

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 99 153

REQUERENTE: IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC, britânica,
com sede em Imperial Chemical House, Mill-
bank, London SW1P 3JF, Inglaterra.

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS ÁCIDOS 1,3-
-DIOXAN-5-IL-ALQUENÓICOS E DE COMPOSIÇÕES FAR-
MACEUTICAS QUE OS CONTEM"

INVENTORES: Alan Wellington Faulk William John Watkins
e Keith Russell

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

Reino Unido, 04 de Outubro de 1990, sob o N.º 9021571.6.



Descrição da patente de invenção de IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC, britânica, industrial e comercial, com sede em Imperial Chemical House, Millbank, London SW1P 3JF, Inglaterra, (inventores: Alan Wellington Faull William John Watkins e Keith Russell, residentes na Inglaterra), para: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS ÁCIDOS 1,3-DIOXAN-5-IL-ALQUENÓICOS E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE OS CONTEM"

Descrição

A presente invenção refere-se a novos ácidos heterocíclicos que contém derivados de ácidos alquenóicos e mais particularmente refere-se a novos ácidos 1,3-dioxan-5-il-alquenóicos que contém um radical heterocíclico particular acoplado à posição 4 do anel de 1,3-dioxano. Os ácidos alquenóicos da presente invenção possuem propriedades farmaceuticas valiosas e a presente invenção engloba as composições farmaceuticas que incorporam novos ácidos e ainda os processos para a preparação e para a utilização médica dos referidos ácidos novos.



Faz-se que o tromboxano A_2 metabolito do ácido araquidônico (adiante designado por " TXA_2 ") é um poderoso vasoconstrictor e um poderoso agregador das plaquetas sanguíneas. O TXA_2 é também um poderoso constrictor do músculo liso brônquico e traquial. Em consequência, o TXA_2 pode estar implicado em diversas situações de doença, por exemplo, na doença cardíaca isquêmica tal como o enfarte do miocárdio, a angina, as doenças cerebrovasculares, tais como a isquemia cerebral transitória, e emicrânea e o colapso, as doenças vasculares periféricas, tais como a aterosclerose, a microangiopatia, a hipertensão e os defeitos de coagulação sanguínea provocados por desequilíbrios lipídicos. Também pode estar associado à asma e às doenças inflamatórias tais como a artrite.

Admite-se que o TXA_2 exerce a sua acção fisiológica através do receptor do tromboxano, podendo, através desse receptor outras substâncias contracteis prostanoídes derivadas do ácido araquidônico, tais como as prostaglandinas H_2 , F_2 -alfa e a prostaglandina D_2 , exercer efeitos contracteis. Existem duas vias principais pelas quais é possível melhorar os efeitos do TXA_2 . A primeira via consiste em administrar um agente farmacológico que possua propriedades antagonistas do TXA_2 e a segunda via consiste em administrar um agente farmacológico que iniba uma ou várias das enzimas implicadas na produção do TXA_2 e em particular que iniba a enzima conhecida pela designação de tromboxano sintase (TXA_2 sintase). Em consequência, é de admitir que os agentes que possuem simultaneamente propriedades antagonistas do TXA_2 e propriedades inibidoras da TXA_2 sintase, possam possuir valor terapeutico para o tratamento de uma ou de várias das doenças anteriormente referidas ou de outras doenças nas quais esteja implicado o TXA_2 .

Nos pedidos de patentes Europeia co-pendentes (Publicações nºs 329360 e 36538A2) encontram-se descritos alguns ácidos 4-piridil-1,3-dioxano-5-il-alquenóí-



cos que possuem simultaneamente propriedades antagonistas do TXA_2 e inibidores de TXA_2 sintase.

Descobriu-se agora (e é isto que constitui a base da presente invenção) que, surpreendentemente, alguns ácidos 1,3-dioxan-5-il-alquenóicos de fórmula I (adiante representada em conjunto com outras estruturas químicas, na parte final da presente memória descritiva) que contém um radical particular tiazolilo ou imidazolilo acoplado à posição 4 do anel 1,3-dioxano possuem simultaneamente significativas propriedades antagonistas do TXA_2 e são bons inibidores da TXA_2 sintase.

De acordo com a presente invenção proporciona-se um derivado de um ácido 1,3-dioxano-alquenóico de fórmula I (adiante representada em conjunto com outras fórmulas químicas identificadas por numeração romana) em que:

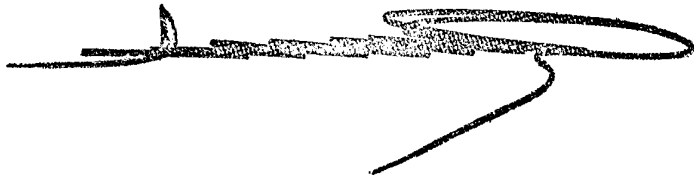
n representa o inteiro 1 ou 2;

Y representa o grupo metileno-oxi, vinileno ou etileno;

A^1 representa um grupo alquilenos (C_1-C_6);

R^1 representa um grupo de fórmula $R^2.A^2-$, na qual

R^2 representa um grupo fenilo insubstituído ou suportando até três substituintes os quais podem ser seleccionados independentemente entre grupos alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alcancóilo (C_2-C_6), alquil (C_1-C_6)-tio, alquil (C_1-C_6)sulfonilo, halogénico, trifluoro-metil, nitro e ciano;



A^2 representa uma ligação directa a R^2 ou um grupo de fórmula $-W-C(R^4)(R^5)-$ em que o símbolo W representa o átomo de oxigénio, o grupo metileno ou uma ligação directa a R^2 , e os radicais R^4 e R^5 representam independentemente um grupo alquilo (C_1-C_4);

Q representa um grupo heterocíclico seleccionado entre tiazol-5-ilo e imidazol-5-ilo, sendo este último insubstituído ou suportando um grupo alquilo (C_1-C_{12}) na posição 1 do anel do imidazol; e

R^3 representa o grupo hidroxil, um resíduo alcoólico farmacologicamente aceitável ou um grupo alcano (C_1-C_4) sulfonamido;

ou os seus sais farmacologicamente aceitáveis.

Faz-se observar que os compostos de fórmula geral I possuem átomos de carbono assimétricos e podem existir e ser isolados como formas racémicas e opticamente activas. A presente invenção engloba tanto as formas racémicas como as formas opticamente activas (ou suas misturas) susceptíveis de antagonizar uma ou várias das acções do

TXA_2 e de inibir a síntese do TXA_2 , sabendo-se muito bem na especialidade o modo de preparar isómeros ópticos individuais (por exemplo, por síntese a partir de materiais de partida opticamente activos ou fazendo a resolução de uma forma racémica) e como determinar as propriedades antagonistas do TXA_2 e as suas propriedades inibidoras da TXA_2 sintase utilizando um ou vários dos testes normalizados adiante referidos.

Deve subentender-se que os grupos nas posições 2, 4 e 5 do radical 1,3-dioxano de fórmula I possuem estereoquímica relativa cis, tal como sucede com os grupos adjacentes a Y quando este símbolo representa o grupo vi-



nileno (isto é, estes compostos existem sob a forma do isômero "Z"). Além disso, embora se apresente uma configuração particular nas fórmulas químicas em anexo, isto não corresponde necessariamente à configuração absoluta.

Faz-se observar que o termo genérico "alquilenos" engloba os grupos alquilenos de cadeia linear e ramificada tais como os grupos etileno e etilideno fazendo-se a construção de outros termos genéricos de modo idêntico. Todavia, no caso de se utilizar um termo específico tal como "butilo" esse termo refere-se estritamente ao grupo butilo "normal" ou de cadeia linear, fazendo-se uma referência específica aos isômeros de cadeia ramificadas tais como "t-butilo" sempre que necessário.

As significações particulares para os substituintes que podem estar presentes em R^2 , tal como anteriormente definido, englobam por exemplo:

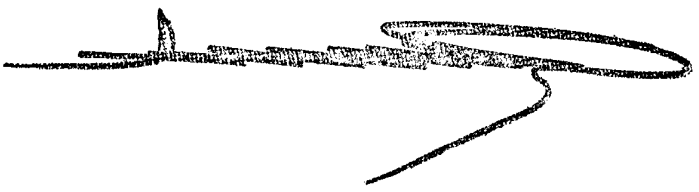
no caso de um grupo alquila (C_1-C_6):
alquila (C_1-C_4) tal como metila, etila, propila, isopropila, butila sec-butila e t-butila;

no caso de um grupo alcoxi (C_1-C_6): alcoxi (C_1-C_4) tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi e t-butoxi;

no caso de um grupo alcanoila (C_2-C_6):
acetila;

no caso de um grupo alquila (C_1-C_6)-tio:
alquila (C_1-C_4)-tio tal como metil-tio e etil-tio;

no caso de um grupo alquila (C_1-C_6)-sulfonila;
alquila (C_1-C_4)-sulfonila tal como metil-sulfonila e etil-sulfonila;



no caso de um átomo de halogéneo; fluor, cloro e bromo.

As significações particulares para R^3 no caso de este radical representar um resíduo álcool fisiologicamente aceitável são aqueles que fazem com que o ester derivado seja biodegradável e são seleccionadas, por exemplo, entre alquilo (C_1-C_6) suportando facultativamente um substituinte hidróxi ou alcoxi (C_1-C_4) tal como o metilo, etilo, 2-hidróxi-etilo, 2-metóxi-etilo, propilo ou 3-hidróxi-propilo; fenilo; e benzilo; suportando estes dois últimos 1 ou 2 substituintes facultativos no anel aromático, seleccionados entre halogéneo (tal como os átomos de fluor, cloro, bromo ou iodo), alquilo (C_1-C_4) (tal como os grupos metilo ou etilo) e alcoxi (C_1-C_4) (tal como os grupos metóxi ou etóxi).

As significações particulares para R^3 no caso de este radical representar um grupo alceno (C_1-C_4) sulfonamido englobam, por exemplo, os grupos metano-sulfonamido, etano-sulfonamido e butano-sulfonamido.

As significações particulares para A^1 no caso de este radical representar um grupo alquilenos (C_1-C_6) englobam, por exemplo: metileno, etileno, trimetileno, 1,1-dimetil-etileno, 1,1-dimetil-trimetileno, 2,2-dimetil-trimetileno e 1,2-dimetil-trimetileno, sendo os grupos etileno e metileno genericamente preferenciais e sendo o grupo etileno particularmente preferencial.

Uma significação particular para o radical R^4 ou R^5 é, por exemplo, um grupo metilo, etilo, propilo ou butilo.

Uma significação particular para um substituinte alquilo (C_1-C_{12}) que possa estar presente em Q no caso de este representar um grupo imidazol-5-ilo é, por exemplo, um grupo alquilo (C_1-C_6), tal como um grupo metilo,

etilo, propilo, butilo, pentilo ou hexilo.

Q representa preferencialmente um grupo tiazol-5-ilo, 1-metil-imidazol-5-ilo ou 1-hexil-imidazol-5-ilo.

Uma significação preferencial para A^2 é, por exemplo, uma ligação directa a R^2 ou um grupo 1-oxi-1-metil-etilo (isto é, um grupo de fórmula $-O-C(CH_3)_2-$), fazendo-se observar que a ligação oxi se faz ao grupo R^2 e não ao anel 1,3-dioxano.

Uma significação preferencial para R^1 é, por exemplo, um grupo 1-(4-metil-2-nitro-fenoxi)-1-metil-etilo, 4-ciano-fenilo, 1-(4-cloro-2-ciano-fenoxi)-1-metil-etilo, 1-(2-ciano-4-etil-fenoxi)-1-metil-etilo, 1-(4-(1-metil-etil)-2-ciano-fenoxi)-1-metil-etilo, 1-(4-acetil-2-nitro-fenoxi)-1-metil-etilo, 1-(2-trifluoro-metil-fenoxi)-1-metil-etilo ou 1-(4-metil-tio-2-nitro-fenoxi)-1-metil-etilo.

Uma significação preferencial para R^2 é, por exemplo, um grupo 4-metil-2-nitro-fenilo, 4-ciano-fenilo, 4-cloro-2-ciano-fenilo, 2-ciano-4-etil-fenilo, 4-(1-metil-etil)-2-ciano-fenilo, 4-acetil-2-nitro-fenilo, 2-trifluoro-metil-fenilo ou 4-metil-tio-2-nitro-fenilo.

Uma significação geralmente preferencial para o símbolo n é o inteiro 1, para o símbolo Y é um grupo cis-vinileno, para o símbolo A^1 é um grupo etileno e para o símbolo R^3 é o grupo hidroxil.

Existe um grupo de compostos da presente invenção com interesse particular que é constituído pelos compostos de fórmula II em que os símbolos A^3 e R^6 possuem quaisquer das significações anteriormente definidas para os símbolos A^1 e R^1 respectivamente, e o símbolo R^3 possui qual-



quer das significações anteriormente definidas; em conjunto com os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Existe um grupo especialmente preferencial de compostos da presente invenção com interesse particular que é constituído pelos compostos de fórmula III em que os simbolos A^4 e R^7 possuem quaisquer das significações anteriormente definidas para os simbolos A^1 e R^1 respectivamente, e o simbolo R^3 possui qualquer das significações anteriormente definidas; em conjunto com os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Os novos compostos particulares da presente invenção encontram-se descritos nos Exemplos ilustrativos e constituem em conjunto com os seus sais farmaceuticamente aceitáveis, um aspecto adicional da presente invenção.

Faz-se observar que alguns dos compostos de fórmula geral I podem formar sais com ácidos e também com bases. Em consequência, os sais particulares farmaceuticamente aceitáveis englobam, por exemplo, os sais com metais alcalinos e com metais alcalino-terrosos, os sais de amónio, os sais com aminas orgânicas e com bases quaternárias que formam catiões fisiologicamente aceitáveis tais como os sais com metilo-amina, dimetil-amina, trimetil-amina, etileno-diamina, piperidina, morfolina, pirrolidina, piperazina, etanol-amina, trietanol-amina, N-metil-glucamina, hidróxido de tetrametil-amónio e hidróxido de benzil-trimetil-amónia, e ainda, no caso dos compostos que são suficientemente alcalinos, os sais com ácidos que proporcionam aniões fisiologicamente aceitáveis tais como os sais com ácidos minerais, por exemplo, com ácidos halogenídricos (tais como o ácido clorídrico e o ácido bromídrico), com ácido sulfúrico e fosfórico, e ainda com ácidos orgânicos fortes, por exemplo, com os ácidos p-toluenossulfónico e metano-sulfónico.



Os compostos de fórmula geral I podem ser preparados utilizando procedimentos convencionais da química orgânica bem conhecidos na especialidade para a preparação de compostos estruturalmente análogos. Esses procedimentos constituem um aspecto adicional da presente invenção e encontram-se ilustrados nos procedimentos representativos adiante descritos, em que os símbolos R^1 , R^3 , Q, Y, A^1 e n possuem quaisquer das significações anteriormente definidas.

(a) Faz-se reagir um derivado diol de fórmula IV em que os um dos símbolos T^1 e T^2 representa o átomo de hidrogénio e o outro representa o átomo de hidrogénio ou um grupo de fórmula $-C(Ra)(Rb).OH$ (em que os radicais Ra e Rb são iguais ou diferentes e representam um grupo alquilo (C_1-C_4))), com um derivado aldeído de fórmula $R^1.CHO$ ou com um seu acetal, hemi-acetal ou hidrato.

Este aldeído $\angle$ ou o seu hidrato, ou o seu acetal ou hemi-acetal com um alanol (C_1-C_4) (tal como o metanol ou o etanol) pode convenientemente estar presente em excesso.

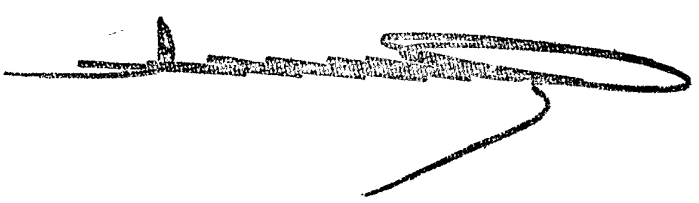
A reacção efectua-se geralmente em presença de um ácido, tal como o ácido clorídrico, o ácido bromídrico, o ácido sulfúrico, o ácido fosfórico, o ácido metano-sulfónico ou o ácido p-tolueno-sulfónico, convenientemente em presença de um solvente ou diluente adequado tal como o acetonitrilo, o dicloro-metano, o tolueno, o xileno ou um éter, por exemplo, o tera-hidrofurano, o éter dibutílico, o éter metil-t-butílico ou o 1,2-dimetoxi-etano, e a uma temperatura compreendida, por exemplo, entre 0 e 80°C. Descobriu-se que é particularmente vantajoso aquecer os reagentes ao refluxo em acetonitrilo e depois deixar o acetonitrilo evaporar-se, permitindo deste modo que a temperatura suba até cerca de 130°C.



Os materiais de partida de fórmula IV em que os símbolos T^1 e T^2 representam hidrogénio podem ser obtidos, por exemplo, por hidrólise ou alcoólise suave catalizada por um ácido, do anel dioxano de um composto de fórmula V em que um dos radicais Ra ou Rb representa hidrogénio ou um grupo alquilo (C_1-C_4) (tal como o grupo metilo ou etilo) e o outro representa um grupo alquilo (C_1-C_4), obtido por um procedimento análogo ao do processo (a) adiante referido, por exemplo, conforme descrito na patente Europeia nº 94239. A hidrólise ou a alcoólise será efectuada normalmente a uma temperatura compreendida entre 10 e 80°C utilizando uma solução aquosa de um ácido mineral tal como o ácido clorídrico ou um ácido sulfónico tal como o ácido p-tolueno-sulfónico, utilizando como solvente um alcanol tal como o metanol, o etanol, o 2-propanol ou um éter (tal como o tetra-hidrofurano).

Como materiais de partida de fórmula IV em que um dos símbolos T^1 e T^2 representa o átomo de hidrogénio e o outro representa um grupo de fórmula $-CRaRb.OH$ são intermediários, conforme anteriormente referido para a formação dos materiais de partida de fórmula IV em que os símbolos T^1 e T^2 representam ambos hidrogénio. Todavia, esses intermediários não são normalmente isolados ou caracterizados.

Em consequência, a presente invenção proporciona também um procedimento (b) modificado e preferencial do processo (a) o qual consiste em fazer reagir um composto 1,3-dioxano de fórmula V em que um dos radicais Ra e Rb representa hidrogénio, metilo ou etilo e o outro representa metilo ou etilo, com um excesso de um aldeído de fórmula $R^1.CHO$ (ou um seu hidrato, acetal ou hemi-acetal) em presença de um ácido (tal como um dos ácidos anteriormente indicados), convenientemente a uma temperatura compreendida por exemplo entre 10 e 80°C e facultativamente em presença de um solvente ou de um diluente adequado (tal como um dos anteriormente

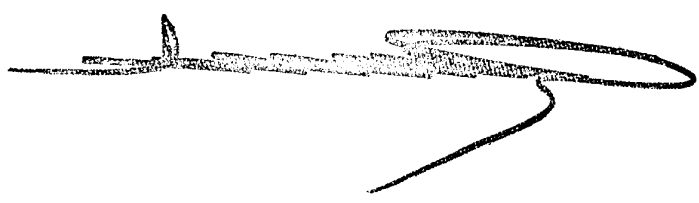


referidos).

Em alguns casos pode ser necessário modificar os procedimentos (a) e (b) sempre que o aldeído de fórmula $R^1.CHO$ não for particularmente reactivo ou tiver tendência para formar um hemi-acetal acíclico quando clivado com um composto de fórmula IV ou V. Deste modo, existe outro procedimento (c) da presente invenção que consiste em fazer reagir um composto de fórmula IV em que um dos símbolos T^1 e T^2 representa hidrogénio e o outro representa um grupo alcano-sulfonilo (especialmente o grupo metano-sulfonilo) ou areno-sulfonilo (especialmente o grupo benzeno- ou tolueno-sulfonilo) com um aldeído de fórmula $R^1.CHO$ (ou um seu hidrato, acetal ou hemi-acetal), em presença de um catalisador ácido e sob as mesmas condições gerais anteriormente referidas para o procedimento (a), seguindo-se a ciclização catalizada para uma base do intermediário acíclico obtido, por exemplo, utilizando um carbonato ou um hidreto de um metal alcalino, tal como o carbonato de potássio ou o hidreto de sódio, num solvente ou diluente adequado (tal como um éter conforme anteriormente descrito) e a uma temperatura compreendida, por exemplo, entre 20 e 50°C.

Os necessários materiais de partida de grupo alcano-sulfonilo ou esteres areno-sulfónicos de fórmula IV anteriormente definidos podem ser obtidos convenientemente a partir do correspondente diol de fórmula IV ($T^1 = T^2 = \text{hidrogénio}$), por reacção com um equivalente molecular de um halogeneto de alcano-sulfonilo ou de areno-sulfonilo (tal como o cloreto de metano-sulfonilo ou o cloreto de p-tolueno-sulfonilo) num solvente ou diluente adequado (tal como um éter ou o dicloro-metano) à temperatura ambiente ou próximo dela e em presença de uma base adequada (tal como a trietil-amina ou a piridina).

(d) No caso dos compostos de fórmula geral I em que Y representa um grupo vinileno e o radical R^3 re-

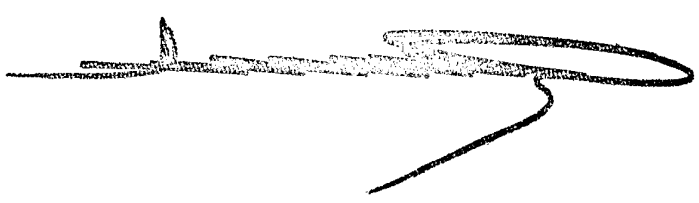


presenta o grupohidroxi, faz-se reagir um aldeído de fórmula VI com um reagente de Witting de fórmula: $R_3P=CH.A.CO_2^- M^+$ em que o radical R representa um grupo alquilo (C_1-C_6) ou arilo (especialmente o fenilo, o qual é preferencial) e o símbolo M^+ representa um catião, por exemplo, um catião de um metal alcalino tal como o catião de lítio, sódio ou potássio.

Em geral o processo proporciona os compostos pretendido de fórmula geral I em que os substituintes adjacentes à ligação dupla possuem predominantemente a estereoquímica cis relativa preferencial, isto é, tal como sucede com o isómero "Z". Todavia o processo proporciona também quantidades estereoquímica relativatrans (isto é, o isómero "E") os quais podem ser removidos através de um procedimento convencional tal como a cromatografia ou a cristalização.

Os processos podem ser convenientemente executados num solvente ou diluente adequado, por exemplo, um solvente aromático tal como o benzeno, o tolueno ou o cloro-benzeno, um éter tal como o 1,2-dimetoxi-etano, o éter t-butil-metilico, o éter dibutílico ou o tetra-hidrofurano, em dimetil-sulfóxido ou tetrametileno-sulfono, ou numa mistura de um ou vários desses solventes ou diluentes. O processo realiza-se geralmente a uma temperatura compreendida, por exemplo, entre $-80^{\circ}C$ e $40^{\circ}C$, mas convenientemente realiza-se à temperatura ambiente ou próximo dela, por exemplo, no intervalo entre 0 e $35^{\circ}C$.

(e) No caso dos compostos de fórmula geral I na qual o radical R^3 representa o grupo hidroxi, faz-se a decomposição de um ester de fórmula VII em que o radical R^8 representa um grupo alquilo (C_1-C_6) (especialmente o grupo metilo, etilo, propilo ou t-butilo), fenilo ou benzilo, suportando os dois últimos facultativamente um ou dois substituintes de halogéneo, alquilo (C_1-C_4) ou alcoxi (C_1-C_4) no anel aromático.



A decomposição pode ser efectuada utilizando um ou mais dos reagentes convencionais e condições bem conhecidas na especialidade para a conversão de ésteres em ácidos. Assim, por exemplo, é possível efectuar convenientemente a decomposição por hidrólise catalizada por uma base, por exemplo, utilizando um hidróxido de um metal alcalino tal como o hidróxido de lítio, potássio ou sódio, num sistema aquoso convenientemente em presença de um solvente ou diluente adequado tal como o tetra-hidrofurano, o metanol, o etanol ou o éter 1-butil-metílico e a uma temperatura compreendida geralmente, por exemplo, entre 10 e 60°C e convenientemente à temperatura ambiente ou próximo dela. Em alternativa, no caso do radical R⁸ representar o grupo t-butilo, é possível efectuar a decomposição tecnicamente aquecendo um composto de fórmula VII a uma temperatura compreendida geralmente, por exemplo, entre 80 e 150°C, isoladamente ou em presença de um diluente adequado tal como o éter difenílico ou a difenil-sulfona.

(f) No caso de um composto de fórmula geral I em que Y representa o grupo etileno faz-se a hidrogenação de um composto de fórmula VIII em que o símbolo Y² representa o grupo vinileno ou etileno.

A hidrogenação efectua-se preferencialmente em presença de um catalisador adequado tal como um catalizador de um metal nobre, por exemplo, paládio ou platina metálicos convenientemente num suporte inerte tal como o carvão, o sulfato de bário, o carbonato de bário ou o carbonato de cálcio, utilizando hidrogénio a uma pressão compreendida entre 1 e 2 bar. O processo efectua-se geralmente num solvente ou diluente adequado, por exemplo, um álcool (C₁-C₄) (tal como o metanol, o etanol ou o propanol) e a uma temperatura compreendida geralmente, por exemplo entre 15 e 35°C.



A presente invenção engloba também uma modificação do procedimento anteriormente adaptado à produção dos compostos de fórmula geral I na qual o símbolo Y representa o grupo vinileno, o qual consiste em hidrogenar parcialmente um composto de fórmula VIII na qual Y² representa o grupo etileno. Nessa modificação, utiliza-se um catalisador contaminado adequado, por exemplo, um catalisador de Lindlar (tal como o paládio-em-carbonato de cálcio, contaminado com chumbo) com solvente e temperatura identicos ao do processo (f).

(g) No caso de um composto em que Y representa o grupo metileno-oxi, faz-se reagir um álcool de fórmula IX com um derivado de um ácido alcanoico de fórmula X na qual o simbolo L representa um grupo removível, por exemplo, halogéneo (tal como o cloro, bromo ou iodo), um alcano-sulfonil-oxi (tal como o metano-sulfonil-oxi) ou um areno-sulfonil-oxi (tal como o benzeno- ou o tolueno-sulfonil-oxi).

O processo efectua-se preferencialmente em presença de uma base adequada, por exemplo, um alcóxido de um metal alcalino (tal como o metóxido ou o etóxido de sódio), um hidreto (tal como o hidreto de sódio) ou um derivado de um alcano (tal como o butil-lítio) e no solvente ou diluente adequado. por exemplo, num alanol (C₁-C₄) no caso de se utilizar um alcóxido de um metal alcalino, em N,N-dimetil-formamida ou num éter, tal como o tetra-hidrofurano ou o éter t-butil-metílico, no caso de se utilizar um hidreto de um metal alcalino, ou num éter quando se utilizar um derivado de um grupo alcano. O processo efectua-se geralmente a uma temperatura compreendida, por exemplo, entre 0 e 50°C. Em muitos casos é preferível formar previamente um sal do álcool de fórmula IX por reacção com uma base adequada e depois fazer reagir esse sal com um derivado de um ácido alcanoico de fórmula X num solvente ou diluente adequado tal como um dos anteriormente referidos.



Os necessários materiais de partida para utilização nos anteriores processos (a) - (g) podem ser obtidos recorrendo a procedimentos gerais bem conhecidos para a preparação de compostos estruturalmente afins, por exemplo, utilizando procedimentos análogos aos descritos na patente Europeia nº 94239B1 e na publicação de pedido de patente nº 98690A2. Os aldeídos de fórmula VI podem ser obtidos, por exemplo, a partir dos correspondentes compostos de grupo alilo de fórmula XI, eles próprios obtidos a partir de um composto de fórmula XII, conforme representado no Esquema 2 adiante indicado e conforme ilustrado nos Exemplos. Os compostos de fórmula XII podem ser obtidos, por exemplo, a partir de um aldeído de fórmula Q.CHO ou a partir de um ester de fórmula Q.CO.O.R em que o radical R representa um grupo alquilo (C₁-C₄), conforme indicado no esquema 1. Os compostos de fórmula XII em que o símbolo Q representa o grupo 5-tiazolilo ou 5-imidazolilo, podendo este último suportar facultativamente um grupo alquilo na posição 1, podem ser obtidos conforme indicado nos Esquemas 3 e 4 respectivamente. Em alternativa, quando se pretender um enantiómero particular, é possível obtê-lo a partir de enantiómeros específico de uma oxazolidin-2-ona de fórmula XIII na qual o radical R⁹ representa um grupo alquilo (C₁-C₄) (especialmente o grupo isopropilo), sendo este próprio composto a partir da condensação de tipo aldol da correspondente 3-(4-pentenoil)oxalidín-2-ona com um aldeído de fórmula Q.CHO, conforme indicado no Esquema 5 adiante representado.

Os esteres de fórmula VII podem ser preparados, por exemplo, executando o processo (a) utilizando um ester adequado do correspondente diol de fórmula IV. Os compostos de fórmula VIII na qual o símbolo Y² representa o grupo etinileno podem ser preparados, por exemplo, conforme representados no Esquema 6 adiante indicado. Os álcoois de fórmula IX podem ser obtidos a partir dos correspondentes compostos de grupo alilo de fórmula XI (para proporcionar compostos de fórmula IX na qual n = 2) por hidroboração conven-



cional (com hidreto de boro seguindo-se o tratamento com peróxido de hidrogénio) ou por redução dos correspondentes aldeídos (por exemplo, com boro-hidreto de sódio) de fórmula VI, por exemplo, conforme indicado no Esquema 2 (para proporcionar compostos de fórmula X na qual $n = 1$).

Os aldeídos de fórmula $R^1.CHO$ são novos e podem ser preparados recorrendo a procedimentos convencionais bem conhecidos na especialidade, por exemplo, conforme descrito no pedido de patente Europeia com a publicação nº 365328. Os reagentes de Wittig necessários podem ser obtidos através de procedimentos convencionais, por exemplo, fazendo reagir o tratamento dos correspondentes halogenetos de fosfónio com uma base forte tal como o hidreto de sódio, a di-isopropil-amida de lítio, o t-butóxido de potássio ou butil-lítio. São geralmente preparados in situ imediatamente antes de se executar o processo (a) de condensação anteriormente referido.

Faz-se observar que os compostos de fórmula geral I na qual R^3 representa o grupo hidroxil também podem ser obtidos recorrendo a outros procedimentos convencionais bem conhecidos na especialidade, por exemplo, por hidrólise das correspondentes amidas ou nitrilos catalisada por uma base. Além disso, os compostos de fórmula geral I em que o radical R^3 é diferente do grupo hidroxil podem ser preparados por esterificação convencional ou por procedimentos de sulfonamidação a partir de compostos em que o radical R^3 representa o grupo hidroxil (ou um seu derivado reactivo) e a partir de um álcool, fenol ou a partir de um alcano (C_1-C_4) sulfonamida adequado. Esses procedimentos consideram-se também englobados no âmbito da presente invenção.

Depois, sempre que se pretender um sal de um composto de fórmula geral I, é possível obtê-lo por reacção com uma base ou com um ácido adequados de modo a proporcionar um ião fisiologicamente aceitável, ou através



de qualquer outro procedimento convencional para a formação de um sal.

Além disso, quando se pretender uma forma opticamente activa de um composto de fórmula geral I, é possível executar um dos processos anteriormente referidos utilizando um material de partida opticamente activo, (por exemplo, conforme descrito nos Exemplos 2 e 12). Um processo particularmente preferencial parte de um composto opticamente activo de fórmula IV na qual os símbolos T^1 e T^2 representam ambos hidrogénio.

Os compostos opticamente activos de fórmula IV na qual os símbolos T^1 e T^2 representam ambos hidrogénio podem ser obtidos fazendo reagir um composto de fórmula XIV na qual o radical R^{10} representa um grupo alquilo (C_1-C_4) (tal como o grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo ou butilo, especialmente o grupo isopropilo) ou representa um grupo fenilo-alquilo (C_1-C_4) (tal como o grupo benzilo) e o radical R^{11} representa um átomo de hidrogénio ou um grupo fenilo, com um agente de redução selectivo tal como o boro-hidreto de sódio. A reacção efectua-se convenientemente em presença de um solvente tal como um álcool, por exemplo, o metanol, a uma temperatura compreendida aproximadamente entre -10 e 50°C , e de preferência compreendida entre -5 e 10°C .

É possível preparar compostos de fórmula XIV fazendo reagir um composto de fórmula XV com um carboxaldeído de fórmula $QCHO$ em presença de um sulfonato de dialquil-borilo (tal como o trifluoro-metil-sulfonato de dietil- ou di-butil-borilo) e de uma amina terciária tal como a di-isopropil-etil-amina. A reacção efectua-se convenientemente em presença de um solvente adequado tal como um hidrocarboneto halogenado, por exemplo, o dicloro-metano, a uma temperatura compreendida aproximadamente entre -80 e 15°C , e de preferência entre -10 e 10°C .



Os compostos de fórmula XV podem ser preparados fazendo reagir um composto de fórmula XVI na qual o simbolo M representa um átomo de um metal alcalino (tal como o lítio) com um composto de fórmula XVII na qual o radical R^3 é um resíduo álcool (tal como um grupo alquilo (C_1-C_6), por exemplo, o grupo metilo ou etilo, um grupo fenilo ou um grupo benzilo) ou com um seu derivado reactivo (tal como um halogeneto, por exemplo, um cloreto). A reacção efectua-se convenientemente a uma temperatura compreendida entre -60 e $30^{\circ}C$ aproximadamente, em presença de um solvente tal como o tetra-hidrofurano.

Os compostos de fórmula XVII podem ser preparados a partir de ciclo-octadieno, por exemplo, em conformidade com o método descrito em "H. Klunenberg and H. J. Schafer, Angew. Chem. Int. Ed. Englo., (1978), 17, 47". Os compostos de fórmula XVI podem ser preparados fazendo reagir o correspondente composto de fórmula XVI em que o simbolo H representa o átomo de hidrogénio com uma base forte de um metal alcalino tal como o butil-lítio. Os compostos de fórmula XVI encontram-se comercialmente disponíveis.

Verificou-se que o processo anteriormente descrito para a preparação de compostos opticamente activos de fórmula IV a partir de compostos de fórmula XVII é particularmente vantajoso. Deste modo, verificou-se que proporciona compostos de fórmula IV na forma de enantiómeros substancialmente puros e com um elevado rendimento, com base no dispendioso reagente quiral de fórmula XVI. Por outro lado, faz-se observar que este processo pode ser facilmente adaptado para a preparação de compostos opticamente activos das patentes já referidas EP 329360 e 365328 utilizando um carboxaldeído de piridina em vez de um composto de fórmula QCHO. Em consequência os intermediários de fórmula XV são particularmente vantajosos e constituem outro aspecto adicional da presente invenção.



Em alternativa, é possível fazer reagir uma forma racémica de um composto de fórmula geral I com uma forma opticamente activa de um ácido ou base orgânicos adequados, por exemplo, ácido canfor-sulfónico, efedrina, hidróxidos de N,N,N-trimetil (1-fenil-etil)amónio ou 1-fenil-etil-amina, seguindo-se a separação convencional da mistura diastereoisomérica dos sais assim obtidos, por exemplo, por cristalização fraccional a partir de um solvente adequado, por exemplo, um alcanol (C_1-C_4), após o que é possível libertar a forma opticamente activa do referido composto de fórmula geral I por tratamento com um ácido (ou com uma base) recorrendo a um procedimento convencional, por exemplo, utilizando uma solução aquosa de um ácido mineral tal como o ácido clorídrico diluído (ou uma solução aquosa de um hidróxido de um metal alcalino tal como o hidróxido de sódio).

Muitos dos intermediários agora definidos são novos, por exemplo, os compostos de fórmula IV, V, VI, VII, VIII e IX os quais constituem outros aspectos da presente invenção.

Conforme anteriormente especificado, os compostos de fórmula geral I possuem significativas propriedades antagonistas do TXA_2 e são inibidores do TXA_2 recorrendo a um ou outro dos seguintes testes normalizados:

- (a) o teste segundo o modelo do segmento aórtico da ratana, análogo ao concebido por Piper e vane (Nature, 1969, 223, 29-35 utilizando como agonista o agente mimético do TXA_2 conhecido por U46619 (descoito por R L Jones et alia em "Chemistry, Biochemistry and Pharmacological Activity of Prostanoids" editado por S M Roberts e F Scheinmann, página 211; Pergamon Press, 1979);
- (b) O teste de agregação das plaquetas sanguíneas baseado no ensaio descrito por Born (Nature, 1962, 194, 927 - 929) envolvendo:

- 
- (i) plasma humano agregador, citrado e rico em plaquetas, por adição do agente U46619 mimético do TXA₂ de modo a obter-se uma curva de tipo dose/resposta;
 - (ii) obtenção de uma curva de tipo dose/resposta para a agregação das plaquetas estimulada pelo U46619 em presença de quantidades crescentes do composto de ensaio (geralmente no intervalo entre 10⁻⁵M e 10⁻¹⁰M; e
 - (iii) cálculo de um valor pA₂ indicando a potência do antagonismo do TXA₂ para o composto de ensaio, ponderado para várias concentrações, a partir do valor da resposta a 50% calculada para a agregação do U46619 em presença e na ausência do composto de ensaio; ou

(c) Teste de broncoconstrição implicando a medição da inibição, proporcionada por um composto de ensaio, da broncoconstrição induzida no modelo de cobaia anestesiada, segundo Konzett-Rossler (modificado por Collier e James, Brit. J. Pharmacol., 1967, 30, 283-307), através da administração intravenosa do agente mimético do TXA₂ designado por U46619, o qual implica:

- (i) obtenção de uma curva cumulativa de tipo dose/resposta para a broncoconstrição induzida pelo U46619, por administração intravenosa de volumes constantes de concentrações crescentes de U46619 (0,2-4 ug/kg) em solução salina fisiológica, exprimindo-se a broncoconstrição como sendo o valor máximo do correspondente ao que é possível obter teoricamente sem fluxo de ar para o animal testado;

- 
- (ii) obtenção de uma curva cumulativa de tipo dose/
/resposta para a broncoconstrição induzida pelo
U46619 em intervalos de 30 minutos durante 3
horas após doseamento oral com o composto de
ensaio; e
- (iii) cálculo de um valor dose/proporção para o com-
posto de ensaio (isto é, a proporção de concen-
tração de U46619 necessária para provocar 50%
de broncoconstrição em presença e na ausência
do composto de ensaio) indicando a potência do
antagonismo do TXA_2 .

O teste (b) pode ser modificado conveni-
entemente para demonstrar o antagonismo dos efeitos do
 TXA_2 in vivo avaliando os efeitos do composto de ensaio so-
bre a agregação das plaquetas sanguíneas, obtido após a
administração do composto de ensaio a um animal de labora-
tório tal como o coelho, o rato, a cobaia ou o cão. Todavia,
quando se está a estudar a agregação das plaquetas do cão
é necessário utilizar uma concentração limiar pré-determinada
do agente de agregação das plaquetas adenosina difosfato
(cerca de $0,4-1,2 \times 10^{-6}\text{M}$) em conjunto com o agente U46619
mimético do TXA_2 .

O antagonismo dos efeitos do TXA_2 so-
bre a vasculatura também pode ser demonstrado, por exemplo,
utilizando ratos em conformidade com o procedimento seguin-
te:

- (a) Procede-se à anestesia de machos de ratos (estirpe
Alderley Park) com pentobarbital de sódio e mantem-
-se sob observação a pressão sanguínea na artéria
carótida. Administra-se o agente U46619 mimético do
 TXA_2 intravenosamente na proporção de 5 $\mu\text{g/kg}$ atra-
vés da veia jugular para proporcionar um acréscimo
da pressão sanguínea sistólica compreendido entre 20



e 30 mm/Hg (2640-3970 pascal). Repete-se o processo duas vezes para garantir o ajustamento da resposta. Depois administra-se o composto de ensaio intravenosamente (através da veia jugular) ou oralmente (através de uma canula) directamente no estomago do animal estimulado com U46619, cinco minutos após o doseamento com o composto de ensaio e depois sucessivamente em cada dez minutos até o efeito hipertensivo do U46619 já não ser bloqueado.

As propriedades inibidoras da TXA_2 sintase de um composto de ensaio podem ser demonstradas utilizando o procedimento de ensaio normalizado in vitro [teste (e)] descrito por Howarth et alia (Biochem. Soc. Transactions, 1982, 10, 239-240) utilizando uma preparação de TXA_2 sintase microssômica de plaquetas humanas e utilizando um método quantitativo radiocromatográfico de camada fina para avaliar a conversão do [$1-^{14}C$] ácido araquidónico em tromboxano B_2 (TXB_2) metabolito do TXA_2 .

As propriedades de um composto de ensaio inibidoras da TXA_2 sintase também podem ser demonstradas em conformidade com um procedimento de sangue a partir de animais de laboratório (tipicamente ratos, mas também cobaias, coelhos ou cães) doseadas com o composto de ensaio, geralmente por via oral. As amostras tratadas com um anti-coagulante são primeiro incubadas à temperatura de $37^\circ C$ com colagénio (para uma concentração final de aproximadamente $100 \mu M$), misturando-se depois com a indometacina (na concentração aproximada de $10^{-3} M$) inibidora da ciclo-oxigenase, fazendo-se seguidamente a concentração e determinação posteriormente o nível do TXB_2 metabolito do TXA_2 recorrendo a uma técnica normalizada de ensaio radioimunológico. Comparando a quantidade de TXB_2 presente no plasma obtido a partir de animais doseados com o composto de ensaio e o plasma obtido num grupo de controlo doseado com placebo é possível avaliar as propriedades inibidoras da TXA_2 sintase.



De um modo geral a maioria dos compostos de fórmula geral I em que o radical R^3 representa o grupo hidroxí apresenta efeitos nos intervalos adiante indicados, num ou em vários dos testes anteriores:

teste (a): $pA_2 > 5.5$

teste (b): $pA_2 > 5.5$

teste (c): dose/proporção > 5 , 1 hora após o doseamento na concentração de 10 mg/kg.

teste (d): inibição significativa da hipertensão induzida pelo U46619 durante pelo menos 1 hora após o doseamento oral com uma concentração de 50 mg/kg ou inferior.

teste (e): $CI_{50} < 1.0 \times 10^{-6} M$

teste (f): inibição significativa da produção de TXB_2 1 hora após a administração de uma dose de 100 mg/kg ou inferior.

Não foram observados quaisquer efeitos tóxicos evidentes ou quaisquer outros efeitos indesejados, com compostos representativos de fórmula geral I que possuem efeitos nos ensaios in vivo (c), (d) ou (f), para diversos múltiplos da dose mínima eficaz.

De um modo geral, os compostos de fórmula geral I em que o radical R^3 é diferente do grupo hidroxí demonstram menor actividade nos testes anteriores in vitro mas demonstram uma actividade idêntica à dos compostos de fórmula geral I na qual o radical R^3 representa o grupo hidroxí, em ensaios in vivo.

O composto descrito no Exemplo 2 adiante apresentado possui simultaneamente propriedades antagonistas do TXA_2 e inibidoras do TXA_2 sintase conforme indicado por um valor pA_2 de 8.11 no teste (b) e por um valor CI_{50} de $1.6 \times 10^{-8} M$ no teste (e).



Para além das propriedades anteriormente referidas, alguns dos compostos da presente invenção exibem uma selectividade particularmente notável para a inibição da tromboxano sintase quando comparados com a prostaciclina sintase. Como consequência da inibição da TXA_2 sintase refere-se, inter alia, a acumulação de prostaglandina H_2 , a qual fica assim disponível para a conversão metabólica através da acção da enzima prostaciclina sintase para proporcionar prostaciclina PGI_2 . A acção da PGI_2 desempenha uma acção importante no sentido de evitar a agregação das plaquetas sanguíneas e a vasoconstrição. Em consequência é importante que um agente que possua propriedades antagonistas do TXA_2 e inibidoras da TXA_2 sintase iniba selectivamente a TXA_2 sintase comparativamente com a prostaciclina sintase.

É possível demonstrar as propriedades inibidoras da prostaciclina sintase de um composto de ensaio recorrendo a um procedimento normalizado [teste (g)] que implica a obtenção de células endoteliais humanas em cultura a partir da veia um umbilical, as quais são depois inoculadas em placas de cavidades múltiplas (5×10^{-4} células/cavidade) permitindo-se o seu desenvolvimento até uma confluência de 70-80% à temperatura de 37°C sob uma atmosfera contendo 5% de dióxido de carbono em ar. O meio de desenvolvimento é aspirado das cavidades e depois as monocamadas celulares endoteliais são lavadas duas vezes com aliquotas de meio (1 ml, meio Earls 199) contendo o veículo ou o composto. As monocamadas são incubadas primeiro com meio contendo veículo ou composto durante 30 minutos à temperatura de 37°C . Adiciona-se ao meio ácido araquidónico ($10 \mu\text{M}$) e depois faz-se a incubação das monocamadas durante mais duas horas com uma aliquota recente de meio. Termina-se a incubação por aspiração do meio introduzindo-se em indometacina ($1 \mu\text{M}$). Armazena-se a amostra à temperatura de -20°C e depois realiza-se um ensaio radioimunológico visando o metabolito 6-oxo $PGF_{1\alpha}$ estável. Comparando a quantidade de



6-oxoDCEFla presente numa amostra incubada em presença do composto com uma amostra incubada na ausência do composto é possível avaliar as propriedades do composto inibidoras da prostaciclina sintase. Considera-se que os compostos que exibem um valor CI_{50} superior a $100 \mu M$ não possuem quaisquer propriedades significativas inibidoras da prostaciclina sintase.

No teste (g), alguns dos compostos da presente invenção possuem um valor CI_{50} $100 \times 10^{-6} M$. Por exemplo, o composto referido no Exemplo 2 adiante descrito não exhibe qualquer propriedade significativa inibidora da prostaciclina conforme se conclui por um valor CI_{50} correspondente a 210,7 no teste (g).

Conforme especificado anteriormente em virtude das suas propriedades combinadas antagonistas do TXA_2 e inibidoras da TXA_2 sintase, os compostos de fórmula geral I podem ser utilizadas na terapia ou na prevenção de doenças ou de condições adversas em animais de sangue quente nas quais esteja implicado o TXA_2 (ou as prostaglandinas E_2 , D_2 e/ou $F_2\alpha$). De um modo geral, para os efeitos pretendidos administrar-se-á um composto de fórmula geral I por via oral, rectal, intravenosa, subcutânea, intramuscular ou por inalação, de modo a aplicar-se uma dose no intervalo, por exemplo, entre 0,01 e 15 mg/kg de peso corporal quatro vezes por dia, podendo essa dose variar com a via de administração, com a gravidade do estado que se pretende tratar e com o peso e a idade do paciente sob tratamento.

Os compostos de fórmula geral I serão geralmente utilizados sob a forma de uma composição farmacéutica que incorpora um composto de fórmula geral I ou um seu sal farmacêuticamente aceitável tal como anteriormente definido, em conjunto com um diluente ou com um veículo farmacêuticamente aceitável. Essas composições constituem um aspecto adicional da presente invenção e podem assumir uma diversidade de formas de dosagem. Por exemplo, podem assumir a forma



de comprimidos, cápsulas, soluções ou suspensões para administração oral; a forma de supositórios para administração rectal; a forma de soluções ou suspensões estéreis para administração por injeção intravenosa ou intramuscular; a forma de uma solução ou suspensão para aerosol ou para nebulizador para administração por inalação; e a forma de pó em conjunto com diluentes sólidos inertes farmacologicamente aceitáveis tais como a lactose para administração por insuflação.

As composições farmacêuticas podem ser obtidas recorrendo a procedimentos convencionais utilizando diluentes e veículos farmacologicamente aceitáveis bem conhecidos na especialidade. Os comprimidos e as cápsulas para administração oral podem receber convenientemente um revestimento entérico, por exemplo, constituído por acetato-ftalato celulósico, para minimizar o contacto do ingrediente activo de fórmula geral I com os ácidos do estômago.

As composições farmacêuticas da presente invenção também podem conter um ou vários agentes conhecidos pelo seu valor no tratamento de doenças ou de estados que se pretendam tratar; por exemplo, é possível que esteja também presente qualquer conhecido inibidor da agregação das plaquetas, um agente hipolipidémico, um agente anti-hipertensivo, um agente trombolítico (tal como a estreptoquinase), um bloqueador beta-adrenérgico ou um vasodilatador nas composições farmacêuticas da presente invenção para utilização no tratamento de uma doença ou de um estado cardíaco ou vascular. De modo idêntico, a título de exemplo, também pode estar presente um anti-histamínico, um esteroide (tal como o dipropionato de beclometasona), o cromoglicato de sódio, um inibidor da fosfodiesterase, ou um estimulador beta-adrenérgico numa composição da presente invenção para utilização no tratamento de uma doença ou de um estado pulmonar. Por outro lado, para além de um composto de fórmula geral I ou de um seu sal farmacologicamente aceitável, também pode estar presen-

te numa composição de acordo com a presente invenção, um conhecido antagonista do TXA_2 tal como um composto preferencial descrito no pedido de patente Europeia com a publicação nº 201354, ou um conhecido inibidor da TXA_2 sintase tal como o dazozibeno ou o furegrelato, no sentido de podificar o equilíbrio global dos efeitos antagonistas do TXA_2 e inibidores de TXA_2 sintase para o efeito terapeutico pretendido em qualquer das doenças ou estados patológicos anteriormente referidos.

Para além da sua utilização em medicina terapeutica, os compostos de fórmula geral I constituem também úteis instrumentos farmacológicos para o desenvolvimento e normalização de sistemas de ensaio para a avaliação dos efeitos do TXA_2 em animais de laboratórios tais como os gatos, cães, coelhos, macacos, ratos e murganhos, contribuindo para a pesquisa de novos agentes terapeuticos. Os compostos de fórmula geral I também podem ser utilizados pelas suas propriedades antagonistas do TXA_2 e inibidoras da TXA_2 sintase auxiliando a manter a viabilidade do sangue e dos vasos sanguíneos em animais de sangue quente (ou em algumas das suas partes) submetidos a circulação extracorpórea artificial, por exemplo, durante a transplantação de membros ou órgãos. No caso de ser utilizado para tal fim, um composto de fórmula geral I ou um seu sal fisiologicamente aceitável será administrado geralmente de modo a conseguir-se no sangue uma concentração estacionária compreendida por exemplo entre 0.1 e 10 mg por litro.

A presente invenção será seguidamente ilustrada com exemplos não limitativos nos quais, salvo quando especificado de outro modo:

- (i) as concentrações e as evaporações foram efectuadas centrifugamente in vacuo;
- (ii) as operações foram efectuadas à temperatura ambiente, isto é, no intervalo entre 18 e 26°C;

- 
- (iii) a cromatografia intermitente em coluna foi efectuada sobre sílica (Merk Art. 7734) e a cromatografia em coluna foi efectuada sobre sílica (Merk Art. 9385), sendo possível obter qualquer delas em "E Merk and Co., Darmstadt, Weste Germany";
- (iv) os rendimentos são apresentados com objectivos ilustrativos apenas e não são necessariamente os valores máximos que é possível atingir através de um processamento diligente;
- (v) os espectros de RMN do protão foram determinados normalmente a 200 MHz ex CDCl_3 utilizando tetrametil-silano (TMS) como padrão interno, e encontram-se expressos pelo valor dos desvios químicos (valores delta) em partes por milhão relativamente ao TMS utilizando-se as abreviaturas convencionais para designação dos picos principais; e, simpleto; m, multiplete; t, triplete; lr, largo; d, duplete; e
- (vi) a sigla THF refere-se ao tetra-hidrofurano seco por destilação a partir de hidreto de alumínio-lítio sob uma atmosfera de argon; o termo "eter" refere-se ao éter dietílico.

Exemplo 1

Adicionou-se uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1M (2 ml) a uma solução de 4(Z)-6- $\angle$ (2,4,5-cis)-2-(1-(4-metil-2-nitro-fenoxi)-1-metil-etil)-4-(5-tiazolil)-1,3-dioxan-5-il)) hexenoato de metilo (G) (0,120 g) em metanol (5 ml) e depois agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 5 horas. Adicionou-se uma solução aquosa saturada de clóreto de amónio (2 ml) e extraíu-se a mistura três vezes com acetato de etilo. Procedeu-se à secagem (MgSO_4) dos extratos combinados e à sua concentração. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna fazendo a eluição com 10% de metanol/dicloro-metano (v/v) para proporcionar o ácido 4(Z)-6-



-[(2,4,5-cis)-2-(1-(4-metil-2-nitro-fenoxi)-1-metil-etil)-
-4-(5-tiazolil)-1,3,-dioxan-5-il_] hexenóico (0,087 g; 76%
de rendimento) com o aspecto de um óleo; RMN: 1,4 (6H, s),
1,65-1.85 (2H, m), 2,20-2,55 (8H, m), 3.85-4.15 (2H, m),
4,79 (1H, s), 5,22-5,52 (3H, m), 7.14-7.26 (2H, m), 7,49 (1H,
s), 7,69 (1H, m), 8,76 (1H, m); m/e 477 (M+H)⁺.

O material de partida G foi preparado
do modo seguinte:

- (i) Gota a gota adicionou-se pent-4-enoato de etilo
(14,3 g) a uma solução de di-isopropil-amida de lítio
(complexo de THF; solução 1.5M em ciclo-hexano)
(75.1 ml) em THF (250 ml) à temperatura de -78°C sob
uma atmosfera de argon. Após agitação da mistura du-
rante uma hora a esta temperatura adicionou-se uma
solução de 2-terc-butil-dimetil-silil-tiazol-5-car-
boxaldeído (R) (23,25 g) em THF (50 ml). Deixou-se a
mistura aquecer até à temperatura ambiente durante 1
hora e depois temperou-se, à temperatura de -10°C
com excesso de uma solução aquosa saturada de bicar-
bonato de sódio. Extraíu-se a mistura três vezes
com éter e depois procedeu-se à secagem (K₂CO₃)
dos extractos combinados e à sua concentração. Purifi-
cou-se o resíduo por cromatografia em coluna sobre
alumina, fazendo a eluição primeiro com acetato de
etilo e depois com uma mistura de 10% de metanol/
/diclorometano (v/v) para proporcionar (2RS)-2-[(1RS)-
-1-hidroxi-1-(5-[2-terc-butil-dimetil-silil]-tia-
zolil)metil_]pent-4-enoato de etilo (A) (32,2 g;
88% de rendimento) com o aspecto de um óleo;
RMN: 0,32 (6H, s), 0,93 (9H, s), 1.05-1.30 (3H, m),
2,27-2,62 (2H, m), 2,86 (1H, m), 4.0-4.2 (2H, m),
4,95-5.33 (3H, m), 5,72 (1H, m), 7,91 (1H, s).

- (ii) Adicionou-se uma solução do composto A (32,4 g) e, THF (25 ml) a uma suspensão de hidreto de alumínio-lítio (7,0 g) em THF à temperatura de 0°C sob agitação em atmosfera de argon. Deixou-se a mistura aquecer até temperatura ambiente durante 2 horas. Gota a gota adicionou-se lentamente uma solução aquosa saturada de carbonato de sódio (10 ml) e depois agitou-se a mistura durante 1 hora. Filtrou-se a mistura através de uma almofada de terras de diatomáceas e depois lavou-se essa almofada muito bem com acetato de etilo. Concentrou-se o filtrado e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna, fazendo a eluição com acetato de etilo para proporcionar (1 RS, 2RS), 2-alil-1-(5-[2-terc-butil-dimetil-silil]-7-tiazolil)-1,3-propanodiol (B) (20,0 g; 70% de rendimento) com o aspecto de um óleo; RMN: 0,36 (6H, s), 0,94 (9H, s), 2.0-2.2 (3H, m), 2.55 (1H, largo s), 2.90 (1H, largo s), 3.6-3,95 (2H, m), 4,95 -5.32 (3H, m), 5,73 (1H, m), 7,89 (1H, s),
- (iii) Adicionou-se monó-hidrato do ácido p-tolueno-sulfônico (13,4 g) a uma solução do composto B (20,0 g) em 2,2-dimetoxi-propano (100 ml) e depois agitou-se a mistura durante 18 horas à temperatura ambiente. A seguir adicionou-se uma solução 1M de fluoreto de tetrabutil-amônio em THF (150 ml) e depois agitou-se a mistura durante mais 15 minutos. Seguidamente neutralizou-se a mistura com um excesso de uma solução saturada de bicarbonato de sódio e extraíu-se a mistura três vezes com acetato de etilo. Procedeu-se à secagem (MgSO_4) dos extractos combinados e à sua concentração e depois purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna, fazendo a eluição com uma mistura de 25% de acetato de etilo/hexano (v/v) para proporcionar (4RS, 5RS)-5-alil-2,2-dimetil-4-(5-tiazolil)-1,3-dioxano (C) (13,0 g; 85% de rendimento) com o aspecto de um óleo;

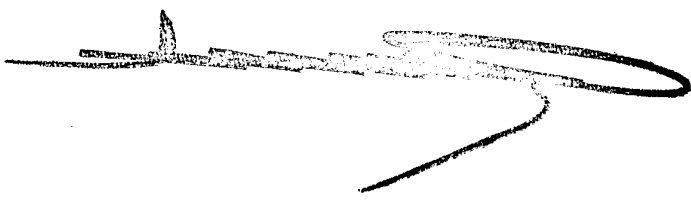


RHN: 1,45-1.55 (6H, m), 1.6-2.05 e 2.4-2.5 (3H, m), 3,68-4,16 (2H, m), 4.9-5.1 e 5.5-5.72 (4H, m), 7.72 e 7.81 (isómeros, 1H, 2s), 8,72 e 8,79 (isómeros, 1H, 2s).

(iv) Fez-se borbulhar ozono (1,3 g) em oxigênio através de uma solução do composto C (5,65 g) em metanol (80 ml) à temperatura de -78°C . Depois fez-se borbulhar argon através da solução para eliminar o excesso de ozono e adicionou-se sulfeto de dimetilo (12 ml). Deixou-se a solução aquecer até à temperatura ambiente e concentrou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna fazendo a eluição com acetato de etilo para proporcionar 2,2-dimetil-4-(5-tiazolil)-1,3-dioxan-cis-5-il-acetaldeído (D) (como isómero de menor polaridades) (2,97 g: 53% de rendimento) no estado sólido, p.f. $86-89^{\circ}\text{C}$;

RHN: 1.5 (3H, s), 1.57 (3H, s), 2.35-2.47 (2H, m), 3.0 (1H, m), 3.79 (1H, m), 4.25 (1H, m), 5.52 (1H, m), 7.72 (1H, s), 8,74 (1H, s), 9,70 (1H, s).

(v) Adicionou-se uma solução do composto D (0,42 g) em THF (5 ml) sob uma atmosfera de argon a uma solução agitada e arrefecida com gelo do ileto preparado a partir de brometo de (3-carboxi-propil)trifenil-fosfónico (1,9 g) e de terc-butóxido de potássio (0,97 g) em THF (30 ml). Agitou-se a mistura durante 16 horas à temperatura ambiente e depois arrefeceu-se para a temperatura de 5°C e adicionou-se água em excesso. Depois de se extrair três vezes com acetato de etilo, procedeu-se à secagem (MgSO_4) dos extractos combinados e à sua concentração. Adicionou-se éter ao resíduo, removeu-se o material insolúvel por filtração e concentrou-se o filtrado. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna fazendo a eluição com uma mistura de 10% de metanol/dicloro-metano (v/v) para proporcionar o ácido 4 (Z)-6-2,2-dimetil-4-(5-tiazolil)-1,3-dioxan-cis-5-il



hexedenóico (E) (0,35 g: 68% de rendimento) com o aspecto de um óleo;

RMN: 1,49 (3H, s), 1,53 (3H, s), 1.5-2.7 (7H, m), 3,82 (1H, dd, J=12,1.5Hz), 4.11 (1H, dm, J=12 Hz), 5,2-5,6 (3H, m), 7.75 (1H, s), 8,77 (1H, s); m/e 312 (M+H)⁺; espectro de massa medido 312.1258; valor teórico 312.1270.

- (vi) Adicionou-se mono-hidrato do ácido p-tolueno-sulfónico (0,264 g) a uma solução do composto E (0,36 g) em metanol (5 ml) e depois agitou-se a solução à temperatura ambiente durante 1 hora. Adicionou-se excesso de uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e depois extraíu-se a mistura três vezes com acetato de etilo. Procedeu-se à secagem (MgSO₄) dos extractos combinados e à sua concentração para proporcionar 4-(Z)-eritro-8-hidroxi-7-hidroxi-metil-8-(5-tiazolil)-4-octenoato de metilo (F) (0,3 g, 80% de rendimento) com o aspecto de um óleo o qual foi utilizado sem purificação adicional.

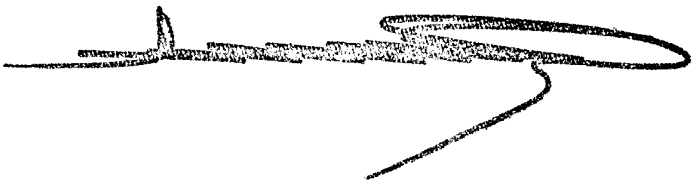
RMN: 1.5-2.7 (7H, m), 2.95 (1H, s largo), 3.68 (3H, s), 3.7-4.0 (2H, m), 5.27-5.5 (3H, m), 7.78 (1H, s), 8.76 (1H, s); m/e 286 (M+H)⁺.

- (vii) Adicionou-se mono-hidrato do ácido p-tolueno-sulfónico (0,105 g) ao composto F (0,143 g), 2-(4-metil-2-nitro-fenoxi)-2-metil-propanal (preparado conforme descrito no pedido de patente Europeia com a publicação nº 365328) (0,167 g) e de ortoformato de trimetilo (0,106 g) em acetonitrilo (2 ml) e depois agitou-se a mistura ao refluxo durante 3 horas. Removeu-se o condensador e aqueceu-se a mistura à temperatura de 140°C durante 30 minutos. Arrefeceu-se a mistura e diluiu-se com acetato de etilo (5 ml). Adicionou-se uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (5 ml) e efectuou-se a separação das camadas. Extraíu-se a fase aquosa três vezes com acetato de

etilo. Procedeu-se à secagem (MgSO_4) das fases orgânicas combinadas e à sua concentração para proporcionar um óleo que foi purificado por cromatografia em coluna fazendo a eluição primeiro com uma mistura de 25% de acetato de etilo/hexano (v/v) e depois com acetato de etilo para proporcionar 4(Z)-6-[2,4,5,-cis]-2-(1-(4-metil-2-nitro-fenoxi)-1-metil-etil)-4-(5-tiazolil)-1,3-dioxan-5-il]-hexenoato de metilo (C) (0,120 g; 49% de rendimento) com o aspecto de um óleo; RMN: 1.40 (3H, s), 1.42 (3H, s), 1.6-1.85 (2H, m), 2.25-2.55 (10H, m), 3.62 (3H, s), 3.85-4.15 (2H, m), 4.80 (1H, s), 5.2-5.55 (3H, m), 7.1-7.25 (2H, m), 7.48 (1H, s), 7.68 (1H, s), 8,73 (1H, s); m/e 491 (M+H)⁺.

O composto 2-terc-butil-dimetil-silil-tiazolo-5-carboxaldeído (composto R), utilizado no Exemplo 1, parte (i) foi obtido de modo seguinte:

- (a) Agicionou-se lentamente uma solução de 2-bromo-tiazol (57,4 g) em éter (70 ml) a uma solução de n-butil-lítio (solução 1,6M em hexano; 241 ml) em éter (700 ml), sob uma atmosfera de argon, mantendo-se a temperatura inferior a -60°C . Depois de se agitar durante 1 hora à temperatura de -70°C adicionou-se lentamente, gota a gota, uma solução de terc-butil-cloro-dimetil-silano (63,0 g) em éter (70 ml). Deixou-se a mistura de reacção aquecer até à temperatura ambiente e agitou-se durante 16 horas. Agicionou-se uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, efectua-se a separação das camadas e extraiu-se a fase aquosa duas vezes com éter. Procedeu-se à secagem (MgSO_4) das fases orgânicas combinadas e à sua concentração e depois purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna fazendo a eluição com uma mistura de 25% de acetato de etilo/hexano (v/v), tendo a destilação posterior proporcionado 2-terc-butil-dimetil-silil-tiazol

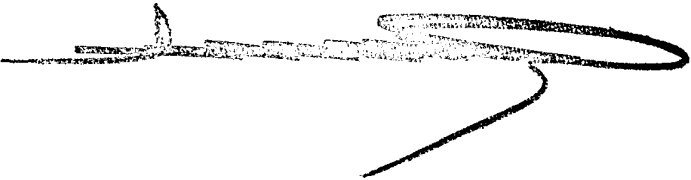


(Q) (46 g; 58% de rendimento) com o aspecto de um óleo (p.e. 38-96°C a 10 mm de mercúrio);
RMN: 0,38 (6H, s), 0,97 (9H, s), 7,51 (1H, d), 8,12 (1H, d).

- (b) Gota a gota adicionou-se uma solução do composto Q (40 g) em éter (100 ml) a uma solução de n-butil-lítio (solução 1,6M em hexano, 138 ml) em éter (300 ml) a uma temperatura de -70°C sob uma atmosfera de argon. Agitou-se a mistura durante 1 hora a esta temperatura e depois adicionou-se-lhe N,N-dimetil-formamida (30 ml). Agitou-se a mistura durante 30 minutos à temperatura de -70°C e depois deixou-se aquecer para a temperatura de -40°C. Adicionou-se um excesso de uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio e deixou-se a mistura aquecer até à temperatura ambiente. Procedeu-se à separação das camadas e extraiu-se a fase aquosa três vezes com éter. Efectuou-se a combinação das fases orgânicas, secou-se (MgSO₄) e concentrou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna fazendo a eluição com uma mistura de 25% de acetato de etilo/hexano (v/v) para proporcionar 2-terc-butil-dimetil-silil-tiazolo-5-carboxaldeído (R) (31 g, 69% de rendimento) com o aspecto de um óleo;
RMN: 0,32 (6H, s), 0,89 (9H, s), 8,55 (1H, s), 10,0 (1H, s).

O composto intermediário E utilizado no Exemplo 1, parte (vi) anterior também foi obtido do modo seguinte:

- (a) Adicionou-se boro-hidreto de sódio (0,15 g) a uma solução de 4(Z)-8-oxo-octenoato de metilo (0,468 g) (preparado por ozonólise de 1,5-ciclo-octadieno pelo método de Schreiber, Tet. Lett., 1982, 23, 3867) em metanol (3 ml), arrefecida com gelo. Depois de se ter



agitado durante 2 horas, verteu-se a solução em água e extraíu-se três vezes com éter. Procedeu-se à secagem (MgSO_4) dos extractos combinados e à sua concentração para proporcionar 4(Z)-8-hidroxi-octenoato de metilo (L) (0,46 g) com o aspecto de um óleo; RMN: 1.55-1.72 (2H, m), 2.0-2,2 (2H, m), 2,4 (4H, m), 3.4-3.52 (5H, m), 5.3-5.5 (2H, m).

(b) Adicionou-se trietil-amina (0,46 ml) a uma solução do álcool L (0,46 g) em dicloro-metano (10 ml) à temperatura de 0°C seguindo-se a adição de terc-butil-cloro-dimetil-silano (0,5 g) e de 4-dimetil-amino-piridina (0,03 g). Depois de se ter agitado à temperatura ambiente durante 16 horas concentrou-se a mistura e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna fazendo a eluição com uma mistura de 25% de acetato de etilo/hexano (v/v) para proporcionar 4(Z)-3-terc-butil-dimetil-siloxi-octenoato de metilo (M) (0,54 g, 83% de rendimento) com o aspecto de um óleo; RMN: 0,02 (6H, s), 0,9 (9H, s), 1,48-1,64 (2H, m), 2.0-2,2 (2H, m), 2,35-2,4 (4H, m), 3.62 (2H, t), 3,69 (3H, s), 5.3-5.5 (2H, m).

(c) Utilizando um procedimento análogo ao descrito na parte (i) anterior, mas utilizando um composto M em vez de pent-4-enoato de etilo, obteve-se 4(Z)-(2RS)-8-terc-butil-dimetil-siloxi-2- $\angle$ (1RS)-1-hidroxi-1-(5- $\angle$ 2-terc-butil-dimetil-silil $\angle$ tiazolil $\angle$ octenoato de metilo (N) (34% de rendimento) com o aspecto de um óleo; RMN: 0.0 (6H, s), 0,35 (6H, s), 0,85 (9H, s), 0,92 (9H, s), 1.2-1.6 (6H, m), 2.0 (1H, m), 3,5-3,6 (5H, m), 5.2-5.5 (3H, m), 7,88 (1H, s); m/e 514 (M+H)⁺.



(d) Utilizando um procedimento de redução análogo ao descrito na parte (ii) anterior, mas utilizando um composto N como material de partida, obteve-se (1RS, 2RS)-2- $\int$ 2-(Z)-6-terc-butil-dimetil-siloxi-hexenil $\int$ -1-(5-(2-terc-butil-dimetil-silil)-tiazolil $\int$ -1,3-propanodiol (composto O) (91% de rendimento) com o aspecto de um óleo;
RMN: 0.02 (6H, s), 0.46 (6H, s), 0.88 (9H, s), 0.95 (9H, s), 1.2-2.3 (7H, m), 3.59 (2H, m), 3.72 (2H, m), 5.25-5.5 (3H, m), 7.9 (1H, s).

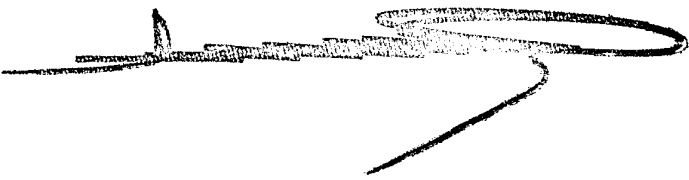
(e) Adicionou-se mono-hidrato do ácido p-tolueno-sulfônico (0,456 g) a uma solução do composto O (1,0 g) em 2,2-dimetoxi-propano (15 ml) e agitou-se mistura durante 2 horas. Depois adicionou-se excesso de uma solução aquosa saturada de carbonato de sódio e concentrou-se a mistura. Repartiu-se o resíduo entre água e éter e extraíu-se a fase aquosa três vezes com éter. Procedeu-se à secagem (MgSO_4) das fases orgânicas combinadas e à sua concentração. Dissolveu-se o resíduo em ácido acético (5 ml) e agitou-se durante 3 horas. Adicionou-se excesso de uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e extraíu-se a mistura três vezes com éter. Procedeu-se à secagem (MgSO_4) dos extractos combinados e à sua concentração e depois purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna, fazendo a eluição com acetato de etilo para proporcionar 4(Z)-6- $\int$ 2,2-dimetil-4-(5-tiazolil)-1,3-dioxan-cis-5-il $\int$ hexenol (F) (0,34 g) com o aspecto de um óleo;
RMN: 1.51 (3H, s), 1.55 (3H, s), 1,56-2,4 (6H, m), 2,67 (1H, m), 3,6 (2H, m), 3,86 (1H, m), 4.12 (1H, m), 5,2-5,6 (3H, m), 7.76 (1H, s), 8.73 (1H, s);
m/e 298 (M+H)⁺.

- (f) Adicionou-se dicromato de piridínio (1,0 g) a uma solução do composto F (0,23 g) em N,N-dimetil-formamida (3 ml) e agitou-se a mistura durante 16 horas. Depois verteu-se a mistura em grande excesso de água e extraíu-se cinco vezes com dicloro-metano. Procedeu-se à secagem (MgSO_4) dos extractos combinados, concentrou-se e depois purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna fazendo a eluição com uma mistura de 10% de metanol/dicloro-metano (v/v) para proporcionar o ácido 4(Z)-6-[2,2-dimetil-4-(5-tiazolil)-1,3-dioxan-cis-5-il]hexenóico (E) (0,035 g) com o aspecto de um óleo; os resultados do RMN e de espectro de massa foram identicos aos do produto obtido na parte (v) anterior.

Exemplo 2

Utilizando um procedimento identico ao utilizado no Exemplo 1 mas partindo de 4(Z)-6-[2,2,4S,5R)-2-(1-(4-metil-2-nitro-fenoxi)-1-metil-etil)-4-(5-tiazolil)-1,3-dioxan-5-il] hexenoato de metilo (II) obteve-se o ácido 4(Z)-6-[2,2,4S,5R)-2-(1-(4-metil-2-nitro-fenoxi)-1-metil-etil-4-(5-tiazolil)-1,3-dioxan-5-il]hexenóico com o aspecto de uma espuma; os resultados de RMN e de espectro de massa foram identicos aos da substância racémica descritos no Exemplo 1; $^{20}\angle\alpha_D - 55.3^\circ$ (c 1.0; etanol).

O éster H de partida foi obtido utilizando um processo análogo ao descrito no Exemplo 1, partes (ii)-(vii), mas utilizando como material de partida na parte (ii) o composto (2S)-2-[1S)-1-hidroxi-1-(5-[2-terc-butil-dimetil-silil]tiazolil)-metil]pent-4-enoato de metilo em vez do composto A. O composto K foi obtido do modo seguinte:



(i) Preparou-se uma solução de butil-lítio 1,53M em hexano (23,9 ml) a uma solução de 4S-(-)-4-isopropil-2-oxazolidinona (4,68 g) em THF (75ml) e arrefeceu-se para a temperatura de -78°C sob uma atmosfera de argon. Depois deixou-se a mistura aquecer até à temperatura de -50°C e agitou-se durante 30 minutos. A seguir arrefeceu-se novamente a mistura para a temperatura de -78°C e adicionou-se-lhe gota a gota uma solução de cloreto de 4-pentenoilo (4,33 g) em THF (10 ml). Após a adição agitou-se a mistura à temperatura de -78°C durante 30 minutos e depois deixou-se aquecer até à temperatura de -20°C . Adicionou-se uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio (20 ml) e extraíu-se a mistura com acetato de etilo (3 x 100 ml). Procedeu-se à secagem (MgSO_4) das fases orgânicas combinadas e depois concentrou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia intermitente fazendo a eluição com uma mistura de 20% de acetato de etilo/hexano (v/v) para proporcionar 4S-4-isopropil-3-(4-pentenoil)oxazolidin-2-ona (I) (6,34 g) com o aspecto de um óleo;

RMN: 0.85-0.95 (6H, m), 2.3-2.5 (3H, m), 2.9-3.2 (2H, m), 4.15-4.5 (3H, m), 4.95-5.15 (2H, m), 5.75-6.0 (1H, m).

(ii) Preparou-se uma solução de triflato de dibutil-boro 1M em dicloro-metano (102,4 ml) e adicionou-se a uma solução do composto I (19,7 g) em dicloro-metano seco (400 ml) à temperatura de 5°C sob uma atmosfera de argon, seguindo-se depois a adição de di-isopropil-etil-amina (19,6 ml). Agitou-se a mistura de reacção à temperatura de 5°C durante 30 minutos e depois arrefeceu-se para a temperatura de -78°C . Adicionou-se gota a gota uma solução de 2-terc-butil-dimetil-silil-tiazolo-5-carboxaldeído (R) (23,2 g) em dicloro-metano seco (40 ml). Depois agitou-se a mistura durante 30 minutos à temperatura de -78°C e deixou-



-se aquecer até à temperatura de -50°C durante 30 minutos. Removeu-se o banho de arrefecimento e agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 2 horas. Depois arrefeceu-se a mistura para a temperatura de 5°C e adicionou-se-lhe uma solução de tampão fosfato a pH 7.2 (80 ml) seguindo-se a adição de peróxido de hidrogénio (17 ml, solução aquosa a 30% p/v). Agitou-se a mistura durante 30 minutos e depois verteu-se em água e extraíu-se três vezes com dicloro-metano. Procedeu-se à secagem (MgSO_4) dos extractos combinados e evaporou-se. O resíduo semi-sólido que se formou em repouso à temperatura ambiente foi triturado com hexano e depois concentrou-se os licores de hexano. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna fazendo a eluição com acetato de etilo/hexano (10% v/v), gradualmente crescente até 50%) para proporcionar (4S)-(3- $\angle$ (2S)-2- $\angle$ (1S)-1-hidroxi-(4- $\angle$ 2-terc-butil-dimetil-silil- $\angle$ tiazolil- $\angle$ metil- $\angle$ pent-4-enoil)-4-isopropil-oxazolidin-2-ona (J) (35,5 g) com o aspecto de um óleo;

RMN: 0.36 (6H, s), 0.8-1.0 (16H, m), 2.15-3.1 (4H, m), 4.0-4.2 (2H, m), 4.3-4.55 (2H, m), 4.95-5.4 (3H, m), 5.65-5.9 (1H, m), 7.93 (1H, s); m/e 439 (M+H)⁺.

- (iii) Adicionou-se uma solução de metóxido de sódio (30% p/p em metanol; 15,5 ml) a uma solução do composto J (34,3 g) em metanol (150 ml) à temperatura de 5°C e depois agitou-se a mistura durante 15 minutos. Adicionou-se uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio (200 ml) e extraíu-se a mistura três vezes com acetato de etilo. Lavou-se com uma solução salina os extractos combinados, concentrou-se e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna fazendo a eluição primeiro com hexano e depois com uma mistura gradualmente crescente até 50% v/v constituída por acetato de etilo/hexano para proporcionar (2S)-2- $\angle$ (1S)-1-


-hidroxi-1-(5-[2-terc-butil-dimetil-silil]-tiazolil)-metil-pent-4-enoato de metilo (K) (65% de rendimento) com o aspecto de um óleo;

RMN: 0,3 (6H, s), 0,9 (9H, s), 2,2-2,55 (2H, m), 2,8-2,9 (1H, m), 3,1-3,4 (OH, m), 3,56 e 3,65 (isómeros, 3H, 2s), 4,9-5,3 (3H, m), 5,7 (1H, m), 7,86 e 7,87 (isómeros, 1H, 2s; $^{20}\angle\alpha\angle_D +39.3^\circ$ (c 1,0, etanol).

Exemplos 3 e 4

Utilizando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 1, mas partindo do ester adequado, foram obtidos os ácidos seguintes:

(Exemplo 3): ácido 4(Z)-6-[2,4,5-cis]-2-(4-ciano-fenil)-4-(5-tiazolil)-1,3-dioxan-5-il-hexenóico com o aspecto de um óleo, e com um rendimento de 55%;

RMN: 1,7-2,0 (2H, m), 2,2-2,5 (4H, m), 2,55-2,75 (1H, m), 3,0-4,5 (1H, s largo), 4,05-4,35 (2H, m), 5,2-5,6 (3H, m), 5,77 (1H, s), 7,6-7,9 (5H, m), 8,80 (1H, s); microanálise: encontrado: C, 61,8; H, 5,4; N, 6,9%; $C_{20}H_{20}N_2O_5.1/5H_2O$ calculado: C, 61,9; H, 5,3; N, 7,2%; m/e 385 (M+H)⁺.

O éster de partida foi obtido utilizando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 1, parte (vii), mas utilizando 4-ciano-benzaldeído em vez de 2-(4-metil-2-nitro-fenoxi)-2-metil-propanal. Obteve-se deste modo 4(Z)-6-[2,4,5-cis]-2-(4-ciano-fenil)-4-(4-tiazolil)-1,3-dioxan-5-il-hexenoato de metilo com o aspecto de um óleo e com 70% de rendimento;

RMN: 1,7-2,0 (2H, m), 2,3-2,35 (4H, m), 2,6 (1H, m), 3,63 (3H, s), 4,05-4,35 (2H, m), 5,24-5,6 (3H, m), 5,77 (1H, s), 7,6-7,8 (5H, m), 8,79 (1H, s).

(Exemplo 4): ácido 4(Z)-6-[2,4,5-cis]-2-(4-trifluoro-metilfenil)-4-(5-tiazolil)-1,3-dioxan-5-il-hexenóico com o aspecto de um óleo e com 53% de rendimento;



RMN: 1.7-2.0 (2H, m), 2.2-2.45 (4H, m), 2.55-2.75 (1H, m), 4.05-4.35 (2H, m), 5.25-5,6 (3H, m), 5.78 (1H, s), 7,68 (4H, s), 7.80 (1H, s), 8.80 (1H, s); m/e 428 (M+H)⁺.

O ester de partida foi obtido utilizando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 1, parte (vii) mas utilizando 4-trifluoro-metil-benzaldeído em vez de 2-(4-metil-2-nitro-fenoxi)-2-metil-propanal. Obteve-se deste modo 4(Z)-6- $\angle$ (2,4,5-cis)-2-(4-trifluoro-metil-fenil)-4-(4-tiazolil)-1,3-dioxan-5-il $\angle$ hexenoato de metilo com o aspecto de um óleo e com 45% de rendimento;

RMN: 1.7-2.0 (2H, m), 2.25-2.45 (4H, m), 2.65 (1H, m), 3.63 (3H, s), 4.05-4.35 (2H, m), 5,24-5,6 (3H, m), 5,77 (1H, s), 7.6-7.85 (5H, m), 8,79 (1H, s).

Exemplos 5-7

Utilizando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 2, mas partindo do ester adequado, foram obtidos os seguintes ácidos de fórmula geral I;

(Exemplo 5): ácido 4(Z)-6- $\angle$ (2S,4S,5R)-2-(1-(4-cloro-2-ciano-fenoxi)-1-metil-etil-4-(5-tiazolil)-1,3-dioxan-5-il $\angle$ hexenóico com o aspecto de um óleo;

RMN: 1.47 (3H, s), 1,49 (3H, s), 1.65-1.85 (2H, m), 2.20-2.60 (5H, m), 3.95-4.2 (2H, m), 4.96 (1H, s), 5.25-5.54 (3H, m), 7.18 (1H, m), 7.44 (2H, m), 7.69 (1H, s), 8,78 (1H, s); m/e 477 (M+H)⁺.

(Exemplo 6): ácido 4(Z)-6- $\angle$ (2S,4S,5R)-2-(4-ciano-fenil)-4-(5-tiazolil)-1,3-dioxan-5-il $\angle$ hexenóico com o aspecto de um óleo; os resultados de RMN e de espectro de massa foram identicos aos do produto do Exemplo 3.

(Exemplo 7): ácido 4(Z)-6- $\angle$ (2S,4S,5R)-2-(1-(2-ciano-4-etil-fenoxi)-1-metil-etil-4-(5-tiazolil)-1,3-dioxan-5-il $\angle$ hexenóico no estado sólido;



RMN: 1.21 (3H, t), 1.45 (3H, s), 1.48 (3H, s), 1.65-1.86 (2H, s), 2.25-2.40 (4H, m), 2.42-2.70 (3H, m), 3.95-4.20 (2H, m), 4.97 (1H, s), 5.25-5.53 (3H, s), 7.11 (1H, m), 7.38 (1H, m), 7.32 (1H, m), 7.66 (1H, s), 8.75 (1H, s), m/e 471 (M+H)⁺; microanálise, encontrado: C, 63,6; H, 6,6; N, 5,8%; C₂₅H₃₀N₂O₅S calculado: C, 63,8; H, 6,4; n, 6,0%.

Os esteres de partida utilizados nos Exemplos 5-7 foram obtidos utilizando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 2 para a preparação do composto H mas utilizando o aldeído adequado em vez de 2-(4-metil-2-nitro-fenoxi)-2-metil-propanal, do modo seguinte:

(5) obteve-se 4(Z)-6- $\angle$ (2S,4S,5R)-2-(1-(4-cloro-2-ciano-fenoxi)-1-metil-etil-4-(5-tiazolil)-1,3-dioxan-5-il) $\angle$ hexenoato de metilo com o aspecto de um óleo e com 43% de rendimento;

RMN: 1.47 (3H, s), 1.49 (3H, s), 1.65-1.90 (2H, m), 2.20-2.60 (5H, m), 3.65 (3H, s), 3.95-4.20 (2H, m), 4.95 (1H, s), 5.20-5.55 (3H, m), 7.18 (1H, m), 7.44 (2H, m), 7.69 (1H, s), 8.78 (1H, s),

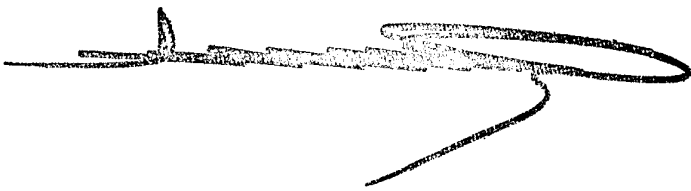
(6) obteve-se 4(Z)-6- $\angle$ (2S,4S,5R)-2-(4-ciano-fenil)-4-(5-tiazolil)-1,3-dioxan-5-il) $\angle$ hexenoato de metilo com o aspecto de um óleo e com 46% de rendimento; os resultados do espectro de RMN foram identicos aos do ester de partida utilizado no Exemplo 3.

(7) obteve-se 4(Z)-6- $\angle$ (2S,4S,5R)-2-(1-(2-ciano-4-etil-fenoxi)-1-metil-etil-4-(5-tiazolil)-1,3-dioxan-5-il) $\angle$ hexenoato de metilo com o aspecto de um óleo e com 55% de rendimento; RMN: 1.45 (3H, s), 1.48 (3H, s), 1.6-1.85 (2H, m), 2.20-2.60 (5H, m), 3.65 (3H, s), 3.95-4.20 (2H, m), 4.99 (1H, s), 5.20-5.58 (3H, m), 7.11 (1H, m), 7.29 (2H, m), 7.64 (1H, s), 8.72 (1H, s),



O composto 2-(4-cloro-2-ciano-fenoxi)-2-metil-propanal foi obtido do modo seguinte:

- (i) Adicionou-se piridina (20 ml) a uma suspensão agitada de 5-cloro-2-hidroxi-benzaldeído (5,0 g) e de cloridrato de hidroxi-amina (2,77 g) em etanol (20 ml) e manteve-se sob agitação durante mais 18 horas. Depois adicionou-se a mistura a uma quantidade de água (150 ml) e extraíu-se com éter (3x50 ml). Lavou-se com água (2x50 ml) os extractos combinados, secou-se (MgSO_4) e concentrou-se para proporcionar um óleo amarelo que cristalizou lentamente em repouso. Recolheu-se o sólido por filtração e depois lavou-se com hexano para proporcionar 5-cloro-2-hidroxi-benzaldeído (4,25 g) com o aspecto de cristais brancos, RMN: 6,91 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7,15 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7,22 (1H, dd, $J=8, 2.5\text{ Hz}$), 7,55 (1H, b), 8,16 (1H, s), 9,26 (1H, b).
- (ii) Preparou-se uma solução de 5-cloro-2-hidroxi-benzaldeído (4,2 g) em anidrido acético (15 ml) e aqueceu-se ao refluxo durante 4 horas e depois deixou-se em repouso durante 16 horas à temperatura ambiente. Adicionou-se a mistura a uma outra mistura de gelo/água violentamente agitada e decorrida 1 hora recolheu-se por filtração o sólido resultante. Adicionou-se uma solução de hidróxido de sódio 2M (120 ml) a uma solução agitada desse sólido em metanol (50 ml) e depois agitou-se a mistura durante 20 minutos. Seguidamente ajustou-se o pH da mistura para o valor 4.0 utilizando uma solução de ácido clorídrico 2M. Arrefeceu-se a mistura para a temperatura de 4°C e recolheu-se por filtração o precipitado branco para proporcionar 4-cloro-2-ciano-fenol (2,6 g).
p.f. $166-168^\circ\text{C}$; RMN ($\text{CDCl}_3/\text{d}_6\text{-DMSO}$): 6.69 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.04 (1H, dd, $J=8, 2.5\text{Cz}$), 7,11 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 10.33 (1H, s).

- 
- (iii) Adicionou-se carbonato de potássio anidro (2,76 g) a uma solução agitada de 4-cloro-2-ciano-fenol (1,53 g) e de 2-bromo-2-metil-propanal (2,26 g) em THF (50 ml) e aqueceu-se a mistura ao refluxo durante 5 horas. Depois arrefeceu-se a mistura para a temperatura de 4°C, removeu-se por filtração o produto sólido em suspensão e evaporou-se o filtrado para proporcionar um óleo amarelo que cristalizou em repouso. Triturou-se esse sólido com hexano e recolheu-se por filtração para proporcionar 2-(4-cloro-2-ciano-fenoxi)-2-metil-propanal (2,11 g), p.f. 85-88°C; RMN: 1,52 (6H, s), 6,79 (1H, d, J=8Hz), 7,42 (1H, dd, J=8,2.5 Hz), 7.57 (1H, d, J=2.5 Hz), 9,80 (1H, s).

O composto 2-(2-ciano-4-etil-fenoxi)-2-metil-propanal foi obtido do modo seguinte:

- (i) Preparou-se uma solução de 4-etil-fenol (2,44 g) em dicloro-metano (10 ml), adicionou-se a uma solução 1M de tricloreto de boro em dicloro-metano (24 ml) arrefecida com gelo, sob uma atmosfera de argon, e depois adicionou-se tiocianato de metilo (1,64 ml) e posteriormente adicionou-se cloreto de alumínio anidro (2,66 g). Agitou-se a mistura durante 1 hora à temperatura de 4°C e depois aqueceu-se ao refluxo (temperatura do banho correspondente a 60°C) durante 4 horas e finalmente agitou-se durante 16 horas à temperatura ambiente. Agicionou-se a mistura cuidadosamente a uma solução de hidróxido de sódio 4M agitada e arrefecida com gelo e depois aqueceu-se a mistura resultante à temperatura de 70°C durante 30 minutos e depois deixou-se arrefecer. Separou-se a fase aquosa, lavou-se com dicloro-metano (2x25 ml) e depois acidificou-se para o valor de pH 2 com ácido clorídrico 6M e extraíu-se com acetato de etilo (3 x 75 ml). Efectuou-se a combinação dos extractos



orgânicos e a sua lavagem com uma solução salina (3 x 50 ml), secou-se (MgSO_4) e renovou-se o solvente in vacuo para proporcionar um sólido castanho. A purificação por cromatografia intermitente fazendo a eluição com uma mistura de 20% de acetato de etilo e de hexano v/v seguida pela recristalização a partir de hexano proporcionou 2-ciano-4-etil-fenol (A) (2,56 g). p.f. 95-98°C; RMN: 1.21 (3H, t, J=7Hz), 2,59 (2H, q, J=7Hz), 5.70 (1H, b), 6,90 (1H, m), 7,29 (2H, m).

- (ii) Adicionou-se progressivamente 2-ciano-4-etil-fenol a uma suspensão agitada e arrefecida com gelo constituída por hidreto de sódio (dispersão a 60% p/p em óleo mineral, 420 mg) em DMPU (10 ml) sob uma atmosfera de argon. Manteve-se a agitação durante uma hora à temperatura ambiente, arrefeceu-se a mistura para a temperatura de 4°C e depois adicionou-se uma solução de 2-bromo-2-metil-propanol (2,26 g) em DMPU (2 ml). Manteve-se a agitação durante 18 horas à temperatura ambiente. Adicionou-se água (50 ml) e extraíu-se a mistura resultante com éter (3 x 50 ml). Efectuou-se a combinação dos extractos e a sua lavagem com água (2 x 30 ml) e com uma solução salina saturada (2 x 30 ml) e depois secou-se (MgSO_4). A evaporação do solvente e a purificação do óleo residual por cromatografia intermitente fazendo a eluição com uma mistura de 20% de acetato de etilo e de hexano v/v proporcionou 2-(2-ciano-4-etil-fenoxi)-2-metil-propanal (2,04 g) com o aspecto de um óleo incolor;
- RMN: 1.21 (3H, t, J=7Hz), 1.51 (6H, s), 2.61 (2H, q, J = 7Hz), 6,76 (1H, d, J=7Hz), 7,28 (1H, dd, J=2H,), 7,41 (1H, d, J=2Hz), 9,85 (1H, s).

Exemplos 8-11

Utilizando um procedimento análogo ao do Exemplo 2, mas partindo do ester adequado, foram obtidos os seguintes ácidos de fórmula geral I:

(Exemplo 8): ácido 4(Z)-6- $\angle$ (2S, 4S, 5R)-2-(1-(4-(1-metil-etil)-2-cianofenoxi)-1-metil-etil-4-(5-tiazolil)-1,3-dioxan-5-il)hexenóico no estado sólido, p.f. 107-111°C;

RMN: 1.20 (3H, s), 1.22 (3H, s), 1.45 (3H, s), 1.48 (3H, s), 1.65-1.86 (2H, m), 2.22-2.60 (5H, m), 2.88 (1H, m), 3.95-4.20 (2H, m), 4.98 (1H, sd), 5.22-5.55 (3H, m), 7.10 (1H, m), 7.32 (1H, m), 7.63 (1H, s), 8.74 (1H, s); m/e 485 (M+H)⁺.

(Exemplo 9): ácido 4(Z)-6- $\angle$ (2S, 4S, 5R)-2-(1-(4-acetil-2-nitro-fenoxi)-1-metil-etil-4-(5-tiazolil)-1,3-dioxan-5-il)hexenóico com o aspecto de um óleo;

RMN: 1.48 (3H, s), 1.50 (3H, s), 1.6-1.9 (2H, m), 2.15-2.55 (3H, m), 2.6 (3H, s), 2.0-3.4 (1H, s, br), 3.8-4.2 (2H, m), 4.82 (1H, s), 5.2-5.52 (3H, m), 7.43 (1H, d, J=3Hz), 7.69 (1H, s), 8.06 (1H, m), 8.23 (1H, m), 8.78 (1H, s); m/e 505 (M+H)⁺.

(Exemplo 10): ácido 4(Z)-6- $\angle$ (2S, 4S, 5R)-2-(1-(2-trifluoro-metil-fenoxi)-1-metil-etil-4-(5-tiazolil)-1,3-dioxan-5-il)hexenóico com o aspecto de um óleo;

RMN: 1.45 (3H, s), 1.51 (3H, s), 1.7-1.8 (1H, m), 1.81-1.94 (1H, m), 2.3-2.4 (4H, m), 2.5-2.64 (1H, m), 3.98 (1H, m), 4.21 (1H, m), 4.89 (1H, s), 5.28-5.54 (3H, m), 7.08 (1H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 7.54 (1H, m), 7.75 (1H, s), 8.79 (1H, s), m/e 486 (M+H)⁺.

(Exemplo 11): ácido 4(Z)-6- $\angle$ (2S, 4S, 5R)-2-(1-(4-metil-tio-2-nitro-fenoxi)-1-metil-etil-4-(5-tiazolil)-1,3-dioxan-5-il)hexenóico no estado sólido,

p.f. 122-123°C; RMN: 1.41 (s, 6H), 1.62-1.83 (2H, m), 2.20-2.53 (6H, m), 3.84-3.95 (1H, m), 4.07-4.14 (1H, m), 4.79 (1H, m), 5.2-5.52 (3H, m), 7.19 (1H, m), 7.32 (1H, m), 7.52 (1H, m), 7.69 (1H, s), 8.77 (1H, s); m/e 509 (M+H)⁺.

Os esteres de partida utilizados nos Exemplos 8-11 foram preparados através de um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 2 para a preparação do composto H, mas utilizando o aldeído adequado em vez de 2-(4-metil-2-nitro-fenoxi)-2-metil-propanal:

(8): 4(Z)-6- $\angle$ (2S, 4S, 5R)-2-(1-(4-(1-metil-etil)-2-ciano-fenoxi)-1-metil-etil-4-(5-tiazolil)-1,3-dioxan-5-il) $\angle$ hexenoato de metilo:

RMN: 1.20 (3H, s), 1.24 (3H, s), 1.46 (3H, s), 1.50 (3H, s), 1.6-1.9 (2H, m), 2.2-2.6 (5H, m), 2.76-3.0 (1H, m), 3.65 (3H, s), 3.94-4.24 (2H, m), 4.98 (1H, s), 5.2-5.6 (3H, m), 7.1 (1H, m), 7.28-7.39 (2H, m), 7.63 (1H, s), 8.72 (1H, s).

(9): 4(Z)-6- $\angle$ (2S, 4S, 5R)-2-(1-(4-acetil-2-nitro-fenoxi)-1-metil-etil-4-(5-tiazolil)-1,3-dioxan-5-il) $\angle$ hexenoato de metilo:

RMN: 1.51 (3H, s), 1.59 (3H, s), 1.6-1.9 (2H, m), 2.2-2.6 (5H, m), 3.63 (3H, m), 4.91 (1H, m), 4.12 (1H, m), 4.83 (1H, s), 5.19-5.52 (3H, m), 7.43 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.69 (1H, s), 8.06 (1H, dd, J=8.3, < 1Hz), 8.26 (1H, d, J= > 1Hz), 8.73 (1H, s).

(10): 4(Z)-6- $\angle$ (2S, 4S, 5R)-2-(1-(2-trifluoro-metil-fenoxi)-1-metil-etil-4-(5-tiazolil)-1,3-dioxan-5-il) $\angle$ hexenoato de metilo:

RMN: 1.52 (3H, s), 1.55 (3H, s), 1.67-1.92 (2H, m), 2.25-2.65 (5H, m), 3.65 (3H, s), 3.97 (1H, m), 4.21 (1H, m), 4.89 (1H, s), 5.22-5.55 (3H, m), 7.07 (1H, m), 7.32-7.47 (2H, m), 7.54 (1H, m), 7.73 (1H, s), 8.77 (1H, s).

(11) : 4(Z)-6- $\angle$ (2S, 4S, 5R)-2-(1-(4-metil-tio-2-nitro-fenoxi)-1-metil-etil-4-(5-tiazolil)-1,3-dioxan-5-il)hexenoato de metilo;

RMN: 1.41 (6H, s), 1.61-1.86 (2A, m), 2.18-2.54 (8H, m), 3.63 (3H, s), 3.90 (1H, m), 4.10 (1H, m), 4.79 (1H, s), 5.20-5.52 (3H, m), 7.20-7.46 (3H, m), 7.52 (1H, m), 7.68 (1H, s), 8.74 (1H, s).

Os aldeídos de partida foram preparados utilizando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 7 para a preparação de 2-(2-ciano-4-etil-fenoxi)-2-metil-propanal, mas utilizando o fenol adequado em vez de 2-ciano-4-etil-fenol, conforme se indica:

- (1) 2-(2-ciano-4-(1-metil-etil)fenoxi)-2-metil-propanal com o aspecto de um óleo;

RMN: 1.22 (3H, s), 1.24 (3H, s), 1.52 (6H, s), 2.88 (1H, m), 6.76 (1H, d, J=7Hz), 7.30 (1H, dd, J=7.2Hz), 7.44 (1H, d, J=2Hz), 9.83 (1H, s).

- (2) 2-(4-acetil-2-nitro-fenoxi)-2-metil-propanal com o aspecto de um óleo;

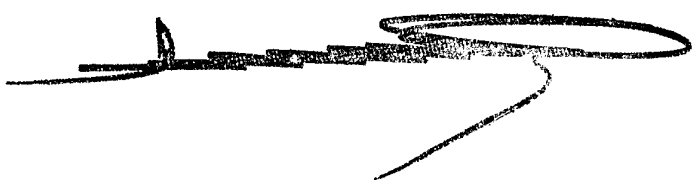
RMN: 1.58 (6H, s), 2.60 (3H, s), 6.96 (1H, d, J=8Hz), 8.05 (1H, dd, J=8Hz), 8.36 (1H, d, J=3Hz), 9.81 (1H, s).

- (3) 2-(2-trifluoro-metil-fenoxi)-2-metil-propanal com o aspecto de um óleo;

RMN: 1.49 (6H, s), 6.77-7.11 (2H, m), 7.26-7.62 (2H, m), 9.86 (1H, s).

- (4) 2-(2-nitro-4-(metil-tio)fenoxi)-2-metil-propanal com o aspecto de um óleo

RMN: 1.5 (6H, s), 2.5 (3H, s), 6.9 (1H, d, J=8Hz), 7.51 (1H, dd, J=8Hz), 7.95 (1H, d, J=3Hz), 10.47 (1H, s).



O composto 2-ciano-4-(1-metil-etil)fenol utilizado para a preparação de 2-(2-ciano-4-(1-metil-etil)-fenoxi-2-metil-propanal foi obtido no estado sólido cristalino;

R.M: 1.22 (3H, s), 1.24 (3H, s), 2.87 (1H, m), 5.87 (1H, b), 6.91 (1H, m), 7.33 (2H, m).

O composto 2-nitro-4-(metil-tio)fenol foi preparado do modo seguinte:

A uma solução de 4-(metil-tio)fenol (5,0 g) em cloreto de metileno adicionou-se uma solução de ácido nítrico a 30% absorvida em sílica (9,29 g) e depois agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 3 horas. Filtrou-se a mistura e lavou-se com cloreto de metileno. Evaporou-se o solvente e purificou-se o resíduo por cromatografia intermitente fazendo a eluição com uma mistura de acetato de etilo e hexano (15:85 v/v) para proporcionar 2-nitro-4-(metil-tio)fenol no estado sólido e cor de laranja (2,22 g);
RMN: (200 MHz, CDCl₃): 2,50 (3H, s), 7.10 (1H, d, J=8Hz), 7.51 (1H, dd, J=8Hz), 7.95 (1H, d, J=3Hz).

Exemplo 12

Utilizando um procedimento idêntico ao descrito no Exemplo 1, mas partindo de 4(2)-6- $\angle$ (2S, 4S, 5R)-2-(1-(4-metil-2-nitro-fenoxi)-1-metil-etil-4-(5-(1-hexilimidazolil)-1,3-dioxan-5-il) $\angle$ hexenoato de metilo obteve-se o ácido 4(2)-6- $\angle$ (2S, 4S, 5R)-2-(1-(4-metil-2-nitro-fenoxi)-1-metil-etil-4-(5-(1-hexil)imidazolil)-1,3-dioxan-5-il)hexenóico com o aspecto de um óleo;

RMN: 0.8-1.0 (3H, m), 1.15-1.45 (12H, m), 1.65-1.9 (4H, m), 2.0-2.6 (8H, m), 3.85-4.2 (4H, m), 4.79 (1H, s), 5.0 (1H, s), 5.25-5.55 (2H, m), 6.98 (1H, s), 7.1-5 (4H, m); EM m/e 544 (M-H)⁺.

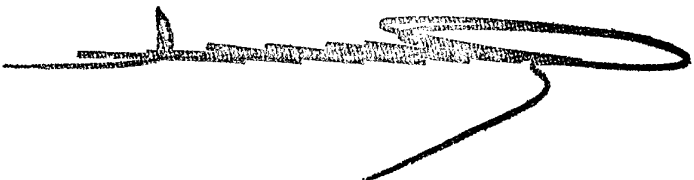
O material de partida foi preparado do modo seguinte:



(i) Dissolveu-se o ácido imidazolo-5-carboxílico (10,0 g, 89 mmol) em metanol (185 ml) e adicionou-se, gota a gota, ácido sulfúrico concentrado (10 ml). Aqueceu-se a mistura ao refluxo durante dois dias. Após o arrefecimento com gelo e neutralização com uma solução diluída de hidróxido de sódio procedeu-se à remoção dos solventes por evaporação com o sólido branco obtido preparou-se uma suspensão em metanol (70 ml) e adicionou-se-lhe uma solução de iodeto de hexilo (26,3 ml, 178 mmol) em metanol (30 ml). Depois de se ter aquecido ao refluxo durante a noite deixou-se a mistura arrefecer e filtrou-se através de uma almofada de terras de diatomáceas fazendo a lavagem muito bem com metanol. Procedeu-se à concentração do filtrado e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna fazendo a eluição com uma mistura de 1.5% de metanol/dicloro-metano (v/v) para proporcionar 1-hexil-imidazolo-5-carboxilato de metilo (1,4 g; 7.5% de rendimento), com o aspecto de um óleo;

RMN: 0.82-0.97 (3H, m), 1.2-1.9 (8H, m), 3.86 (3H, s), 4.29 (2H, t, J=7.5 Hz), 7.58 (1H, s), 7.72 (1H, s).

(ii) Preparou-se uma solução do produto do passo (i) (420 mg, 2 mmol) em THF (15 ml) e adicionou-se a uma suspensão de hidreto de alumínio-lítio (380 mg, 10 mmol) em THF (15 ml), sob agitação e à temperatura de 0°C em atmosfera de argon. Decorrida 1 hora adicionou-se gota a gota uma solução aquosa saturada de carbonato de sódio (1 ml) e depois agitou-se a mistura durante mais 15 minutos antes de se filtrar através de uma almofada de terras de diatomáceas fazendo-se a lavagem muito bem com acetato de etilo. Evaporou-se o filtrado para proporcionar 1-hexil-5-hidroximetil-imidazol (349 mg, 96% de rendimento) no estado sólido;



RMN: 0.8-0.95 (3H, m), 1.2-1.45 (6H, m), 1.7-1.9 (2H, m), 3.99 (2H, t, J=7.5 Hz), 4.62 (2H, s), 6.93 (1H, s), 7.46 (1H, s).

- (iii) Preparou-se uma solução de dimetil-sulfóxido (0,49 ml, 7.74 mmol) em dicloro-metano (2,5 ml) e adicionou-se gota a gota a uma solução de cloreto de oxalilo (0,3 ml, 3.78 mmol) em dicloro-metano (15 ml) à temperatura de -78°C sob agitação em atmosfera de argon. Depois de ter cessado a efervescência (15 min) adicionou-se gota a gota uma solução do produto do passo (ii) (313 mg, 1.72 mmol) em dicloro-metano (7,5 ml). Agitou-se a solução durante 15 minutos antes de se adicionar lentamente trietil-amina (2,3 ml, 19 mmol). Decorridos mais 15 minutos deixou-se a solução aquecer até à temperatura ambiente, agitou-se durante 30 minutos e depois temperou-se por adição de uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (10 ml). Extraíu-se a mistura com acetato de etilo (3 x 10 ml). Procedeu-se à lavagem dos extractos com uma solução salina (1 x 10 ml), secou-se (MgSO_4) e concentrou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna fazendo a eluição com uma mistura de 10% de metanol/dicloro-metano (v/v) para proporcionar 1-hexil-imidazolo-5-carboxaldeído (280 mg, 90% do rendimento) com o aspecto de um óleo;

RMN: 0.8-0.95 (3H, m), 1.2-1.4 (6H, m), 1.68-1.9 (2H m), 4.29 (2H, t, J=7.Hz), 7.65 (1H, s), 7.80 (1H, s), 9.74 (1H, s).

- (iv) Dissolveu-se o ester monometílico do ácido 4(Z)-octenodiólico (preparado em conformidade com o método descrito por H. Glunenberg & H. J. Schafer, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., (1978), 17, 47) (11,6 g, 62,4 mmol) em THF (200 ml) e depois adicionou-se lentamente cloreto de oxalilo (10,88 ml, 124,7 mmol) sob agitação em atmosfera de argon à temperatura de 0°C , seguindo-se a adição de uma gota de dimetil-formamida.



Deixou-se a mistura aquecer até à temperatura ambiente e agitou-se durante 3 horas antes de se efectuar a remoção dos solventes por evaporação. Entretanto havia sido preparada uma solução de 4S-(-)-4-isopropil-2-oxazolidinona (12,07 g, 93,6 mmol) em THF (400 ml) a qual foi arrefecida para a temperatura de -78°C. Gota a gota adicionou-se n-butil-lítio (solução 1,6M em hexanos, 60 ml, 93,6 mmol). Formou-se uma suspensão branca espessa. Decorridos 30 minutos adicionou-se uma solução do recentemente formado cloreto ácido em THF (200 ml) e deixou-se a mistura aquecer até à temperatura ambiente e agitou-se durante a noite após o que se formou uma solução límpida. Adicionou-se uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio (300 ml) e depois extraíu-se com a mistura com acetato de etilo (3x250 ml). Lavou-se os extractos com uma solução salina (150 ml), secou-se (MgSO₄), filtrou-se e concentrou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna fazendo a eluição com uma mistura de 20% de acetato de etilo/hexano (v/v) para proporcionar (Z)-8- $\angle$ (S)-4-isopropil-2-oxo-1.3-oxazinan-3-il-7-8-oxo-oct-4-enoato de metilo (9,35 g, 51% de rendimento) com o aspecto de um óleo;

RMN: 0.85-0.97 (6H, m), 2.3-2.5 (7H, m), 2.84-3.12 (2H, m), 3.68 (3H, s), 4.2-4.5 (m, 3H), 5.15-5.52 (m, 2H); EM m/e 298 (M+H)⁺.

- (v) Preparou-se uma solução 1M de triflato de dibutil-boro em dicloro-metano (1,56 ml) e adicionou-se uma solução do produto do passo (iv) (422 mg, 1,42 mmol) em dicloro-metano seco (9 ml) à temperatura de 5°C sob uma atmosfera de argon, seguindo-se a adição de di-isopropil-etil-amina (0,295 ml, 1.7 mmol). Agitou-se a mistura de reacção à temperatura de 5°C durante 30 minutos e depois arrefeceu-se para a temperatura de -78°C. Gota a gota adicionou-se uma solução do produto do passo (iii) (280 mg, 1.56 mmol) em dicloro-metano (2 ml). Agitou-se a mistura à temperatura de -78°C durante 30 minutos antes de se deixar aquecer até à temperatura ambiente. Temperou-



-se a mistura de reacção adicionando-lhe uma solução de tampão fosfato a pH 7,2 (1,36 ml) seguindo-se a adição de peróxido de hidrogénio (0,4 ml, solução aquosa a 30% p/v). Agitou-se a mistura durante 30 minutos e depois verteu-se em água e extraíu-se três vezes com dicloro-metano. Procedeu-se à secagem (MgSO_4) dos extractos combinados, filtrou-se e evaporou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna fazendo a eluição com acetato de etilo para proporcionar (7S, 4Z)-7- $\angle$ (S)-(1-hexil-imidazol-5-il)hidroxi-metil-7-8- $\angle$ (S)-4-isopropil-2-oxo-1,3-oxazinan-3-il-7-8-oxo-oct-4-enoato de metilo (450 mg, 66% de rendimento) com o aspecto de um óleo;

RMN: 0.8-0.95 (9H, m), 1.25-1.4 (6H, m), 1.7-1.9 (2H, m), 2.1-2.9 (8H, m), 3.68 (3H, s), 3.85-4.22 (4H, m), 4.6-4.72 (1H, m), 4.88 (1H, m), 5.36-5.6 (2H, m), 6.93 (1H, s), 7.54 (1H, s),

- (vi) Adicionou-se diversas lotes de boro-hidreto de sódio (4x36 mg, 3.8 mmol), em intervalos de 30 minutos, a uma solução do produto do passo (v) em metanol (4 ml) à temperatura de 0°C sob agitação em atmosfera de argon. Depois de se ter agitado durante mais 30 minutos adicionou-se-lhe lentamente uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio (5 ml). Extraíu-se a mistura com acetato de etilo (3 x 10 ml) e procedeu-se à secagem (MgSO_4) dos extractos combinados e à sua filtração e concentração por evaporação. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna fazendo a eluição com uma mistura de 10% de metanol/dicloro-metano (v/v) para proporcionar (7S, 4Z)-7- $\angle$ (S)-(1-hexil-imidazol-5-il)hidroxi-metil-7-8-hidroxi-oct-4-enoato de metilo (200 mg, 60% de rendimento) com o aspecto de um óleo;

RMN: 0,8-1.0 (3H, m), 1.2-1.4 (6H, m), 1.7-1.87 (2H, m), 1.9-2.1 (1H, m), 2.15-2.63 (6H, m), 2.8-3.1 (2H, br s), 3.57-3.83 (5H, m), 3.83- 4.05 (2H, m), 4.97 (1H, d, J=5Hz, 5.3-5.5 (2H, m), 6.93 (1H, s), 7.47 (1H, s).



(vii) Adicionou-se mono-hidrato do ácido p-tolueno-sulfônico (74 mg, 0,37 mmol) a uma solução do produto do passo (vi) (130 mg, 0,37 mmol), de 2-(4-metil-2-nitro-fenoxi)-2-metil-propanal (preparado conforme descrito no pedido de patente Europeia publicado com o nº 365328) (109 mg, 0,56 mmol) e ortoformato de trimetilo (83 mg, 0,78 mmol) em acetonitrilo (5 ml) e depois agitou-se a mistura ao refluxo durante uma hora. Removeu-se o condensador e aqueceu-se a mistura à temperatura de 110°C durante 3 horas. Arrefeceu-se a mistura e diluiu-se com acetato de etilo (5 ml). Adicionou-se-lhe uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (5 ml) e procedeu-se à separação das camadas. Extraíu-se a fase aquosa três vezes com acetato de etilo. Efectuou-se a secagem (MgSO₄) das fases orgânicas combinadas e concentrou-se por evaporação para proporcionar um óleo que foi purificação por cromatografia em coluna fazendo a eluição primeiro com uma mistura de 25% de acetato de etilo/hexano (v/v) e depois com uma mistura de 5% de metanol/dicloro-metano (v/v) para proporcionar 4(Z)-6- $\angle$ (2S, 4S, 5R)-2-(1-(4-metil-2-nitro-fenoxi)-(1-metil-etil-4-(5-(1-hexil)imidazolil)-1,3-dioxan-5-il) $\angle$ hexenoato de metilo (94 mg, 46% de rendimento) com o aspecto de um óleo;

RMN: 0.8-1.0 (3H, m), 1.2-1.45 (12H, m), 1.65-1.9 (4H, m), 2.1-2.65 (8H, m), 3.65 (3H, s), 3.85-4.15 (4H, m), 4.80 (1H, s), 5.02 (1H, s), 5.25-5.55 (2H, m), 6.89 (1H, s), 7.05-7.55 (4H, m).

Exemplo 13

Utilizando um procedimento identico ao descrito no Exemplo 1, mas partindo de 4(Z)-6- $\angle$ (2S, 4S, 5R)-2-(1-(4-metil-2-nitro-fenoxi)-1-metil-etil-4-(5-(1-metil-imidazolil)-1,3-dioxan-5-il) $\angle$ hexenoato de metilo obteve-se o ácido 4(Z)-6- $\angle$ (2S, 4S, 5R)-2-(1-(4-metil-2-nitro-fenoxi)-1-



-metil-etil-4-(5-(1-metil-imidazolil)-1,3-dioxan-5-il_7
hexenóico com o aspecto de uma espuma;

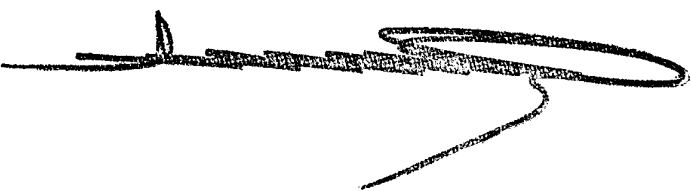
RMN: 1.45 (3H, s), 1.48 (3H, s), 1.6-2.4 (10H, m), 3.65
(3H, s), 3.85-4.15 (2H, m), 4.75 (1H, s), 5.0 (1H, s), 5.3-
-5.5 (2H, m), 6.95-7.85 (5H, m).

O material de partida foi preparado por
um processo identico ao utilizado no Exemplo 12.

(i) Utilizando um procedimento análogo ao descrito no
Exemplo 12, passo (v), mas utilizando 1-metil-imidazolo-5-carboxaldeído (preparação descrita por
P. K. Martin JOC (1968) 33, 3758 e também por R.G.
Jones JACS (1949) 71, 2444) obteve-se o composto
4(Z)-7(S)-[1(S)-1-hidroxi-1-[5-[1-metil_7imida-
zolil_7metil-8-[4(S)-isopropil-2-oxo-1,3-oxazinan-
-3-il_7-8-oxo-oct-4-enoato de metilo com o aspecto de
uma espuma e com 59% de rendimento;
RMN: 0.8-0.9 (6H, m), 2.15-2.4 (4H, m), 2.6-2.95
(2H, m), 3.6-3.75 (7H, m); 4.1-4.25 (3H, m), 4.55-
-4.65 (1H, m), 4.9-4.95 (1H, m), 5.4-5.6 (2H, m),
6.83 (1H, s), 7.40 (1H, s).

(ii) Utilizando um procedimento análogo ao descrito no
Exemplo 12, passo (vi) obteve-se o composto (4(Z)-
-(7R, 8S)-8-hidroxi-7-hidroxi-metil-8-(5-(1-metil-
-imidazolil)-4-octenoato de metilo com o aspecto de
um óleo e com 48% de rendimento;
RMN: 1.95-2.1 (1H, m), 2.2-2.6 (6H, m), 3.55-3.8
(10H, m), 4.95 (1H, d, J=6Hz), 5.35-5.5 (2H, m), 6.88
(1H, s), 7.37 (1H, s).

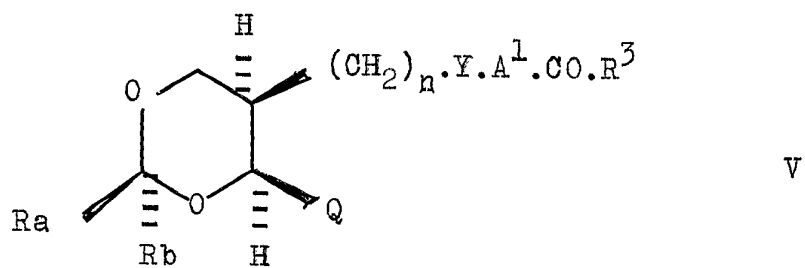
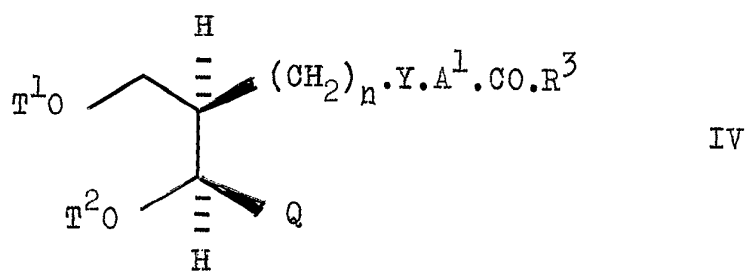
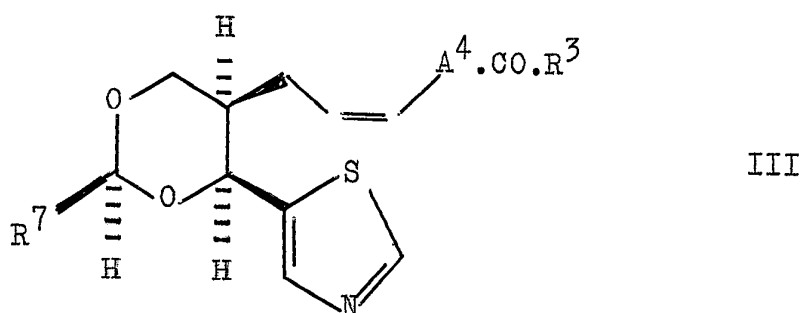
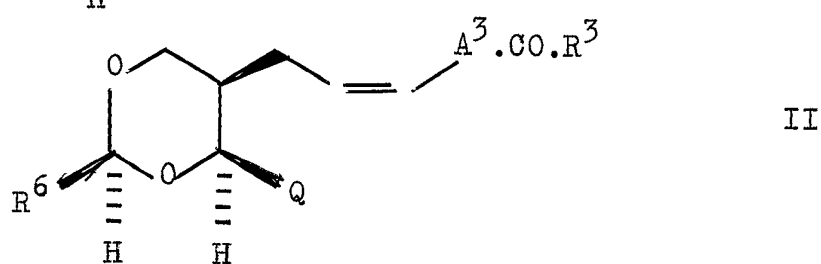
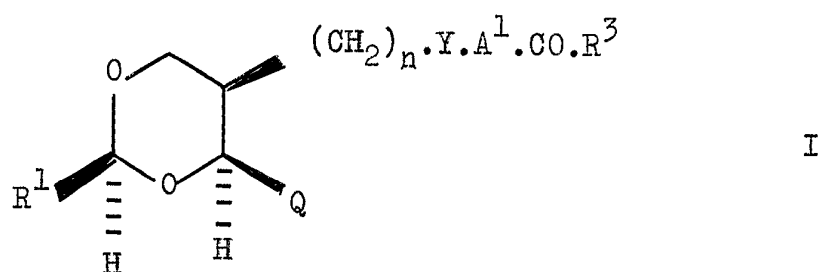
(iii) Utilizando um procedimento análogo ao descrito no
Exemplo 12, passo (vii) obteve-se o composto 4(Z)-
-6-[2S, 4S, 5R)-2-(1-(4-metil-2-nitro-fenoxi)-1-
metil-etil-4-(5-(1-metil-imidazolil)-1,3-dioxan-5-
il_7hexenoato de metilo com o aspecto de um óleo



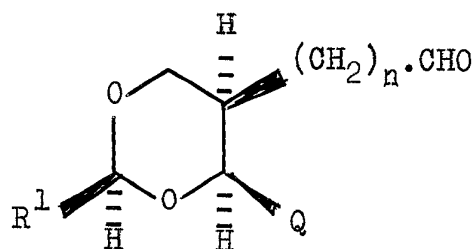
e com 36% de rendimento;

RMN: 1.38 (3H, s), 1.40 (3H, s), 1.6-1.75 (1H, m),
2.1-2.4 (8H, m), 2.5-2.7 (1H, m), 3.63 (3H, s),
3.65 (3H, s), 3.85-4.15 (2H, m), 4.81 (1H, s),
5.04 (1H, d, $J = 3\text{Hz}$), 5.25-5.55 (2H, m), 6.9-
-7.5 (5H, m).

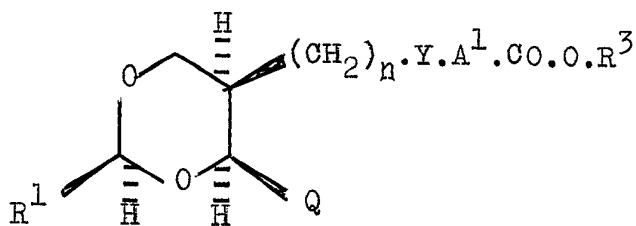
Fórmulas Químicas da
memória descritiva



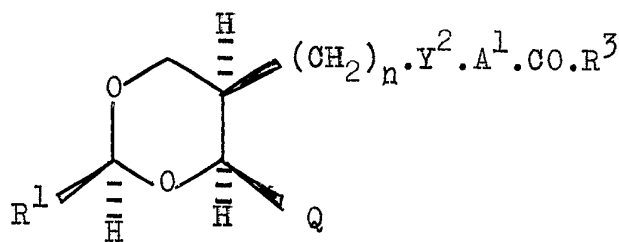
Fórmulas Químicas (continuação)



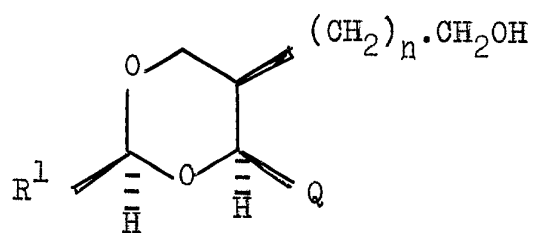
VI



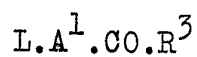
VII



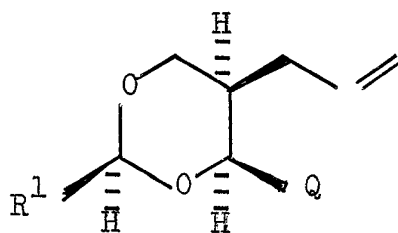
VIII



IX

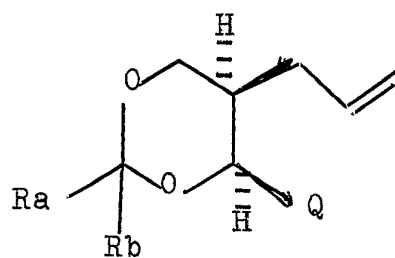


X

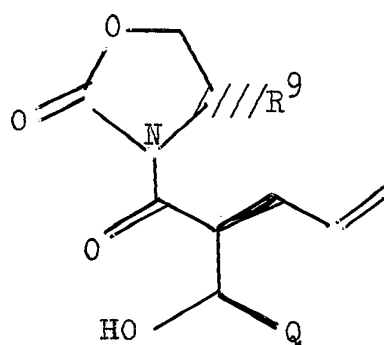


XI

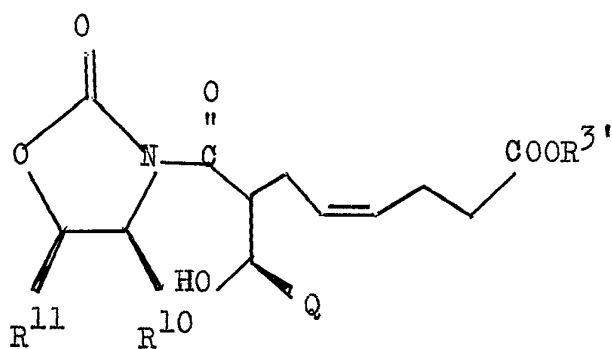
Fórmulas químicas (cont.)



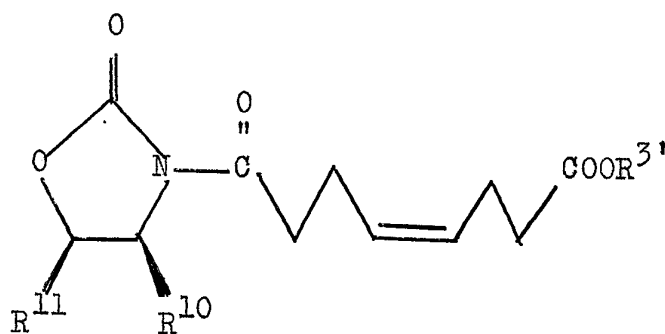
XII



XIII

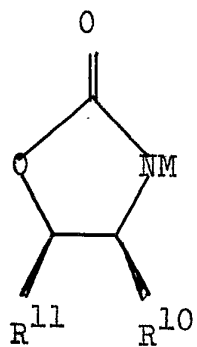


XIV

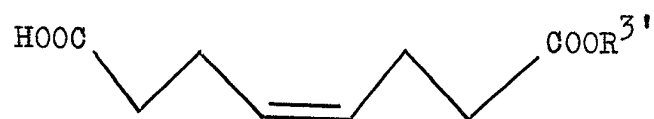


XV

Fórmulas Químicas (cont.)

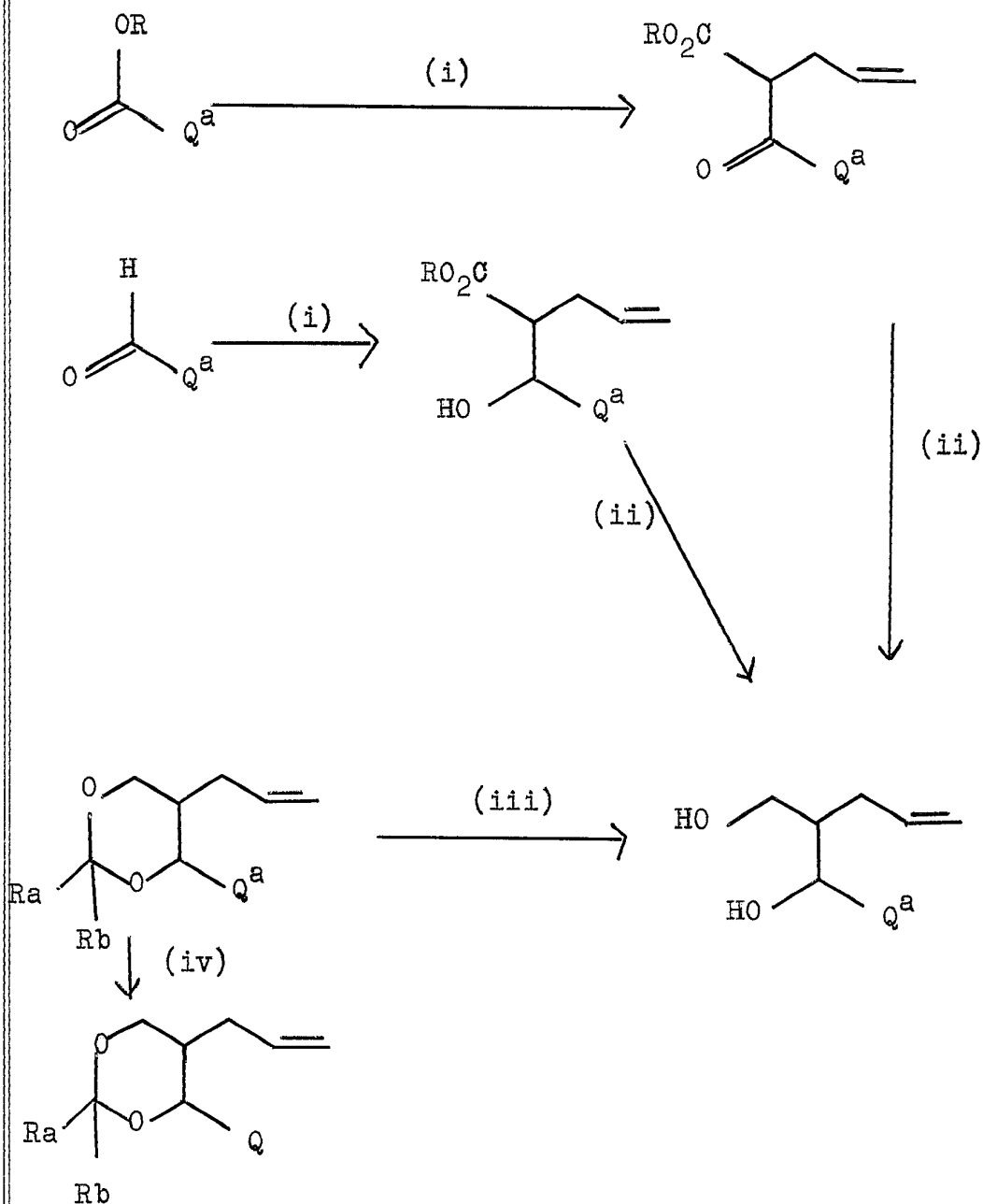


XVI



XVII

Esquema 1



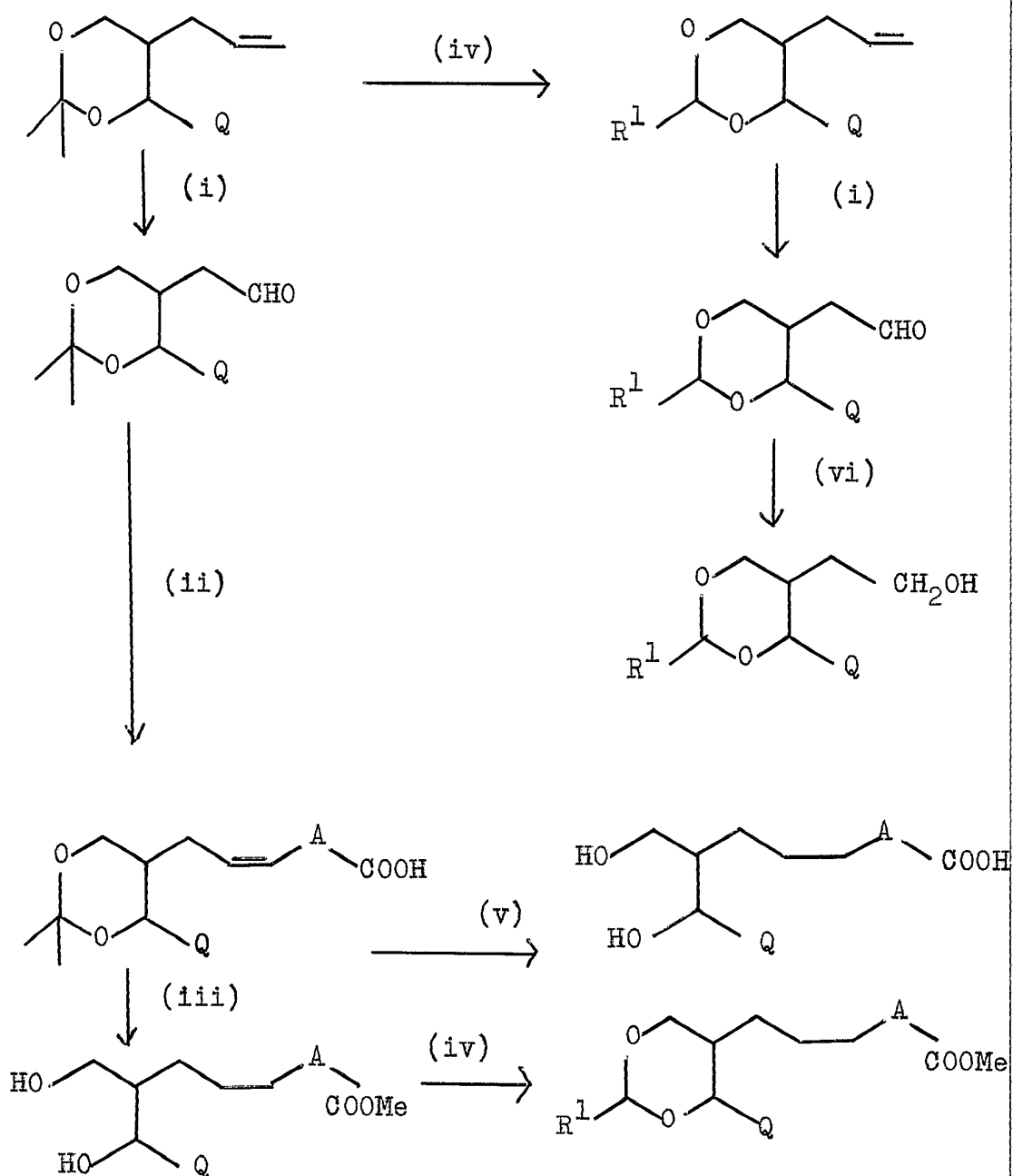
Reagentes:

- (i) $CH_2=CH-CH_2-CH_2-CO-O-R \cdot \text{Li}^+ (CH_3CH_2)_2N^-$, THF, $-78^\circ C$
- (ii) $NaBH_4$, etanol
- (iii) $TsO \cdot Ra \cdot Rb \cdot CO$ ou $RaRb \cdot C(OMe)_2$
- (iv) desprotecção opcional

Nota: R = alquilo (C_1-C_4), tal como metilo (Me) ou etilo (Et);
Ts = p-tolueno-sulfonilo

Q^a = Q ou Q suportando um grupo de protecção

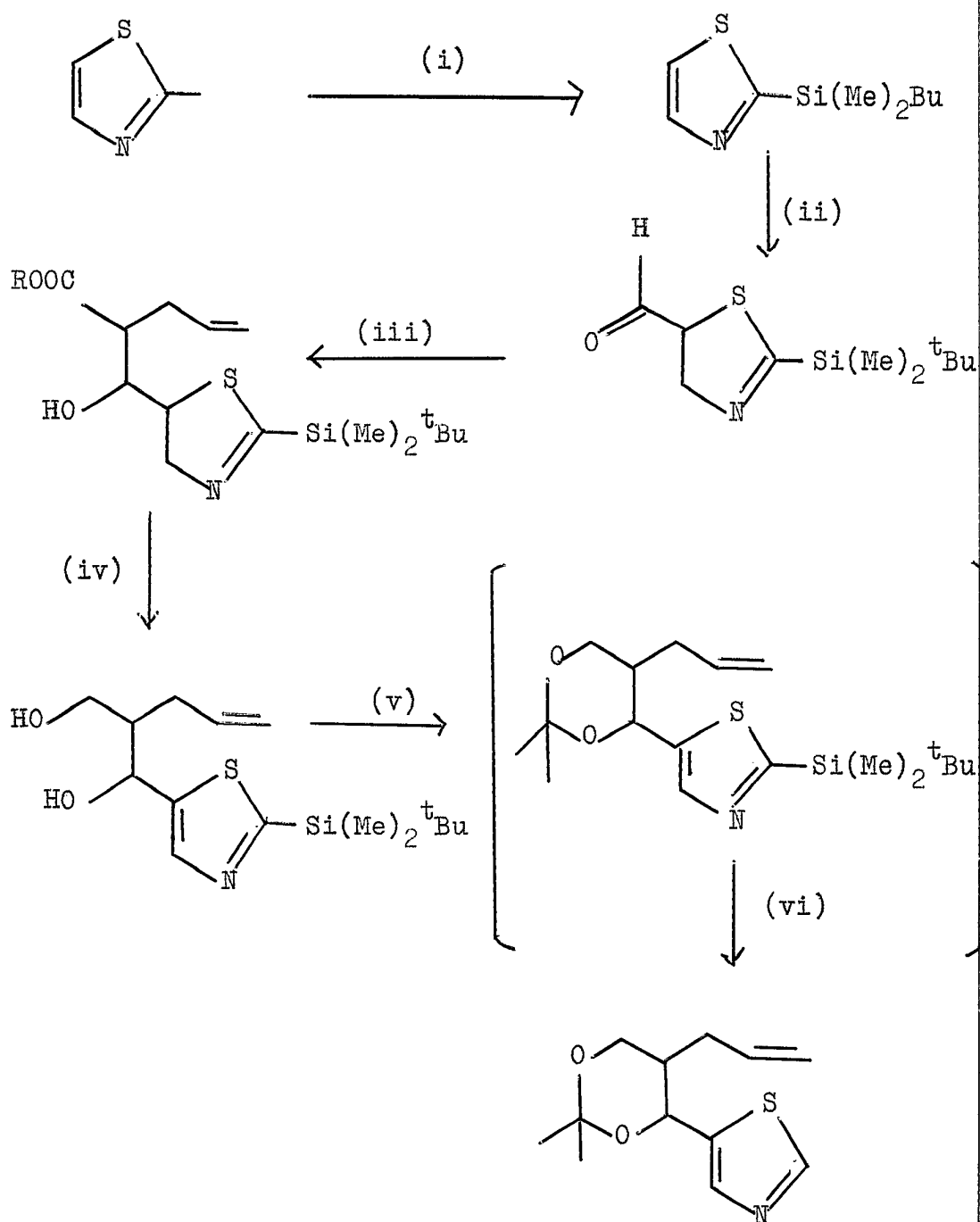
Esquema 2



Reagentes:

- (i) O_3 , metanol, $-78^\circ C$; depois $(CH_3)_2S$
- (ii) $Br^- (Ph)_3P^+ \cdot CH_2 \cdot A^1 \cdot CO_2H$, terc.-butóxido de potássio, THF
- (iii) HCl, metanol
- (iv) $R^1 \cdot CHO$, TsOH, CH_3CN
- (v) HCl, H_2O , THF
- (vi) $NaBH_4$, etanol

Esquema 3



Reagentes:

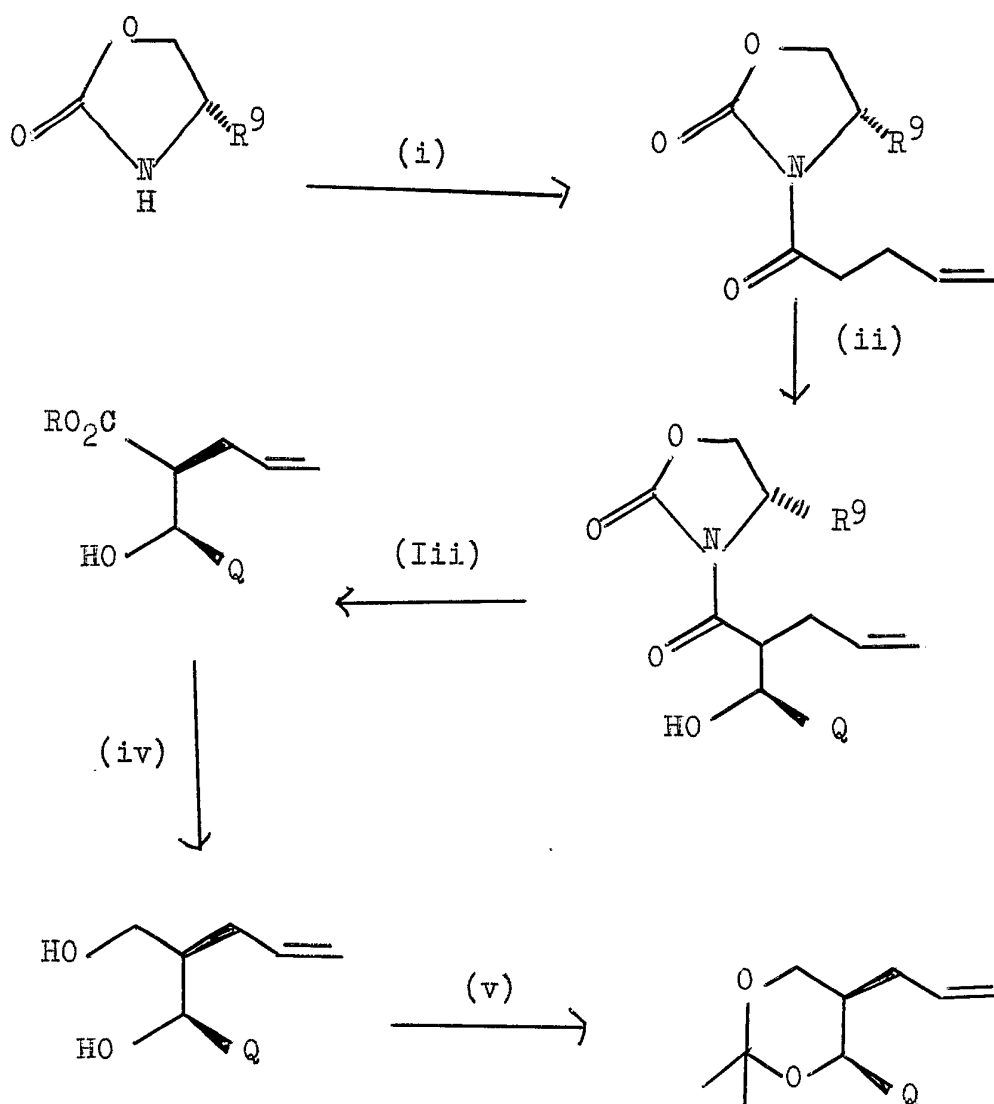
- (i) cloreto de terc-butil-dimetil-sililo/BuLi/THF/ -78°C
- (ii) BuLi, THF, -78°C ; depois $(\text{CH}_3)_2\text{NCHO}$
- (iii) $\text{CH}_2=\text{CH}.\text{CH}_2.\text{CH}_2.\text{CO}.\text{O}.\text{R}$, $[\text{CH}_3]_2\text{CH}]_2\text{NLi}$, THF, -78°C
- (iv) LiAlH_4 , THF
- (v) TsOH, Ra.Rb.CO ou Ra.Rb.C(OCH_3) $_2$
- (vi) fluoreto de tetrabutil-amônio THF



- 



Esquema 5

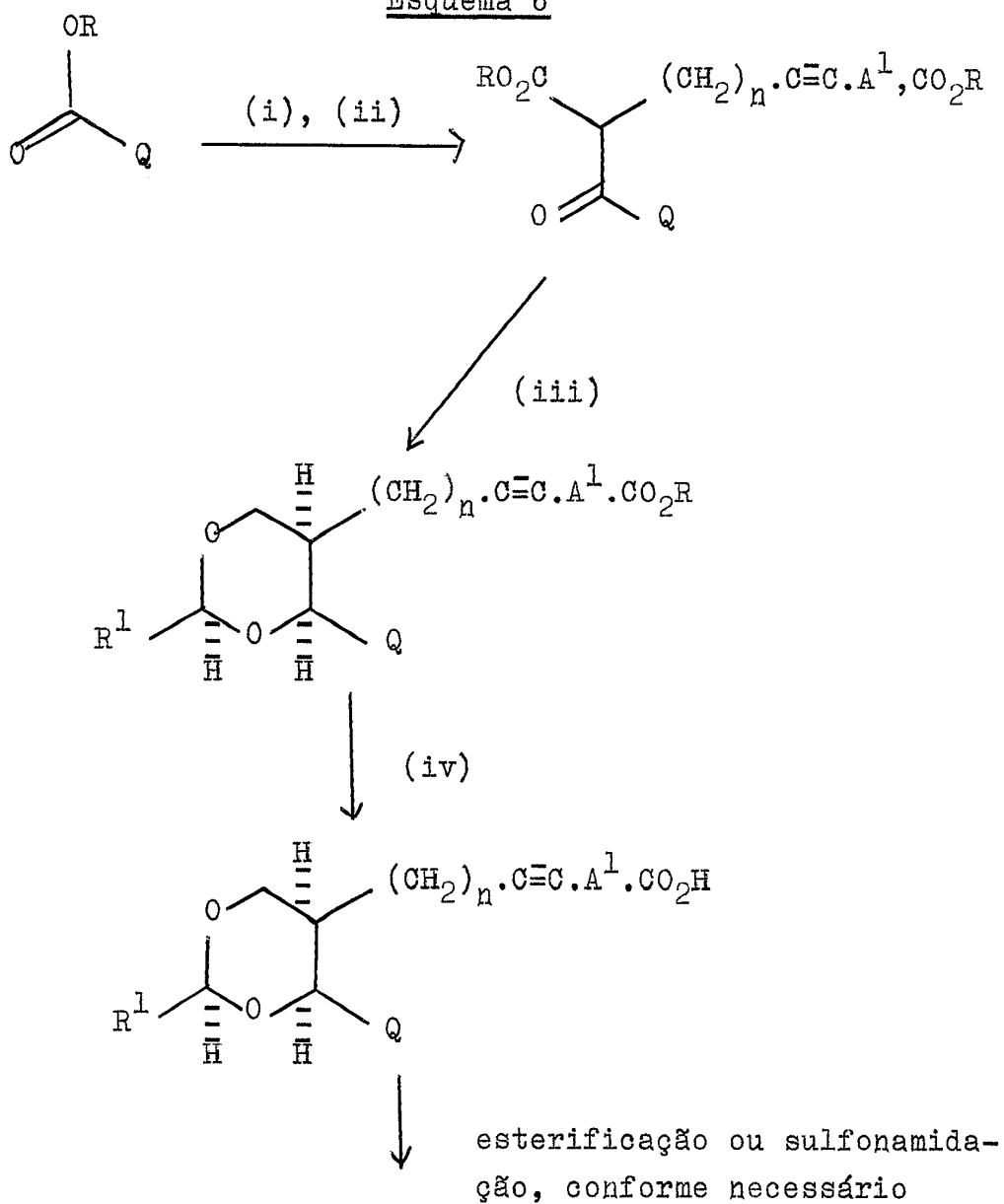


Reagentes:

- (i) cloreto de 4-pentonilo, BuLi, THF, -78°C
- (ii) Bu₂B.O.SO₂.CF₃, $\angle$ -(CH₃)₂CH- $\angle$ ₂N.C₂H₅, Q.CHO, CH₂Cl₂; depois H₂O₂, pH 7
- (iii) NaOR, ROH
- (iv) LiAlH₄, THF
- (v) TsOH, Ra.Rb.CO ou Ra.Rb.C(OCH₃)₂

Nota: R = alquilo (C₁-C₄), tolueno, Me, Et ou isopropilo

Esquema 6



Reagentes:

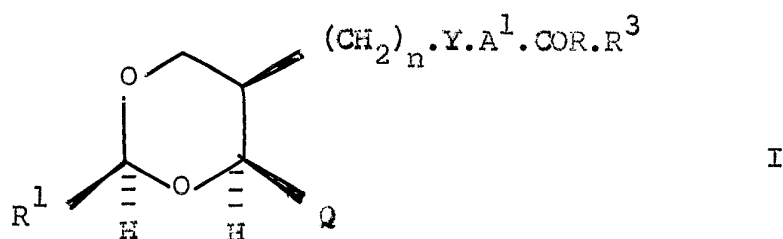
- (i) $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{R}$, NaH
- (ii) NaOEt, EtOH, $\text{Br}(\text{CH}_2)_n.\text{C}\equiv\text{C}.\text{A}^1.\text{CO}_2\text{R}$
- (iii) NaBH_4 ; depois R^1CHO , TsOH
- (iv) NaOH/ROH

Nota: R = (alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) tal como Me ou Et

REIVINDICAÇÕES

- 1ª -

Processo para a preparação de um composto de fórmula I

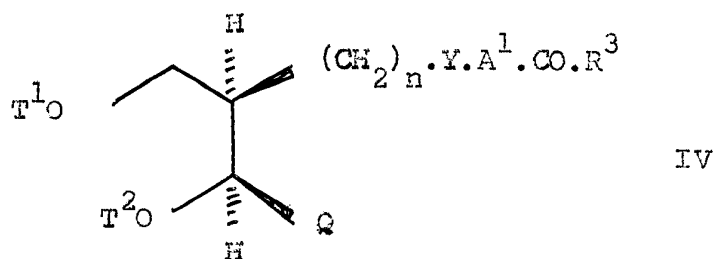


na qual

- n representa o inteiro 1 ou 2;
- Y representa o grupo metileno-oxi, vinileno ou etileno;
- A¹ representa um grupo alquileno (C₁-C₆);
- R¹ representa um grupo de fórmula R².A²-, na qual
- R² representa um grupo fenilo insubstituído ou que suporta até três substituintes os quais são seleccionados independentemente entre grupos alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alcanoilo (C₂-C₆), alquil (C₁-C₆)-tio, alquil (C₁-C₆)-sulfonilo, halogénico, trifluorometilo, nitro, e ciano;
- A² representa uma ligação directa a R² ou um grupo de fórmula -W-C(R⁴)(R⁵)- em que o símbolo W representa o átomo de oxigénio ou um grupo metileno ou uma ligação directa a R², e R⁴ e R⁵ representam independentemente um grupo alquilo (C₁-C₄);
- Q representa um grupo heterociclilo seleccionado entre tiazol-5-ilo e imidazol-5-ilo, sendo este último insubstituído ou suportando um grupo alquilo (C₁-C₁₂) na posição 1 do anel do imidazol; e
- R³ representa o grupo hidroxil, um resíduo álcool fisiologicamente aceitável, ou um grupo alceno (C₁-C₄)-sul-

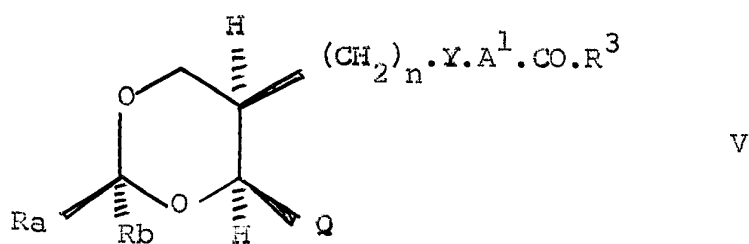
fonamido, ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável caracterizado por

- (a) se fazer reagir um derivado diol com a fórmula IV



em que um dos simbolos T^1 e T^2 representa hidrogénio e o outro representa hidrogénio ou um grupo de fórmula $-C(Ra)(Rb).OH$ (em que os simbolos Ra e Rb são iguais ou diferentes e representam um grupo alquilo (C_1-C_4), com um derivado aldeído de fórmula $R^1.CHO$ com um seu acetal, hemi-acetal ou hidrato;

- (b) se fazer reagir um 1,3-dioxano de fórmula V

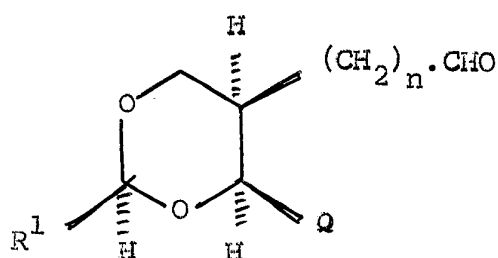


em que um dos simbolos R_a e R_b representa hidrogénio, metilo ou etilo e o outro representa metilo ou etilo, com um excesso de um aldeído de fórmula $R^1.CHO$ (ou com um seu hidrato, acetal ou hemi-acetal) em presença de um ácido;

- (c) se fazer reagir um composto de fórmula IV em que um dos simbolos T^1 e T^2 representa hidrogénio e o outro representa um grupo alceno-sulfonilo ou areno-sulfonilo, com um aldeído de fórmula $R^1.CHO$ (ou com um seu hidrato, acetal ou hemi-acetal) em

presença de um catalisador ácido, seguindo-se a ciclização do intermediário acíclico obtido catalizada por uma base;

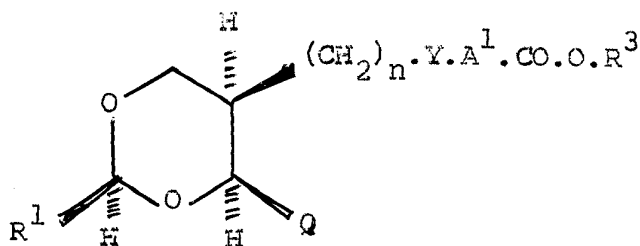
- (d) no caso dos compostos de fórmula I em que Y representa o grupo vinileno e R^3 representa o grupo hidroxil, se fazer reagir um aldeído de fórmula VI



VI

com um reagente de Wittig de fórmula: $R_3P=CH.A^1.CO_2^-M^+$ em que R representa um grupo alquilo (C_1-C_6) ou arilo e M^+ representa um catião;

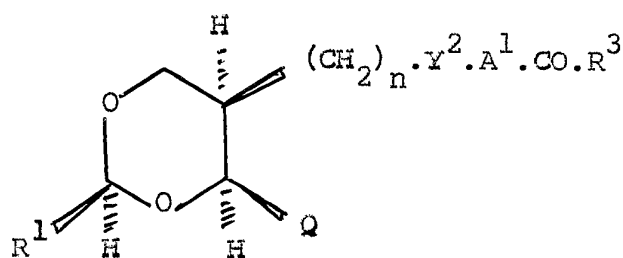
- (e) no caso dos compostos de fórmula I na qual R^3 representa o grupo hidroxil, se fazer a decomposição de um ester de fórmula VII



VII

em que R^8 representa um grupo alquilo (C_1-C_6), fenilo ou benzilo, suportando estes dois últimos grupos facultativamente 1 ou 2 substituintes halogéneo, alquilo (C_1-C_4) ou alcoxi (C_1-C_4) no anel aromático,

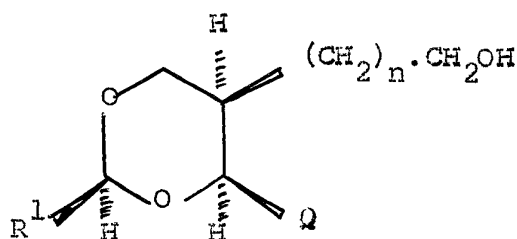
- (f) no caso de um composto de fórmula I em que Y representa o grupo etileno, se fazer a hidrogenação de um composto de fórmula VIII



VIII

em que o simbolo Y^2 representa um grupo vinileno ou etinilideno;

- (g) no caso de um composto em que o simbolo Y representa o grupo metileno-oxi, se fazer reagir um álcool de fórmula IX



IX

com um derivado de um ácido alcanóico de fórmula X



X

na qual o simbolo L representa um grupo removível;
após o que, no caso de se pretender um sal de um composto de fórmula I, se fazer reagir o composto de fórmula I com uma base ou com um ácido adequado susceptível de proporcionar o ião fisiologicamente aceitável, ou através de qualquer outro procedimento convencional para a formação de um sal; e no caso de se pretender uma forma opticamente activa de um composto de fórmula I, se poder executar qualquer dos processos anteriormente referidos utilizando um material de partida opticamente activo ou fazendo a resolução de uma forma racémica do composto de fórmula I; e no caso de se pretender um ester ou alquil-sulfonamida biodegradável biologicamente aceitável, se converter um composto de fórmula I na qual o radical R^3 representa um grupo hidroxil recorrendo a um procedi-

5



mento convencional de esterificação ou de sulfonamidação; e em que os restantes simbolos possuem qualquer das significações anteriormente definidas.

- 2ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado pelo facto de n ser 1, Y representar o grupo cis-vinileno. A¹ representar o grupo etileno e R³ representar o grupo hidroxil.

- 3ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2 caracterizado pelo facto de A² representar uma ligação directa a R² ou um grupo 1-oxi-1-metil-etilo.

- 4ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores caracterizado pelo facto de R² representar um grupo 4-metil-2-nitro-fenilo, 4-ciano-fenilo, 4-cloro-2-ciano-fenilo, 2-ciano-4-etil-fenilo, 4-(1-metil-etilo)-2-ciano-fenilo, 4-acetil-2-nitro-fenilo, 2-trifluoro-metil-fenilo ou 4-metil-tio-2-nitro-fenilo.

- 5ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores caracterizado pelo facto de Q representar um grupo tiazol-5-ilo, 1-metil-imidazol-5-ilo ou 1-hexil-imidazol-5-ilo.

- 71 -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores caracterizado pelo facto de obter o ácido 4(Z)-6- γ -(2S, 4S, 5R)-2-(1-(4-metil-2-nitro-fenoxi)-1-metil-etil-4-(5-tiazolil)-1,3-dioxan-5-il) γ hexenóico, ou um seu ester biodegradável fisiologicamente aceitável ou uma sua alcano(C₁-C₄)-sulfonamida ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

Processo para a preparação de uma composição farmacêutica caracterizado pelo facto de se incorporar como ingrediente activo um composto de fórmula I ou um seu sal farmacêuticamente aceitável quando preparado de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, em conjunto com um diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável.

A requerente reivindica a prioridade do pedido britânico apresentado em 4 de Outubro de 1990, sob o Nº 9021571.6.

Lisboa, 3 de Outubro de 1991

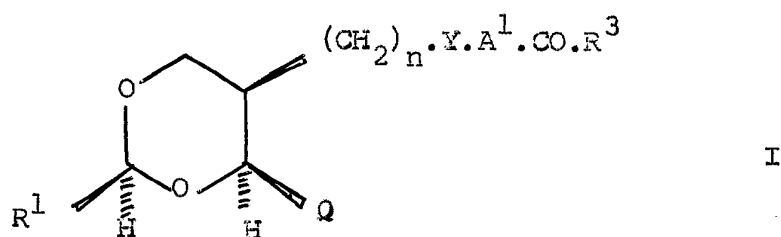
AMFEN S.A. - S. Paulo, Brasil



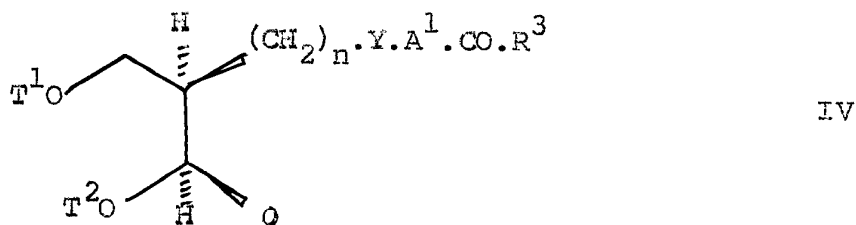
RESUMO

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS ÁCIDOS 1,3-DIOXAN-5-IL-
-ALQUENÓICOS E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE OS CONTEM"

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



ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável
que compreende nomeadamente
fazer-se reagir um derivado diol com a fórmula IV



com um derivado aldeído de fórmula R¹.CHO ou com um seu ace-
tal, hemi-acetal ou hidrato;