0,40 (SS 2).

Encontrado: C, 65,42; H, 7,53; N, 10,36.
 $C_{22}H_{31}N_3O_4$ requer C, 65,81; H, 7,78; N, 10,47%.

PREPARAÇÃO 42

3-[3-(2-t-butoxicarbonilaminoetil)-5-(3-piridiloxi)fenil]propanoato de etilo

A partir da Preparação 35;

Rf 0,60 (SS 2); δ (CDCl₃): 1,21 (3H, t, J = 7,1Hz), 1,41 (9H, s), 2,57 (2H, t, J = 7,7Hz), 2,73 (2H, m), 2,89 (2H, t, J = 7,7Hz), 3,30-3,35 (2H, m), 4,10 (2H, q, J = 7,1Hz), 6,68 (1H, s), 6,71 (1H, s), 6,81 (1H, s), 7,25-7,26 (2H, m), 8,35-8,36 (2H, m).

PREPARAÇÃO 43

3-[3-(2-t-butoxicarbonilaminoetil)-5-(3-piridilmetil)fenil]butanoato de metilo

A partir da Preparação 36;

Rf 0,70 (SS 2); δ (CDCl₃): 1,25 (3H, d, J = 6Hz), 1,42 (9H, s), 2,50-2,55 (2H, m), 2,70-2,75 (2H, m), 3,58 (3H, s), 3,92 (2H, s), 4,50 (1H, s), 6,83 (1H, s), 6,89 (2H, s), 7,18-7,22 (1H, m), 7,45 (1H, d, J = 7,4Hz), 8,45-8,48 (2H, m).

PREPARAÇÃO 44

2-[3-(2-t-butoxicarbonilaminoetil)-5-(3-piridilmetil)fenil]propanoato de metilo

A partir da Preparação 37;

Rf 0,75 (SS 2); δ (CDCl₃): 1,19 (3H, d, J = 6,3Hz), 1,42 (9H, s), 2,55-2,75 (4H, m), 2,90-2,98 (1H, m), 3,28-3,32 (2H, m), 3,58 (3H, s), 3,91 (2H, s), 4,50 (1H, s), 6,82 (1H, s), 6,84 (2H, s), 7,18-7,22 (1H, m), 7,43 (1H, d, J = 7,4Hz), 8,47 (2H, m).

PREPARAÇÃO 45

3-[3-(2-benziloxicarbonilamino-1-propil)-5-(3-piridilmetil)fenil]propanoato de t-butilo

Uma solução 3-[3-(2-carboxi-1-propil)-5-(3-piridilmetil)fenil]propanoato de t-butilo (Preparação 38; 1,84 g), difenilfosforilazida (1,45 g) e trietilamina 0,53 g em 1,4-dioxano

seco (12 ml) foi aquecida a 100°C durante 45 minutos, Foi em seguida adicionado álcool benzílico (0,78 g) e a solução resultante foi aquecida sob refluxo durante 18 horas e em seguida evaporada sob vácuo. O resíduo foi cromatografado sobre gel de sílica utilizando diclorometano:metanol (95:5) como eluente, em seguida as frações de produto foram combinadas e evaporadas sob vácuo de modo a obter-se o composto em epígrafe sob a forma de um óleo (2,30 g);

Rf 0,25 (SS 1); δ (CDCl₃): 1,08 (3H, d), 1,40 (9H, s), 2,48 (2H, t), 2,55-2,63 (2H, m), 2,81 (2H, t), 2,89 (2H, s), 3,89-3,95 (1H, m), 5,07 (2H, s), 6,82 (1H, s), 6,87 (2H, s), 7,12-7,18 (1H, m), 7,27-7,42 (6H, m), 8,40-8,45 (2H, m).

O composto que se segue foi obtido a partir do seu precursor ácido carboxílico por meio de um procedimento semelhante ao descrito na Preparação 45.

PREPARAÇÃO 46

3-{3-(2-benziloxicarbonilaminoetil)-5-[(α -hidroxi- α -metil)-3-piridilmetil]fenil}propanoato de etilo

A partir da Preparação 33;

Rf 0,50 (SS 1); δ (CDCl₃): 1,11 (3H, t), 1,92 (3H, s), 2,56 (2H, t), 2,76 (2H, t), 2,88 (2H, t), 3,41 (2H, m), 3,70 (1H, s), 4,08 (2H, q), 5,07 (2H, s), 6,91 (1H, s), 7,09 (1H, s), 7,11 (1H, s), 7,20-7,36 (6H, m), 7,71 (1H, s), 7,43 (1H, d), 8,62 (1H, d).

PREPARAÇÃO 47

3-[3-(2-aminoetil)-5-(3-piridilmetil)fenil]propanoato de etilo

Uma solução de 3-[3-(2-t-butoxicarboniletil)-5-(3-piridilmetil)fenil]propanoato de etilo (Preparação 39; 4,10 g) e ácido trifluoroacético (4,1 ml) em diclorometano seco (41 ml) foi agitada durante 6 horas, tendo sido adicionadas porções suplementares de 4,1 ml de ácido trifluoroacético depois de 2 e 5 horas. A solução foi evaporada sob vácuo e o resíduo basificado com solução aquosa de bicarbonato de sódio. A mistura foi extraída várias vezes com diclorometano e os extractos combinados foram secos (MgSO_4) e evaporados sob vácuo. Foi adicionada água (ca 75 ml) e esta mistura foi acidificada até pH 4 com ácido acético glacial e, em seguida, extraída várias vezes com acetato de etilo. A camada aquosa foi basificada com solução aquosa de amoníaco (densidade 0,880) e extraída várias vezes com diclorometano. Os extractos de diclorometano combinados foram lavados com água, secos (MgSO_4) e evaporados sob vácuo de modo a obter-se o composto em epígrafe sob a forma de um óleo (2,24 g);

R_f 0,10 (SS 2); δ (CDCl_3): 1,07 (2H, l), 1,20 (3H, t, $J = 7,1\text{Hz}$), 2,56 (2H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 2,66 (2H, t, $J = 6,9\text{Hz}$), 2,85-2,93 (4H, m), 3,90 (2H, s), 4,09 (2H, q, $J = 7,1\text{Hz}$), 6,84 (2H, s), 6,88 (1H, s), 7,16-7,20 (1H, m), 7,43 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 8,43-8,47 (2H, m).

Os cinco compostos que se seguem foram obtidos a partir dos seus precursores carbamato respectivos por meio de procedimentos semelhantes ao descrito na Preparação 47.

PREPARAÇÃO 48

3-[3-(2-aminoetil)-5-(4-piridilmetil)fenil]propanoato de etilo

A partir da Preparação 40;

Rf 0,50 (SS 10); δ (CDCl₃): 1,21 (3H, t), 1,34 (2H, s), 2,58 (2H, t), 2,68 (2H, t), 3,87-3,93 (4H, m), 3,90 (2H, s), 4,09 (2H, q), 6,84 (2H, s), 6,90 (1H, s), 7,08 (2H, d), 8,49 (2H, d).

PREPARAÇÃO 49

3-[3-(2-aminoetil)-5-(1-imidazolilmetil)fenil]propanoato de etilo

A partir da Preparação 41;

Rf 0,10 (SS 2); δ (CDCl₃): 1,20 (3H, t, J = 7,1Hz), 2,57 (2H, t, J = 7,7Hz), 2,67 (2H, t, J = 6,8Hz), 2,85-2,95 (4H, m), 4,08 (2H, q, J = 7,1Hz), 5,06 (2H, s), 6,82 (1H, s), 6,83 (1H, s), 6,90 (1H, s), 6,99 (1H, s), 7,08 (1H, s), 7,53 (1H, s).

PREPARAÇÃO 50

3-[3-(2-aminoetil)-5-(3-piridiloxi)fenil]propanoato de etilo

A partir da Preparação 42;

Rf 0,10 (SS 2); δ (CDCl₃): 1,21 (3H, t, J = 7,1Hz), 2,58 (2H, t, J = 7,7Hz), 2,68 (2H, t, J = 6,8Hz), 2,87-2,96 (4H, m), 4,10 (2H, q, J = 7,1Hz), 6,70 (2H, s), 6,82 (1H, s), 7,25-7,26 (2H, m), 8,33-8,37 (2H, m).

PREPARAÇÃO 51

3-[3-(2-aminoetil)-5-(piridilmetil)fenil]butanoato de metilo

A partir da Preparação 43;

Rf 0,10 (SS 2); δ (CDCl₃): 1,08 (3H, d, J = 6,8Hz), 2,53 (2H, m), 2,67 (2H, t, J = 6,7Hz), 2,91 (2H, t, J = 6,7Hz), 3,22 (1H, q, J = 6,8Hz), 3,58 (3H, s), 3,92 (2H, s), 6,83 (1H, s), 6,87 (1H, s), 6,90 (1H, s), 7,19-7,21 (1H, m), 7,44-7,46 (1H, m), 8,44-8,48 (2H, m).

PREPARAÇÃO 52

2-[3-(2-aminoetil)-5-(3-piridilmetil)benzil]propanoato de metilo

A partir da Preparação 44;

Rf 0,10 (SS 2); δ (CDCl₃): 1,10-1,13 (3H, m), 1,31 (2H, l), 2,55-2,75 (4H, m), 2,86-2,93 (3H, m), 3,58 (3H, s), 3,90 (2H, s), 6,80 (1H, s), 6,84 (2H, s), 7,16-7,21 (1H, m), 7,42-7,44 (1H, m), 8,44-8,47 (2H, m).

PREPARAÇÃO 53

3-[3-(2-amino-1-propil)-5-(3-piridilmetil)fenil]propanoato de t-butilo

Uma mistura agitada de 3-[3-(2-benziloxicarbonilamino-1-propil)-5-(3-piridilmetil)fenil]propanoato de t-butilo (Preparação 45; 2,30 g), formato de amônio (2,96 g), catalisador de paládio a 10% sobre carvão vegetal (0,23 g), metanol (10 ml) e tetra-hidrofurano (10 ml) foi aquecida sob refluxo durante

2 horas, em seguida deixada arrefecer e filtrada. O resíduo foi lavado com metanol, o filtrado e as lavagens combinados foram evaporados sob vácuo e o resíduo partilhado entre diclorometano e água. A fase aquosa foi basificada com solução aquosa de amoníaco (densidade 0,880) e extraída com diclorometano. As soluções orgânicas foram combinadas, secas (MgSO_4) e evaporadas sob vácuo de modo a obter-se um óleo o qual foi cromatografado sobre gel de sílica utilizando um gradiente de eluição de metanol em diclorometano (0 a 10% de metanol). As fracções de produto foram combinadas e evaporadas sob vácuo de modo a obter-se o composto em epígrafe sob a forma de um óleo (0,98 g);

Rf 0,10 (SS 2); δ (CDCl_3): 1,10 (3H, d, $J = 6,3\text{Hz}$), 1,38 (9H, s), 1,96 (2H, l), 2,44-2,51 (3H, m), 2,61-2,68 (1H, m), 2,83 (2H, t, $J = 7,7\text{Hz}$), 3,09-3,18 (1H, m), 3,90 (2H, s), 6,85 (1H, s), 6,86 (1H, s), 6,88 (1H, s), 7,16-7,20 (1H, m), 7,44 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 8,41-8,43 (1H, m), 8,47 (1H, m).

O composto que se segue foi obtido a partir do seu precursor carbamato por meio de um procedimento semelhante ao descrito na Preparação 53.

PREPARAÇÃO 54

3-{3-(2-aminoetil)-5-[(α -hidroxi- α -metil)-3-piridilmetil]fenil}-propanoato de etilo

A partir da Preparação 46;

Rf 0,30 (SS 10); δ (CDCl_3): 1,20 (3H, t), 1,91 (3H, s), 2,07 (2H, l), 2,57 (2H, t), 2,66 (2H, t), 2,81-2,90 (4H, m), 4,08 (2H, q), 6,90 (1H, s), 7,07 (2H, s), 7,18-7,22 (1H, m), 7,69 (1H, m), 8,41 (1H, m), 8,60 (1H, m).

PREPARAÇÃO 55

3-[3-(3-amino-1-propil)-5-(piridilmetil)fenil]propanoato de etilo

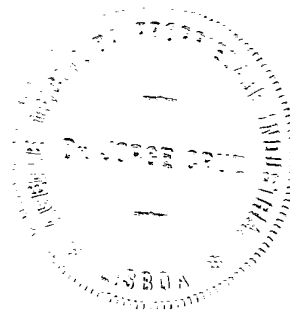
Boro-hidreto de sódio (2,30 g) foi adicionado, em porções, com agitação vigorosa a uma solução de 3-(2-cianoetil)-5-(3-piridilmetil)cinamato de etilo (Preparação 19; 2,0 g) e hexa-hidrato do cloreto de cobalto (II) (4,48 g) em etanol (150 ml) a 0°C. A mistura foi agitada durante 2 horas, acidificada cuidadosamente até pH 2 com ácido clorídrico concentrado, agitada durante mais 10 minutos, basificada com solução aquosa concentrada de amoníaco (densidade 0,880) e, em seguida, filtrada. O material filtrado foi lavado com acetato de etilo, o filtrado e as lavagens combinados foram lavados com água, e as lavagens aquosas combinadas foram, em seguida, extraídas três vezes com diclorometano. Os extractos orgânicos foram combinados, secos (MgSO_4) e evaporados sob vácuo a fim de se obter uma goma, a qual foi cromatografada sobre gel de sílica. A coluna foi eluída com um gradiente de eluição de metanol em diclorometano (1% a 5% de metanol), seguido por um gradiente de eluição de diclorometano:metanol:amoníaco aquoso (densidade 0,880) (94:5:1 a 90:9:1). As fracções de produto foram combinadas e evaporadas sob vácuo de modo a obter-se o composto em epígrafe sob a forma de uma goma (0,825 g);

Rf 0,25 (SS 2); δ (CDCl_3): 1,20 (3H, t, $J = 7,1\text{Hz}$), 1,70-1,77 (4H, m), 2,54-2,60 (4H, m), 2,70 (2H, t, $J = 7,0\text{Hz}$), 2,87 (2H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 3,90 (2H, s), 4,09 (2H, q, $J = 7,1\text{Hz}$), 6,83 (2H, s), 6,88 (1H, s), 7,18-7,22 (1H, m), 7,43-7,46 (1H, m), 8,43-8,48 (2H, m).

Actividade Biológica

A Tabela que se segue ilustra a actividade dupla in vitro relativamente a uma gama dos compostos do invento.

NÚMERO DO EXEMPLO	ACTIVIDADE INIBIDORA DA SINTETASE DO TxA ₂ : CI ₅₀ (M)	ACTIVIDADE ANTAGONISTA DO TxA ₂ : pA ₂
48	3,3 X 10 ⁻⁸	9,39
49	4,4 X 10 ⁻⁸	9,44
61	3,6 X 10 ⁻⁸	9,06
62	3,6 X 10 ⁻⁸	9,40
67	6,0 X 10 ⁻⁸	9,07
82	5,7 X 10 ⁻⁸	9,12
83	5,2 X 10 ⁻⁸	10,01
84	4,6 X 10 ⁻⁸	9,73
85	3,5 X 10 ⁻⁸	10,16



Perfil de Segurança

Os vários compostos do invento foram testadas oralmente em cães conscientes a doses até 10 mg/kg. Não foram observados sinais de toxicidade aguda adversa nesta gama de dosagem.

Lisboa, 2 de Abril de 1992

A large, bold, handwritten signature in black ink, consisting of several sweeping strokes.

J. PEREIRA DA CRUZ

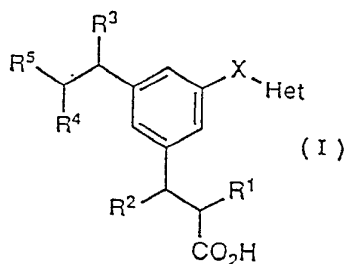
Agente Oficial da Propriedade Industrial

RUA VICTOR CORDON, 10 - A 3.º

1200 LISBOA

REIVINDICAÇÕES

1ª. - Composto, caracterizado por apresentar a fórmula:



ou um seu éster biolábil, ou um sal farmacêuticamente aceitável de um deles,

em que R^1 , R^2 , R^3 e R^4 são cada um, independentemente, seleccionados a partir de H ou alquilo C_1-C_4 ;

R^5 representa $(CH_2)_m SO_2 R^6$, $(CH_2)_m N H SO_2 R^6$ ou $(CH_2)_m N H C O R^7$;

R^6 e R^7 representam alquilo C_1-C_4 , perfluoroalquilo $C_1-C_3-(CH_2)_n$, cicloalquilo $C_3-C_6-(CH_2)_n$, aril- $(CH_2)_n$ ou heteroaril- $(CH_2)_n$;

ou R^6 representa $N R^8 R^9$;

R^8 representa H ou alquilo C_1-C_4 ;

R^9 representa alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo $C_3-C_6-(CH_2)_n$, aril- $(CH_2)_n$ ou heteroaril- $(CH_2)_n$;

ou R^8 e R^9 , em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, formam um anel heterocíclico de 5 ou 7 membros, o qual pode facultativamente incorporar uma ligação dupla carbono-carbono ou uma ligação através de um heteroátomo adicional seleccionado a partir de O, S, NH, N(alquil C_1-C_4) e N(alcanoil C_1-C_5), e que pode ser facultativamente substituído com um a três substituintes, cada um seleccionado, independentemente, a partir de alquilo C_1-C_4 e alcoxi C_1-C_4 , e que pode ser facultativamente benzo-condensado;

X representa CH_2 , $CHCH_3$, $C(OH)CH_3$, $C=CH_2$ ou O;

m representa 0 ou 1;

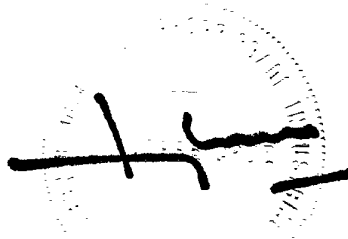
n representa 0, 1, 2 ou 3;

e Het representa 3- ou 4-piridilo ou 1-imidazolilo;

com a condição de que quando Het representa 1-imidazolilo, então X representa CH_2 ou $CHCH_3$.

2ª. - Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R^1 , R^2 , R^3 e R^4 serem cada um, independentemente, seleccionados a partir de H ou metilo; R^5 representar CH_2SO_2 -fenil, SO_2 -fenil, $NHCOCH_2CH(CH_3)_2$, $NHCO$ -fenil, CH_2NHSO_2 -(4-clorofenil) ou $NHSO_2R_6$; R^6 representar alquilo C_1-C_5 , CH_2CF_3 , ciclohexilo, fenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metilfenilo, 2-furilo ou NR^8R^9 ; R^8 representar H, metilo ou etilo; R^9 representar metilo, etilo ou 4-clorofenilo; ou R^8 e R^9 , em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, formarem um grupo 1-pirrolidinilo, 1-(2,5-di-hidro)pirrolilo, piperidino,

100.332



- 3 -

1-(1,2,3,6-tetra-hidro)piridilo, 1-(4-metil-1,2,3,6-tetra-hidro)-piridilo ou 2-isoindolinilo.

3ª. - Composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por R^1 , R^2 , R^3 e R^4 representarem H; R^5 representar NHSO_2R_6 ; R^6 representar fenilo, 4-clorofenilo ou 4-bromofenilo; e Het representar 3-piridilo.

4ª. - Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado por o éster biolábil ser um éster de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$.

5ª. - Composto de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por éster de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ ser um éster de metilo, etilo ou t-butilo.

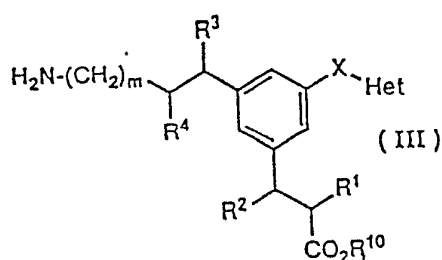
6ª. - Composição farmacêutica, caracterizada por compreender um composto de fórmula (I), ou um seu éster biolábil, ou um sal farmacêuticamente aceitável de um deles, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, juntamente com um diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável.

7ª. - Composto de fórmula (I), ou um seu éster biolábil, ou um sal farmacêuticamente aceitável de um deles, ou uma composição farmacêutica contendo qualquer uma destas entidades, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizados por ser utilizado como medicamento.

8ª. - Utilização de um composto de fórmula (I), ou um seu éster biolábil, ou um sal farmacêuticamente aceitável de um deles, ou uma composição farmacêutica contendo qualquer uma destas entidades, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1

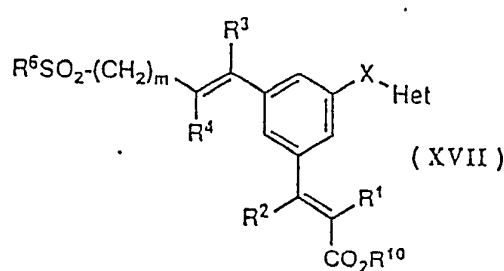
a 6, caracterizada por o referido composto ou composição ser empregue na preparação de um medicamento para o tratamento de estados de doença nos quais o tromboxano A₂ é um agente causador.

9^a. - Composto, caracterizado por apresentar a fórmula:



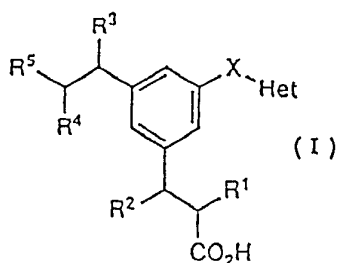
em que ou X representa CH₂, C(OH)CH₃ ou O e Het representa 3- ou 4-piridilo, ou X representa CH₂ ou CHCH₃ e Het representa 1-imidazolilo, R¹⁰ representa alquilo C₁-C₄ e R¹, R², R³, R⁴ e m são como definidos na reivindicação 1.

10^a. - Composto, caracterizado por apresentar a fórmula:



em que ou X representa CH₂, C(OH)CH₃ ou O e Het representa 3- ou 4-piridilo, ou X representa CH₂ ou CHCH₃ e Het representa 1-imidazolilo, R¹⁰ representa alquilo C₁-C₄ e R¹, R², R³, R⁴, R⁶ e m são como definidos na reivindicação 1.

11ª. - Processo para a preparação de um composto, que apresenta a fórmula:



ou de um seu éster biolábil, ou de um sal farmacêuticamente aceitável de um deles,

em que R^1 , R^2 , R^3 e R^4 são cada um, independentemente, seleccionados a partir de H ou alquilo C_1-C_4 ;

R^5 representa $(CH_2)_m SO_2 R^6$, $(CH_2)_m NH SO_2 R^6$ ou $(CH_2)_m NHCOR^7$;

R^6 e R^7 representam alquilo C_1-C_4 , perfluoroalquilo $C_1-C_3-(CH_2)_n$, cicloalquilo $C_3-C_6-(CH_2)_n$, aril- $(CH_2)_n$ ou heteroaril- $(CH_2)_n$;

ou R^6 representa $NR^8 R^9$;

R^8 representa H ou alquilo C_1-C_4 ;

R^9 representa alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo $C_3-C_6-(CH_2)_n$, aril- $(CH_2)_n$ ou heteroaril- $(CH_2)_n$;

ou R^8 e R^9 , em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, formam um anel heterocíclico de 5 ou 7 membros, o qual pode facultativamente incorporar uma

ligação dupla carbono-carbono ou uma ligação através de um heteroátomo adicional seleccionado a partir de O, S, NH, N(alquil C_1-C_4) e N(alcanoil C_1-C_5), e que pode ser facultativamente substituído com um a três substituintes, cada um seleccionado, independentemente, a partir de alquilo C_1-C_4 e alcoxi C_1-C_4 , e que pode ser facultativamente benzo-condensado;

X representa CH_2 , $CHCH_3$, $C(OH)CH_3$, $C=CH_2$ ou O;

m representa 0 ou 1;

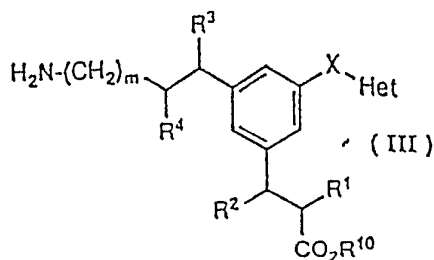
n representa 0, 1, 2 ou 3;

e Het representa 3- ou 4-piridilo ou 1-imidazolilo;

com a condição de que quando Het representa 1-imidazolilo, então X representa CH_2 ou $CHCH_3$;

caracterizado por compreender:

(a) quando ou X representa CH_2 , $C(OH)CH_3$ ou O e Het representa 3- ou 4-piridilo, ou X representa CH_2 ou $CHCH_3$ e Het representa 1-imidazolilo, a sulfonilação/sulfamoilação ou acilação, respectivamente, de uma aína que apresenta a fórmula:



em que ou X representa CH_2 , $\text{C}(\text{OH})\text{CH}_3$ ou O e Het representa 3- ou 4-piridilo, ou X representa CH_2 ou CHCH_3 e Het representa 1-imidazolilo, R^{10} representa alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ e R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e m são como previamente definidos nesta reivindicação, facultativamente na presença de um excesso de uma amina terciária, ou

(b) quando X representa $\text{C}=\text{CH}_2$ e Het representa 3- ou 4-piridilo, a desidratação do produto álcool terciário de (a) em que X representa $\text{C}(\text{OH})\text{CH}_3$ e Het representa 3- ou 4-piridilo, ou

(c) quando X representa CHCH_3 e Het representa 3- ou 4-piridilo, a redução do produto alqueno de (b) em que X representa $\text{C}=\text{CH}_2$ e Het representa 3- ou 4-piridilo,

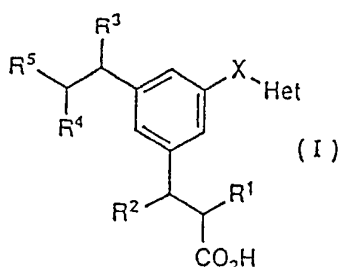
seguido, em cada caso, quer pela hidrólise facultativa do éster resultante e isolamento facultativo sob a forma de, ou formação de, um sal farmacêuticamente aceitável do produto, quer pela formação facultativa de um sal farmacêuticamente aceitável do éster.

12^a. - Processo de acordo com a reivindicação 11, caracterizado por a sulfonilação ser efectuada utilizando um anidrido sulfónico de fórmula $(\text{R}^6\text{SO}_2)_2$ ou um haleto de sulfonilo (de preferência cloreto) de fórmula $\text{R}^6\text{SO}_2\text{-halo}$, em que halo é fluoro, cloro, bromo ou iodo, e R^6 é como definido na reivindicação 12, com a condição de que R^6 não representa NR^8R^9 .

13^a. - Processo de acordo com a reivindicação 11, caracterizado por a sulfamoilação ser efectuada utilizando um haleto de sulfamoilo (de preferência cloreto) de fórmula $\text{R}^8\text{R}^9\text{NSO}_2\text{-halo}$, em que halo é como definido na reivindicação 13 e R^8 e R^9 são como definidos na reivindicação 12.

14^a. - Processo de acordo com a reivindicação 11, caracterizado por a acilação ser efectuada utilizando um anidrido de ácido de fórmula $(R^7CO)_2$ ou um haleto de acilo (de preferência cloreto) de fórmula $R^7CO\text{-halo}$, em que halo é como definido na reivindicação 13 e R^7 é como definido na reivindicação 12.

15^a. - Processo para a preparação de um composto, que apresenta a fórmula:



ou de um seu éster biolábil, ou de um sal farmaceuticamente aceitável de um deles,

em que R^1 , R^2 , R^3 e R^4 são cada um, independentemente, seleccionados a partir de H ou alquilo $C_1\text{-}C_4$;

R^5 representa $(CH_2)_mSO_2R^6$, $(CH_2)_mNHSO_2R^6$ ou $(CH_2)_mNHCOR^7$;

R^6 e R^7 representam alquilo $C_1\text{-}C_4$, perfluoroalquilo $C_1\text{-}C_3\text{-(CH}_2)_n$, cicloalquilo $C_3\text{-}C_6\text{-(CH}_2)_n$, aril- $(CH_2)_n$ ou heteroaril- $(CH_2)_n$;

ou R^6 representa NR^8R^9 ;

R^8 representa H ou alquilo $C_1\text{-}C_4$;

R^9 representa alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo $C_3-C_6-(CH_2)_n$, aril- $(CH_2)_n$ ou heteroaril- $(CH_2)_n$;

ou R^8 e R^9 , em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, formam um anel heterocíclico de 5 ou 7 membros, o qual pode facultativamente incorporar uma ligação dupla carbono-carbono ou uma ligação através de um heteroátomo adicional seleccionado a partir de O, S, NH, N(alquil C_1-C_4) e N(alcanoil C_1-C_5), e que pode ser facultativamente substituído com um a três substituintes, cada um seleccionado, independentemente, a partir de alquilo C_1-C_4 e alcoxi C_1-C_4 , e que pode ser facultativamente benzo-condensado;

X representa CH_2 , $CHCH_3$, $C(OH)CH_3$, $C=CH_2$ ou O;

m representa 0 ou 1;

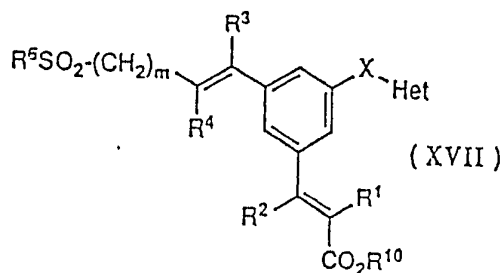
n representa 0, 1, 2 ou 3;

e Het representa 3- ou 4-piridilo ou 1-imidazolilo;

com a condição de que quando Het representa 1-imidazolilo, então X representa CH_2 ou $CHCH_3$;

caracterizado por compreender:

(a) quando ou X representa CH_2 , $C(OH)CH_3$ ou O e Het representa 3- ou 4-piridilo, ou X representa CH_2 ou $CHCH_3$ e Het representa 1-imidazolilo, a redução de um bis-alqueno que apresenta a fórmula:



em que ou X representa CH_2 , $\text{C}(\text{OH})\text{CH}_3$ ou O e Het representa 3- ou 4-piridilo, ou X representa CH_2 ou CHCH_3 e Het representa 1-imidazolilo, R^{10} representa alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ e R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 e m são como previamente definidos nesta reivindicação, ou

(b) quando X representa $\text{C}=\text{CH}_2$ e Het representa 3- ou 4-piridilo, a desidratação do produto álcool terciário de (a) em que X representa $\text{C}(\text{OH})\text{CH}_3$ e Het representa 3- ou 4-piridilo, ou

(c) quando X representa CHCH_3 e Het representa 3- ou 4-piridilo, a redução do produto alqueno de (b) em que X representa $\text{C}=\text{CH}_2$ e Het representa 3- ou 4-piridilo,

seguido, em cada caso, quer pela hidrólise facultativa do éster resultante e isolamento facultativo sob a forma de, ou formação de, um sal farmaceuticamente aceitável do produto, quer pela formação facultativa de um sal farmaceuticamente aceitável do éster.

16ª. - Processo de acordo com a reivindicação 15, caracterizado por a redução do bis-alqueno de fórmula (XVII) ser efectuada utilizando di-imida.

17^a. - Processo de acordo com as reivindicações 11 e 15, caracterizado por a desidratação de (b) do álcool terciário ser efectuada utilizando ácido trifluoroacético.

18^a. - Processo de acordo com as reivindicações 11 e 15, caracterizado por a redução de (c) do mono-alqueno ser efectuada por meio de hidrogenação catalítica.

19^a. - Processo de acordo com as reivindicações 11 e 15, caracterizado por a hidrólise do éster ser efectuada sob condições básicas.

20^a. - Processo de acordo com a reivindicação 19, caracterizado por as condições básicas serem conseguidas utilizando uma solução aquosa em excesso de hidróxido de metal alcalino.

21^a. - Processo de acordo com a reivindicação 20, caracterizado por o hidróxido de metal alcalino ser hidróxido de sódio.

22^a. - Processo de acordo com as reivindicações 11 e 15, caracterizado por a hidrólise do éster ser efectuada sob condições acídicas.

23^a. - Processo de acordo com a reivindicação 22, caracterizado por as condições básicas serem conseguidas utilizando ácido clorídrico em excesso.

24^a. - Processo de acordo com as reivindicações 19 a 23, caracterizado por se utilizar um alanol C₁-C₄, como co-solvente.

25ª. - Processo de acordo com a reivindicação 24, caracterizado por o co-solvente ser metanol.

26ª. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 11 a 25, caracterizado por R^1 , R^2 , R^3 e R^4 serem cada um, independentemente, seleccionados a partir de H ou metilo; R^5 representar CH_2SO_2 -fenil, SO_2 -fenil, $\text{NHCOCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, NHCO -fenil, CH_2NHSO_2 -(4-clorofenil) ou NHSO_2R_6 ; R^6 representar alquilo C_1 - C_5 , CH_2CF_3 , ciclo-hexilo, fenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metilfenilo, 2-furilo ou NR^8R^9 ; R^8 representar H, metilo ou etilo; R^9 representar metilo, etilo ou 4-clorofenilo; ou R^9 e R^9 , em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, formarem um grupo 1-pirrolidinilo, 1-(2,5-di-hidro)pirrolilo, piperidino, 1-(1,2,3,6-tetra-hidro)piridilo, 1-(4-metil-1,2,3,6-tetra-hidro)piridilo ou 2-isoindolinilo.

27ª. - Processo de acordo com a reivindicação 26, caracterizado por R^1 , R^2 , R^3 e R^4 representarem H; R^5 representar NHSO_2R_6 ; R^6 representar fenilo, 4-clorofenilo ou 4-bromofenilo; e Het representar 3-piridilo.

28ª. - Processo de acordo com a reivindicação 27, caracterizado por R^{10} ser metilo, etilo ou t-butilo.

Lisboa, 2 de Abril de 1992



J. PEREIRA DA CRUZ

Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.º
1200 LISBOA