

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 97 002

REQUERENTE: THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, britânica,
com sede em Unicorn House, 160 Euston Road,
London NW1 2BP, Inglaterra.

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE 4-
-PIRIDONA E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE
OS CONTÊM"

INVENTORES: John Frederick Batchelor e Clive Leonard
Yeates.

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

Grã-Bretanha em 12 de Março de 1990, sob o nº 90 05 518.7.



Descrição referente à patente de invenção de THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, britânica, industrial e comercial, com sede em Unicorn House, 160 Euston Road, London NW1 2BP, Inglaterra, (inventores: John Frederick Batchelor e Clive Leonard Yeates, residentes na Inglaterra), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE 4-PIRIDONA E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM".

Descrição

A presente invenção refere-se a compostos heterocíclicos e à sua utilização em quimioterapia. Mais especificamente, a presente invenção refere-se a determinados derivados de 4-piridona, a processos para a sua preparação, às suas formulações farmacêuticas e à sua utilização na quimioterapia de determinadas infecções parasíticas.

Um grupo de derivados de 3,5-di-halo-2,6-di-alkil-4-piridinol (a forma tautomérica de 4-piridonas) está descrito na patente Norte Americana nº 3206358 como possuindo actividade anti-cocidal.

O pedido de patente Europeu nº 123239 descreve combinações dos derivados de 4-piridinol atrás referidos com naftoquinonas anti-protozoárias, por exemplo, naftoquinonas anti-malária, numa proporção potenciadora.

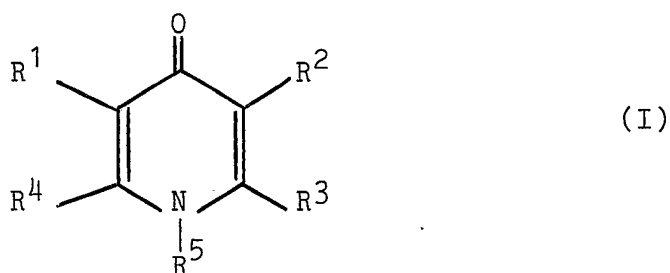
As infecções protozoárias parasíticas são responsáveis por uma vasta variedade de doenças de importância médica e



veterinária, incluindo malária no homem e várias coccidíoses em pássaros, peixes e mamíferos. Muitas doenças são um perigo para a vida do hospedeiro e originam perdas económicas consideráveis na criação de animais. Os protozoários parasitas incluem a Apicomplexa, tais como, as espécies de *Eimeria*, *Theileria*, *Babesia*, *Cryptosporidium*, *Toxoplasma*, e *Plasmodium*; e a Mastigophora, tais como, as espécies de *Leishmania*. Outros organismos parasitas de importância crescente é o *Pneumocystis carinii*, que pode originar uma pneumonia muitas vezes fatal em hospedeiros imuno-deficientes ou imuno-comprometidos, incluindo os infectados com HIV. A classificação deste organismo não é clara e existe ainda incerteza se é um protozoário ou um fungo.

Descobriu-se, agora, uma nova classe de derivados de 4-piridona que apresenta actividade contra os protozoários, em particular, contra o parasita da malária *Plasmodium falciparum*, e espécies de *Eimeria*, assim como, contra o organismo parasita *Pneumocystis carinii*.

Assim, num primeiro aspecto a presente invenção proporciona um composto de fórmula (I):

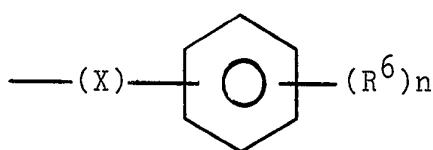


em que

R¹ representa um átomo de hidrogénio ou halogénio, ou um grupo ciano;

R² representa um grupo carbocíclico possuindo de 6 a 10 átomos no anel e contendo, pelo menos, um anel aromático; ou um grupo heterocíclico possuindo de 5 a 10 átomos no anel, incluindo 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N e S, e contendo pelo menos um anel aromático, sendo os referidos carbocíclicos e heterocíclicos, opcionalmente, substituídos por

um substituinte seleccionado de halogéneo, ciano, nitro, amino, mono ou di-alquil-(C₁-C₄)-amino, alquilo(C₁-C₄), halo-alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-sulfonilo, alquil(C₁-C₄)-tio, alceno(C₁-C₆)-ilo, piridino, opcionalmente, substituído por halo-alquilo(C₁-C₄), piridiloxi opcionalmente substituído por halo-alquilo(C₁-C₄) ou o grupo R² carbocíclico ou heterocíclico opcionalmente substituído por um grupo



em que

X representa -O-, $\text{---}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C---}$, S(O)_m, -CH₂O- -OCH₂-, -CH₃S(O)_m, -S(O)_mCH₂-, CYZ(CH₂)_p, ou -(CH₂)_pCYZ, ou X representa uma ligação simples dos grupos fenilo;

Y e Z representam, independentemente, hidrogénio, halogéneo ou alquilo(C₁-C₄);

R⁶ representa halogéneo, ciano, nitro, amino, mono ou di-alquil(C₁-C₄)-amino, alquil(C₁-C₄), halo-alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄) ou halo-alcoxi(C₁-C₄), ou S(O)_m-alquilo(C₁-C₄);

n representa 0 ou um número inteiro de 1 a 5;

m representa 0, 1 ou 2; e

p representa 0 ou 1;

sendo o grupo R² carbocíclico ou heterocíclico opcionalmente substituído, ainda, por um ou dois substituintes seleccionados de halogéneo, ciano, nitro, amino, mono ou di-alquil-(C₁-C₄)-amino, alquilo(C₁-C₄), halo-alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄) e alquil(C₁-C₄)-tio;

ou R² representa um grupo ciclo-alquilo(C₃-C₆) ou um grupo ciclo-alquil(C₃-C₆)-alquilo(C₁-C₆), em que o grupo ou radical cicloalquilo é, opcionalmente, substituído por alquilo(C₁-


-C₆), ciclo-alquilo(C₃-C₆) ou por um grupo fenilo que pode ser opcionalmente substituído por (R⁶)_n como definido anteriormente;

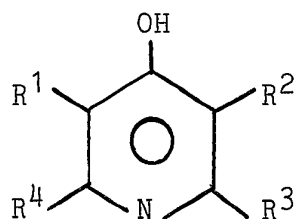
ou R² representa um grupo alquilo(C₁-C₁₀), opcionalmente, substituído por hidroxí ou alcoxi(C₁-C₆), ou por um grupo carbocíclico ou heterocíclico como definido anteriormente;

R³ e R⁴, que podem ser iguais ou diferentes, representam, individualmente, um átomo de hidrogénio ou halogéneo, ou um grupo alquilo(C₁-C₆) ou halogéneo, um grupo alquilo(C₁-C₆) opcionalmente substituído por 1 a 3 átomos de halogéneo; e

R⁵ representa um átomo de hidrogénio, um grupo hidroxilo, ou um grupo alquilo(C₁-C₆), opcionalmente, substituído por hidroxí carboxi, amino ou mono ou di-alquil(C₁-C₄)-amina, e seus sais e outros derivados fisiologicamente funcionais.

Nas definições anteriores, halogéneo inclui flúor, cloro, bromo e iodo. Os grupos e radicais alquilo incluem cadeias lineares e ramificadas. Um grupo carbocíclico pode ser, por exemplo, fenilo, naftilo ou tetra-hidro-naftilo. Um grupo heterocíclico pode ser, por exemplo, furilo, tienilo ou piridilo. Os substituintes preferidos num grupo R² carbocíclico aromático ou heterocíclico incluem fenilo, piridilo, halogéneo, ciano, nitro, amino, mono ou di-alquil-(C₁-C₄)-amina, alquil-(C₁-C₄)-halo-alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), fenoxi, alquil-(C₁-C₄)-sulfonilo, alquil-(C₁-C₄)-tio, alceno(C₁-C₆)-ilo, fenil-sulfonilo, fenil-tio e benzoílo, em que um grupo ou radical fenilo ou um grupo piridilo nos substituintes atrás referidos podem ser ainda, opcionalmente, substituídos por halogéneo, ciano, nitro, amino, mono ou di-alquilo-(C₁-C₄)-amino, alquilo-(C₁-C₄), halo-alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), halo-alcoxi(C₁-C₄) ou -S(O)_m- alquilo(C₁-C₄), em que m representa 0, 1 ou 2. Um substituinte halo-alquilo(C₁-C₄) presente no grupo R² suporta, de preferência, de 1 a 3 átomos de halogéneo, por exemplo, flúor, cloro ou bromo.

É de notar que os compostos de fórmula (I) em que R⁵ representa hidrogénio podem existir numa forma tautomérica, como um piridinol de fórmula (IA)



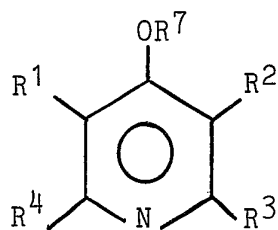
(IA)

e tais formas tautoméricas estão incluídas na presente invenção.

Os compostos de fórmula (I) que contêm uma função ácida podem formar sais com bases e os compostos que contêm um grupo alcalino (por exemplo, um grupo amino alcalino) podem formar sais com ácidos. Os sais de bases adequados incluem sais de bases inorgânicas, tais como, sais de metais alcalinos (por exemplo, sódio e potássio) e sais de metais alcalino terrosos (por exemplo cálcio); sais de bases orgânicas, por exemplo, fenil-etil-benzilamina, di-benzil-etileno-di-amina, etanol-amina e di-etanol-amina; e sais amino-ácidos, por exemplo, lisina e arginina. Os sais de adição adequados incluem os formados a partir de ácido clorídrico, bromídrico, nítrico, perclórico, sulfúrico, cítrico, tartárico, fosfórico, láctico, benzóico, glutâmico, oxálico, aspártico, pirúvico, acético, succínico, fumárico, maleíco, oxalo-acético, isetiônico, esteárico, ftálico, metano-sulfônico, o-tolueno-sulfônico, benzeno-sulfônico, lactibiónico e glucurônico. Mais preferivelmente, os sais são fisiologicamente aceitáveis.

Os derivados fisiologicamente funcionais de fórmula (I) são derivados que são convertidos in vivo pelo hospedeiro ou pelo parasita num composto de fórmula (I). Tais derivados incluem ésteres e éteres que se podem formar, por exemplo, com a forma piridinol tautomérica (IA). Um éster pode formar-se, por exemplo, com ácido alcanóico, por exemplo, um ácido alcanóico (C₁-C₆) ou com ácido fosfórico. Os éteres adequados incluem éteres de alquilo(C₁-C₆).

Assim, os derivados fisiologicamente funcionais de acordo com esta invenção incluem os de fórmula (IB):



(IB)

em que R¹, R², R³ e R⁴ são como definidos anteriormente e R⁷ representa um grupo alquilo(C₁-C₆); um grupo OC(O)R⁸ em que R⁸ representa um grupo alquilo(C₁-C₆), um grupo -OP(O)(OR⁹)(OR¹⁰), em que R⁹ e R¹⁰, que podem ser iguais ou diferentes, representam, individualmente, hidrogênio ou um grupo alquilo(C₁-C₆). De preferência, cada um de R⁷, R⁸, R⁹ e R¹⁰ representa um grupo alquilo(C₁-C₄), por exemplo, metilo ou etilo.

Nos compostos de fórmula (I), (IA) e (IB),

R¹ representa, de preferência, um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio, tais como, cloro ou bromo. Mais preferivelmente, R¹ representa um átomo de halogênio.

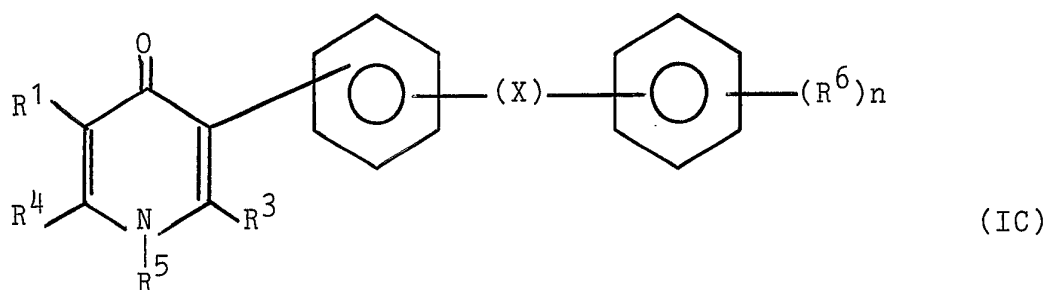
R² representa, de preferência, um grupo ciclo-alquilo(C₃-C₆), opcionalmente, substituído, especialmente, um grupo ciclo-hexilo, opcionalmente, substituído, ou um grupo carbocíclico aromático, opcionalmente, substituído como atrás definido, especialmente um grupo fenilo opcionalmente substituído. Um grupo ciclo-alquilo(C₃-C₆) substituído, tal como, ciclo-hexilo é, de preferência, substituído por um grupo alquilo(C₁-C₆), por exemplo, t-butilo ou por um grupo fenilo, que pode ser opcionalmente substituído como anteriormente definido, com vantagem, por halogênio. Mais preferivelmente, um grupo R² ciclo-hexilo é substituído na posição 4 relativamente ao anel de piridona. O substituinte fenilo é, de preferência, substituído na posição 3 ou 4 relativamente ao anel de ciclo-hexilo, com vantagem, por um átomo de halogênio, tal como, cloro. Quando R² é um grupo carbocíclico aromático substituído, tal como, fenilo este é, de preferência, substituído por 1 ou 2 átomos de halogênio, ou por um grupo alcoxi(C₁-C₄), halo-alquilo(C₁-C₄), fenilo, fenoxi, fenil-

-sulfonilo, fenilo-tio, benzilo, ~~o~~ ~~o~~-di-fluoro-benzilo, benzoílo ou piridiloxi, em que um grupo ou radical fenilo ou piridilo nos substituintes atrás referidos pode ser opcionalmente substituído por 1 ou 2 substituintes seleccionados de halo, por exemplo, flúor, cloro ou bromo; halo, alquilo(C_1-C_4), por exemplo, tri-fluoro-metilo; alcoxi(C_1-C_4), por exemplo, metoxi; halo-alcoxi(C_1-C_4), por exemplo, tri-fluor-metoxi; ou $S(O)_m$ -alquilo(C_1-C_4) em que m representa 0, 1 ou 2, por exemplo, metil-tio, metil-sulfonilo ou metil-sulfonilo.

R^3 e R^4 representam, de preferência individualmente, um grupo alquilo(C_1-C_6), especialmente, um grupo alquilo(C_1-C_4), tal como, metilo ou etilo.

R^5 representa, de preferência, um átomo de hidrogénio.

Um grupo de compostos particularmente preferido dentro da fórmula geral (I) é o de fórmula (IC):



em que

R^1 representa um átomo de halogénio, por exemplo, cloro ou bromo;

R^3 e R^4 que podem ser iguais ou diferentes representam, individualmente, um grupo alquilo(C_1-C_4);

R^5 representa um átomo de hidrogénio;

X representa $-O-$, $-\overset{O}{\underset{||}{C}}-$, $S(O)_m$, $-CH_2O-$, OCH_2- , $-CH S(O)_m$, $-S(O)_mCH_2$, $CYZ(CH_2)_p$ ou $-(CH_2)_pCYZ$, ou X representa uma ligação simples de ligação aos grupos fenilo;

Y e Z representam independentemente um átomo de hidrogénio, de halogéneo, ou um grupo alquilo(C₁-C₄);

R⁶ representa halogéneo, ciano, nitro, amina, mono- ou di-alquil-(C₁-C₄)-amino, alquilo(C₁-C₄), halo-alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), halo-alcoxi(C₁-C₄); ou -S(O)_m- alquilo(C₁-C₄);

n representa 0 ou número inteiro de 1 a 5;

m representa 0, 1 ou 2; e

p representa 0 ou 1;

e os seus sais fisiologicamente aceitáveis e outros derivados fisiologicamente funcionais.

O grupo X pode ligar-se a cada um dos anéis fenilo em qualquer das posições não substituídas. Da mesma forma os substituintes R⁶ podem estar em qualquer outra posição não substituída do anel fenilo. Contudo, X está, de preferência, ligado à posição 4 relativamente ao grupo piridona e, pelo menos, um R⁶ está na posição 3 ou 4 relativamente a X. Com vantagem, n representa 1 ou 2, mais preferivelmente, 1. X representa, de preferência, -O- -S(O)_m, CYZ ou uma ligação simples.

Mais preferivelmente, R⁶ representa um átomo de halogéneo (por exemplo cloro), CF₃ ou OCF₃, de preferência, nas posições 3 ou 4 relativamente a X.

Os derivados fisiologicamente funcionais dos compostos (IC) são, de preferência, éteres de alquilo(C₁-C₆) e ésteres de alquilo(C₁-C₆) e de fosfato, como definido para a fórmula (IB) anterior.

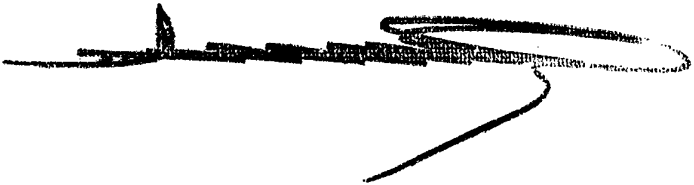
É de notar que posteriores referências a compostos de fórmula (I) incluem compostos de fórmula (IA), (IB) e (IC), excepto se indicado de outro modo.

Os compostos específicos dentro do âmbito de fórmula (I) incluem:

3-(4-(4-cloro-fenoxi)fenil)-2,6-di-metil-piridin-4-(1H)-ona
3-cloro-5-[4-(4-cloro-fenoxi)fenil]-2,6-di-metil-piridin-4-(1H)-ona



3-[4-(4-tri-fluoro-metil-fenoxi)fenil]-2,6-di-metil-piridin-4-(1H)-ona
3-(4'-cloro-4-bi-fenil)-2,6-di-metil-piridin-4-(1H)-ona
3-bromo-5-(4'-cloro-4-bi-fenil)-2,6-di-metil-piridin-4(1H)-ona
3-cloro-5-(4'-cloro-4-bi-fenil-il)-2,6-di-metil-piridin-4-(1H)-ona
5-iodo-2,6-di-metil-3-octil-piridin-4-(1H)-ona
5-ciano-2,6-di-metil-3-octil-piridin-4-(1H)-ona
3-(4-cloro-fenil)-1,2,6-tri-metil-piridin-4-ona
3-bromo-5-cloro-5-(4-cloro-fenil)-1,2,6-tri-metil-piridin-4-ona
3-(4-(4-tri-fluoro-metoxi-fenoxi)fenil)-2,6-di-metil-piridin-4-(1H)-ona
3-bromo-2,6-di-metil-5-(4-(4-metil-sulfinil-fenoxi)fenil)piridin-4-(1H)-ona
3-bromo-2,6-di-metil-5-fenil-piridin-4-(1H)-ona
3-cloro-2,6-di-metil-5-fenil-piridin-4(1H)-ona
2,6-di-metil-3-(4-cloro-fenil)-piridin-4-(1H)-ona
3-bromo-5-(4-cloro-fenil)-2,6-di-metil-piridin-4-(1H)-ona
3-cloro-5-(4-cloro-fenil)-2,6-di-metil-piridin-4-(1H)-ona
3-bromo-5-(4-fluoro-fenil)-2,6-di-metil-piridin-4(1H)-ona
3-cloro-5-(4-fluoro-fenil)-2,6-di-metil-piridin-4(1H)-ona
3-bromo-2,6-di-metil-5-[4-tri-fluoro-metil]fenil]piridin-4(1H)-ona
5-(3,4-di-cloro-fenil)-2,6-di-metil-piridin-4(1H)-ona
3-bromo-5-(3,4-di-cloro-fenil)-2,6-di-metil-piridin-4(1H)-ona
3-cloro-5-(3,4-di-cloro-fenil)-2,6-di-metil-piridin-4(1H)-ona
3-(2,4-di-cloro-fenil)-2,6-di-metil-piridin-4(1H)-ona
3-bromo-5-(2,4-di-cloro-fenil)-2,6-di-metil-piridin-4(1H)-ona
3-bromo-5-(4-metoxi-fenil)-2,6-di-metil-piridin-4-(1H)-ona
3-(4-bi-fenil)-2,6-di-metil-piridin-4(1H)-ona
3-(4-bi-fenil)-5-bromo-2,6-di-metil-piridin-4(1H)-ona
3-(4'-fluoro-4-bi-fenil)-2,6-di-metil-piridin-4(1H)-ona
3-bromo-5-(4'-fluoro-4-bi-fenil)-2,6-di-metil-piridin-4(1H)-ona
3-cloro-5-(4'-fluoro-4-bi-fenil)-2,6-di-metil-piridin-4(1H)-ona
2,6-di-metil-3-(4-fenoxi-fenil)-piridin-4(1H)-ona
3-bromo-5-(4-fenoxi-fenil)-2,6-di-metil-piridin-4(1H)-ona
3-bromo-5-[4-(4-fluoro-fenoxi)fenil]-2,6-di-metil-piridin-4(1H)-ona



-ona

2,6-di-metil-3-[4-(3-tri-fluoro-metil-fenoxi)fenil]-piridin-4(1H)-ona

3-[4-(4-cloro-fenil-tio-)fenil]-2,6-di-metil-piridin-4(1H)-ona

3-bromo-5-[4-(4-cloro-fenil-tio)fenil]-2,6-di-metil-piridin-4(1H)-ona

3-[4-(4-cloro-fenil-sulfonil)fenil]-2,6-di-metil-piridin-4(1H)-ona

3-bromo-5-[4-(4-cloro-fenil-sulfonil)fenil]-2,6-di-metil-piridin-4(1H)-ona

3-cloro-5-[4-(4-cloro-fenil-sulfonil)fenil]-2,6-di-metil-piridin-4(1H)-ona

3-(3-(4-cloro-fenoxi)fenil)-2,6-di-metil-piridin-4(1H)-ona

3-bromo-5-[3-(4-cloro-fenoxi)fenil]-2,6-di-metil-piridin-4(1H)-ona

3-bromo-5-(3-cloro-4-(4-cloro-fenoxi)fenil)-2,6-di-metil-piridin-4(1H)-ona

3-bromo-5-[4-(4-cloro-benzofil)fenil]-2,6-di-metil-piridin-4(1H)-ona

3-cloro-5-[4-(4-cloro-benzofil)fenil]-2,6-di-metil-piridin-4(1H)-ona

2,5-di-metil-3-octil-piridin-4(1H)-ona

3-bromo-2,6-di-metil-5-octil-piridin-4(1H)-ona

3-cloro-2,6-di-metil-5-octil-piridin-4(1H)-ona

3-ciclo-hexil-2,6-di-metil-piridin-4(1H)-ona

3-bromo-5-ciclo-hexil-2,6-di-metil-piridin-4(1H)-ona

3-ciclo-hexil-metil-2,6-di-metil-piridin-4(1H)-ona

3-bromo-2,6-di-metil-5-ciclo-hexil-metil-piridin-4(1H)-ona

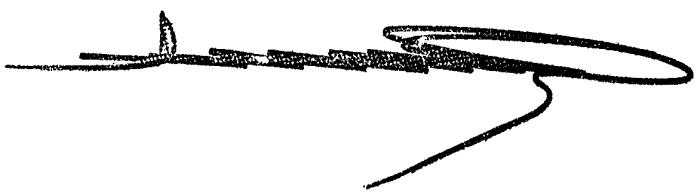
Trans-2,6-di-metil-3-(4-t-butil-ciclo-hexil)piridin-4(1H)-ona

trans-3-bromo-2,6-di-metil-5-(4-butil-ciclo-hexil)piridin-4(1H)-ona

3[trans-4-(4-cloro-fenil)ciclo-hexil]-2,6-di-metil-piridin-4(1H)-ona

3-bromo-5-[trans-4-(4-cloro-fenil)ciclo-hexil]-2,6-di-metil-piridin-4(1H)-ona

trans-3-cloro-5-[4-(4-cloro-fenil)ciclo-hexil]-2,6-di-metil-piridin-4(1H)-ona



3(trans-4-(4-cloro-fenil)ciclo-hexil-metil-2,6-di-metil-piridin-4(1H)-ona
3-bromo-1,2,6-tri-metil-5-octil-piridin-4(1H)-ona
3[trans-4-(4-cloro-fenil)ciclo-hexil)-1,2,6-tri-metil-piridin-4-ona
3-(4-(3-tri-fluoro-metoxi-fenoxi)fenil)-2,6-di-metil-piridin-4(1H)-ona
3-bromo-5-(4-(3-tri-fluoro-metoxi-fenoxi)fenil)-2,6-di-metil-piridin-4(1H)-ona
3-cloro-5-(4-(3-tri-fluoro-metoxi-fenoxi)fenil)-2,6-di-metil-piridin-4(1H)-ona
3-bromo-2,6-di-metil-4-metoxi-5-[4-(4-tri-fluoro-metoxi-fenoxi)fenil]piridina
4-acetoxi-3-cloro-2,6-di-metil-5-[4-(4-tri-fluoro-metoxi-fenoxi)fenil]piridina
3-(4-(4-cloro-fenoxi)-1-hidroxi-2,6-di-metil-piridin-4-ona
3-bromo-5-(4-(4-cloro-fenoxi)fenil)-1-hidroxi-2,6-di-metil-piridin-4-ona
di-etilo-fosfato de 3-bromo-2,6-di-metil-5-[4-(4-tri-fluor-metoxi-fenoxi)fenil]-4-piridinilo.

Os compostos particularmente preferidos de fórmula (I) incluem:

3-cloro-5-[4-(4-cloro-fenoxi)fenil]-2,6-di-metil-piridin-4(1H)-ona
3-cloro-5-[4-(4-tri-fluoro-metil-fenoxi)fenil]-2,6-di-metil-piridin-4(1H)-ona
3-bromo-5-[4-(4-cloro-fenoxi)fenil]-2,6-di-metil-piridin-4(1H)-ona
3-bromo-5-[4-(4-tri-fluoro-metil-fenoxi)fenil]-2,6-di-metil-piridin-4(1H)-ona
3-bromo-5-(4-(4-tri-fluoro-metoxi-fenoxi)fenil)-2,6-di-metil-piridin-4(1H)-ona
3-cloro-5-(4-(4-tri-fluoro-metoxi-fenoxi)fenil)-2,6-di-metil-piridin-4(1H)-ona
3-bromo-2,6-di-metil-5-[4-(3-tri-fluoro-metil-fenoxi)fenil]-piridin-4(1H)-ona;



3-cloro-2,6-di-metil-5-[4-(3-tri-fluoro-metil-fenoxi)fenil]-
-piridin-4(1H)-ona;
3-cloro-2,6-di-metil-5-[4-(3-tri-fluoro-metoxi-fenoxi)fenil]-
-piridin-4(1H)-ona;
3-bromo-2,6-di-metil-5-[4-(3-tri-fluoro-metoxi-fenoxi)fenil]-
-piridin-4(1H)-ona; e
4-aceroxi-3-cloro-2,6-di-metil-5-[4-(4-tri-fluoro-metoxi-feno-
xi)-fenil]piridina.

Verificou-se que os compostos de fórmula (I) apresen-
tam boa actividade in vitro contra o parasita da malária humana
Plasmodium falciparum, e também apresentam boa actividade em
infecções experimentais com Plasmodium yoelii em ratos. Verifi-
cou-se também que os compostos de fórmula (I) apresentam acti-
vidade in vivo em pássaros infectados com Eimeria tenella e
Eimeria maxima, que são organismos causadores de coccidioses.
Além disso, demonstrou-se a actividade contra uma infecção ex-
perimental por P. carinii em ratazanas. Os compostos são, assim
adequados para tratamento e/ou profilaxia de infecções parasí-
ticas, tais como, as causadas por protozoários parasitas, por
exemplo, malária e as causadas por P. carinii, em mamíferos,
incluindo o homem.

É de notar que a quantidade do composto de fórmula
(I) ou o seu sal ou outro derivado fisiologicamente funcional
necessária para utilização no tratamento ou profilaxia de in-
fecções parasíticas depende, inter alia, da via de administra-
ção, da idade e peso do mamífero (por exemplo o homem) a ser
tratado e da natureza e gravidade do estado a tratar. Em geral,
uma dose adequada para administração ao homem está compreendida
entre 0,1 mg e 200 mg por quilograma de peso do corpo por dia,
por exemplo, entre 1 mg/kg e 100 mg/kg, particularmente entre
10 e 40 mg/kg. É de notar que para administração a recém-nasci-
dos podem ser necessárias doses inferiores.

Para tratamento profiláctico, o composto de fórmula
(I) ou o seu sal ou outro derivado fisiologicamente funcional
pode também ser administrado menos frequentemente, por exemplo,
como uma dose única em dias alternados, uma ou duas vezes por



semana, ou uma ou duas vezes por mês. A dosagem para o tratamento profilático depende, inter alia, da preferência de administração, e, quando se utiliza uma preparação depósito ou formulação de libertação controlada da velocidade de libertação do ingrediente activo. Assim, para administração, uma vez por semana, uma dose profiláctica adequada está compreendida entre 0,1 e 100 mg/kg, por exemplo, 0,5 e 50 mg/kg, particularmente, entre 5 e 50 mg/kg.

É de notar que as dosagens referidas atrás são calculadas em termos do composto de fórmula (I) per se.

A presente invenção proporciona, assim, um método para o tratamento e/ou profilaxia de infecções parasíticas, por exemplo, infecções de protozoários parasitas, tais como, malária ou coccidiose, ou infecções causadas por P. carinii, em mamíferos, por exemplo homens, o qual consiste na administração a um mamífero que sofre ou é susceptível à referida infecção, de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I) ou um seu sal fisiologicamente aceitável ou um outro seu derivado fisiologicamente funcional.

Proporciona-se também um composto de fórmula (I) ou um seu sal fisiologicamente aceitável ou outro derivado fisiologicamente funcional para utilização em terapia, por exemplo, no tratamento e/ou profilaxia de doenças parasíticas como definidas anteriormente. Esta invenção proporciona também a utilização de um composto de fórmula (I) ou um seu sal fisiologicamente aceitável ou um seu derivado fisiologicamente funcional para o fabrico de um medicamento para o tratamento e/ou profilaxia de infecções parasíticas como atrás definidas.

Para utilização de acordo com a presente invenção um composto de fórmula (I) ou um seu sal fisiologicamente aceitável ou um outro seu derivado fisiologicamente funcional apresenta-se, de preferência, como uma formulação terapêutica (isto é, farmacêutica ou veterinária).

As formulações terapêuticas incluem o ingrediente activo (isto é, um composto de fórmula (I) ou um sal fisiologicamente aceitável ou outro seu derivado fisiologicamente funcio-



nal) em conjunto com um ou mais veículos farmacêutica ou veterinariamente aceitáveis e, opcionalmente, outros ingredientes terapêuticos e/ou profiláticos. Os veículos devem ser aceitáveis no sentido de serem compatíveis com os outros ingredientes da fórmula e não causarem prejuízo ao seu recipiente.

A presente invenção proporciona, assim, uma formulação terapêutica que inclui um composto de fórmula (I) ou um seu sal fisiologicamente aceitável ou um seu derivado fisiologicamente funcional em conjunto com um veículo farmacêutico ou veterinariamente aceitável.

Proporciona-se, também, um método para a preparação de uma formulação terapêutica que consiste em pôr em associação um composto de fórmula (I) ou um seu sal fisiologicamente aceitável ou o seu derivado fisiologicamente funcional, com um veículo farmacêutico ou veterinariamente aceitável.

O composto de fórmula (I) ou o seu sal ou outro derivado fisiologicamente funcional pode, convenientemente, apresentar-se como uma formulação terapêutica em formas unitárias de dosagem. Uma formulação de dose unitária conveniente contém o ingrediente activo numa quantidade compreendida entre 10 mg e 1 g.

As formulações terapêuticas incluem as adequadas para administração oral, tópica (incluindo dermal, bucal e sub-lingual), rectal e parentérica (incluindo subcutânea, intradermal, intramuscular e intravenosa). As formulações podem, quando apropriado, apresentar-se, convenientemente, em unidades de dosagens discretas e podem preparar-se por qualquer um dos métodos bem conhecidos na especialidade farmacêutica. Todos os métodos incluem o passo de se colocar em associação o composto de fórmula (I) ou o seu sal fisiologicamente aceitável ou um seu outro derivado fisiologicamente funcional com veículos líquidos ou veículos sólidos finamente divididos ou os dois e, depois, se necessário, moldagem do produto na formulação desejada.

As formulações terapêuticas adequadas para administração oral em que o veículo é um sólido apresentam-se, mais



preferivelmente, como formulações de dose unitária, tais como, pastilhas grandes, cápsulas, ou pastilhas contendo cada uma quantidade pré-determinada do ingrediente activo. Uma pastilha pode ser feita por compressão ou moldagem, opiconalmente, com um ou vários ingredientes acessórios. As pastilhas comprimidas podem preparar-se por compressão, numa máquina adequada, do ingrediente activo numa forma de fluxo livre, tal como, em pó ou grânulos, opcionalmente, misturados com um ligante, lubrificante, diluente inerte, agente lubrificante, agente tensio-activo ou agente dispersante. As pastilhas moldadas podem ser feitas por moldagem do ingrediente activo com o diluente líquido inerte. As pastilhas podem, opcionalmente, ser revestidas e, se não forem revestidas, podem ser entalhadas. As cápsulas podem preparar-se por enchimento do ingrediente activo, sózinho ou em mistura com um ou mais ingredientes acessórios, em invólucros de cápsulas e depois fazendo a vedação de forma usual. Os comprimidos são análogos a cápsulas em que o ingrediente activo, em conjunto, com qualquer ingrediente acessório é vedado num envólucro de papel de arroz. Um composto de fórmula (I) ou um seu sal fisiologicamente aceitável ou um outro seu derivado fisiologicamente funcional pode também formular-se como grânulos dispersíveis, que podem, por exemplo, ser suspensos na água antes da administração, ou aspergidos nos alimentos. Os grânulos podem embalar-se, por exemplo, num saco. As formulações adequadas para administração oral em que o veículo é um líquido podem apresentar-se como uma solução ou uma suspensão num líquido aquoso ou num líquido não aquoso, ou como uma emulsão líquida de óleo em água.

As formulações para administração oral incluem formas de dosagem de libertação controlada, por exemplo, pastilhas em que o ingrediente activo é formulado numa matriz de controlo de libertação apropriada, ou é revestida com uma película de controlo de libertação adequada. Tais formulações podem ser convenientes para utilização profilática.

As formulações terapêuticas adequadas para administração rectal em que o veículo é um sólido apresentam-se, de



preferência, como supositórios de dose unitária. Os veículos adequados incluem manteiga de cacau e outros materiais comumente utilizados na especialidade. Os supositórios podem ser, convenientemente, formados por mistura do ingrediente activo com o veículo amaciado ou fundido seguido por enchimento e moldagem em moldes.

As formulações terapêuticas adequadas para administração parentérica incluem soluções ou suspensões estéreis do ingrediente activo em veículos aquosos ou oleoginosos. As preparações injectáveis podem adaptar-se para injeção de grandes volumes ou infusão contínua. Tais preparações apresentam-se, convenientemente, em recipientes de dose unitária ou de multi-dose que são vedados depois da introdução da formulação, até serem necessários para utilização. Alternativamente, o ingrediente activo pode estar na forma de pó, que é constituído com um veículo adequado, tal como, água estéril, livre de pirogénio, antes da utilização.

Os compostos de fórmula (I) ou o seu sal fisiologicamente aceitável ou um seu derivado fisiologicamente funcional podem também ser formulados como uma preparação de depósito de acção longa, que se pode administrar por injeção intra-muscular ou por implantação, por exemplo, sub-cutaneamente ou intra-muscularmente. As preparações de depósito podem incluir, por exemplo, materiais poliméricos ou hidrofóbicos adequados, ou resinas permutadoras de iões. Tais formulações de acção longa são particularmente convenientes para utilização profiláctica.

É de notar que além dos veículos ingredientes atrás referidos as formulações terapêuticas para as várias vias de administração atrás descritas podem incluir, quando adequado, um ou vários ingredientes veículos adicionais, tais como, diluentes, agentes tampão, agentes aromatizantes, ligantes, agentes tensio-activos, espessantes, lubrificantes, conservantes (incluindo anti-oxidantes) e análogos e substâncias incluídas com o objectivo de tornar a formulação isotónica com o sangue do recipiente pretendido.

Os compostos da presente invenção podem administrar-



-se em combinação, ou concorrentemente, com outros agentes terapêuticos, por exemplo, outros agentes anti-malária, tais, como cloroquina, mefloquina, quinino, artemesinina, halofantrina, pirimetanamina ou hidroxinaftoquinonas, tais como, as descritas no pedido de patente Europeu nº 123238; agentes anti-coccidais, tais como, monensin, halofuginona, arprinocida, amprolio, dinitotolmida, robenidina ou salinomicina; ou antibióticos, tais como, clindamicina, tetraciclina ou doxiciclina. Em particular, verificou-se que os compostos de fórmula (I) potenciam a actividade de hidroxinaftoquinonas, por exemplo, as descritas no pedido de patente Europeu nº 123238, tais como, 2-[4-(4-clorofenil)-ciclo-hexil]-3-hidroxi-4-naftoquinona, contra P. falci-
parum e P. carinii. Num outro seu aspecto, a presente invenção, proporciona composições sinérgicas incluindo um composto de fórmula (I) e uma hidroxinaftoquinona.

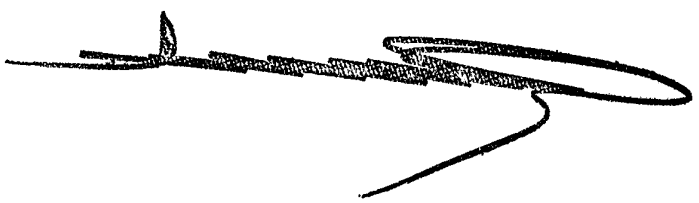
Quando se utilizam os compostos de fórmula (I) em combinação com um segundo agente terapêutico a dose de cada composto varia relativamente à necessária quando se utiliza o composto sózinho. As dosagens apropriadas podem ser facilmente determinadas pelos especialistas.

As formulações adequadas para utilização veterinária incluem as adaptadas para administração oral, parentérica e intra-rumenal.

As formulações veterinárias adequadas para administração oral incluem remédios líquidos (dosagens líquidas orais) que podem ser soluções ou suspensões, pastilhas, pastilhas grandes, pastas ou preparações para alimentação na forma de pós, grânulos ou pequenas bolas.

Alternativamente, as formulações veterinárias podem adaptar-se para se administrarem parentéricamente, por injeção sub-cutânea, intra-muscular ou intra-venosa de uma solução, suspensão ou solução estéril, por implantação ou como uma injeção intra-mamária em que se introduz uma suspensão ou solução no úbere por intermédio da teta.

Para injeção intra-rumenal, os compostos desta invenção podem ser formulados como soluções ou sólidos ou suspen-



sões em micro-cápsulas. Normalmente as formulações são semelhantes às preparações líquidas orais ou às preparações parentéricas aqui descritas. Tais formulações são injectadas, directamente, no rumen, normalmente através do lado do animal, por exemplo por uma seringa e agulha hipodérmicas ou por intermédio de um dispositivo de injeção automático susceptível de proporcionar doses únicas ou múltiplas.

Para administração veterinária, um composto de fórmula (I) o seu sal ou outro derivado fisiologicamente funcional é, de preferência, formulado com um ou vários veículos veterinariamente aceitáveis.

Para administração oral, os pós finos ou grânulos podem conter agentes de diluição, por exemplo, lactose, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio, veículos minerais, agentes dispersantes e/ou tensio-activos, por exemplo, poli-sorbatos, tais como, Tweens ou Spans, e podem apresentar-se como um medicamento líquido, em água ou num xarope, numa massa grande, pasta ou numa preparação para alimentação, em cápsulas ou sacos no estado seco ou numa suspensão não aquosa, ou numa suspensão em água ou xarope. Sempre que desejável ou necessário, podem incluir-se conservantes, agentes de suspensão, agentes espessantes ou emulsionantes. Para utilização oral, uma massa grande pode ser dotada com meios de retenção para inibir a regurgitação, por exemplo, pode ser tornada mais pesada com um material altamente denso, tal como, ferro ou tungsténio ou equivalentes ou pode ser retida pela sua forma, por exemplo, por meio de asas que se libertam depois de administração. As pastilhas grandes podem conter agentes de desintegração, tais como, amido de milho ou metil-celulose de cálcio ou sódio, hidroxipropil-butil-celulose, gomas vegetais com base em guar, alginatos de sódio ou amido-glicolatos de sódio; agentes de granulação ou ligantes, tais como, amido na forma de mucilagem, derivados de amido, tais como "Snow Flake", derivados de celulose, tais como, talco, estearato de cálcio, metil-celulose, gelatina ou polivinilpirrolidona; e/ou agentes lubrificantes, tais como, estearato de magnésio ou ácido esteárico.

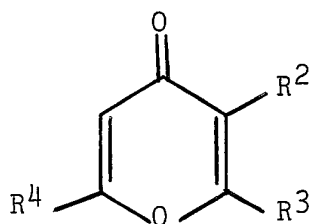


Para administração parentérica, os compostos podem apresentar-se em soluções de injeção estéreis que podem conter agentes anti-oxidantes ou agentes tampão, ou como suspensões injectáveis. Os solventes adequados incluem água, no caso de suspensões, e solventes orgânicos, tais como, di-metil-formamida, di-metil-acetamida, di-etil-acetamida, lactato de etilo, acato de etilo, sulfóxido de di-metilo, alcoóis, por exemplo, etanol, glicóis, por exemplo, etileno glicol, propileno-glicol, butileno-glicol e hexa-metileno-glicol, poli-etileno-glicóis contendo de 2 a 159 unidades do monómero etileno-glicol e possuindo pesos moleculares médios compreendidos entre aproximadamente 90 e 7500, glicerina formal, glicofural, glierol, isopropil-miristato, N-metil-pirrolidona, 2-pirrolidona-poli-etileno glico-ésteres de álcool tetra-hidrofurfílico e di-etileno-glicol e óleos estáveis e neutros, por exemplo, óleo de coco fraccionado. As formulações parentéricas podem conter também agentes isotónicos.

Para utilização veterinária pode utilizar-se um composto de fórmula (I) em conjunto com outros agentes terapêuticos utilizados no âmbito da saúde animal, por exemplo, com agentes anti-coccidais e/ou anti-teileriais.

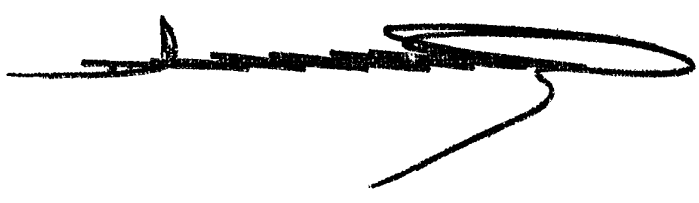
De acordo com outro aspecto da presente invenção proporciona-se um processo para a preparação de compostos de fórmula (I) e seus sais fisiologicamente aceitáveis e outros derivados fisiologicamente funcionais, o qual inclui:

- (A) para preparar um composto de fórmula (I) em que R^1 representa um átomo de hidrogénio, reacção de um composto de fórmula (II)



(II)

com amónia ou um seu derivado.

- 
- (B) para preparar um composto de fórmula (I) em que R^1 representa um átomo de halogéneo, reacção de um composto de fórmula (I) em que R^1 representa um átomo de hidrogénio com um agente de halogenação;
- (C) para preparar um composto de fórmula (I) em que R^1 representa um grupo ciano, reacção de um composto de fórmula (I) em que R^1 representa iodo, com um nitrilo de metal;
- (D) para preparar um composto de fórmula (IB), reacção de um composto de fórmula (I) com um agente de alquilação, de acilação ou de fosforilação.

O processo (A) pode efectuar-se utilizando um composto H_2NR^5 . Assim, por exemplo, pode utilizar-se amónia aquosa para preparar um composto em que R^5 representa um átomo de hidrogénio. Para preparar um composto em que R^5 é diferente de hidrogénio, pode utilizar-se o derivado de alquil-amina, opcionalmente substituída, apropriado, por exemplo, metil-amina ou hidroxil-amina. A reacção pode efectuar-se, convenientemente, a uma temperatura compreendida entre 20° e $175^\circ C$. A reacção pode efectuar-se num solvente orgânico miscível em água, por exemplo, um álcool, tal como etanol.

Os agentes de halogenação que se podem utilizar no processo (B) incluem N-halo-succinimida, por exemplo, N-cloro ou N-bromo-succinimida, bromo, pentacloreto de cloreto ou brometo de tionilo ou cloreto de oxalilo. Os solventes que se podem utilizar incluem ácido acético, água e solventes halogenados, por exemplo, di-cloro-metano. A reacção pode, convenientemente, efectuar-se a uma temperatura compreendida entre $0^\circ C$ e $100^\circ C$.

O nitrilo de metal preferido para utilização no processo (C) é cianeto cuproso. A reacção pode efectuar-se num solvente polar, tal como, N,N-di-metil-formamida ou um álcool. Convenientemente a temperatura da reacção está compreendida entre 15 e $200^\circ C$.

A alquilação de acordo com o processo (D) pode efectuar-se por métodos bem conhecidos na especialidade, utilizando

por exemplo, um agente de alquilação, tal como, halogeneto de alquilo ou sulfato de di-alquilo correspondente, por exemplo, iodeto de metilo ou sulfato de di-metilo. A alquilação efectua-se, convenientemente, na presença de uma base, para gerar o piridinol carbanião necessário. As bases que se podem utilizar incluem carbonatos de alcóxidos de metais alcalinos e de metais alcalino terrosos, por exemplo carbonato de potássio ou t-butóxido de potássio. A acilação ou fosforilação pode efectuar-se utilizando o ácido apropriado ou um agente correspondente de acilação ou fosforilação. Os agentes de acilação que se podem utilizar incluem halogenetos ácidos, por exemplo, cloretos ácidos, por exemplo, cloreto de acetilo, anidridos ácidos; e ésteres activados. Os agentes de fosforilação incluem oxi-halogenetos de fósforo; éter do ácido fosfórico, por exemplo, o mono-, di-ou tri-alquil(C₁-C₆)-fosfato, tal como, di-etil-cloro-fosfato; e anidridos de ácido fosfórico. A alquilação, acilação e fosforilação podem, convenientemente, efectuar-se na presença de um solvente, tal como, di-metil-formamida, e a uma temperatura não extrema, por exemplo, compreendida entre 0 e 100°C.

Os compostos de fórmula (II) podem preparar-se por reacção de um composto de fórmula (III):



com anidrido ácido de fórmula (IV)



O composto (IV) pode ser um anidrido misto, ou, quando R³ e R⁴ são os mesmos, um anidrido simétrico. Alternativamente, para preparar compostos em que R³ e R⁴ são iguais, pode utilizar-se o ácido correspondente. A reacção efectua-se, de preferência, na presença de ácido poli-fosfórico, e a uma temperatura elevada, por exemplo, compreendida entre 55 e 120°C.



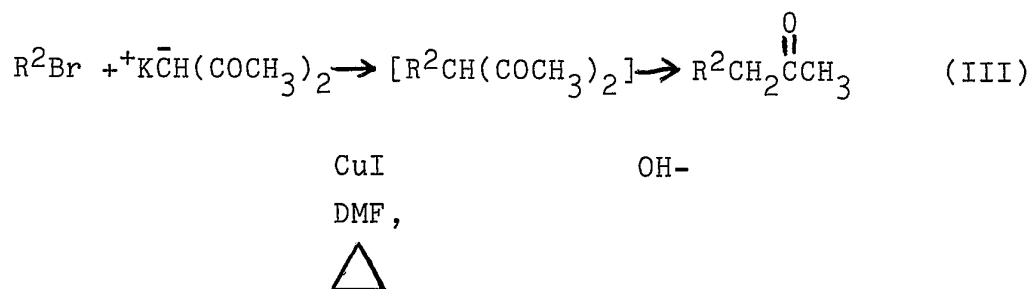
Os compostos de fórmula (III) podem preparar-se por vários métodos conhecidos na especialidade para a preparação de compostos análogos, métodos que incluem:

- (i) redução do derivado de nitropropeno correspondente de fórmula (V):



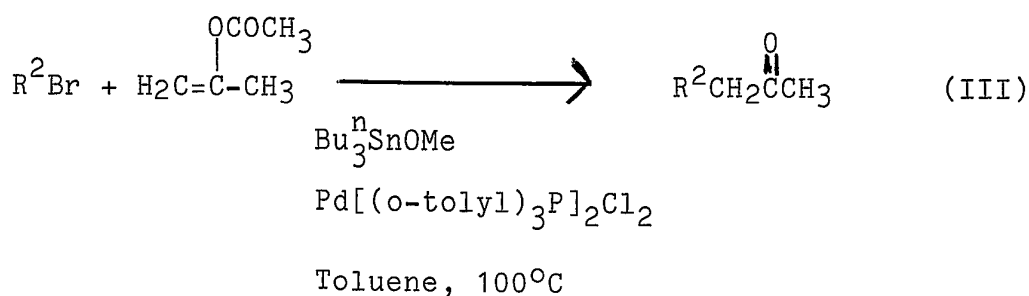
utilizando, por exemplo, o método descrito por F.A. Ramirez and A. Burger (J.Am.Chem.Soc. vol 72, 2781, 1950);

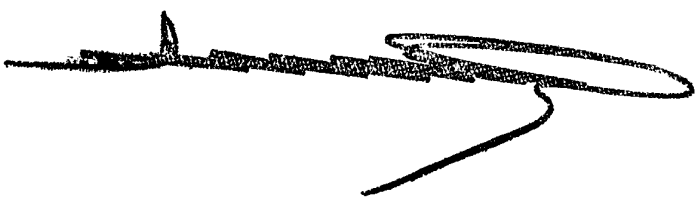
- (ii) para preparar o composto de fórmula (III) em que R^2 é um grupo arilo, reacção com acetil-acetona de potássio na presença de iodeto cuproso, seguida por desacetilação do produto β -dicetona inicial, sob condições alcalinas, de acordo com o esquema de reacção seguinte:



(ver S. Sugai, et al., Chem Letts, 597 1982).

- (iii) ligação catalizada por paládio de um enolato de estanho, gerado, in situ, de acetato de isopropenil e metóxido de tri-n-butil-estanho como apresentado no esquema seguinte:



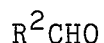


(ver M. Kosugi et al, Bull Chem Soc. Japan, vol, 57, 242, 1984).

(iv) reacção do ácido carboxílico correspondente R^2CH_2COOH com hidreto de lítio, seguido por metil-lítio; e

(v) reacção do brometo R^2CH_2Br com magnésio para formar um reagente de Grignard que, depois, reage com anidrido acético para formar um composto de fórmula (III).

Os compostos de fórmula (V) podem preparar-se por reacção do aldeído correspondente de fórmula (VI):



(VI)

com nitro-etano.

Esta invenção é, em seguida ilustrada pelos exemplos seguintes não limitantes.

Utilizam-se as abreviaturas seguintes nas preparações e exemplos:

DMF - N,N-di-metil-formamida.

DMSO - sulfóxido de di-metilo.

DME - 1,2-di-metoxi-etano.

Todas as temperaturas são em graus (°C).

Preparação de intermediários

Preparação 1

4-(4-cloro-fenoxi)benzaldeído

Adicionou-se 4-cloro-fenol (22,6 g) a uma solução agitada de metóxido de sódio (9,5 g) em metanol (80 ml). Depois de 30 minutos evaporou-se o solvente in vacuo. Removeram-se os vestígios residuais de metanol, por adição de tolueno e evaporação, de novo, in vacuo. Absorveu-se o resíduo em DMF (200 ml) e adicionou-se 4-fluoro-benzaldeído (19,85 g). Agitou-se a mistura e arrefeceu-se a 120°C durante 4 horas, arrefeceu-se, verteu-se em água e extraíu-se com tolueno (2x200 ml). Lavaram-se



os extractos combinados com água, hidróxido de sódio 2M e solução salina saturada, secaram-se sobre sulfato de magnésio e concentraram-se para proporcionar um óleo castanho. A destilação proporcionou o composto em epígrafe (26,03 g), p.e. = 140-50°/0,5mm.

Prepararam-se os compostos seguintes a partir de fenóis apropriados, pelo procedimento geral descrito para a preparação 1:

- (a) 4-(3-cloro-fenoxi)benzaldeído.
- (b) 4-(3-tri-fluoro-metil-fenoxi)benzaldeído.
- (c) 4-(4-fluoro-fenoxi)benzaldeído, p.f. 74-77°.
- (d) 4-(4-metoxi-fenoxi)benzaldeído, p.f. 48-50°.
- (e) 4-(4-metil-tio-fenoxi)benzaldeído,
- (f) 4-(3,4-di-cloro-fenoxi)benzaldeído.
- (g) 4-(3,5-di-cloro-fenoxi)benzaldeído.
- (h) 4-(2,4-di-cloro-fenoxi)benzaldeído.
- (i) 4-(4-cloro-fenil-tio)benzaldeído, p.f. 82-84°.
- (j) 4-(4-tri-fluoro-metoxi)benzaldeído, p.e. 130-135/0,5mm, RMN δ_H ($CDCl_3$) 9,86 (1H, s), 8,0-7,7 (2H, m), 7,5-6,9 (6H, m).
- (k) 4-(3-tri-fluoro-metoxi-fenoxi)benzaldeído. RMN δ_H ($CDCl_3$) 9,9(1H, S); 7,95-7,75 (2H, m); 7,4-6,9 (6H, m).

Preparação 2

4-(4-cloro-fenoxi)fenil-propan-2-ona

Aqueceu-se uma mistura de 4-(4-cloro-fenoxi)benzaldeído (256 g) e butil-amina (239 ml) em tolueno (1 litro), ao refluxo, e removeu-se a água formada através de uma cabeça Dean & Stark. Depois de 2 horas concentrou-se a mistura in vacuo e dissolveu-se o resíduo em ácido acético (750 ml) e nitro-etano (118,5 ml), aqueceu-se a 100°C durante 2 horas, arrefeceu-se e



verteu-se em água gelada. Filtrou-se o sólido amarelo, secou-se ao ar e recrystalizou-se a partir de etanol (750 ml) para proporcionar 4-(4-cloro-fenoxi)fenil-2-nitropropeno (254,7 g), p.f. 69-71°C. Adicionou-se ácido acético (115 ml), durante 30 minutos, a uma mistura bem agitada, ao refluxo de 4-(4-cloro-fenoxi)fenil-2-nitropropeno (28,9 g), ferro em pó (56 g), água (200 ml) e metanol (150 ml). Depois de 3 horas, arrefeceu-se e fraccionou-se entre água (500 ml) e di-cloro-metano (200 ml). Filtrou-se a fase orgânica, lavou-se com água e bicarbonato de sódio aquoso saturado, secou-se sobre sulfato de magnésio e concentrou-se in vacuo para proporcionar um óleo amarelo. A trituração com hexano proporcionou o composto em epígrafe como cristais finos incolores (14,6 g), p.f. 50-52°C.

Prepararam-se os compostos seguintes a partir de aldeído apropriado, pelo procedimento geral descrito para a preparação 2:

- (a) 4-(3-cloro-fenoxi)fenil-propan-2-ona, RMN δ_H (CDCl₃) 7,45-6,6 (8H, m), 3,6 (2H, s), 2,1 (3H, s).
- (b) 4-(3-tri-fluoro-metil-fenoxi)fenilpropan-2-ona, RMN δ_H (CDCl₃) 7,4-6,7 (8H, m), 3,6 (2H, s), 2,1 (3H, s).
- (c) 4-(4-fluoro-fenoxi)fenilpropan-2-ona, p.f. 51-54°, RMN δ_H (CDCl₃) 7,3-6,7 (7H, m), 3,64 (2H, s), 2,15 (3H, s).
- (d) 4-(4-metoxi-fenoxi)fenilpropan-2-ona, RMN δ_H (CDCl₃) 7,3-6,6 (7H, m), 3,7 (3H, s), 3,6 (2H, s), 2,1 (3H, s).
- (e) 4-(4-metoxi-tio-fenoxi)fenilpropan-2-ona, RMN δ_H (CDCl₃) 7,4-6,7 (8H, m), 3,64 (2H, s), 2,45 (3H, s), 2,15 (3H, s).
- (f) 4-(3,4-di-cloro-fenoxi)fenilpropan-2-ona, p.f. 78-80°C, RMN δ_H (CDCl₃) 7,4-6,65 (7H, m), 3,65 (2H, s), 2,1 (3H, s).
- (g) 4-(3,5-di-cloro-fenoxi)fenilpropan-2-ona.
- (h) 4-(2,4-di-cloro-fenoxi)fenilpropan-2-ona, RMN δ_H (CDCl₃) 7,3-6,3 (7H, m), 3,55 (2H, s), 2,1 (3H, s).
- (i) 4-(4-cloro-fenil-tio)fenilpropan-2-ona.

(j) 4-(4-tri-fluoro-metoxi-fenoxi)fenilpropan-2-ona, p.f. 57-58°C, RMN δ_H (CDCl₃) 7,4-6,85 (8H, m), 3,7 (2H, s), 2,2 (3H, s).

(k) 4-(3-tri-fluoro-metoxi-fenoxi)fenilpropan-2-ona, RMN δ_H (CDCl₃) 7,3-6,7 (8H, m); 3,6 (2H, s); 2,1 (3H, s).

Preparação 3

4-(4-cloro-fenilpropan-2-ona

A uma solução agitada de 4-bromo-4'-cloro-bi-fenilo (16 g; F.R. Shaw and E.E. Turner. J. Chem. Soc., 285 (1932)), acetato de isopropenilo (9 g) e di-cloro-bis(tri-o-tolilo-fos-fina)paládio (0,47 g) em tolueno seco (30 ml), sob atmosfera de azoto, adicionou-se metóxido de tri-butil-estanho (25,9 ml; Aldrich). Agitou-se a mistura e aqueceu-se a 100°C durante 5 horas, arrefeceu-se e evaporou-se o solvente in vacuo. Fez-se a cromatografia do resíduo em gel de sílica, eluída com ciclo-hexano e depois éter. Recristalizou-se o sólido resultante a partir de ciclo-hexano para proporcionar o composto em epígrafe (10 g), p.f. 79-81°C.

Prepararam-se os compostos seguintes a partir do derivado de bromo apropriado pelo procedimento geral descrito para a preparação 3:

(a) 4-bi-fenilpropan-2-ona, RMN δ_H (CDCl₃) 7,7-7,9 (9H, m), 3,65 (2H, s), 2,1 (3H, s). (de 4-bromo-bi-fenilo - Aldrich).

(b) 4'-fluoro-4-bi-fenil-propan-2-ona, p.f. 68-70°C, RMN δ_H (CDCl₃) 7,8-7,0 (8H, m), 3,76 (2H, s), 2,2 (3H, s). (De 4-bromo-4'-fluoro-bi-fenil preparado por bromação de 4'-fluoro-bi-fenilo seguindo o procedimento de F.R. Shaw and E.E. Turner, J. Chem. Soc., 285, 1932).

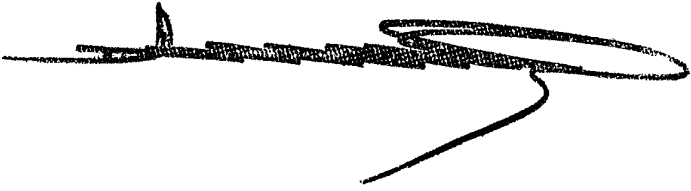
(c) 3-(4-cloro-fenoxi)fenilpropan-2-ona.

- 
- (d) 4-(5-tri-fluormetilpirid-2-iloxi)fenilpropan-2-ona, p.f. 58-61°C, RMN δ_H (CDCl₃). (De 2-(4-bromo-fenoxi)-5-tri-fluoro-metil-piridina, preparada por reacção do sal sódio de 4-bromo-fenol com 2-cloro-5-tri-fluoro-metil-piridina).
- (e) 4-(4-cloro-fenil-sulfonil)fenilpropan-2-ona, RMN δ_H (CDCl₃) 8,1-7,1 (8H, m), 3,72 (2H, s), 2,1 (3H, s). (De 4-bromo-4'-cloro-di-fenil-sulfona, L.G. Groves and E.E. Turner, J. Chem. Soc., 509, 1928).
- (f) 4-(4-cloro-fenacil)fenilpropan-2-ona, p.f. 98-100°C. (De 4-bromo-4'-cloro-benzofenona, L.G. Groves and E.E. Turner, J. Chem. Soc., 509, 1928).
- (g) 4-(4-clorobenzil)fenilpropan-2-ona, RMN δ_H (CDCl₃) 7,3-6,8 (8H, m), 3,76 (2H, s), 3,5 (2H, s), 1,98 (3H, s). (De 4-bromo-(4-cloro-fenil)metil-benzeno, p.f. 58-59°C, preparado por redução de 4-bromo-4'-cloro-benzofenona com boro-hidreto de sódio em ácido tri-fluoro-acético, seguindo o procedimento de Gribble, W.J. Kelly and S.E. Emery, Synthesis, 763, 1978).
- (h) 4-(4-cloro-di-fluoro-benzil)fenilpropan-2-ona, p.f. 90-93°C, RMN δ_H (CDCl₃) 7,8-6,85 (8H, m), 3,75 (2H, s), 2,15 (3H, s). De 4-bromo-(4-cloro-fenil)di-fluoro-metil-benzeno, p.f. 55-57°. (Preparado a partir de 4-bromo-4'-cloro-benzeno seguindo o procedimento de H. Volz and W.D. Mayer, Ann. Chem., 1407, 1981).
- (i) 3-cloro-4-(4-cloro-fenoxi)fenilpropan-2-ona, RMN δ_H (CDCl₃) 7,5-6,8 (7H, m), 3,7 (2H, s), 2,24 (3H, s). (De éter 4-bromo-2,4'-di-cloro-di-fenílico preparado de éter 4-amino-2,4'-di-cloro-di-fenil-fenílico).

Preparação 4

Éter 4-bromo-4'-tri-fluoro-metil-di-fenílico

A uma solução de 4-bromo-fenol (86,5 g) em DMSO (1,25



litros) adicionou-se t-butóxido de potássio (56 g) e 4-cloro-benzotrifluoreto (90 g; Aldrich). Agitou-se a mistura e aqueceu-se a 60°C durante 3 dias, arrefeceu-se, verteu-se em água gelada e extraíu-se com tolueno (3x400 ml). Lavaram-se os extractos combinados com hidróxido de sódio 2N e água, secaram-se sobre sulfato de magnésio e concentraram-se para proporcionar um óleo. A destilação proporcionou o composto em epígrafe (133,6 g), p.e. = 94-96°/0,15mm.

Preparação 5

4-(4-tri-fluoro-metil-fenoxi)fenilpropan-2-ona

A uma solução agitada de éter 4-bromo-4'-tri-fluoro-metil-di-fenílico (53,9 g) em DMF (1 litro) adicionou-se iodeto cuproso (32,4 g) e acetil-acetonato de potássio hemidratado (125 g; Aldrich). Agitou-se a mistura e aqueceu-se a 100°C durante 24 horas, arrefeceu-se, agitou-se com hidróxido de sódio 2M (250 ml) durante 1 hora e extraíu-se com tolueno (2x500 ml). Lavaram-se os extractos combinados com água, ácido clorídrico 1M e bicarbonato de sódio aquoso saturado, secaram-se sobre sulfato de magnésio e concentraram-se in vacuo para proporcionar um óleo castanho escuro. A trituração com 1:1 de éter/hexano seguida de recristalização a partir de hexano proporcionou o composto em epígrafe como cristais incolores (32,1 g), p.f. 88-90°C, RMN δ_H (CDCl₃) 6,5-7,8 (8H, m), 3,62 (2H, s), 2,18 (3H, s).

Preparação 6

trans-(4-t-butil-ciclo-hexil)propan-2-ona

Adicionou-se uma solução de ácido trans-(4-t-butil-ciclo-hexil)acético (9,96 g) em DMF seco (30 ml), durante 10 minutos, a uma suspensão vigorosamente agitada de hidreto de lítio em pó (0,5 g) em DME seco (30 ml). Fez-se o refluxo da mistura durante 2,5 horas, arrefeceu-se em gelo e adicionou-se

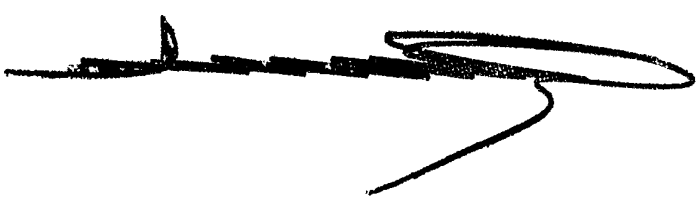


uma solução de metil-lítio em éter (63 ml; solução 1,6M) durante 30 minutos. Agitou-se, depois, a mistura à temperatura ambiente durante 2 horas e verteu-se numa mistura de ácido clorídrico concentrado (13,5 ml) e água (200 ml). Separou-se a fase orgânica e extraíu-se o resíduo com éter. Combinaram-se os extractos, lavaram-se com carbonato de sódio aquoso e solução salina saturada, secaram-se sobre sulfato de magnésio e concentraram-se in vacuo. A destilação proporcionou o composto em epígrafe (7,7 g), p.e. 90-100°/0,3mm, RMN δ_H (CDCl₃) 2,28 (2H, d, J 7Hz), 2,12 (3H, s), 1,85-1,65 (6H, m), 1,05-0,85 (4H, m), 0,85 (9H, s).

Preparação 7

trans-(4-(4-cloro-fenil)ciclo-hexil)propan-2-ona

A uma suspensão agitada de ácido trans-(4-(4-cloro-fenil)ciclo-hexano)carboxílico (47,74 g) em éter seco (250 ml) sob atmosfera de azoto, adicionou-se gota a gota, um complexo borano-sulfito de metilo (8 ml; uma solução aproximadamente 10M-Aldrich). Depois de 30 minutos, aqueceu-se a mistura ao refluxo e adicionou-se mais complexo borano-sulfito de metilo (16 ml). Depois de 1 hora arrefeceu-se a mistura à temperatura ambiente e verteu-se em metanol (500 ml). Evaporou-se o solvente in vacuo e tratou-se o resíduo, de novo, com metanol (100 ml) e, a seguir, concentrou-se in vacuo, para proporcionar trans-(4-(4-cloro-fenil)ciclo-hexil)metanol (44 g), p.f. 60-63°C. Adicionou-se uma porção deste álcool (41 g) a ácido bromídrico a 48% (61 g) e ácido sulfúrico concentrado (20 g). Agitou-se a mistura e aqueceu-se a 140°C durante 5,5 horas, arrefeceu-se e verteu-se em água gelada. Filtrou-se o precipitado, dissolveu-se em éter, lavou-se com bicarbonato de sódio aquoso saturado e solução salina, secou-se sobre sulfato de magnésio e evaporou-se o solvente in vacuo para proporcionar um óleo amarelado. A trituração com hexano frio proporcionou brometo de trans-(4-(4-cloro-fenil)ciclo-hexil)metilo (44 g), p.f. 36-38°C. A magnésio em bocados (33,06 g) em éter seco (70 ml) adicionou-



-se, sob atmosfera de azoto, um cristal de iodo e, em seguida, uma solução de bromo (19,7 g) em éter (20 ml). Aqueceu-se a mistura ao refluxo durante mais 30 minutos, arrefeceu-se à temperatura ambiente e depois adicionou-se, gota a gota, a anidrido acético em éter seco (70 ml) vigorosamente agitado a -78°C , de tal forma que a temperatura não excedeu -70°C . Agitou-se a mistura a -78°C durante mais 1 hora e, depois, permitiu-se que aquecesse a 0°C e verteu-se em cloreto de amónio aquoso saturado (200 ml). Agitou-se a mistura durante 30 minutos e, depois, separou-se a fase orgânica e lavou-se com bicarbonato de sódio aquoso saturado e solução salina, secou-se sobre sulfato de magnésio e concentrou-se in vacuo, para proporcionar um sólido branco, que se recrystalizou a partir de hexano para proporcionar o composto em epígrafe (9,3 g), p.f. $58-60^{\circ}$, RMN δ_{H} (CDCl_3) 7,3-7,0 (4H, m), 2,55-2,3 (1H, m), 2,4-2,3 (2H, m), 2,15 (3H, s), 2-1,75 (5H, m), 1,6-1,45 (2H, m), 1,25-1,0 (2H, m).

Preparação 8

3-(4-(4-cloro-fenoxi)fenil)-2,6-di-metilpiran-4-ona

Adicionou-se uma solução de 4-(4-cloro-fenoxi)fenilpropan-2-ona (26 g) em anidrido acético (100 ml), durante 5 minutos, a uma mistura vigorosamente agitada, de ácido polifosfórico (200 g) e anidrido acético (100 ml) a 80°C . Depois de agitação durante 30 minutos verteu-se a mistura em água (1 litro) e extraíu-se com tolueno (2x500 ml). Lavaram-se os extractos combinados com água e, depois, com bicarbonato de sódio aquoso saturado, secaram-se sobre sulfato de magnésio e evaporaram-se para proporcionar um óleo. A trituração com éter proporcionou um sólido amarelo, que se recrystalizou a partir de tetra-cloreto de carbono para proporcionar o composto em epígrafe (14,64 g), p.f. $150-152^{\circ}$, RMN δ_{H} (CDCl_3) 6,95-7,4 (8H, m), 6,2 (1H, s), 2,3 (3H, s), 2,2 (3H, s).

Prepararam-se os compostos seguintes a partir das cetonas substituídas apropriadas pelo procedimento geral descrito para a preparação 3:

- 
- (a) 3-Octil-2,6-di-metilpiran-4-ona, RMN δ_H ($CDCl_3$) 5,95 (1H, s), 2,25 (3H, s), 2,2 (3H, s), 2,4-1,9 (2H, m), 1,6-0,8 (15H, m). (De 2-undecanona - Aldrich).
- (b) 3-Ciclo-hexil-2,6-di-metilpiran-4-ona, RMN δ_H ($CDCl_3$) 5,95 (1H, s), 2,3 (3H, s), 2,15 (3H, s), 2-0,9 (11H, m). (De ciclo-hexil-acetona - Lancaster Synthesis).
- (c) 3-Ciclo-hexil-metil-2,6-di-metilpiran-4-ona.
- (d) 3-trans-(4-t-Butil-ciclo-hexil)-2,6-di-metilpiran-4-ona, RMN δ_H ($CDCl_3$) 5,9 (1H, s), 2,28 (3H, s), 2,15 (3H, s), 0,85 (9H, s), 2,7-0,8 (10H, m).
- (e) 3-trans-(4-(4-Cloro-fenil)ciclo-hexil)-2,6-di-metilpiran-4-ona, p.f. 148-150°, RMN δ_H ($CDCl_3$) 7,3-7,1 (4H, m), 6,0 (1H, s), 2,8-2,5 (2H, m), 2,4-2,15 (2H, m), 2,32 (3H, s), 2,18 (3H, s), 2-1,85 (2H, m), 1,7-1,35 (4H, m).
- (f) 2,6-di-metil-3-fenilpiran-4-ona, p.f. 70-75°. (Anteriormente referido por R.L. Letsinger and J.D. Jamison, J. Org. Chem., 193, 1961).
- (g) 3-(4-Cloro-fenil)-2,6-di-metilpiran-4-ona, p.f. 93-95°, RMN δ_H ($CDCl_3$) 7,4-6,9 (4H, m), 6,1 (1H, s), 2,3 (3H, s), 2,2 (3H, s).
- (h) 3-(3,4-Di-cloro-fenil)-2,6-di-metilpiran-4-ona, p.f. 132-136°, RMN δ_H ($CDCl_3$) 7,48 (1H, d, J 9Hz), 7,33 (1H, d, J 1,5Hz), 7,08 (1H, dd, J 9, 1,5Hz), 6,19 (1H, s), 2,28 (3H, s), 2,2 (3H, s).
- (i) 3-(2,4-di-cloro-fenil)-2,6-di-metilpiran-4-ona, RMN δ_H ($CDCl_3$) 7,45 (1H, m), 7,3-7,0 (2H, m), 6,15 (1H, s), 2,3 (3H, s), 2,1 (3H, s).
- (j) 3-(4-Tri-fluoro-metil-fenil)-2,6-di-metilpiran-4-ona, p.f. 120-123°, RMN δ_H ($CDCl_3$) 7,68 (2H, m), 7,38 (2H, m), 6,22 (1H, s), 2,29 (3H, s), 2,18 (3H, s).

- (k) 3-(4-Fluoro-fenil)-2,6-di-metil-piran-4-ona, p.f. 116-118°, RMN δ_H (CDCl₃) 7,3-7,0 (4H, m), 6,2 (1H, s), 2,28 (3H, s).
- (l) 3-(4-Metoxi-fenil)-2,6-di-metilpiran-4-ona, p.f. 97-99°, RMN δ_H (CDCl₃) 7,05 (4H, m), 6,18 (1H, s), 3,78 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,15 (3H, s).
- (m) 3-(4-(3-Cloro-fenoxi)fenil)-2,6-di-metilpiran-4-ona, RMN δ_H (CDCl₃) 7,35-6,75 (8H, m), 6,15 (1H, s), 2,25 (3H, s), 2,2 (3H, s).
- (n) 3-[4-(4-(3-trifluorofenoxi)fenil)]-2,6-dimetil-piran-4-ona, RMN δ_H (CDCl₃) 7,45-6,85 (8H, m), 6,15 (1H, s), 2,25 (3H, s), 2,15 (3H, s).
- (o) 3-(4-(4-Fluoro-fenoxi)fenil)-2,6-di-metilpiran-4-ona, RMN δ_H (CDCl₃) 7,3-7,1 (2H, m), 7,1-6,9 (6H, m), 6,2 (1H, s), 2,28 (3H, s), 2,2 (3H, s).
- (p) 3-(4-(4-Metoxi-fenoxi)fenil)-2,6-di-metilpiran-4-ona, RMN δ_H (CDCl₃) 7,2-6,6 (8H, m), 6,1 (1H, s), 3,8 (3H, s), 2,3 (3H, s), 2,2 (3H, s).
- (q) 2,6-Di-metil-3-(4-(4-metil-tio-fenoxi)fenil)piran-4-ona, RMN δ_H (CDCl₃) 7,35-7,1 (4H, m), 7,1-6,9 (4H, m), 6,2 (1H, s), 2,48 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,2 (3H, s).
- (r) 3-(4-(3,4-di-cloro-henoxi)fenil)-2,6-di-metilpiran-4-ona, RMN δ_H (CDCl₃) 7,55-6,8 (7H, m), 6,25 (1H, s), 2,3 (3H, s), 2,2 (3H, s).
- (s) 3-(4-(3,5-di-cloro-fenoxi)fenil)-2,6-di-metilpiran-4-ona.
- (t) 3-(4-(2,4-di-cloro-fenoxi)fenil)-2,6-di-metilpiran-4-ona, RMN δ_H (CDCl₃) 7,5-6,6 (7H, m), 6,15 (1H, s), 2,25 (3H, s), 2,2 (3H, s).
- (u) 3-(4-(4-Cloro-fenil-tio)fenil)-2,6-di-metilpiran-4-ona, RMN δ_H (CDCl₃) 7,5-7,0 (8H, m), 6,2 (1H, s), 2,24 (3H, s), 2,16 (3H, s).

- 
- (v) 2,6-dimetil-3-(4-bifenilil)-piran-4-ona, p.f. 188-190°, RMN δ_H (d_6 -DMSO) 8,1-7,3 (9H, m), 6,4 (1H, s), 2,6 (3H, s), 2,5 (3H, s).
- (w) 3-(4'-Fluoro-4-bifenilil)-2,6-di-metilpiran-4-ona, RMN δ_H (d_6 -DMSO) 7,8-7,65 (4H, m), 7,4-7,25 (4H, m), 6,22 (1H, s), 2,3 (3H, s), 2,2 (3H, s).
- (x) 3-(3-(4-cloro-fenoxi)fenil)-2,6-di-metilpiran-4-ona, p.f. 114-116°, RMN δ_H (d_6 -DMSO) 7,45-7,2 (3H, m), 7,1-6,8 (5H, m), 6,2 (1H, s), 2,28 (3H, s), 2,2 (3H, s).
- (y) 3-(4-(5-trifluoro-metilpirid-2-iloxi)-fenil-2,6-dimetil-piran-4-ona, RMN δ_H ($CDCl_3$) 8,45 (1H, s), 7,9 (1H, d, J 9Hz), 7,25 (4H, m), 7,0 (1H, d, J 9Hz), 6,2 (1H, s), 2,28 (3H, s), 2,24 (3H, s).
- (ai) 3-(4-(4-cloro-fenil-sulfonil)fenil)-2,6-di-metilpiran-4-ona, p.f. 183-185°, RMN δ_H ($CDCl_3$) 8,0-7,85 (4H, m), 7,55-7,35 (4H, m), 6,18 (1H, s), 2,3 (3H, s), 2,18 (3H, s).
- (bi) 3-(4-(4-cloro-fenacil)fenil)-2,6-di-metilpiran-4-ona, RMN δ_H ($CDCl_3$) 7,9-7,75 (4H, m), 7,5-7,35 (4H, m), 6,25 (1H, s), 2,3 (3H, s), 2,2 (3H, s).
- (ci) 3-(4-(4-clorobenzil)fenil)-2,6-di-metilpiran-4-ona, RMN δ_H ($CDCl_3$) 7,3-6,9 (8H, m), 6,1 (1H, s), 3,9 (2H, s), 2,2 (3H, s), 2,1 (3H, s).
- (di) 3-(4-(4-cloro-di-fluorobenzil)fenil)-2,6-di-metilpiran-4-ona, RMN δ_H ($CDCl_3$) 7,95-7,25 (8H, m), 6,25 (1H, s), 2,3 (3H, s), 2,2 (3H, s).
- (ei) 3-(3-cloro-4-(4-cloro-fenoxi)fenil)-2,6-di-metilpiran-4-ona, RMN δ_H ($CDCl_3$) 7,4-7,25 (3H, m), 7,1 (1H, dd, J 1, 7Hz), 7,02-6,9 (3H, s), 6,2 (1H, s), 2,3 (3H, s), 2,2 (3H, s).
- (fi) 3-(4'-cloro-4-bi-fenilil)-2,6-di-metilpiran-4-ona, p.f. 151-153°.

(gi) 3-(4-Tri-fluoro-metil-fenoxi)-2,6-di-metilpiran-4-ona,
p.f. 104-105°, RMN δ_H (CDCl₃) 6,95-7,8 (8H, m), 6,2 (1H, s), 2,3 (3H, s), 2,2 (3H, s).

(hi) 3-(4-(3-Tri-fluoro-metoxi-fenoxi)-2,6-di-metilpiran-4-ona,
RMN δ_H (CDCl₃) 7,3-6,7 (8H, m); 6,2 (1H, s); 2,3 (3H, s); 2,25 (3H, s).

(ii) 2,6-di-metil-3-(2-piridil)piran-4-ona, RMN δ_H (CDCl₃) 8,7-8,4 (1H, m), 7,8-6,9 (3H, m), 6,1 (1H, s), 2,22 (3H, s), 2,18 (3H, s).

Preparação 9

3-(4-(4-tri-fluoro-metil-fenoxi)fenil)-2,6-di-metil-piran-4-ona

Adicionou-se uma solução de 1-(4-(4-tri-fluoro-metil-fenoxi)fenil)propan-2-ona (54,5 g) em anidrido acético (100 ml), durante 5 minutos, a uma mistura vigorosamente agitada de ácido poli-fosfórico (200 g) e anidrido acético (100 ml) a 80°C. Depois de agitação durante 30 minutos verteu-se a mistura quente em água (1 litro). Agitou-se a solução durante 30 minutos e, de pois, extraíu-se com tolueno (3x500 ml). Lavaram-se os extractos combinados com água e, depois, com bicarbonato de sódio aquoso saturado, secaram-se sobre sulfato de magnésio e concentraram-se in vacuo para proporcionar um óleo. A trituração com éter proporcionou o composto em epígrafe como um sólido amarelo (18,20 g), p.f. 86-7°, RMN δ_H (CDCl₃) 6,95-7,8 (8H, m), 6,2 (1H, s), 2,3 (3H, s), 2,2 (3H, s).

Preparação 10

3-(4-(4-tri-fluoro-metoxi-fenoxi)fenil)-2,6-di-metilpiran-4-ona

A uma mistura vigorosamente agitada de ácido poli-fosfórico (60 g) e anidrido acético (26 ml) a 90°C, adicionou-se, durante 15 minutos, uma solução de 4-(4-tri-fluoro-metoxi-fenoxi) fenil-propan-2-ona (9,3 g) em anidrido acético (30 ml).



Agitou-se a mistura durante mais 30 minutos a 90°C e, depois, verteu-se em água (1 litro) e extraíu-se com tolueno (2x500 ml). Lavaram-se os extractos combinados com água e, depois, com bicarbonato de sódio aquoso saturado e secaram-se sobre sulfato de magnésio. A concentração in vacuo proporcionou um óleo laranja ao qual se fez a cromatografia em gel de sílica, eluída com di-cloro-metano e, depois, com 1:19 de metanol/di-cloro-metano, para proporcionar o composto em epígrafe como um óleo (4,1 g), RMN δ_H (CDCl₃) 6,9-7,4 (8H, m), 6,16 (1H, s), 2,24 (3H, s), 2,16 (3H, s).

Preparação 11

2,6-di-metil-3-(4-(4-metil-sulfonil-fenoxi)fenil)piran-4-ona

A uma solução agitada de 2,6-di-metil-3-(4-(4-metil-tio-fenoxi)fenil)piran-4-ona (6,22 g) em ácido acético (870 ml) à temperatura ambiente, adicionou-se peróxido de hidrogénio (15 ml; 30% p/v). Depois de 36 horas, verteu-se a mistura em água e extraíu-se com di-cloro-metano (2x100 ml). Lavaram-se os extractos combinados com água, bicarbonato de sódio aquoso saturado e uma solução aquosa de sulfito de sódio, secaram-se sobre sulfato de magnésio e concentraram-se in vacuo para proporcionar um sólido branco. A recristalização a partir de acetona proporcionou o composto em epígrafe (3,39 g), p.f. 170-173°, RMN δ_H (d₆-DMSO) 7,95-7,85 (2H, m), 7,35-7,2 (2H, m), 7,2-7,05 (4H, m), 3,05 (3H, s), 2,3 (3H, s), 2,22 (3H, s).

Preparação 12

3(2-piridil)propan-2-ona

Preparou-se este composto a partir de 2-metil-piridina, butil-lítio e N,N-di-metilacetamida, de acordo com o procedimento de R. Cassity, L.T. Taylor and J.F. Wolfe, J. Org. Chem., 43(11), 2286, (1986).

Exemplo 1

3-(4-(4-cloro-fenoxi)fenil)-2,6-di-metil-piridin-4(1H)-ona

Aqueceu-se 3-4-(4-cloro-fenoxi)fenil)-2,6-di-metil-piran-4-ona (10 g) a 150°C com amônia aquosa a 0,880 (200 ml) num autoclave de aço inoxidável, durante 18 horas. Depois do arrefecimento filtrou-se o precipitado, lavou-se com água, secou-se ao ar e recristalizou-se a partir de DMF para proporcionar o composto em epígrafe (6,6 g), p.f. 271-273°, RMN δ_H (d_6 -DMSO) 7,42 (2H, m), 7,18 (2H, m), 6,95-7,1 (4H, m), 5,95 (1H, s), 2,2 (3H, s), 2,1 (3H, s).

Exemplo 2

3-bromo-5-(4-(4-cloro-fenoxi)fenil)-2,6-di-metil-piridin-4(1H)-ona

A uma solução agitada de 3-(4-cloro-fenoxi)fenil)-2,6-di-metil-piridin-4(1H)-ona (6,5 g) em ácido acético (50 ml) adicionou-se, gota a gota, durante 30 minutos, uma solução de bromo (1,2 ml) em ácido acético (10 ml). Depois de 3 horas, verteu-se a mistura em sulfito de sódio aquoso a 1% (250 ml). Filtrou-se o precipitado branco, lavou-se com água, secou-se ao ar e cristalizou-se a partir de DMF (125 ml), para proporcionar o composto em epígrafe (6,6 g), p.f. 306-308°, RMN δ_H (d_6 -DMSO) 11,3 (1H, s.lg), 7,42 (2H, m), 7,2 (2H, m), 6,95-7,12 (4H, m), 2,42 (3H, s), 2,1 (3H, s).

Exemplo 3

3-cloro-5-(4-(4-cloro-fenoxi)fenil)-2,6-di-metil-piridin-4(1H)-ona

A uma solução agitada de 3-(4-cloro-fenoxi)fenil)-2,6-di-metil-piridin-4(1H)-ona (0,8 g) em ácido acético (10ml) adicionou-se N-cloro-succinimida (0,39 g). Aqueceu-se a mistura



a 100°C durante 30 minutos, arrefeceu-se à temperatura ambiente filtrou-se o precipitado e secou-se in vacuo para proporcionar o composto em epígrafe (0,33 g), p.f. 340-343°, RMN δ_H (D_6 -DMSO) 11,3 (1H, s.lg), 7,42 (2H, m), 7,2 (2H, m), 6,95-7,12 (4H, m), 2,4 (3H, s), 2,1 (3H, s).

Exemplo 4

3-(4-(4-tri-fluoro-metil-fenoxi)fenil)-2,6-di-metil-piridin-4(1H)-ona

Aqueceu-se 3-(4-tri-fluoro-metil-fenoxi)fenil)-2,6-di-metil-piran-4-ona (2,4 g) a 150°C, com amônia aquosa a 0,880 (30 ml), num autoclave durante 18 horas. Depois de arrefecimento, filtrou-se o precipitado, lavou-se com água, secou-se ao ar e recristalizou-se a partir de DMF para proporcionar o composto em epígrafe como cristais pequenos incolores (1,4g). p.f. 258-260°, RMN δ_H (d_6 -DMSO) 7,70 (2H, dd, J 5, 0,5Hz), 7,0-7,3 (6H, m), 5,97 (1H, s), 2,2 (3H, s), 2,1 (3H, s).

Exemplo 5

3-bromo-5-(4-(4-tri-fluoro-metil-fenoxi)fenil)-2,6-di-metil-piridin-4(1H)-ona

A uma suspensão agitada de 3-(4-(4-tri-fluoro-metil-fenoxi)fenil)-2,6-di-metil-piridin-4(1H)-ona (4,12 g) em clorofórmio (50 ml) à temperatura ambiente, adicionou-se N-bromo-succínimida (3,25 g). Depois de 2 horas filtrou-se a mistura e lavou-se o sólido com clorofórmio e secou-se in vacuo. A recristalização a partir de DMF proporcionou o composto em epígrafe (2,18 g), p.f. 304-305°, RMN δ_H (d_6 -DMSO) 7,70 (2H, dd, J 5, 0,5Hz), 7,0-7,3 (6H, m), 2,42 (3H, s), 2,1 (3H, s).

Exemplo 6

3-(4'-cloro-4-bi-fenil)-2,6-di-metil-piridin-4(1H)-ona



Preparou-se este composto a partir de 3-(4'-cloro-4-bi-fenil)-2,6-di-metil-piran-4-ona de uma forma semelhante ao do exemplo 1. P.f. $>350^{\circ}$ (decomp.), RMN δ_H (d_6 -DMSO) 7,55-7,75 (4H, m), 7,45-7,55 (2H, m), 7,2-7,3 (2H, m), 5,95 (1H, s), 2,2 (3H, s), 2,1 (3H, s).

Exemplo 7

3-bromo-5-(4'-cloro-4-bi-fenilil)-2,6-di-metil-piridin-4(1H)-ona

Preparou-se este composto a partir de 3-(4'-cloro-bi-fenilil)-2,6-di-metil-piridin-4(1H)-ona de uma forma semelhante ao do exemplo 2. P.f. 300° (decomp.), RMN δ_H (d_6 -DMSO) 7,6-7,8 (4H, m), 7,45-7,55 (2H, m), 7,22-7,35 (2H, m), 2,4 (3H, s), 2,15 (3H, s).

Exemplo 8

3-cloro-5-(4'-cloro-4-bi-fenilil)-2,6-di-metil-piridin-4(1H)-ona

Preparou-se este composto a partir de 3-(4'-cloro-4-bi-fenilil)-2,6-di-metil-piridin-4(1H)-ona de uma forma semelhante ao do exemplo 3. P.f. $>350^{\circ}$ (decomp.), RMN δ_H (d_6 -DMSO) 7,6-7,8 (4H, m), 7,45-7,55 (2H, m), 7,22-7,35 (2H, m), 2,4 (3H, s), 2,15 (3H, s).

Exemplo 9

5-iodo-2,6-di-metil-3-octil-piridin-4(1H)-ona

A uma solução agitada de 2,6-di-metil-3-octil-piridin-4(1H)-ona (1,17 g) e iodo (0,63 g) em etanol (15 ml) a 70°C adicionou-se, gota a gota, uma solução de ácido iódico (0,22 g) em água (1 ml). Depois de 30 minutos permitiu-se que a mistura arrefecesse e adicionaram-se algumas gotas de uma solução aquo-



sa de sulfito de sódio para remover o excesso de iodo. Filtrou-se o precipitado, lavou-se com etanol, e cristalizou-se a partir de DMF para proporcionar o composto em epígrafe (0,93 g), p.f. 224-226°, RMN δ H (d_6 -DMSO) 2,42 (3H, s), 2,3-2,5 (2H, m), 2,2 (3H, s), 1,1-1,45 (12H, m), 0,85 (3H, t).

Exemplo 10

5-ciano-2,6-di-metil-3-octil-piridin-4(1H)-ona

Agitou-se uma mistura de 5-iodo-2,6-di-metil-3-octil-piridin-4(1H)-ona (0,54 g) e cianeto cuproso (0,4 g) em pentano-1-ol e fez-se o refluxo durante 12 horas. Depois de arrefecimento evaporou-se o solvente in vacuo e fez-se a cromatografia do resíduo em gel de sílica, eluída com 1:19 de metanol/di-cloro-metano para proporcionar o composto em epígrafe (0,11g), p.f. 205-206°, RMN δ H (d_6 -DMSO) 11,7 (1H, s, lg), 2,38 (3H, s), 2,2-2,5 (2H, m), 2,25 (3H, s), 1,1-1,45 (12H, m), 0,85 (3H, t).

Exemplo 11

3-(4-cloro-fenil)-1,2,6-tri-metil-piridin-4-ona

Aqueceu-se 3-(4-cloro-fenil)-2,6-di-metil-piran-4-ona (2,27 g) a 150°C com uma solução de metilamina em etanol (35 ml; 33% p/p) num autoclave durante 12 horas. Concentrou-se a mistura in vacuo, triturou-se com éter e filtrou-se, para proporcionar o composto em epígrafe (1,2 g), p.f. 221-222°, RMN δ H (d_6 -DMSO) 7,42 (2H, d, J 5Hz), 7,1 (2H, d, J 5Hz), 6,1 (1H, s), 3,5 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,15 (3H, s).

Exemplo 12

3-bromo-5-(4-cloro-fenil)-1,2,6-tri-metil-piridin-4-ona

A uma solução agitada de 3-(4-cloro-fenil)-1,2,6-tri-metil-piridin-4-ona (0,5 g) em ácido acético, (5 ml) adicio-



nou-se, gota a gota, uma solução de bromo (0,1 ml) em ácido acético (1 ml). Depois de 5 minutos verteu-se a mistura em água. Filtrou-se o sólido, lavou-se com água e recristalizou-se a partir de etanol (10 ml) para proporcionar o composto desejado (0,25 g), p.f. 264-266°, RMN δ_H (CDCl₃) 7,3-7,4 (2H, m), 7,05-7,2 (2H, m), 6,95-7,12 (4H, m), 3,65 (3H, s) 2,7 (3H, s), 2,2 (3H, s).

Exemplo 13

3-(4-(4-tri-fluoro-metoxi-fenoxi)fenil)-2,6-tri-metil-piridin-4(1H)-ona

Dissolveu-se 3-(4-(4-tri-fluoro-metoxi-fenoxi)fenil)-2,6-di-metil-piran-4-ona (4,1 g) em etanol (10 ml) e aqueceu-se num autoclave de aço inoxidável, com amônia a 0,880 (35 ml) a 150°C durante 24 horas. Depois de arrefecimento, filtrou-se o precipitado cristalino, lavou-se com acetato de etilo e secou-se in vacuo para proporcionar o composto em epígrafe (2,78 g), p.f. 244-248°, RMN δ_H (d₆-DMSO) 11,1 (1H, s.lg.) 7,4 (2H, m), 7,1-7,3 (4H, m), 7,02 (2H, m), 5,95 (1H, s), 2,2 (3H, s), 2,08 (3H, s).

Exemplo 14

3-bromo-5-(4-(4-tri-fluoro-metoxi-fenoxi)fenil)-2,6-di-metil-piridin-4(1H)-ona

Preparou-se este composto de uma forma semelhante ao exemplo 5, a partir de 3-(4-(4-tri-fluoro-metoxi-fenoxi)fenil)-2,6-di-metil-piridin-4(1H)-ona, p.f. 284-286°C, RMN δ_H (d₆-DMSO) 7,3-7,45 (2H, m), 7,1-7,3 (4H, m), 7-7,1 (2H, m), 2,45 (3H, s), 2,12 (3H, s).

Exemplo 15

3-cloro-5-(4-(4-tri-fluoro-metoxi-fenoxi)fenil)-2,6-di-metil-piridin-4(1H)-ona



Agitou-se uma mistura de 3-(4-(4-tri-fluoro-metoxi-fenoxi)fenil)-2,6-di-metil-piridin-4(1H)-ona (0,73 g) e N-cloro-succínimida (0,16 g) em clorofórmio, à temperatura ambiente durante 3 dias. Filtrou-se o precipitado e cristalizou-se a partir de DMF para proporcionar o composto em epígrafe (0,1 g), p.f. 298-302°, RMN δ_H (d_6 -DMSO) 7,35-7,5 (2H, m), 7,1-7,3 (4H, m), 7-7,1 (2H, m), 2,38 (3H, s), 2,1 (3H, s).

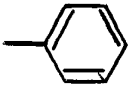
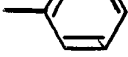
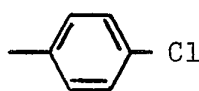
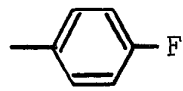
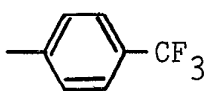
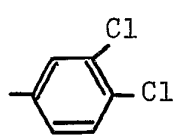
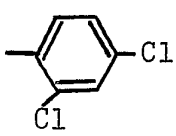
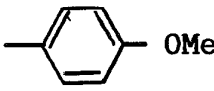
Exemplo 16

3-bromo-2,6-di-metil-5-(4-(4-metil-sulfinil-fenoxi)fenil)piridina-4-ona

A uma solução agitada de 2,6-di-metil-3-(4-(4-metil-tio-fenoxi)fenil)piridina-4-ona (1 g) em ácido acético (10 ml) adicionou-se, gota a gota, uma solução de bromo (0,34 ml) em ácido acético (5 ml). Depois de 1 hora, adicionaram-se algumas gotas de uma solução aquosa de sulfito de sódio para remover o bromo em excesso. Verteu-se, depois, a mistura em água, filtrou-se o precipitado, secou-se e recristalizou-se a partir de DMF para proporcionar o composto em epígrafe (0,57 g), p.f. 262-263°, RMN δ_H (d_6 -DMSO) 7,8-7,65 (2H, m), 7,3-7,15 (4H, m), 7,15-7,05 (2H, m), 2,75 (3H, s), 2,4 (3H, s), 2,1 (3H, s).

Prepararam-se os compostos seguintes em que R¹ representa hidrogénio, R³ e R⁴ representam metilo e R⁵ representa hidrogénio, de uma forma análoga ao exemplo 1, e os compostos remanescentes por um método análogo ao dos exemplos 2 e 3.



<u>Exemplo</u> <u>No.</u>	R^1	R^2	P.f./°C
17	Br		280-5
18	Cl		338-40
19	H		316-9
20	Br		320-1
21	Cl		2330 (dec)
22	Br		276-8
23	Cl		361-4
24	Br		315-317
25	H		310-13
26	Br		301-3
27	Cl		325-8
28	H		246-8
29	Br		320-1
30	Br		296-8
31	H		246-8



<u>Exemplo</u> <u>No.</u>	R^1	R^2	P.f./°C
32	H		>340 (dec.)
33	Br		308-11
34	H		>340 (dec.)
35	Br		>330 (dec.)
36	Cl		>330 (dec.)
37	H		293-6
38	Br		291-3
39	Br		319-21
40	H		275-77
41	H		261-3
42	Br		299-300
42a	Cl		265-8
43	H		272-6
44	Br		292-4
45	H		>325 (dec.)
46	Br		>330 (dec.)
47	Cl		>345 (dec.)
48	H		247-50
49	Br		260-3

Exemplo

No.

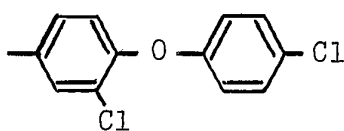
R¹

R²

P.f./°C

50

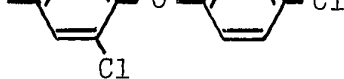
H



268-70 (dec.)

51

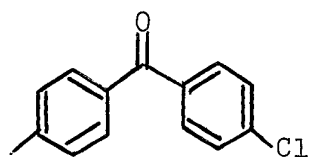
Br



256-60

52

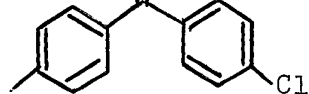
Br



>300 (dec.)

53

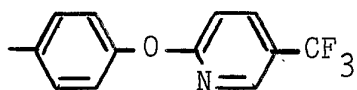
Cl



>320 (dec.)

54

Br



326-7

55

H



56

H

130-2

57

Br

C₈H₁₇

250-5

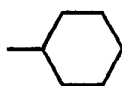
58

Cl

222-4

59

H



314-6

60

Br



278-81

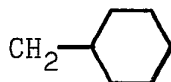
61

H

249-50

62

Br



310-12

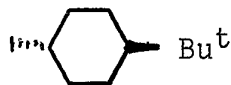
63

H

342-4

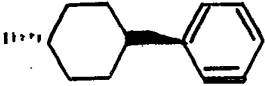
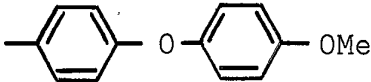
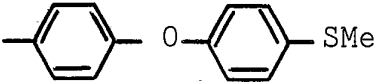
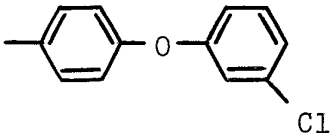
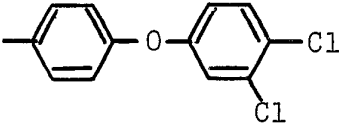
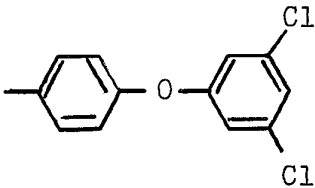
64

Br

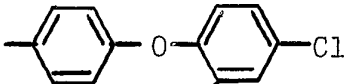
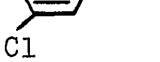
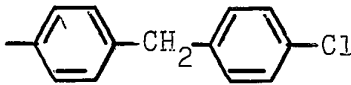
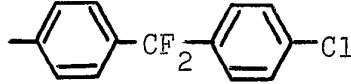
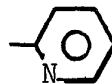


289-90



<u>Exemplo</u> <u>No.</u>	R ¹	R ²	P.f./°C
65	H	 Cl	334-9
66	Br		323-6
67	Cl		358-60
68	H		278-280
69	Br		300-303
70	H		253-255
71	Br		262-263
72	H		303-305
73	Br		308-310
74	H		232-234
75	Br		286-290
76	Cl		268-272
77	H		288-291 (dec.)
78	Br		313-315
79	Cl		333-335
80	H		299-301 (dec.)
81	Br		305-308
81a	Cl		340-344 (dec.)



<u>Exemplo</u> <u>No.</u>	R^1	R^2	P.f./°C
82	H		294-298
83	Br		323-324 (dec.)
84	Cl		317-319 (dec.)
85	Br		314-315
86	Br		287-289
87	H		252-253

Exemplo 88

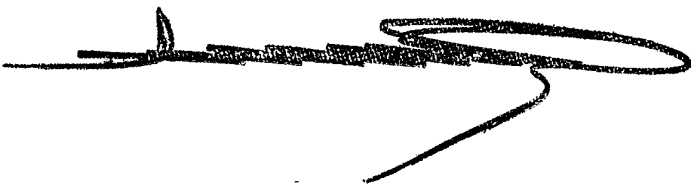
3-(4-tri-fluoro-metoxi-fenoxi)fenil)-2,6-di-metil-piridin-4(1H)-ona

Preparou-se este composto a partir de 3-(4-tri-fluoro-metoxi-fenoxi)fenil)-2,6-di-metil-piran-4-ona de uma forma semelhante ao do exemplo 13. P.f. 244-246°, RMN δ_H (d_6 -DMSO) 11,1 (1H, s.lg), 7,5 (2H, m), 7,25-7,0 (7H, m), 5,95 (1H, s), 2,2 (3H, s) 2,08 (3H, s).

Exemplo 89

3-bromo-5-(4-(3-tri-fluoro-metoxi-fenoxi)-2,6-di-metil-piridin-4-(1H)-ona

Preparou-se este composto de uma forma semelhante ao do exemplo 5 a partir de 3-(4-tri-fluoro-metoxi-fenoxi)fenil)-



-2,6-di-metil-piridin-4(1H)-ona, p.f. 274-277°, RMN δ H (d₆-DMSO) 7,6-7,45 (1H, m), 7,3-7,0 (7H, m), 2,45 (3H, s), 2,1 (3H, s).

Exemplo 90

3-cloro-5-(4-(3-tri-fluoro-metoxi-fenoxi)fenil)-2,6-di-metil-piridin-4(1H)-ona

Agitou-se uma mistura de 3-(4-(3-tri-fluoro-metoxi-fenoxi)fenil)-2,6-di-metil-piridin-4(1H)-ona 1 g) e N-cloro-succinimida (0,43 g) em clorofórmio (30 ml) e fez-se o refluxo durante 5 horas. Depois de arrefecimento à temperatura ambiente filtrou-se o precipitado e recristalizou-se a partir de DMF para proporcionar o composto em epígrafe (0,23 g), p.f. 249-253°, RMN δ H (d₆-DMSO) 11,6 (1H, s.lg), 7,6-7,5 (1H, m), 7,3-7,05 (7H, m), 2,4 (3H, s), 2,1 (3H, s).

Exemplo 91

3-bromo-2,6-di-metil-4-metoxi-5-[4-(4-tri-fluoro-metoxi-fenoxi)fenil]-piridina

Agitou-se uma mistura de 3-bromo-5-(4-(3-tri-fluoro-metoxi-fenoxi)fenil)-2,6-di-metil-piridin-4(1H)-ona (1,5 g), carbonato de potássio (0,33 g) e iodeto de metilo (2 ml) em DMF seco (825 ml), à temperatura ambiente, durante 24 horas. Diluiu-se a mistura com água e extraíu-se com clorofórmio, lavou-se com água, secou-se sobre sulfato de magnésio e evaporou-se in vacuo. Fez-se a cromatografia do resíduo em sílica, eluída com 99:1 de diclorometano/metanol, para proporcionar o composto em epígrafe (0,4 g), p.f. 39-41°, RMN δ H (CDCl₃) 7,3-7,0 (8H, m), 3,7 (3H, s), 2,7 (3H, s), 2,3 (3H, s).

Exemplo 92

4-acetoxi-3-cloro-2,6-di-metil-5-[4-(4-tri-fluoro-metoxi-feno-

xi)fenil]piridina

A uma suspensão agitada de 3-cloro-5-(4-(4-tri-fluoro-metoxi-fenoxi)fenil)-2,6-di-metil-piridin-4(1H)-ona (0,41 g) em DMF seco, adicionou-se, sob atmosfera de azoto, de uma vez, hidreto de sódio (0,05 g) de uma dispersão a 60% em óleo mineral). Depois de agitação durante 30 minutos, adicionou-se cloreto de acetilo (0,14 ml). Agitou-se a mistura durante mais 2 horas, verteu-se em água gelada, extraíu-se com éter, lavou-se com água e bicarbonato de sódio aquoso saturado e secou-se sobre sulfato de magnésio. A evaporação proporcionou um óleo que se triturou com hexano para proporcionar o composto em epígrafe (0,2 g), p.f. 78-80°C, RMN δ H (CDCl₃) 7,3-7,0 (8H, m), 2,68 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,05 (3H, s).

Exemplo 93

3-(4-(4-cloro-fenoxi)fenil-1-hidroxi-2,6-di-metil-piridin-4-ona

Aqueceu-se uma mistura de 3-(4-(4-cloro-fenoxi)fenil)-2,6-di-metil-piridin-4-ona (1,0 g) cloridrato de hidroxilamina (1,06 g), acetato de sódio (1,25 g) e água (5 ml) em etanol (10 ml), ao refluxo durante 3 dias. Depois de arrefecimento, diluiu-se a mistura com água (20 ml), filtrou-se o precipitado e lavou-se com acetato de etilo. A recristalização a partir de DMF proporcionou o composto em epígrafe (0,2 g), p.f. 232-236°, RMN dH (d₆-DMSO) 7,5-7,4 (2H, d, J 8Hz), 7,3-7,2 (2H, d, J 8Hz), 7,15-7,0 (4H, m), 6,75 (1H, s), 2,35 (3H, s), 2,15 (3H, s).

Exemplo 94

3-bromo-5-(4-(4-cloro-fenoxi)fenil)-1-hidroxi-2,6-di-metil-piridin-4-ona

A uma solução agitada de 3-(4-(4-cloro-fenoxi)fenil)-1-hidroxi-2,6-di-metil-piridin-4-ona (0,5 g) em ácido acético (10 ml) adicionou-se, gota a gota, uma solução de bromo (0,08



ml) em ácido acético (1 ml). Depois de 1,5 horas, adicionaram-se algumas gotas de uma solução aquosa de sulfito de sódio para remover o bromo em excesso. Diluiu-se a mistura com água e filtrou-se o precipitado, lavou-se com água, secou-se e recristalizou-se a partir de DMF para proporcionar o composto em epígrafe (0,32 g), p.f. 246-250° (dec.) RMN dH (d6-DMSO) 7,5-7,4 (2H, d, J 8Hz), 7,25-7,15 (2H, d, J 8Hz), 7,15-7,0 (4H, m), 2,6 (3H, s), 2,1 (3H, s).

Exemplo 95

Di-etil-fosfato de 3-bromo-2,6-di-metil-5-[4-(4-tri-fluoro-metoxi-fenoxi)fenil]-4-piridinilo

A uma solução de 3-bromo-5-(4-(4-tri-fluoro-metoxi-fenoxi)fenil)-2,6-di-metil-piridin-4(1H)-ona (4,44 g) em DMF seco (30 ml), adicionou-se, sob atmosfera de azoto, hidreto de sódio (0,39 g de uma dispersão a 60% em óleo mineral). Depois de agitação durante 30 minutos, adicionou-se, gota a gota, cloro-fosfato de di-etilo (2,1 ml). Agitou-se a mistura durante 48 horas e depois filtrou-se. Diluiu-se o filtrado com tolueno (200 ml), lavou-se com Carbonato de sódio 2M, secou-se sobre sulfato de magnésio e concentrou-se in vacuo. Fez-se a cromatografia do resíduo em sílica, eluída com 1:4 de acetato de etilo/diclorometano para proporcionar o composto em epígrafe (0,22 g), p.f. 80-81°C, RMN dH (CDCl₃) 7,35-7,0 (8H, m), 4-3,8 (4H, m), 2,7 (3H, s) 2,25 (3H, s), 1,25-1,15 (6H, 2 x t).

Formulações farmacêuticas

Os exemplos seguintes ilustram formulações farmacêuticas que se podem utilizar de acordo com a presente invenção:

A. Solução injectável

Pode preparar-se uma solução para injeção intramuscular por mistura de:



Composto de fórmula (I)	9,5 partes em peso
Sulfóxido de di-metilo	19,0 partes em peso
Mono-oleato de sorbitano	4,5 partes em peso
Óleo de milho	67,0 partes em peso
	100,0

B. Solução Injectável

Composto de fórmula (I)	5 partes em peso
N-metil-pirrolidona	48,3 partes em peso
Tween 80	2 partes em peso
Span 80	4,7 partes em peso
Miglyol 812	40 partes em peso
	100,0

C. Pastilha

Composto de fórmula (I)	25,0 mg
Lactose BP	48,5 mg
Celulose microcristalina BP ("Avicel pH 101")	10,0 mg
Hidroxipropil celulose BP substituí- da inferior ("LHPC LH-11")	10,0 mg
Amido Glicolato de sódio BP ("Explotab")	3,0 mg
Povidona BP ("K30")	3,0 mg
Estearato de Magnésio BP	0,5 mg
	100,0 mg

D. Suspensão Oral

Composto de fórmula (I)	50 mg
Avicel RC 591	75 mg
Xarope de sacarose	3,5 ml
Hidroxibenzoato de metilo	5 mg
Corante	0,01% p/v
Aroma de Cereja	0,1 % v/v
Tween 80	0,2 % v/v
Água	até 5 ml

E. Suspensão Injectável

Composto de fórmula (I)	100 mg
Polivinil-pirrolidona (PVP)	170 mg
Tween 80	0,2% v/v
Hidroxibenzoato de metilo	0,1% p/v
Água para Injecção	até 3 ml

F. Cápsula

Composto de fórmula (I)	100 mg
Amido 1500	150 mg
Estearato de magnésio	2,5 mg
introduzido numa cápsula de gelatina dura	

Resultados dos ensaios biológicos

1. Actividade in vitro vs. Plasmodium falciparum

Determinou-se a actividade in vitro dos compostos de ensaio utilizando uma modificação da técnica de micro-diluição semi-automática de Desjardins et al (1979). Prepararam-se diluições iniciais a partir de 1/100º peso molecular (em mg) dos compostos dissolvidos em etanol, sendo a primeira diluição de 1:100 em etanol e as diluições subsequentes em meio RPMI 1640 suplementado com plasma humano a 10% v/v. Prepararam-se dilui-

ções de fármacos em série 1:2 em tabuleiros de micro-titulação utilizando micro-diluidores, sendo cada diluição feita em triplicado. A estas adicionaram-se meio RPMI 1640 suplementado com plasma humano a 10% v/v, eritrócitos humanos tipo A Rhesus positivo frescos e infectados para proporcionar um hematócrito de 3% e uma parasitêmia de 0,25-0,5%. Adicionou-se [³H]-hipoxantina para proporcionar uma concentração final de 12,5-16µCi/ml de cultura. Vedaram-se as placas e incubaram-se num incubador modular numa mistura de gás a 5% de O₂, 3% de CO₂ e 92% de N₂ em volume a 37°C. Completaram-se os ensaios como descrito por Desjardins et al (1979). Analisaram-se os dados para proporcionar valores de IC₅₀, pelo melhor ajustamento a uma curva dose-resposta sigmóidal. Os resultados apresentam-se no quadro 1 adiante.

QUADRO 1Actividade in vitro vs Plasmodium falciparum

Composto de	IC ₅₀	No. de
<u>Exemplo No:</u>	<u>(µM)</u>	<u>ensaios</u>
1	2,5	(4)
2	0,2	(17)
3	1,4	(2)
4	1,1	(1)
5	0,22	(9)
6	8,4	(4)
7	2,0	(2)
8	0,5	(9)
10	2,3	(1)
12	23,5	(1)
14	0,023	(6)
15	0,02	(5)
16	1,6	(1)

2. Actividade in vivo vs. P. yoelii em ratos

Determinou-se a actividade in vivo utilizando um ensaio supressivo de 4 dias modificado envolvendo uma infecção da espécie YM de P.yoelii por 3×10^6 de eritrocitos parasitizados/ml e deram-se 7 doses orais em 4 dias em ratos CD1. Formularam-se fármacos por moagem em moínho de bolas durante a noite em calacol a 0,25% com bolas de aço inoxidável para formar uma suspensão de partículas finas. Formularam as necessidades totais no início de um ensaio e depois armazenaram-se a 4°C. Na manhã do 5º dia prepararam-se manchas de sangue do rabo de cada um dos ratos, contou-se as parasitémias e calculou-se a inibição comparada com os animais de controlo. Analisaram-se os dados para proporcionar os valores de ED₅₀ pelo melhor ajustamen-



to a uma curva dose-resposta sigmóidal, e apresentam-se os resultados no quadro 2 adiante.

QUADRO 2

Ensaio supressivo de 4 dias em ratos vs P.yoelli

Composto do	ED ₅₀	No. de
<u>Exemplo No:</u>	<u>(mg/kg)</u>	<u>ensaios</u>
1	2,5	(1)
2	0,7	(2)
3	1,6	(1)
4	1,25	(1)
5	0,26	(2)
6	1,6	(1)
7	1,4	(1)
8	0,6	(4)
12	16,4	(1)
14	0,34	(1)
15	0,19	(1)

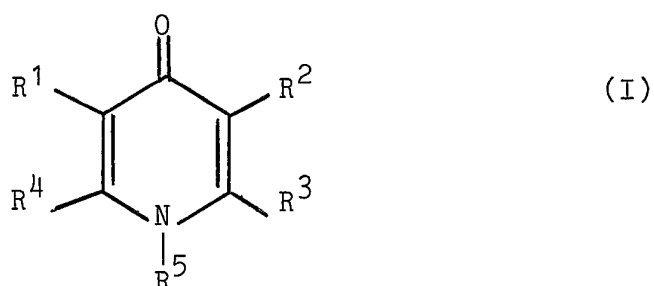
Estudos Toxicológicos

Os compostos da presente invenção dos exemplos nºs 14 e 15 foram administrados oralmente aos murganhos em solução de celacol a 0,25%, uma vez por dia, durante 14 dias, em doses de 200 mg/kg/dia e de 2000 mg/kg/dia, para os dois compostos. Não foram observados quaisquer efeitos toxicológicos significativos.

REIVINDICAÇÕES

- 1ª -

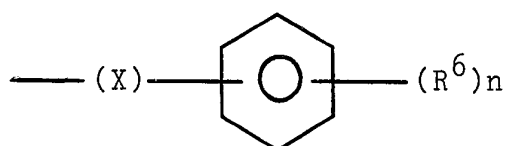
Processo para a preparação de um composto de fórmula I



em que

R¹ representa um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um grupo ciano;

R² representa um grupo carbocíclico que possui entre 6 e 10 átomos no anel e que contem pelo menos um anel aromático; ou um grupo heterocíclico que possui entre 5 e 10 átomos no anel, incluindo entre 1 e 4 heteroátomos seleccionados entre O, N e S, e que contem pelo menos um anel aromático, sendo esses grupos carbocíclico e heterocíclico opcionalmente substituídos por um substituinte seleccionado entre halogéneo, ciano, nitro, amino, mono- ou di-alquil (C₁-C₄)-amino, alquilo (C₁-C₄), halo-alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)-sulfonilo, alquil (C₁-C₄)-tio, alcanóilo (C₁-C₆), piridilo opcionalmente substituído por halo-alquilo (C₁-C₄), piridiloxi opcionalmente substituído por halo-alquilo (C₁-C₄) ou o grupo R² carbocíclico ou heterocíclico é opcionalmente substituído por um grupo de fórmula





em que X representa $-O-$, $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$, $S(O)_m$, $-CH_2O-$, $-OCH_2-$, $-CH_2S(O)_m$, $-S(O)_mCH_2-$, $-C(YZ)(CH_2)_p$ ou $-(CH_2)_pC(YZ)$, ou X representa uma ligação simples que une grupos fenilo; Y e Z representam independentemente hidrogénio, halogéneo ou alquilo (C_1-C_4);

R^6 representa halogéneo, ciano, nitro, amino, mono- ou di-alquil (C_1-C_4)-amino, alquilo (C_1-C_4), halo-alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4) ou halo-alcoxi (C_1-C_4), ou $S(O)_m$ alquilo (C_1-C_4);

n representa zero ou um inteiro compreendido entre 1 e 5;

m representa zero, um ou dois; e

p representa zero ou um;

sendo ainda o grupo R^2 carbocíclico ou heterocíclico opcionalmente substituído por um ou dois substituintes seleccionados entre halogéneo, ciano, nitro, amino, mono- ou di-alquil(C_1-C_4)-amino, alquilo (C_1-C_4), halo-alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4) e alquil (C_1-C_4)-tio;

ou R^2 representa um grupo ciclo-alquilo (C_3-C_6) ou um grupo ciclo-alquil (C_3-C_6)-alquilo (C_1-C_6), em que o grupo ou radical ciclo-alquilo é opcionalmente substituído por um grupo alquilo (C_1-C_6), ciclo-alquilo (C_3-C_6) ou fenilo o qual pode ser ainda opcionalmente substituído por um grupo $(R^6)_n$ anteriormente definido;

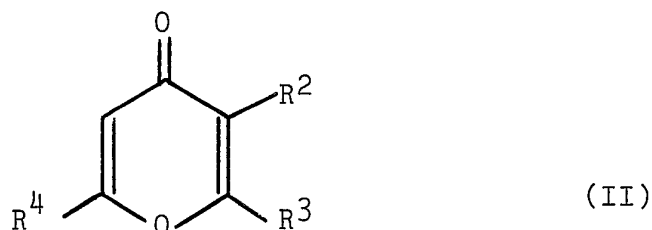
ou R^2 representa um grupo alquilo (C_1-C_{10}), opcionalmente substituído por hidroxil ou por alcoxi (C_1-C_6), ou por um grupo heterocíclico ou carbocíclico anteriormente definido;

R^3 e R^4 , os quais podem ser iguais ou diferentes, representam individualmente um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um grupo alquilo (C_1-C_6) opcionalmente substituído por 1 a 3 átomos de halogéneo; e

R^5 representa um átomo de hidrogénio, um grupo hidroxil ou um grupo alquilo (C_1-C_6), opcionalmente substituído por hidroxil, carboxil, amino, mono- ou di-alquil(C_1-C_4)-amino, ou

um seu sal ou outro derivado fisiologicamente funcional, caracterizado por:

(A) se fazer reagir um composto de fórmula II

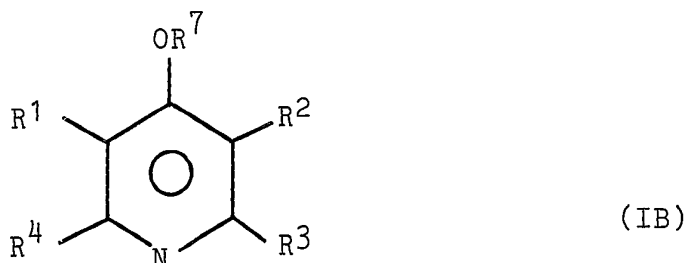


com amônia ou com um seu derivado, para proporcionar um composto de fórmula I em que R¹ representa o átomo de hidrogênio;

(B) se fazer reagir um composto de fórmula geral I em que R¹ representa o átomo de hidrogênio, com um agente de halogenação, para proporcionar um composto de fórmula I em que R¹ representa um átomo de halogênio;

(C) se fazer reagir um composto de fórmula geral I em que R¹ representa o átomo de iodo, com um grupo metal-nitrilo, para proporcionar um composto de fórmula I em que R¹ representa o grupo ciano;

(D) se fazer reagir um composto de fórmula geral I com um agente de alquilação, acilação ou fosforilação, para proporcionar um composto de fórmula IB



em que os radicais R¹, R², R³ e R⁴ possuem as significações anteriormente definidas e R⁷ representa um grupo alquilo (C₁-C₆), um grupo OC(O)R⁸ em que R⁸ representa um grupo alquilo (C₁-C₆),



ou um grupo $-OP(O)(OR^9)(OR^{10})$ em que R^9 e R^{10} , os quais podem ser iguais ou diferentes, representam individualmente o átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo (C_1-C_6), seguindo-se sempre que necessário ou desejado a formação de um sal.

- 2ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R^1 representar um átomo de hidrogénio ou de halogéneo.

- 3ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores caracterizado por R^2 representar um grupo ciclo-alquilo (C_3-C_6) opcionalmente substituído por um grupo alquilo (C_1-C_6) ou por um grupo fenilo, o qual ainda pode ser substituído por halogéneo; ou por R^2 representar um grupo carbocíclico aromático opcionalmente substituído por um ou dois átomos de halogéneo, ou por um grupo alcoxi (C_1-C_4), halo-alquilo (C_1-C_4), fenilo, fenoxi, fenil-sulfonilo, fenil-tio, benzilo, α,α -difluoro-benzilo, benzoilo ou piridiloxi, em que um grupo ou radical fenilo ou piridilo nos substituintes anteriormente referidos ainda pode ser opcionalmente substituído por um ou dois substituintes seleccionados entre grupos halo, halo-alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), halo-alcoxi (C_1-C_4) ou $S(O)_m$ alquilo (C_1-C_4) em que m representa zero, um ou dois.

- 4ª -

Processo de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado por R^2 representar um grupo carbocíclico aromático opcionalmente substituído por fenilo, piridilo, halogéneo, ciano, nitro, amino, mono- ou di-alquil (C_1-C_4)-amino, alquilo (C_1-C_4), halo-alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), fenoxi, alquil (C_1-C_4)-sulfonilo, alquil (C_1-C_4)-tio, alcanóilo (C_1-C_6), fenil-sulfonilo, fenil-tio ou benzoilo, em que um grupo ou ra-

dical fenilo ou um grupo piridilo nos substituintes anteriormente referidos pode ainda ser facultativamente substituído por halogéneo, ciano, nitro, amino, mono- ou di-alquil(C₁-C₄)-amino, alquilo (C₁-C₄), halo-alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), halo-alcoxi (C₁-C₄), ou -S(O)_m-alquilo (C₁-C₄), em que m representa zero, um ou dois.

- 5a -

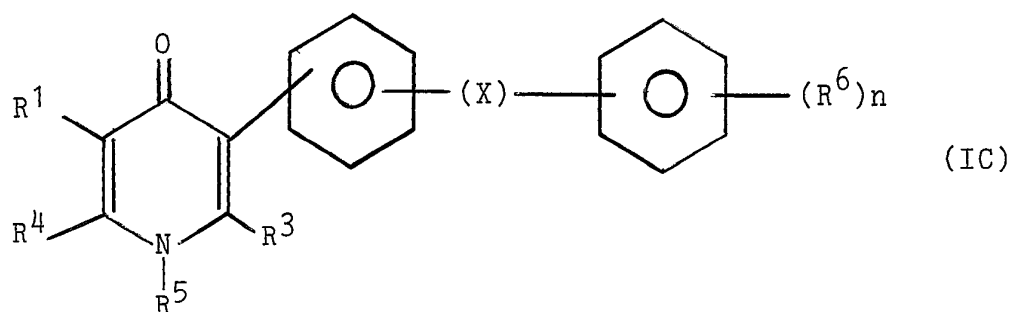
Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores caracterizado por R³ e R⁴ representarem individualmente um grupo alquilo (C₁-C₆).

- 6a -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores caracterizado por R⁵ representar o átomo de hidrogénio.

- 7a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto de fórmula (IC)

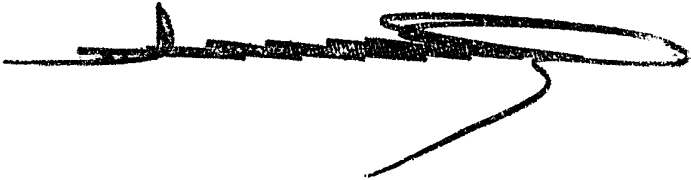


em que

R¹ representa halogéneo;

R³ e R⁴, os quais podem ser iguais ou diferentes, representam individualmente um grupo alquilo(C₁-C₄);

R⁵ representa um átomo de hidrogénio;



X representa um grupo -O- , -C- , S(O)m , $\text{-CH}_2\text{O-}$, $\text{-OCH}_2\text{-}$, $\text{-CH}_2\text{S(O)m}$, $\text{-S(O)mCH}_2\text{-}$, $\text{-CYZ(CH}_2\text{)p}$ ou $\text{-(CH}_2\text{)pCYZ}$, ou X representa uma ligação simples que une grupos fenilo;

Y e Z representam, independentemente, hidrogénio, halogéneo ou alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$);

R^6 representa halogéneo, ciano, nitro, amino, mono- ou di-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$)-amino, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), halo-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$), halo-alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$), ou $\text{-S(O)m-alquilo (C}_1\text{-C}_4\text{)}$;

n representa zero ou um inteiro compreendido entre 1 e 5,

m representa zero, um ou dois; e

p representa zero ou um;

ou um seu sal fisiologicamente aceitável ou outro seu derivado fisiologicamente funcional.

- 8a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto seleccionado de entre:
3-bromo-5-[4-(4-cloro-fenoxi)fenil]-2,6-dimetil-piridin-4(1H)-ona;

3-bromo-5-[4-(4-trifluoro-metil-fenoxi)fenil]-2,6-dimetil-piridin-4(1H)-ona;

3-bromo-5-[4-(4-trifluoro-metoxi-fenoxi)fenil]-2,6-dimetil-piridin-4(1H)-ona;

3-cloro-5-[4-(4-trifluoro-metoxi-fenoxi)fenil]-2,6-dimetil-piridin-4(1H)-ona;

3-bromo-2,6-dimetil-5-[4-(3-trifluoro-metilfenoxi)fenil]-piridin-4(1H)-ona;

3-cloro-2,6-dimetil-5-[4-(3-trifluoro-metil-fenoxi)fenil]-piridin-4(1H)-ona;

3-cloro-2,6-dimetil-5-[4-(3-trifluoro-metoxi-fenoxi)fenil]-piridin-4(1H)-ona;

3-bromo-2,6-dimetil-5-[4-(3-trifluoro-metoxi-fenoxi)fenil]-piridin-4(1H)-ona; e

• 4-acetoxi-3-cloro-2,6-dimetil-5-[4-(4-trifluoro-metoxi-fenoxi)-
• fenil]-piridina.

Processo para a preparação de uma composição farmacêutica caracterizado por se incorporar como ingrediente activo um composto quando preparado de acordo com qualquer das reivindicações anteriores e um veículo farmacêuticamente aceitável ou aceitável em veterinária e facultativamente ainda outro agente terapêutico.

Processo para a preparação de uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo facto de o agente terapêutico facultativo ser hidroxinaftoquinona.

A requerente reivindica a prioridade do pedido de patente britânico apresentado em 12 de Março de 1990, sob o nº 90 05 518.7.

Lisboa, 11 de Março de 1991

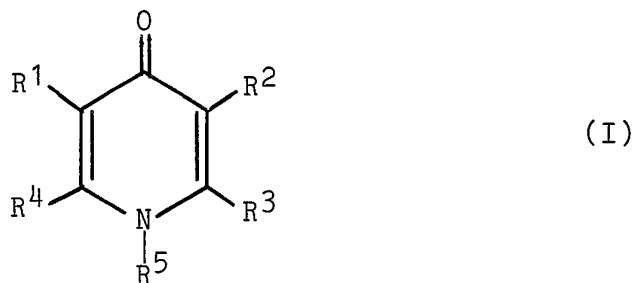
ALL INFORMATION CONTAINED HEREIN IS UNCLASSIFIED



RESUMO

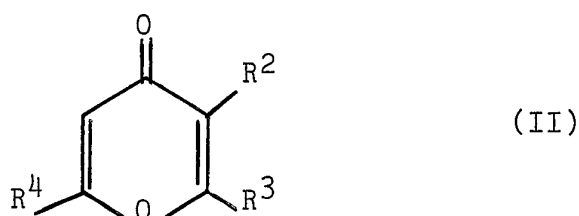
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE 4-PIRIDONA E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"

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



que compreende nomeadamente

(A) fazer-se reagir um composto de fórmula II



com amónia ou com um seu derivado, para proporcionar um composto de fórmula I em que R¹ representa o átomo de hidrogénio;

(B) ou fazer-se reagir um composto de fórmula geral I em que R¹ representa o átomo de hidrogénio, com um agente de halogenação, para proporcionar um composto de fórmula I em que R¹ representa um átomo de halogéneo.