

70 063

SKB CASE 14285(CIP-3)

PATENTE Nº. 91 960

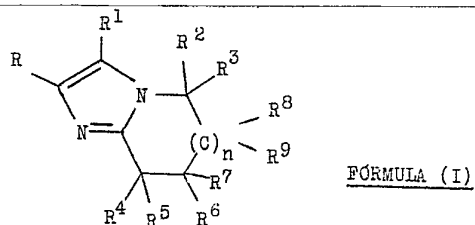
"Processo de preparação de derivados de pirrolo[1,2-a]imidazol e imidazo[1,2-a]piridina e de composições farmacêuticas que os contêm"

para que

SMITHKLINE BECKMAN CORPORATION,  
pretende obter privilégio de invenção em Portugal.

RESUMO

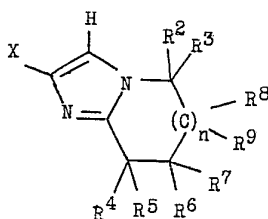
O presente invento refere-se ao processo de preparação de um composto de fórmula



FÓRMULA (I)

O processo compreende quando necessário:

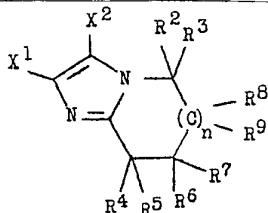
A. reagir um composto de Fórmula (E)



FÓRMULA (E)

em piridina, com um haleto de aroílo, um éster haloformato de

arilalquilo ou um éster haloformato de alquilo ou sal de acilpiridínio pré-formado, obtendo-se um composto de Fórmula (F)



FÓRMULA (F)

e depois desacilar e oxidar este composto e, opcionalmente, hidrolisar, reduzir, oxidar, desmetilar e acilar; ou

B. oxidar um composto (I); ou

C. (i) (a) reagir um composto (E) com um alquil C<sub>1-5</sub>-lítio para dar o reagente de lítio [Fórmula (E)] por metalação ou permuta de lítio-halogéneo, respectivamente;

(b) adicionar eterato haleto de magnésio em excesso ao reagente de lítio, obtendo-se o reagente de Grignard;

(c) adicionar este reagente a um sal de N-acilpiridínio, obtendo-se o composto (F);

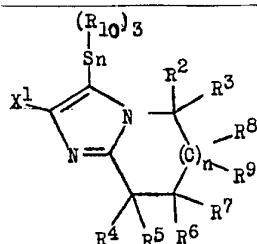
(d) desacilar e oxidar este composto e depois, opcionalmente, hidrolisar, reduzir, oxidar, desmetilar e acilar; ou

(ii) (a) repetir o passo (i) (a)

(b) adicionar haleto de magnésio ou eterato haleto de zinco em excesso ao reagente de lítio;

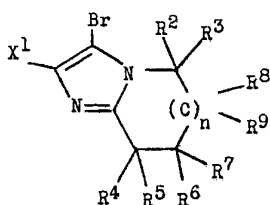
(c) adicionar o reagente organometálico obtido a uma 2-, 3- ou 4-bromopiridina, 2-, 3- ou 4-iodopiridina ou ao éster triflato de uma 2-, 3- ou 4-hidroxi-piridina, na presença de tetraquis (trifenilfosfina)paládio; ou

D. tratar o derivado 3-lítio de um composto (E), com um haleto de trialquil-estanho, obtendo-se um composto de Fórmula (J)



FÓRMULA (J)

reagir este composto com uma mistura de um haleto de arilo ou heteroarilo ou éster triflato de um composto hidroxiarilo/heteroarilo e tetraquis(trifenilfosfina)paládio numa mistura de tetra-hidrofurano e hexametilfosforamida e depois, opcionalmente, hidrolisar, oxidar, reduzir, acilar e desmetilar; ou



FÓRMULA (G)

i) (a) com um reagente alquil C<sub>1-5</sub>-lítio para dar o reagente de lítio por metalação ou permuta de lítio-halogéneo, respectivamente;

(b) repetir o passo C. ii) (b)

(c) adicionar o reagente de organotransmetalção a uma mistura de 2-, 3- ou 4-bromopiridina, 2-, 3- ou 4-iodopiridina ou um éster triflato de uma 2-, 3- ou 4-hidroxipiridina na presença de tetraquis(trifenilfosfina)paládio; ou

ii) converter o derivado de lítio do passo i) (a) acima a um composto (J) por adição de haleto de trialquil-estanho, usando um processo análogo ao passo D.; ou

iii) adicionar um composto 2-, 3- ou 4-piridil-trialquil-estanho a uma solução de um composto (G) e de um composto de paládio(fosfina); ou

iv) (a) repetir o passo i) (a)

(b) repetir o passo C. (i) (b)

(c) adicionar uma quantidade catalitica de haleto

cuproso (I), na presença de uma solução de um sal de N-acilpiridínio e depois desacilar e oxidar, se necessário;

- v) (a) repetir o passo i) (a)
- (b) repetir o passo C. (i) (b)
- (c) repetir o passo C. (i) (c)
- (d) repetir o passo C. (i) (d)

e opcionalmente acilar, oxidar, reduzir, hidrolisar ou desmetilar os produtos produzidos por qualquer dos passos i) - iv)

F. tratar um composto de Fórmula (I) com

- i) um anidrido de ácido alcanóico, ou
- ii) uma amina ou amina impedida; ou

G. hidrolisar o produto de F; ou

H. tratar o produto de G. com um haleto de acilo, anidrido de ácido alcanóico, haleto de tioacilo, cloreto de ácido alquiltionio, haleto de carbamilo, haleto de carbamiltio, na presença de uma base; ou

I. alquilar um composto de Fórmula (I) com um haleto de alcenilo apropriadamente substituído

J. i) tratar o produto mercapto de I. com uma base forte obtendo-se o sal de mercapteto de metal;

ii) tratar este composto com trialquilsililmetilcloreto obtendo-se um composto de Fórmula (I) substituído por trialquilsililmetilsulfeto,

iii) tratar este composto num solvente aprótico com um reagente de litiação e depois o aldeído ou cetona alifáticos apropriados; ou

K. tratar um composto de Fórmula (I) com um alquilcarbonilalquil-haleto ou um carbalcoxialquil-haleto; ou

L. i) tratar o produto mercapto de G. com uma base forte obtendo-se o sal mercapteto de metal, e

ii) tratar este composto com um derivado cloroformato de

70 063

SKB CASE 14285(CIP-3)

-5-

alquilo ou arilo, um halotionoformato de alquilo ou arilo ou um éter halometílico, e

iii) tratar o composto alcoxialquiltio resultante com um agente de oxidação; ou

M. tratar um composto (I)

i) com um componente carbonilo apropriadamente substituído

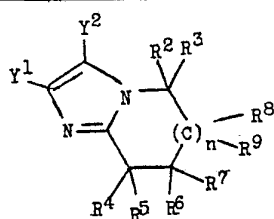
ii) com uma base forte e depois reagir o referido sal mercaptano de metal com um haloCRR<sub>1</sub>-tioR<sub>2</sub> ou

N. i) tratar sob condições de oxidação suaves ao ar um fenilo substituído por, pelo menos, um grupo sulfidriilo; ou

ii) tratar um fenilo substituído com pelo menos um grupo sulfidriilo com um haleto de sulfenilo num solvente etéreo; ou

iii) tratar um fenilo apropriadamente substituído contendo um grupo sulfóxido num solvente com um anidrido de ácido carboxílico, e a mistura com um hidróxido de metal alcalino ao qual se adicionou I<sub>2</sub>; ou

O. desacilar e aromatizar um composto di-hidropiridina de Fórmula (L):



FÓRMULA (L)

com enxofre em decalina, tetralina, p-cimeno ou xileno refluxantes ou com terc-butóxido de potássio em terc-butanol com oxigénio gasoso em 15 minutos e depois acilar, oxidar, reduzir, hidrolisar ou desmetilar; ou

P. tratar o composto de Fórmula (I) com fenilo substituído por fluoro com 1,2 equivalentes de sal de sódio de um fenilmercaptano, num solvente polar aprótico.

O invento diz também respeito ao processo de preparação de composições farmacêuticas.

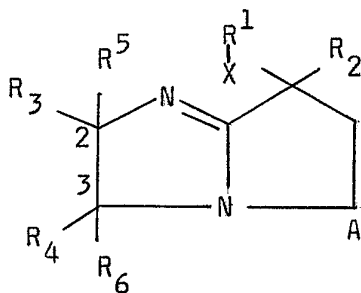
MEMÓRIA DESCRITIVAREFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS AFINS

Este pedido é uma continuação em parte de pedido 092 258 apresentado a 2 de Setembro de 1988, que é uma continuação em parte do pedido 856 928 apresentado a 28 de Abril de 1986, agora abandonado, que é uma continuação em parte do pedido 808 407, apresentado a 12 de Dezembro de 1985 que está abandonado.

ANTECEDENTES DO INVENTO

Este invento refere-se a novos compostos, composições farmacêuticas e métodos de inibição da via da 5-lipoxigenase do metabolismo do ácido araquidónico num animal que dela necessite, os quais compreendem administrar a esse animal uma quantidade eficaz, inibidora da via da 5-lipoxigenase, de um pirrolo[1,2-a]imidazol substituído por piridilo e fenilo ou de uma imidazo[1,2-a]piridina substituída por piridilo e fenilo ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável.

Davidson et al., Patente E.U. 4 507 481, concedida a 26 de Março de 1985, revela compostos de fórmula:



na qual:

X é O ou S(O)<sub>n</sub>;

n é 0, 1 ou 2;

R<sup>1</sup> é H, alquilo inferior, fenilo, benzilo ou benzilo substituído com alquilamino inferior, alquilamino inferior, nitro, halo, hidroxí ou alcoxi inferior;

-7-

 $R_2$  é H ou  $XR^1$ ;A é  $CH_2$  ou  $CH_2CH_3$ ;

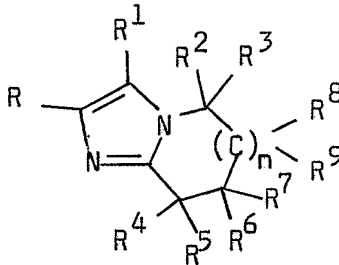
$R_3$  e  $R_4$  são seleccionados independentemente um do outro de entre A, alquilo inferior, arilo, arilo substituído com alquilo inferior, amino, alquilamino inferior, nitro, alcoxi inferior, hidroxí ou halogéneo; desde que, pelo menos, um de  $R_3$  e  $R_4$  seja arilo ou arilo substituído; e

$R_5$  e  $R_6$  são, cada um, H ou juntam-se para formar uma ligação dupla na posição 2,3-.

Davidson et al. revelam também que estes compostos são imuno-estimulantes ou imuno-supressores baseados em (a) a sua actividade de inibição ou estimulação num ensaio de quimiotaxia que mede a capacidade de uma substância droga influenciar o movimento de macrófagos de murino na resposta a complemento; (b) a sua actividade imuno-supressora ou activante no ensaio da placa de Kennedy, no qual o sistema imune humoral do animal é deprimido artificialmente com 6-mercaptopurina. Nem o ensaio de quimiotaxia nem o ensaio de placa de Kennedy têm qualquer utilidade conhecida para detectar ou sugerir compostos que sejam inibidores da via da 5-lipoxigenase. Davidson et al. revelam também que estes compostos têm actividade anti-inflamatória, como determinado pelo ensaio do edema da pata induzido por carregenano em ratazanas. Como se referiu acima, este ensaio não tem utilidade conhecida na detecção ou sugestão de compostos que sejam inibidores da via da 5-lipoxigenase. Davidson et al. revelam também que estes compostos têm actividade antiviral em ratinhos com hepatite; mas essa actividade não tem utilidade conhecida na detecção ou sugestão de compostos que sejam inibidores da via da 5-lipoxigenase.

#### SUMARIO DO INVENTO

Este invento refere-se a um composto de fórmula (I)

FÓRMULA (I)

na qual:

- 1) um de R ou R<sup>1</sup> deve ser piridilo substituído por alquilo e o outro é seleccionado de entre:

(a) fenilo mono-substituído, onde o referido substituinte é seleccionado de entre H, halo, hidroxi-alcoxi C<sub>1-3</sub>, alquiltio C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilsulfinilo C<sub>1-3</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-3</sub>, alquilamino C<sub>1-3</sub>, dialquilamino C<sub>1-3</sub>, CF<sub>3</sub>, N-(alquil C<sub>1-3</sub>)-N-(alcanamido C<sub>1-3</sub>), N-pirrolidino, N-piperidino, prop-2-eno-1-oxi ou 2,2,2-tri-haloetoxi;

(b) fenilo di-substituído, onde os referidos substituintes são iguais e são seleccionados de entre halo, alcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilamino C<sub>1-3</sub>, dialquilamino C<sub>1-3</sub>, N-pirrolidino, N-piperidino, 2,2,2-tri-halo-etoxi, prop-2-eno-1-oxi ou hidroxi ou os di-substituintes em conjunto formam um grupo metilenodioxo;

(c) fenilo dissustituído, onde os referidos substituintes não são iguais e são seleccionados, independentemente um do outro, de entre halo, alquilamino C<sub>1-3</sub>, nitro, N-(alquil C<sub>1-3</sub>)-N-(alcanamido C<sub>1-3</sub>), dialquilamino C<sub>1-3</sub>, amino, N-pirrolidino ou N-piperidino;

(d) fenilo di-substituído, onde um dos referidos substituintes deve ser alcoxi C<sub>1-3</sub>, hidroxi, 2,2,2-tri-haloetoxi ou prop-2-eno-1-oxi e o outro substituinte é seleccionado independentemente de entre halo, alquilamino C<sub>1-3</sub>, N-(alquil C<sub>1-3</sub>)-N-(alcanamido C<sub>1-3</sub>),

dialquilamino C<sub>1-3</sub>, amino, N-pirrolidino ou N-piperino;  
ou

(e) fenilo di-substituído, onde um substituinte é seleccionado de entre alquiltio C<sub>1-3</sub>, alquilsulfinilo C<sub>1-3</sub> e alquilsulfonilo C<sub>1-3</sub> e o outro é seleccionado de entre alcoxi C<sub>2-3</sub>, nitro, halo, amino, alquilamino C<sub>1-3</sub> ou dialquilamino C<sub>1-3</sub>; ou

- 2) um de R ou R<sup>1</sup> é 2-piridilo ou 3-piridilo e o outro é seleccionado de entre:

(a) fenilo mono-substituído, onde o referido substituinte é seleccionado de entre alquiltio C<sub>1-3</sub>, alquilsulfinilo C<sub>1-3</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> ou hidroxí; ou

(b) fenilo di-substituído, onde um substituinte é seleccionado de entre alquiltio C<sub>1-3</sub>, alquilsulfinilo C<sub>1-3</sub> ou alquilsulfonilo C<sub>1-3</sub> e o outro é seleccionado de entre alcoxi C<sub>1-3</sub>, nitro, halo, amino, alquilamino C<sub>1-3</sub> ou dialquilamino C<sub>1-3</sub>; ou

- 3) R é 4-piridilo e R<sup>1</sup> é seleccionado de entre:

(a) fenilo mono-substituído onde o referido substituinte é seleccionado de entre alquiltio C<sub>1-3</sub>, alquilsulfinilo C<sub>1-3</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-3</sub> ou hidroxí; ou

(b) fenilo di-substituído, onde um substituinte é seleccionado de entre alquiltio C<sub>1-3</sub>, alquilsulfinilo C<sub>1-3</sub> ou alquilsulfonilo C<sub>1-3</sub> e o outro é seleccionado de entre alcoxi C<sub>2-3</sub>, nitro, halo, amino, alquilamino C<sub>1-3</sub> ou dialquilamino C<sub>1-3</sub>; ou

- 4) R<sup>1</sup> é 4-piridilo e R é seleccionado de entre:

(a) fenilo mono-substituído, onde o referido substituinte é seleccionado de entre alquiltio C<sub>1-3</sub>, alquilsulfinilo C<sub>1-3</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-3</sub>, hidroxí ou alcoxi C<sub>2-3</sub> ou alceniltio C<sub>2-5</sub> ramificado ou não

ramificado ou alcenilsulfinilo C<sub>2-5</sub>; ou

(b) fenilo di-substituído, onde um substituinte é seleccionado de entre alquiltio C<sub>1-3</sub>, alquilsulfinilo C<sub>1-3</sub> ou alquilsulfonilo C<sub>1-3</sub> e o outro é seleccionado de entre alcoxi C<sub>2-3</sub>, nitro, halo, amino, alquilamino C<sub>1-3</sub> ou dialquilamino C<sub>1-3</sub> ou alceniltio C<sub>2-5</sub> ramificado ou não ramificado ou alcenilsulfinilo C<sub>2-5</sub>; ou

- 5) um de R<sup>1</sup> ou R é piridilo ou piridilo substituído por alquilo e o outro é

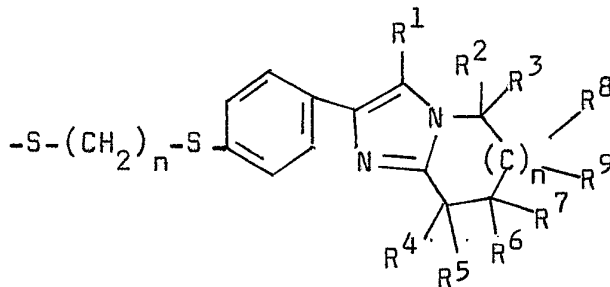
(a) fenilo mono-substituído, onde o referido substituinte é seleccionado de entre alceniltio, alcenilsulfinilo, tiol [HS-], aciltio [AC(O)S-], ditioacilo [AC(S)-], tiocarbamilo [AA<sup>1</sup>NC(O)S-], ditiocarbamilo [AA<sup>1</sup>NC(S)S-], alquilcarbonilalquiltio [AC(O)CH<sub>2</sub>S-], carbalcoxialquiltio [BOC(O)CH<sub>2</sub>S-], alcoxycarboniltio [BOC(O)S-], alcoxitionotio[BOC(S)S-], feniltio, alcoxialquiltio[BOCH<sub>2</sub>S-], alcoxialquilsulfinilo [BOCH<sub>2</sub>S(O)], alquiltioalquiltio [BSCH<sub>2</sub>S-], dissulfeto [B<sup>1</sup>SS-], ou acioxialquiltio [AC(O)OCH<sub>2</sub>S-] onde o CH<sub>2</sub> é opcionalmente substituído com alquilo C<sub>1-4</sub> e A e A<sup>1</sup> são hidrogénio, alquilo C<sub>1-9</sub> ou fenilo, B é alquilo C<sub>1-9</sub> ou fenilo e B<sup>1</sup> é alquilo C<sub>1-9</sub>, arilo, heteroarilo ou um composto de Fórmula (I) ligado através do grupo tio no anel fenilo de R ou R<sup>1</sup>;

(b) fenilo di-substituído, onde os substituintes são iguais e são seleccionados de entre alquiltio C<sub>1-3</sub>, alquilsulfinilo C<sub>1-3</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-3</sub>, alceniltio, alcenilsulfinilo, tio [HS-], actiltio [AC(O)S-], ditioacilo [AC(S)S-], tiocarbamilo [AA<sup>1</sup>NC(O)S-], ditiocarbamilo [AA<sup>1</sup>NC(S)S-], alquilcarbonilalquiltio [AC(O)CH<sub>2</sub>S-], carbalcoxialquiltio [BOC(O)CH<sub>2</sub>S-], alcoxycarboniltio [BOC(O)S-], alcoxitionotio[BOC(S)S-], feniltio, alcoxialquiltio[BOCH<sub>2</sub>S-], alcoxialquilsulfinilo [BOCH<sub>2</sub>S(O)], alquiltioalquiltio [BSCH<sub>2</sub>S-], dissulfeto

[B<sup>1</sup>SS-], ou aciloxialquiltio [AC(O)OCH<sub>2</sub>S-] onde o CH<sub>2</sub> está opcionalmente substituído com alquilo C<sub>1-4</sub> e A e A<sup>1</sup> são hidrogénio, alquilo C<sub>1-9</sub> ou fenilo, B é alquilo C<sub>1-9</sub> ou fenilo e B<sup>1</sup> é alquilo C<sub>1-9</sub>, arilo, heteroarilo ou um composto de Fórmula (I) ligado através do grupo tio no anel fenilo de R ou R<sup>1</sup>; ou

(c) fenilo di-substituído, onde um substituinte é seleccionado de entre alcóxi C<sub>2-3</sub>, halo, amino, alquil-amino C<sub>1-3</sub>, dialquilamino C<sub>1-3</sub> e o outro é seleccionado de entre alceniltio, alcenilsulfinilo, tiol [HS-], aciltio [AC(O)S-], ditioacilo [AC(S)S-], tiocarbamilo [AA<sup>1</sup>NC(O)S-], ditiocarbamilo [AA<sup>1</sup>NC(S)S-], alquilcarbonilalquiltio [AC(O)CH<sub>2</sub>S-], carbalcoxialquiltio [BOC(O)-CH<sub>2</sub>S-], alcoxicarboniltio [BOC(O)S-], alcoxitionotio [BOC(S)S-], feniltio, alcoxialquiltio [BOCH<sub>2</sub>S-], alcoxialquilsulfinilo [BOCH<sub>2</sub>S(O)], alquiltioalquiltio [BSCH<sub>2</sub>S-], disulfeto [B<sub>1</sub>SS-], ou aciloxialquiltio [AC(O)OCH<sub>2</sub>S-] onde o CH<sub>2</sub> está opcionalmente substituído com alquilo C<sub>1-4</sub>, e A e A<sup>1</sup> são hidrogénio, alquilo C<sub>1-9</sub> ou fenilo, B é alquilo C<sub>1-9</sub> ou fenilo e B<sup>1</sup> é alquilo C<sub>1-9</sub>, arilo, heteroarilo ou um composto de Fórmula (I) ligado através do grupo tio no anel fenilo de R ou R<sup>1</sup>; ou

- 6) um de R<sup>1</sup> ou R é piridilo ou piridilo substituído por alquilo e o outro é seleccionado de entre fenilo mono-substituído onde o referido substituinte é

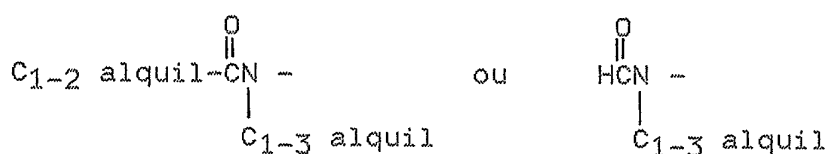


onde R<sup>1</sup> é piridilo ou piridilo substituído por alquilo e R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> são definidos como na fórmula (I);

e  $R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8$  e  $R^9$  são H, ou um ou dois de  $R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8$  e  $R^9$  são seleccionados, independentemente uns dos outros, de entre H ou alquilo  $C_{1-2}$ ; e n é independentemente 0 ou 1;

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

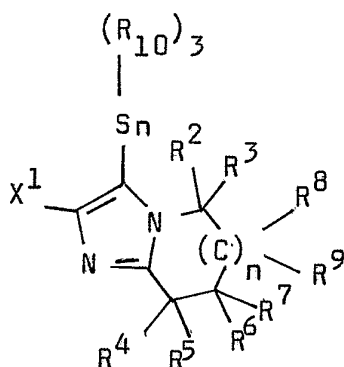
O termo N-(alquil  $C_{1-3}$ )-N-(alcanamido  $C_{1-3}$ ) é aqui usado em todas as ocorrências com o sentido de:



O termo arilo ou heteroarilo é aqui usado em todas as ocorrências com o significado de sistemas de anel ou anéis aromáticos de 5 a 16 átomos de carbono, os quais podem incluir sistemas bi ou tricíclicos e podem incluir, não lhes estando limitados, heteroátomos seleccionados de entre O, N ou S. Exemplos representativos incluem, mas não lhes estão limitados, fenilo, naftilo, piridilo, tiazinilo e furanilo.

Este invento também se refere a uma composição farmacêutica compreendendo um portador ou diluente farmacêuticamente aceitável e uma quantidade eficaz, não tóxica, inibidora da via da 5-lipo-xigenase, de um composto de fórmula (I) definido como acima, ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável.

Este invento também se refere a compostos intermediários usados na preparação de um composto de Fórmula (I) possuindo a seguinte fórmula estrutural(J):



FÓRMULA (J)

onde

n é 0 ou 1;

$R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8$  e  $R^9$  são H, ou um ou dois de  $R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8$  e  $R^9$  são seleccionados, independentemente uns dos outros, de entre H ou alquilo C<sub>1-2</sub>;

$R^{10}$  é alquilo C<sub>1-4</sub>;

e  $X^1$  é seleccionado de entre

(a) fenilo ou fenilo mono-substituído onde o referido substituinte é seleccionado de entre H, fluoro, cloro, alcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquiltio C<sub>1-3</sub>, alceniltio, feniltio, alcoxialquiltio [BOCH<sub>2</sub>S-], alquiltioalquiltio [BSCH<sub>2</sub>S-], dialquilamino C<sub>1-3</sub>, CF<sub>3</sub>, alquilamino C<sub>1-3</sub>, N-pirrolidino, N-piperidino, prop-2-eno-1-oxi ou 2,2,2-tri-haloetoxi, onde o CH<sub>2</sub> está opcionalmente substituído com alquilo C<sub>1-4</sub>, e B é alquilo C<sub>1-9</sub> ou fenilo;

(b) fenilo di-substituído onde os referidos substituintes são iguais e são seleccionados de entre fluoro, cloro, alcoxi C<sub>1-3</sub>, dialquilamino C<sub>1-3</sub>, N-pirrolidino, N-piperidino, 2,2,2-tri-haloetoxi, prop-2-eno-1-oxi, alquiltio C<sub>1-3</sub>, alceniltio, feniltio, alcoxialquiltio [BOCH<sub>2</sub>S-], alquiltioalquiltio [BSCH<sub>2</sub>S-], onde o CH<sub>2</sub> está opcionalmente substituído com alquilo C<sub>1-4</sub>, B é alquilo C<sub>1-9</sub> ou fenilo ou os di-substituintes em conjunto formam um grupo metilenodioxo;

(c) fenilo di-substituído, onde os referidos substituintes não são iguais e são seleccionados independentemente um do outro de entre fluoro, cloro, alquilamino C<sub>1-3</sub>, dialquilamino C<sub>1-3</sub>, N-pirrolidino ou N-piperidino;

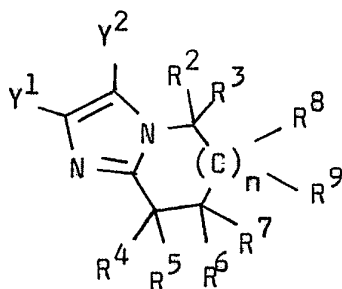
(d) fenilo di-substituído onde um dos referidos substituintes deve ser alcoxi C<sub>1-3</sub>, 2,2,2-tri-haloetoxi ou prop-2-eno-1-oxi e o outro substituinte é seleccionado independentemente de entre fluoro, cloro, alquilamino C<sub>1-3</sub>, dialquilamino C<sub>1-3</sub>, N-pirrolidino ou N-piperidino;

(e) fenilo di-substituído onde um substituinte é se-

leccionado de entre alcoxi C<sub>2-3</sub>, nitro, halo, N-(alcanamido C<sub>1-3</sub>), di(alquil C<sub>1-3</sub>)amino ou alquilamino C<sub>1-3</sub> e o outro é seleccionado de entre alceniltio, feniltio, alcoxialquiltio [BOCH<sub>2</sub>S-], alquiltioalquiltio [BSCH<sub>2</sub>S-], onde o CH<sub>2</sub> está opcionalmente substituído com alquilo C<sub>1-4</sub> e B é alquilo C<sub>1-9</sub> ou fenilo; ou

(f) piridilo ou piridilo substituído por alquilo.

Este invento também se refere a compostos intermediários usados na preparação de um composto de Fórmula (I) possuindo a seguinte Fórmula estrutural (L):



FÓRMULA (L)

onde:

n é 0 ou 1,

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> são todos H, ou um ou dois de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup>, são seleccionados, independentemente uns dos outros, de entre H ou alquilo C<sub>1-2</sub>;

um de Y<sup>1</sup> ou Y<sup>2</sup> é seleccionado independentemente de entre 4-[1,2-di-hidro-2-(alquil C<sub>1-4</sub>)]piridilo substituído com N-(alcanoilo C<sub>1-8</sub>), N-(alcoxicarbonilo C<sub>1-8</sub>), N-(benzoílo), N-(fenoxicarbonilo), N-(fenilacetilo) ou N-(benziloxi-carbonilo);

e o outro é seleccionado de entre

(a) fenilo mono-substituído onde o referido substituinte é seleccionado de entre H, halo, alcoxi C<sub>1-3</sub>, alquiltio C<sub>1-3</sub>, alceniltio, feniltio, alcoxialquiltio [BOCH<sub>2</sub>S-], alquiltioalquiltio [BSCH<sub>2</sub>S-], onde o CH<sub>2</sub> está opcionalmente

substituído com alquilo C<sub>1-4</sub> e B é alquilo C<sub>1-9</sub> ou fenilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, N-(alquil C<sub>1-3</sub>)-N-(alcanamido C<sub>1-3</sub>), dialquilamino C<sub>1-3</sub>, CF<sub>3</sub>, N-pirrolidino, N-piperidino, prop-2-eno-1-oxi ou 2,2,2-tri-haloetoxi;

(b) fenilo di-substituído onde os referidos substituintes são iguais e são seleccionados de entre halo, alcoxi C<sub>1-3</sub>, dialquilamino C<sub>1-3</sub>, alquiltio C<sub>1-3</sub>, N-pirrolidino, N-piperidino, 2,2,2-tri-haloetoxi, prop-2-eno-1-oxi, alceniltio, feniltio, alcoxi-alquiltio [BOCH<sub>2</sub>S-], alquiltio-alquiltio [BSCH<sub>2</sub>S-], onde o CH<sub>2</sub> é opcionalmente substituído com alquilo C<sub>1-4</sub>, e B é alquilo C<sub>1-9</sub> ou fenilo, ou os di-substituintes em conjunto formam um grupo metileno-dioxi;

(c) fenilo di-substituído onde os referidos substituintes não são iguais e são seleccionados independentemente um do outro de entre halo, N-(alquilo C<sub>1-3</sub>)-N-(alcanamido C<sub>1-3</sub>), dialquilamino C<sub>1-3</sub>, N-pirrolidino ou N-piperidino; ou

(d) fenilo di-substituído onde um dos referidos substituintes deve ser alcoxi C<sub>1-3</sub>, alquiltio C<sub>1-3</sub>, 2,2,2-tri-haloetoxi ou prop-2-eno-1-oxi e o outro substituinte é seleccionado independentemente de entre halo, alquilamino C<sub>1-3</sub>, N-(alquil C<sub>1-3</sub>)-N-(alcanamido C<sub>1-3</sub>), dialquilamino C<sub>1-3</sub>, N-pirrolidino ou N-piperidino;

(e) fenilo di-substituído onde um substituinte é seleccionado de entre alcoxi C<sub>2-3</sub>, nitro, halo, N-(alcanamido C<sub>1-3</sub>), di(alquil C<sub>1-3</sub>)amino ou alquilamino C<sub>1-3</sub> e o outro é seleccionado de entre alceniltio, feniltio, alcoxi-alquiltio [BOCH<sub>2</sub>S-], alquiltio-alquiltio [BSCH<sub>2</sub>S-], onde o CH<sub>2</sub> é opcionalmente substituído com alquilo C<sub>1-4</sub> e B é alquilo C<sub>1-9</sub> ou fenilo;

ou um seu sal.

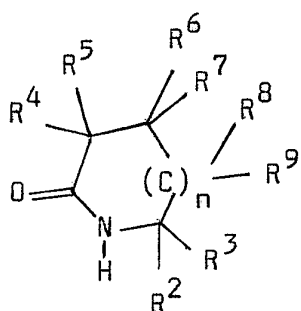
#### DESCRIÇÃO DETALHADA DO INVENTO

Este invento refere-se a compostos de Fórmula (I) como descrita acima, a composições farmacêuticas compreendendo um portador ou diluente farmacêuticamente aceitável e um composto de

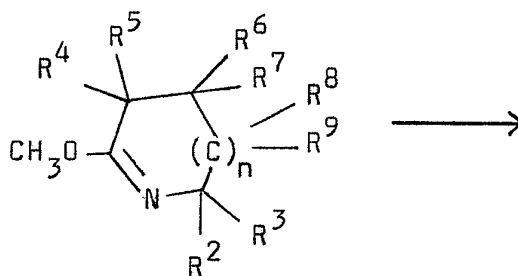
Fórmula (I), a métodos de tratamento de doenças mediadas pela via de 5-lipoxigenase, compreendendo a administração de um composto de Fórmula (I) ou de uma composição farmacêutica contendo um composto de Fórmula (I). Este invento também se refere a compostos de Fórmula (J) e (L) como descritas acima.

Todos os compostos de Fórmula (I) são úteis na inibição da via da 5-lipoxigenase do metabolismo do ácido araquidônico num animal que dela necessite.

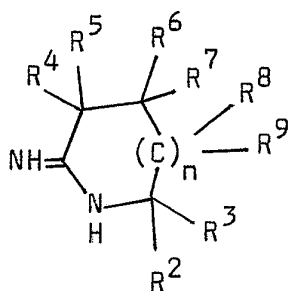
Os compostos de Fórmula (I) podem ser preparados de acordo com a seguinte via sintética:



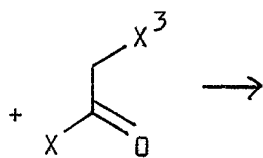
FÓRMULA (A)



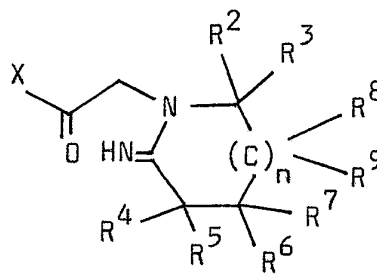
FÓRMULA (B)



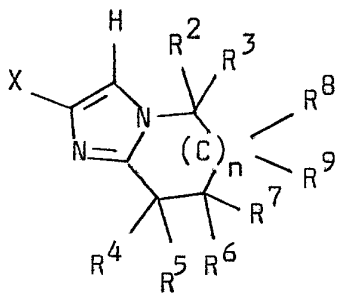
FÓRMULA (C)



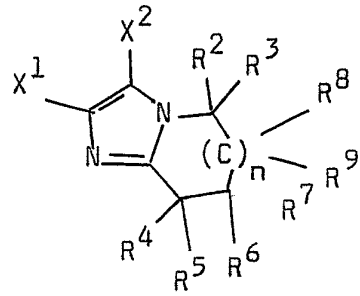
FÓRMULA (D)



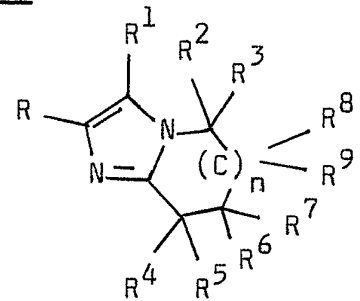
FÓRMULA (H)



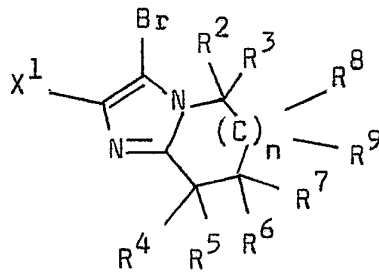
FÓRMULA (E)



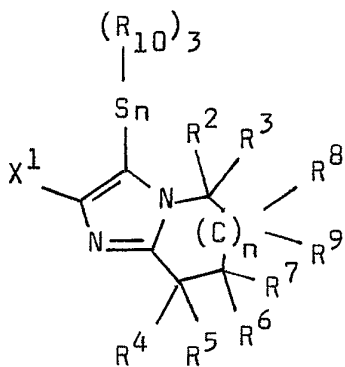
FÓRMULA (F)



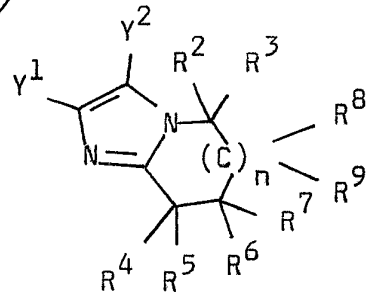
FÓRMULA (I)



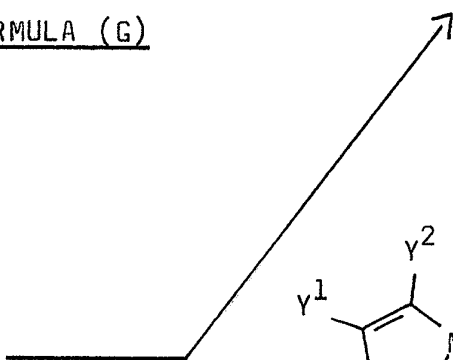
FÓRMULA (G)



FÓRMULA (J)

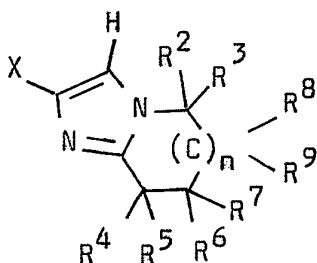


FÓRMULA (L)



Todos os compostos de Fórmulas (E), Fórmula (F), Fórmula (G), Fórmula (H), Fórmula (J) e Fórmula (L) são úteis como intermediários na preparação de compostos de Fórmula (I). Todos os compostos necessários de Fórmula (A), Fórmula (B), Fórmula (C) e Fórmula (D) podem ser obtidos a partir de fontes comerciais ou são preparáveis por técnicas convencionais como as aqui apresentadas.

Os compostos de Fórmula (E) têm a seguinte estrutura:



FÓRMULA (E)

onde

n é 0 ou 1;

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> são H, ou um ou dois de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> são seleccionados, independentemente uns dos outros, de entre H ou alquilo C<sub>1-2</sub>;

X é seleccionado de entre:

(a) piridilo;

(b) fenilo mono-substituído, onde o referido substituinte é seleccionado de entre halo, alcoxi C<sub>1-3</sub>, amino, hidroxi, alquiltio C<sub>1-3</sub>, alceniltio, feniltio, alcoxialquiltio [BOCH<sub>2</sub>S-], alquiltioalquiltio [BSCH<sub>2</sub>S-], onde o CH<sub>2</sub> é opcionalmente substituído com alquilo C<sub>1-4</sub> e B é alquilo C<sub>1-9</sub> ou fenilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilamino C<sub>1-3</sub>, dialquilamino C<sub>1-3</sub>, CF<sub>3</sub>, N-(alcanamido C<sub>1-3</sub>), N-(alquil C<sub>1-3</sub>)-N-(alcanamido C<sub>1-3</sub>), N-pirrolidino, N-piperidino, prop-2-eno-1-oxi ou 2,2,2-tri-haloetoxi;

(c) fenilo di-substituído onde os referidos substituintes são iguais e são seleccionados de entre halo, alcoxi

C<sub>1-3</sub>, alquiltio C<sub>1-3</sub>, alceniltio, feniltio, alcoialquiltio [BOCH<sub>2</sub>S-], alquiltioalquiltio [BSCH<sub>2</sub>S-], onde o CH<sub>2</sub> está opcionalmente substituído com alquilo C<sub>1-4</sub> e B é alquilo C<sub>1-9</sub> ou fenilo, alquilamino C<sub>1-3</sub>, dialquilamino C<sub>1-3</sub>, amino, N-pirrolidino, N-piperidino, 2,2,2-tri-haloetoxi, prop-2-eno-1-oxi, hidroxí ou os di-substituintes em conjunto formam um grupo metilenodioxí;

(d) fenilo di-substituído, onde os referidos substituintes não são iguais e são seleccionados, independentemente um do outro, de entre halo, alquilamino C<sub>1-3</sub>, nitro, N-(alcanamido C<sub>1-3</sub>), N-(alquil C<sub>1-3</sub>)-N-(alcanamido C<sub>1-3</sub>), dialquilamino C<sub>1-3</sub>, amino, N-pirrolidino ou N-piperidino; ou

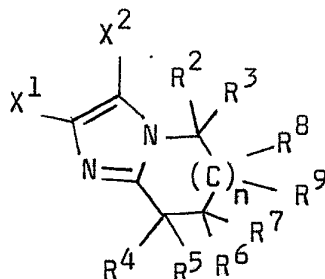
(e) fenilo di-substituído onde um dos referidos substituintes é seleccionado de entre alcoxi C<sub>1-3</sub>, hidroxí, alquiltio C<sub>1-3</sub>, 2,2,2-tri-haloetoxi ou prop-2-eno-1-oxi e o outro substituinte é seleccionado, independentemente, de entre halo, alquilamino C<sub>1-3</sub>, nitro, N-(alquil C<sub>1-3</sub>)-N-(alcanamido C<sub>1-3</sub>), dialquilamino C<sub>1-3</sub>, amino, N-pirrolidino ou N-piperidino;

(f) fenilo di-substituído, onde um substituinte é seleccionado de entre alcoxi C<sub>2-3</sub>, nitro, halo, N-(alcanamido C<sub>1-3</sub>), di(alquil C<sub>1-3</sub>)amino ou alquilamino C<sub>1-3</sub> e o outro é seleccionado de entre alceniltio, feniltio, alcoialquiltio [BOCH<sub>2</sub>S-], alquiltioalquiltio [BSCH<sub>2</sub>S-], onde o CH<sub>2</sub> é opcionalmente substituído com alquilo C<sub>1-4</sub> e B é alquilo C<sub>1-9</sub> ou fenilo;

desde que quando n é 1 e R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> são H, X seja diferente de 2,4-dimetoxifenilo ou 4-aminofenilo;

ou um seu sal.

Um outro composto intermediário usado na preparação de um composto de Fórmula (I) é um composto de fórmula:



FÓRMULA (F)

onde:

$n$  é 0 ou 1;

$R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$  são todos H ou um ou dois de  $R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8$  e  $R^9$  são seleccionados, independentemente uns dos outros, de entre H ou alquilo  $C_{1-2}$ ;

$X^2$  é 4-(1,4-di-hidro)piridilo substituído com N-(alcanoilo  $C_{1-8}$ ), N-(alcoxicarbonilo  $C_{1-8}$ ), N-(benzoilo), N-(fenoxicarbonilo), N-(fenilacetilo) ou N-(benziloxicarbonilo);

$X^1$  é seleccionado de entre

(a) fenilo mono-substituído, onde o referido substituinte é seleccionado de entre H, halo, alcoxi  $C_{1-3}$ , hidroxil, alquiltio  $C_{1-3}$ , alceniltio, feniltio, alcoxialquiltio [BOCH<sub>2</sub>S-], alquiltioalquiltio [BSCH<sub>2</sub>S-], onde o CH<sub>2</sub> é opcionalmente substituído com alquilo  $C_{1-4}$ , e B é alquilo  $C_{1-9}$  ou fenilo, alquilo  $C_{1-4}$ , N-(alquil  $C_{1-3}$ )-N-(alcanamido  $C_{1-3}$ ), dialquilamino  $C_{1-3}$ , CF<sub>3</sub>, N-pirrolidino, N-piperidino, prop-2-eno-1-oxi ou 2,2,2-tri-haloetoxi;

(b) fenilo di-substituído onde os referidos substituintes são iguais e são seleccionados de entre halo, alcoxi  $C_{1-3}$ , dialquilamino  $C_{1-3}$ , alquiltio  $C_{1-3}$ , alceniltio, feniltio, alcoxialquiltio [BOCH<sub>2</sub>S-], alquiltioalquiltio [BSCH<sub>2</sub>S-], onde o CH<sub>2</sub> é opcionalmente substituído com alquilo  $C_{1-4}$ , e B é alquilo  $C_{1-9}$  ou fenilo, N-pirrolidino, N-piperidino, 2,2,2-tri-haloetoxi ou prop-2-eno-1-oxi ou os di-substituintes em conjunto formam um grupo metilenodioxo;

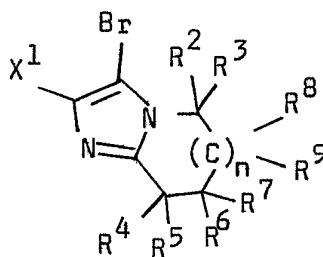
(c) fenilo di-substituído onde os referidos substituintes não são iguais e são seleccionados independentemente um do outro de entre halo, nitro, hidroxil N-(alquil  $C_{1-3}$ )-N-(alcanamido  $C_{1-3}$ ), dialquilamino  $C_{1-3}$ , N-pirrolidino ou N-piperidino; ou

(d) fenilo di-substituído onde um dos referidos substituintes deve ser alcoxi  $C_{1-3}$ , hidroxil, alquiltio  $C_{1-3}$ , 2,2,2-tri-haloetoxi ou prop-2-eno-1-oxi e o outro substituinte

inte é seleccionado independentemente de entre halo, alquil-amino C<sub>1-3</sub>, nitro, N-(alquil C<sub>1-3</sub>)-N-(alcanamido C<sub>1-3</sub>), di-alquilamino C<sub>1-3</sub>, amino, N-pirrolidino ou N-piperidino;

(e) fenilo di-substituído onde um substituinte é seleccionado de entre alcoxi C<sub>2-3</sub>, nitro, halo, N-(alcanamido C<sub>1-3</sub>), di(alquil C<sub>1-3</sub>)amino ou alquilamino C<sub>1-3</sub> e o outro é seleccionado de entre alceniltio, feniltio, alcoxialquiltio [BOCH<sub>2</sub>S-], alquiltioalquiltio [BSCH<sub>2</sub>S-], onde o CH<sub>2</sub> é opcionalmente substituído com alquilo C<sub>1-4</sub> e B é alquilo C<sub>1-9</sub> ou fenilo; ou um seu sal.

Um outro composto intermediário usado na preparação de um composto de Fórmula (I) é um composto de fórmula:



FÓRMULA (G)

onde

n é 0 ou 1,

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> são todos H ou um ou dois de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> são seleccionados, independentemente um do outro, de entre H ou alquilo C<sub>1-2</sub>; e

X<sup>1</sup> é seleccionado de entre

(a) fenilo mono-substituído, onde o referido substituinte é seleccionado de entre H, fluoro, cloro, alcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, dialquilamino C<sub>1-3</sub>, CF<sub>3</sub>, alquilamino C<sub>1-3</sub>, N-pirrolidino, N-piperidino, prop-2-eno-1-oxi ou 2,2,2-tri-haloetoxi, alquiltio C<sub>1-3</sub>, alceniltio, feniltio, alcoxialquiltio [BOCH<sub>2</sub>S-], alquiltioalquiltio [BSCH<sub>2</sub>S-], onde o CH<sub>2</sub> é opcionalmente substituído com alquilo C<sub>1-4</sub>, e B é alquilo C<sub>1-9</sub> ou fenilo

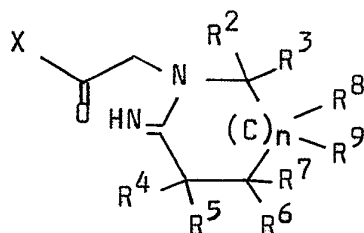
(b) fenilo di-substituído onde os referidos substituintes são iguais e são seleccionados de entre fluoro, cloro, alcoxi C<sub>1-3</sub>, dialquilamino C<sub>1-3</sub>, N-pirrolidino, N-piperidino, 2,2,2-tri-haloetoxi, prop-2-eno-1-oxi, alquiltio C<sub>1-3</sub>, alceniltio, feniltio, alcoxialquiltio [BOCH<sub>2</sub>S-], alcoxialquilsulfinilo [BOCH<sub>2</sub>S(O)], alquiltioalquiltio [BSCH<sub>2</sub>S-], onde o CH<sub>2</sub> é opcionalmente substituído com alquilo C<sub>1-4</sub>, e B é alquilo C<sub>1-9</sub> ou fenilo ou os di-substituintes em conjunto formam um grupo metilenodioxí;

(c) fenilo di-substituído onde os referidos substituintes não são iguais e são seleccionados independentemente um do outro de entre fluoro, cloro, alquilamino C<sub>1-3</sub>, dialquilamino C<sub>1-3</sub>, N-pirrolidino ou N-piperidino; ou

(d) fenilo di-substituído onde um dos referidos substituintes deve ser alcoxi C<sub>1-3</sub>, 2,2,2-tri-haloetoxi ou prop-2-eno-1-oxi e o outro substituinte é seleccionado independentemente de entre fluoro, cloro, alquilamino C<sub>1-3</sub>, dialquilamino C<sub>1-3</sub>, N-pirrolidino ou N-piperidino; ou

(e) fenilo di-substituído onde um substituinte é seleccionado de entre alcoxi C<sub>2-3</sub>, nitro, halo, N-(alcanamido C<sub>1-3</sub>), di(alquil C<sub>1-3</sub>)amino ou dialquilamino C<sub>1-3</sub> e o outro é seleccionado de entre alceniltio, feniltio, alcoxialquiltio [BOCH<sub>2</sub>S-], alquiltioalquiltio [BSCH<sub>2</sub>S-], onde o CH<sub>2</sub> é opcionalmente substituído com alquilo C<sub>1-4</sub> e B é alquilo C<sub>1-9</sub> ou fenilo; ou um seu sal.

Um outro composto intermediário usado na preparação de um composto de Fórmula (I) é um composto de fórmula:



FÓRMULA (H)

onde

n é 0 ou 1,

$R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$  são todos H ou um ou dois de  $R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8$  e  $R^9$  são seleccionados, independentemente um do outro, de entre H ou alquilo  $C_{1-2}$ ;

X é seleccionado de entre

(a) piridilo;

(b) fenilo mono-substituído, onde o referido substituinte é seleccionado de entre H, halo, alcoxi  $C_{1-3}$ , alquiltio  $C_{1-3}$ , alceniltio, feniltio, alcoxialquiltio [BOCH<sub>2</sub>S-], alquiltioalquiltio [BSCH<sub>2</sub>S-], onde o CH<sub>2</sub> é opcionalmente substituído com alquilo  $C_{1-4}$ , e B é alquilo  $C_{1-9}$  ou fenilo, alquilo  $C_{1-4}$ , N-(alcanamido  $C_{1-3}$ ), dialquilamino  $C_{1-3}$ , CF<sub>3</sub>, N-pirrolidino ou N-piperidino;

(c) fenilo di-substituído onde os referidos substituintes são iguais e são seleccionados de entre halo, alcoxi  $C_{1-3}$ , alquiltio  $C_{1-3}$ , alceniltio, feniltio, alcoxialquiltio [BOCH<sub>2</sub>S-], alquiltioalquiltio [BSCH<sub>2</sub>S-], onde o CH<sub>2</sub> é opcionalmente substituído com alquilo  $C_{1-4}$  e B é alquilo  $C_{1-9}$  ou fenilo, N-(alcanamido  $C_{1-3}$ ), dialquilamino  $C_{1-3}$ , N-pirrolidino ou N-piperidino, ou os di-substituintes em conjunto formam um grupo metilenodioxi;

(d) fenilo di-substituído onde os referidos substituintes não são iguais e são seleccionados independentemente um do outro de entre halo, nitro, N-(alcanamido  $C_{1-3}$ ), alcoxi  $C_{1-3}$ , dialquilamino  $C_{1-3}$ , N-pirrolidino ou N-piperidino; ou

(e) fenilo di-substituído onde um dos referidos substituintes deve ser alcoxi  $C_{1-3}$ , alquiltio  $C_{1-3}$ , hidroxil, 2,2,2-tri-haloetoxi ou prop-2-eno-1-oxi e o outro substituinte é seleccionado independentemente de entre halo, nitro, N-(alquil  $C_{1-3}$ )-N-(alcanamido  $C_{1-3}$ ), dialquilamino  $C_{1-3}$ , N-pirrolidino ou N-piperidino; ou

(f) fenilo di-substituído onde um substituínte é seleccionado de entre alcoxi C<sub>2-3</sub>, nitro, halo, N-(alcanamido C<sub>1-3</sub>), di(alquil C<sub>1-3</sub>) amino ou alquilamino C<sub>1-3</sub> e o outro é seleccionado de entre alceniltio, feniltio, alcoialquiltio [BOCH<sub>2</sub>S-], alquiltioalquiltio [BSCH<sub>2</sub>S-], onde o CH<sub>2</sub> é opcionalmente substituído com alquilo C<sub>1-4</sub> e B é alquilo C<sub>1-9</sub> ou fenilo; ou um seu sal.

Os compostos de Fórmula (B), onde n, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> são definidos como acima, podem ser preparados por O-alquilação da correspondente 2-piperidona ou 2-pirrolidona de Fórmula (A), onde n, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> são definidos como acima, com um agente de alquilação, tal como dimetilsulfato, de acordo com o método de Wick et al., Helv. Chim. Acta, 54, 513 (1971). Os compostos de Fórmula (A) estão comercialmente disponíveis ou são preparados por técnicas conhecidas. Os compostos de Fórmula (C) onde n, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> são definidos como acima, podem ser preparados por tratamento do correspondente composto de Fórmula (B) com amoníaco ou um sal de amónio, tal como cloreto de amónio, em etanol absoluto de acordo com o método de Etienne et al., Compt. Rend., 259, 2660 (1964). Os compostos de Fórmula (C), onde n é 0 ou 1 e R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> são H, são, preferivelmente preparados como descrito pelo método de Moriconia e Cevasco, J. Org. Chem., 33, 2109 (1968) sob a forma dos seus sais de hidro-haleto e libertados para as bases com NaOH aquoso concentrado ou preferivelmente com um equivalente molar de metóxido de sódio num solvente alcoólico. Os compostos de Fórmula (D), onde X<sup>3</sup> é Br e X é definido como acima, estão disponíveis comercialmente ou são preparados por tratamento da acetofenona correspondentemente substituída em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>, ácido acético ou ácido bromídrico a 48% com um equivalente de bromo [Ver, Langley, Org. Syn. Coll., 1, 127 (1944); Cowper et al., Org. Syn. Coll., 2, 480 (1943); e Lorenzin, et al., J. Org. Chem., 32, 4008 (1967)] ou alternativamente, por reacção, em clorofórmio-acetato de etilo, com uma suspensão de brometo de cobre (II) pelo método de King e Ostrum, J. Org. Chem., 29, 3459 (1964).

As acetofenonas necessárias estão disponíveis comercialmente ou são preparáveis por técnicas conhecidas. Alternativamente, os compostos de Fórmula (D), onde  $X^3$  é cloro e X é (a) fenilo 4-mono-substituído onde o substituinte é seleccionado de entre H, halo, alquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-3}$  ou (b) fenilo 3,4-di-substituído onde os substituintes são iguais e são seleccionados de entre alcoxi  $C_{1-3}$  ou metilenodioxi ou onde os substituintes são seleccionados, independentemente um do outro, de entre halo ou alcoxi  $C_{1-3}$ , podem ser preparados por acilação do correspondente benzeno mono- ou di-substituído por reacção de Friedel Crafts com cloreto de 2-cloroacetilo e  $AlCl_3$  pelo método de Joshi et al., J. Heterocycliv Chem., 16, 1141 (1979).

Os compostos de Fórmula (E) servem como intermediários na preparação de compostos de Fórmula (I). Preferivelmente, os compostos de Fórmula (E) são preparados a partir do seu correspondente composto de Fórmula (H). Os compostos de Fórmula (H) servem como intermediários na preparação de compostos de Fórmula (E). Os compostos de Fórmula (H) são preparados por tratamento de uma solução de um composto de Fórmula (D) substituído, tal como 2-haloacetofenona ou uma 2-bromoacetil-2,3 ou 4-piridino que estão descritas em Taurins et al., J. Heterocyclic Chem., 7, 1137 (1970), num solvente neutro, preferivelmente não polar, com um equivalente molar do correspondente composto de Fórmula (C), mantendo a temperatura a 25°C ou abaixo desta temperatura. Os resultantes sais de hidro-haleto de Fórmula (H) são convertidos em composto de Fórmula (E), refluxando em água. Alternativamente, os compostos de Fórmula (E) são preparados por tratamento de uma solução da 2-iminopirrolidina ou 2-iminopiperidina com uma 2-bromoacetofenona substituída de Fórmula (D), num solvente polar orgânico, como DMF ou etanol, ou num hidrocarboneto clorado não polar, seguido pela remoção de toda ou da maior parte do solvente e refluxo de residuo em solução aquosa. Os compostos de Fórmula (E), onde X é um piridilo opcionalmente substituído por um grupo alquilo  $C_{1-4}$ , são preparados por tratamento de uma mistura de uma bromoacetilpiridina e 2-iminopirrolidina ou seus sais de hidro-haleto num solvente polar aprótico, tal como dimetilformamida,

com 2 a 5 equivalentes de uma base, tal como um sal carbonato de metal.

Os compostos de Fórmula (I) onde R é fenilo ou fenilo substituído e R<sup>1</sup> é 4-piridilo, são preferivelmente preparados em dois passos por uma modificação do processo de Lantos et al., Pedido de Patente Europeia Nº. 203 787 publicado a 12 de Março de 1986. No primeiro passo, o correspondente composto de Fórmula (E) é tratado, preferivelmente a 20-25°C, com piridina e um haleto de acilo, um haleto de aroilo, um éster haloformato de arilalquilo ou um éster haloformato de alquilo como brometo de acetilo, cloreto de benzoilo, cloroformato de benzilo ou preferivelmente cloroformato de etilo, num solvente no qual os reagentes sejam solúveis e inerte, para formar o composto de Fórmula (F). Alternativamente, o sal de acilpiridínio pode ser pré-formado e adicionado à solução do composto de Fórmula (E). Os compostos de Fórmula (F) servem como intermediários na preparação dos compostos de Fórmula (I). No segundo passo, o composto de Fórmula (F), um produto 1,4-di-hidropiridina é desacilado e aromatizado com enxofre em decalina, tetralina, p-cimeno ou xileno refluxante ou preferivelmente com terc-butóxido de potássio em terc-butanol com O<sub>2</sub> gasoso ao refluxo durante 15 minutos para dar o correspondente composto de Fórmula (I).

Os compostos de Fórmula (I), onde R ou R<sup>1</sup> é piridilo substituído por alquilo podem ser preparados por um processo similar, a partir de compostos de Fórmula (L). O composto de Fórmula (L) é desacilado e aromatizado com enxofre em decalina, tetralina, p-cimeno ou xileno ou com terc-butóxido de potássio em terc-butanol com oxigénio gasoso ao refluxo durante 15 minutos para dar o correspondente composto de Fórmula (I). Os compostos de Fórmula (I) podem então ser opcionalmente reduzidos, hidrolisados, oxidados, desmetilados ou acilados para produzir outros compostos de Fórmula (I) desejados, produzidos por esta via sintética. Os compostos de Fórmula (L) são preparados por tratamento do composto de Fórmula (I) com um haleto de acilo, haleto de aroilo, éster haloformato de arilalquilo ou um éster haloformato de alquilo e um reagente alquil C<sub>1-4</sub> de Grignard

usando o processo de Comins, D.L., e Abdullah, A.H., J. Org. Chem., Vol. 47, p. 4315 (1982).

Os mesmos compostos de Fórmula (E) usados para preparar compostos 4-piridilo de Fórmula (I) são empregues para preparar os compostos 2-piridilo e 3-piridilo de Fórmula (I). O tratamento dos compostos de Fórmula (E) com bromo pelo procedimento de Kano, Yakugaku Zasshi, 92, 51 (1972), resulta na 3-bromação para dar os compostos 3-bromo-2-(fenil substituído)-6,7-di-hidro-(5H)-pirrolo(1,2-a)imidazoles e 3-bromo-2-(fenil substituído)-5,6,7,8-tetra-hidro-imidazo(1,2-a)piridinas de Fórmulas (G). Os compostos de Fórmula (G) servem como intermediários na preparação de compostos de Fórmula (I). Os compostos de Fórmula (E) ou Fórmula (G) são tratados com n-butil-lítio (n-BuLi) em tetra-hidrofurano, para dar os seus derivados 3-lítio por metalação ou permuta de halogéneo-metal, respectivamente. A transmetalção dos compostos 3-lítio com  $MgBr_2$  ou  $ZnCl_2$  em correspondentes compostos de magnésio ou zinco, de acordo com o método de Negishi et al., J. Org. Chem., 42, 1821, (1977), permite o acoplamento de arilo a uma 2-, 3- ou 4-bromopiridina, 2-, 3- ou 4-iodopiridina ou 2-, 3- ou 4-trifluorometilsulfoniloxi-piridina ou de outro modo designada por ésteres triflato, de 2-, 3- ou 4-hidroxipiridinas, na presença de catalisador  $PdCl_2(1,4-bis(difenilfosfino)butano)$ , um catalisador bidentado de Pd (II), usando o método de Kumada et al., Tetrahedron Letters, 22, 5319 (1981). Alternativamente, os compostos de Fórmula (G) podem ser acoplados a piridina 2 ou 3-metalada, empregando este catalisador bidentado de Pd (II), ou o correspondente catalisador Ni(II)  $Cl_2(1,2-bis(difenilfosfino)etano$  [ver, Pridgen, J. Org. Chem., 47, 4319 (1982)]. Por qualquer destas vias obtêm-se compostos de Fórmula (I) onde  $R^1$  é 2-piridilo ou 3-piridilo. Ainda outra preparação para compostos de Fórmula (I) consiste em tratar os compostos de Fórmula (G) com um reagente de alquil-lítio para dar o derivado 3-lítio mencionado acima, transmetalar com brometo de magnésio para formar o reagente de Grignard e adicionar uma quantidade catalítica de um haleto cuproso (I), tal como iodeto cuproso(I), na presença de uma solução de um sal de N-acilpiridínio, seguindo-se desacilação e oxidação. Os compostos finais produzidos por

esta(s) reacção(reacções) de acoplamento podem ser então opcionalmente acilados, oxidados, reduzidos, desmetilados e hidrolisados para produzir outros compostos desejados de Fórmula (I).

Os compostos de Fórmula (I) também podem ser preparados a partir de compostos de Fórmula (E) por preparação de um derivado trialquilestanho de Fórmula (E), designado por Fórmula (J). O composto de Fórmula (J) é preparado por tratamento do derivado 3-lítio de Fórmula (E) com cloreto de trialquilestanho. O composto de Fórmula (J) é reagido com uma mistura de um haleto de arilo ou heteroarilo, preferivelmente iodeto ou triflato e tetraquis(trifenilfosfina)paládio, numa mistura de THF (tetra-hidrofurano) e HMPA (hexametilfosforamida) para dar um composto de Fórmula (I). Os compostos de Fórmula (I) onde cada um de R e R<sup>1</sup> são 2-piridilo, 3-piridilo ou onde R é 2-piridilo, 3-piridilo ou 4-piridilo são preferivelmente feitos por esta via. Os compostos de Fórmula (I) onde cada um, ou ambos, de R e R<sup>1</sup> são piridilo substituído por alquilo são também preparados por esta via. Alternativamente, os compostos de Fórmula (I) podem ser preparados pela reacção análoga de um composto de aril ou heteroaril-trialquil-estanho com uma mistura de um composto de Fórmula (G) e tetraquis(trifenilfosfina)paládio sob condições similares. As condições reaccionais para compostos de Fórmula (G) e (J) requerem que o substituinte amino e compostos substituídos por enxofre, por exemplo, esteja no seu estado de oxidação mais baixo, assim como esteja protegido, i.e. N-(alquil C<sub>1-3</sub>)-N-(alcanamido C<sub>1-3</sub>), etc., uma vez que os produtos finais destas reacções são todos opcionalmente sujeitos a procedimento de oxidação/acilação adicionais, etc..

Os regio-isómeros de compostos de Fórmula (I) onde R<sup>1</sup> é fenilo substituído ou 2, 3 ou 4-piridilo e R é 2, 3 e 4-piridilo são obtidos a partir de compostos de Fórmula (E) onde X é 2, 3 ou 4-piridilo. Os compostos de Fórmula (E) onde X é 2, 3 ou 4-piridilo são preparados por tratamento de um sal de hidrobrometo de 2, 3 ou 4-bromoacetilpiridina de Fórmula (D), onde R é 2, 3 ou 4-piridilo [preparado como descrito por Taurins et al., J. Het

Chem., 7, 1137 (1970)] com 2-3 equivalentes da 2-iminopirrolidina ou 2-iminopiperidina pelo procedimento usado para preparar os outros compostos de Fórmula (E) descritos anteriormente. A 3-bromação, pelo procedimento de Kano citado anteriormente, fornece os correspondentes compostos de Fórmula (G). A metalação dos compostos de Fórmula (E) com n-BuLi ou a permuta de halogéneo-metal dos compostos de Fórmula (G) com n-BuLi, seguida por transmetalção com MgBr<sub>2</sub> e acoplamento ao halobenzeno substituído, preferivelmente iodobenzeno ou 2, 3 ou 4-halopiridina, onde halo é, preferivelmente, iodo, na presença do complexo bidentado de fosfina-paládio ou níquel, como descrito acima, fornece os desejados regio-isómeros de Fórmula (I). Alternativamente o benzeno substituído ou a piridina metalada podem ser acoplados aos compostos de Fórmula (G) empregando os catalisadores como descrito anteriormente.

Alternativamente, os compostos de Fórmula (I) onde R ou R<sup>1</sup> é um fenilo mono ou di-substituído possuindo pelo menos um substituinte fluoro podem ser convertidos nos correspondentes compostos de Fórmula (I) possuindo um grupo fenilo substituído por alquiltio ou um grupo fenilo substituído por feniltio. O composto de fenilo substituído por fluoro de Fórmula (I) é tratado com 1,2 equivalentes do sal de sódio do alquilmcaptano ou arilmcaptano num solvente polar aprótico, preferivelmente dimetilformamida.

Os compostos de Fórmula (I), onde R ou R<sup>1</sup> é um fenilo mono ou di-substituído possuindo pelo menos um substituinte alquilsulfinilo C<sub>1-3</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-3</sub>, aciloxialquilsulfinilo ou alcenilsulfinilo C<sub>1-3</sub> são preparados por tratamento de um ou mais equivalentes do correspondente composto de Fórmula (I) onde R ou R<sup>1</sup> são alquiltiofenilo C<sub>1-3</sub>, alquilsulfinilfenilo C<sub>1-3</sub>, aciloxialquiltiofenilo ou alceniltiofenilo com um ou mais equivalentes de um agente oxidante (tal como ácido 3-cloroperbenzóico num solvente inerte ou periodato de sódio num solvente polar tal como metanol aquoso contendo um ácido mineral tal como ácido clorídrico) por função mercapto, num solvente inerte. Os compostos de Fórmula (I) onde R ou R<sup>1</sup> são fenilo substituído por

alquilsulfonilo C<sub>1-3</sub> são preparados por tratamento de um equivalente do correspondente composto sulfinilo C<sub>1-3</sub> de Fórmula (I) com 2/3 equivalentes de KMnO<sub>4</sub> por função sulfinilo em solução aquosa ácida pelo método de Chatterway et al., J. Chem. Soc. 1352 (1930) ou alternativamente com um equivalente de um perácido.

As acetofenonas substituídas com um fenilo mono- ou di-substituído possuindo, pelo menos, um substituinte N-(alcanamido C<sub>1-3</sub>) ou N-(alquil C<sub>1-3</sub>)-N-(alcanamido C<sub>1-3</sub>) e em alguns casos os compostos de Fórmula (E) e Fórmula (I), são preparados por acilação dos correspondentes compostos amino e N-(alquilamino C<sub>1-3</sub>) com o anidrido ou cloreto de ácido alcanóico em piridina. Outra preparação alternativa dos compostos de Fórmula (E) e Fórmula (I) substituídos por N-(alquil C<sub>1-3</sub>)-N-(alcanamido C<sub>1-3</sub>)-fenilo é a alquilação dos correspondentes substituídos por N-(alcanamido C<sub>1-3</sub>) com hidreto de sódio e um brometo ou iodeto de alquilo C<sub>1-3</sub> em dimetilformamida.

Os compostos de Fórmula (E) e Fórmula (I) contendo um fenilo mono- ou di-substituído possuindo, pelo menos um substituinte amino são preparados ou por hidrólise dos correspondentes compostos N-(alcanamido C<sub>1-3</sub>) em ácido mineral 6 N refluxante ou por redução catalítica dos correspondentes compostos nitro.

Os compostos de Fórmula (E), Fórmula (G) e Fórmula (I) contendo um fenilo mono- ou di-substituído possuindo, pelo menos um substituinte N-(alquilamino C<sub>1-3</sub>) são preferivelmente preparados por hidrólise, catalisada por ácido, dos correspondentes compostos N-(alquil C<sub>1-3</sub>)-N-(alcanamido C<sub>1-3</sub>) de Fórmula (E), Fórmula (G) e Fórmula (I), respectivamente, preparados como se descreveu anteriormente para os compostos substituídos por aminofenilo ou, alternativamente, quer por (a) redução dos correspondentes compostos de N-(alcanamido C<sub>1-3</sub>) com borano ou complexo de dimetilsulfeto de borano em THF pelo método de Brown, "Organic Synthesis via Boranes", John Wiley and Sons, (1975), quer por (b) clivagem dos correspondentes compostos de Fórmula (E) e Fórmula (I) substituídos por N,N-(di(alquilamino C<sub>1-3</sub>))fenilo, com brometo de cianogénio na reacção de Von Braun [ver, Hageman Org. Reactions, Vol. 7, 198 (1953)].

Os compostos de Fórmula (E) e Fórmula (I) contendo um fenilo mono- ou di-substituído, possuindo, pelo menos, um substituinte N,N-(di(alquilamino C<sub>1-3</sub>)) são preparados, alternativamente, quer por redução dos correspondentes compostos N-(alquil C<sub>1-3</sub>)-N-(alcanamido C<sub>1-3</sub>) de Fórmula (E) e Fórmula (I) com borano, como se descreveu anteriormente para os compostos substituídos por N-(alquilamino C<sub>1-3</sub>) ou por deslocamento do brometo por uma N,N-dialquilamina nos correspondentes compostos 4-bromo-3-nitrofenilo de Fórmula (E) e Fórmula (I), por aquecimento a 140°C com a N,N-dialquilamina e carbonato de potássio num solvente inerte.

Os compostos de Fórmula (E) e Fórmula (I) contendo um fenilo mono- ou di-substituído possuindo, pelo menos, um substituinte N-pirrolidino e N-piperidino são preparados, alternativamente por ciclodialquilação dos correspondentes compostos de aminofenilo com dibromobutano ou dibromopentano e carbonato de potássio anidro num solvente inerte tal como dimetilformamida.

Os compostos de Fórmula (E) onde X é fenilo mono- ou di-substituído possuindo, pelo menos, um substituinte 2,2,2-tri-haloetoxi ou prop-2-eno-1-oxi são preparados por alquilação dos fenóis de Fórmula (E) apropriados com éster 2,2,2-trifluoroetilico do ácido trifluorometilsulfônico ou brometo de alilo, respectivamente, como descrito por Bendere et al., J. Med. Chem., **28**, 1169 (1985), para a preparação dos compostos N<sup>o</sup>s. 23 e 33 ai descritos. Os compostos mono- e di-hidroxi fenilo apropriadamente substituídos ou os compostos, com fenilo di-substituídos em que um substituinte é hidroxi, de Fórmula (E) e Fórmula (I) são obtidos por tratamento dos seus respectivos derivados metoxi correspondentes substituídos, com HBr em ácido acético ou preferivelmente com BBr<sub>3</sub> em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> pelo método descrito por Bender et al., J. Med. Chem., **28**, 1169 (1985), para a preparação do composto n<sup>o</sup>. 14 ai descrito.

Os compostos de Fórmula (I) onde R é fenilo, mono- ou di-substituído por alcoxi C<sub>1-3</sub> são preparados por alquilação dos compostos hidroxifenilo apropriadamente substituídos, com o correspondente haleto de alquilo C<sub>1-3</sub> na presença de uma base forte tal como hidreto de sódio num solvente orgânico aprótico

tal como dimetilformamida.

Os compostos de Fórmula (I), onde R ou R<sup>1</sup> é fenilo substituído com um grupo aciloxialquiltio em que o alquilo é opcionalmente substituído com alquilo C<sub>1-4</sub> são preparados por tratamento de um composto de Fórmula (I) em que R<sup>1</sup> é fenilo substituído com, pelo menos, um grupo alquilsulfinilo, com um anidrido de ácido alcanóico. A hidrólise dos compostos aciloxialquiltio resultantes origina compostos de Fórmula (I) em que um de R<sup>1</sup> ou R é fenilo substituído com uma função sulfidrilo. Os compostos substituídos com sulfidrilo podem ser tratados com um anidrido de ácido alcanóico ou um cloreto de ácido alquiltio em piridina, para preparar compostos de Fórmula (I) em que um de R<sup>1</sup> ou R é fenilo substituído com um ou mais grupos aciltio ou ditioacilo. Alternativamente, os compostos substituídos por sulfidrilo podem ser tratados com uma amina ou uma amina impedida, tal como di(alquil C<sub>1-3</sub>)amina sob condições apropriadas para preparar compostos de Fórmula (I).

Os compostos de Fórmula (I) em que um de R<sup>1</sup> ou R é fenilo substituído com, pelo menos, um grupo tiocarbamilo ou ditiocarbamilo são preparados por tratamento do composto contendo sulfidrilo preparado como anteriormente, com um haleto de carbamilo ou haleto de tiocarbamilo na presença de uma base tal como piridina para originar os compostos desejados. Os dois átomos de hidrogénio no átomo de azoto respectivo nos derivados de haletos de carbamilo ou tiocarbamilo podem ser substituídos independentemente um do outro, por derivado alquilo, alcenilo, alcinilo, arilo ou heteroarilo, que por sua vez podem estar opcionalmente substituídos.

Os compostos de Fórmula (I) em que R<sup>1</sup> ou R é fenilo substituído com um grupo alceniltio em que um átomo de carbono separa o enxofre do carbono que tem a ligação dupla, podem ser preparados por alquilação de um composto de Fórmula (I), em que um de R<sup>1</sup> ou R é fenilo substituído com, pelo menos, um grupo sulfidrilo, com um haleto de alcenilo apropriadamente substituído, tal como brometo de alilo.

Os compostos de Fórmula (I) em que  $R^1$  ou R é fenilo substituído com um grupo alquilcarbonilalquiltio ou carbalcoxialquiltio são preparados por tratamento dos correspondentes compostos substituídos com sulfidrilo, com um alquilcarbonilalquil-haleto tal como bromoacetona ou com um carbalcoxialquil-haleto tal como etilbromoacetato.

Os compostos de Fórmula (I) em que R ou  $R^1$  é fenilo substituído com um grupo alceniltio em que o enxofre está ligado ao carbono possuindo a ligação dupla são preparados a partir dos correspondentes compostos em que o fenilo está substituído com um grupo mercapto. O composto substituído com mercapto é convertido num sal de metal, num solvente polar, com uma base forte tal como um hidreto de metal, um alcóxido de metal ou dietilamida de lítio. O sal mercapteto de metal é tratado com trialquilsililmetilcloreto para dar um composto intermediário de Fórmula (I) em que R ou  $R^1$  é fenilo substituído com, pelo menos, um grupo trialquilsililmetilsulfeto. Este intermediário, num solvente aprótico tal como tetra-hidrofurano, é tratado a temperatura reduzida com um agente de litiação tal como dietilamida de lítio, seguindo-se o tratamento com um aldeído ou cetona alifáticos apropriados para preparar os compostos de Fórmula (I) onde R ou  $R^1$  é fenilo substituído com um ou mais grupos alceniltio.

Os compostos de Fórmula (I) em que R ou  $R^1$  é fenilo substituído com um alcóxicarboniltio são preparados por reacção de um sal de mercapteto de metal preparado como descrito acima com um cloroformato de alquilo ou arilo apropriado. O sal de mercapteto de metal é formado a partir de um composto de Fórmula (I) em que um de R ou  $R^1$  é fenilo substituído com uma função sulfidrilo, preparado como anteriormente descrito. Os compostos de Fórmula (I) em que R ou  $R^1$  é fenilo substituído com um ou mais grupos alcóxitio são preparados por reacção do mercapteto de metal com o halotioformato de alquilo ou arilo apropriado.

Os compostos de Fórmula (I) em que R ou  $R^1$  é alcóxialquiltio são preparados por reacção do sal de mercapteto de metal, preparado como se descreveu acima, com um éter halometílico

apropriado. A oxidação dos compostos alcoxialquiltio resultantes por reacção com um agente oxidante adequado tal como ácido cloroperbenzóico origina os compostos de Fórmula (I) em que R ou R<sup>1</sup> é fenilo substituído com alcoxialquilsulfinilo.

Os compostos de Fórmula (I) em que R ou R<sup>1</sup> é fenilo substituído com um grupo alquiltioalquiltio são preparados por reacção do composto sulfidrilo análogo, preparado como se descreveu acima, com o componente carbonilo apropriado, tal como formaldeído, acetona ou acetaldeído usando condições de catalisadores ácidos minerais ou de Lewis para originar ditiocetais simétricos. O derivado hidroxialquiltio intermediário reage com outro composto contendo sulfidrilo sob as condições catalisadoras ácidas para originar o que é essencialmente um composto do tipo "bis", diferindo apenas na inserção da cadeia alquilo, i.e. [Fórmula (I)-S-CRR<sup>1</sup>-S-Fórmula (I)]. A substituição do R ou R<sup>1</sup>, alquilo, é determinada pelo grupo funcional carbonilo reactivo, em que R ou R<sup>1</sup> pode ser alquilo C<sub>1-9</sub>, arilo ou heteroarilo, todos opcionalmente substituídos. Os tiocetais não simétricos podem ser preparados pela reacção do sal mercaptano de metal, preparado como descrito acima, com um tioéter de halometilo para originar compostos de Fórmula (I) onde um de R ou R<sup>1</sup> é fenilo substituído com um ou mais grupos alquiltioalquiltio. O sal de metal reage com um composto halometil[CRR<sup>1</sup>]tioalquil[aril/heteroarilo] de comprimento de cadeia alquilo variável e independente para originar os compostos do tipo "não bis" [Fórmula (I)-S-CRR<sup>1</sup>-S-R<sup>2</sup>], onde R e R<sup>1</sup> são definidos como acima para os compostos "bis" e R<sup>2</sup> é um grupo alquilo C<sub>1-9</sub>, arilo ou heteroarilo que pode ser opcionalmente substituído.

Os compostos de Fórmula (I) em que R ou R<sup>1</sup> é fenilo substituído com um grupo dissulfeto substituído, uma estrutura do tipo "bis", são preparados por oxidação suave, ao ar, dos compostos de Fórmula (I) em que R ou R<sup>1</sup> é fenilo substituído com um grupo sulfidrilo, preparado como descrito acima, i.e. [Fórmula (I)-S-S-Fórmula (I)]. O composto dissulfeto não simétrico, onde apenas um componente é um composto de Fórmula (I) e a outra

metade da ligação dissulfeto é um derivado alquilo, arilo ou heteroarilo, pode ser preparado por reacção de um composto sulfidrilo de Fórmula (I), com o haleto de sulfenilo apropriado, num solvente etéreo para dar compostos de Fórmula (I) em que um de R ou R<sup>1</sup> é fenilo substituído com um ou mais grupos [alquil]-ditio, i.e. [Fórmula (I)-S-S-R<sup>2</sup>], onde R-R<sub>2</sub> são como definidos no parágrafo anterior. Os derivados haleto de sulfenilo contemplados de grupos alquilo, arilo ou heteroarilo podem ser opcionalmente substituídos.

Os composto(s) dissulfeto também pode(m) ser preparado(s) a partir do(s) correspondente(s) composto(s) sulfóxido de alquilo, tais como metilsulfinilo, propilsulfinilo, iso-propilsulfinilo, onde o alquilo pode ser um derivado de cadeia linear ou ramificada possuindo 1 a 9 átomos de carbono, num solvente, preferivelmente um clorado, tal como cloroetileno, cloreto de metileno ou clorofórmio, ao qual é adicionado um anidrido de ácido carboxílico, tal como anidrido trifluoroacético ou anidrido acético. A reacção de rearranjo de Pummerer pode necessitar de algum aquecimento antes da adição de um hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido de sódio. Se se usa anidrido acético, então também é provável haver necessidade de aquecimento durante o tratamento com hidróxido, antes da adição de iodo sólido (I<sub>2</sub>), o que fornece então o composto dissulfeto simétrico como se observou acima. As misturas dos compostos sulfóxido podem estar presentes na solução para originar compostos "simétricos" mas com grupos substituintes variados no sistema de anel pirrolo/piridil-imidazol.

Os sais farmacologicamente aceitáveis e a sua preparação são bem conhecidas dos peritos em produtos farmacêuticos. Os sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos de Fórmula (I) que são úteis no presente invento incluem mas não estão limitados a sais de maleato, fumarato, lactato, oxalato, metano-sulfonato, etano-sulfonato, benzeno-sulfonato, tartarato, citrato, cloridrato, bromidrato, sulfato e fosfato. Os sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos de Fórmula (I) incluem sais de cloridrato e bromidrato e esses sais podem ser preparados por

técnicas conhecidas tais como os métodos de Bender et al., Patente dos E.U. 4 175 127, cujas revelações são aqui incorporadas por referência.

Verificou-se agora que os compostos de Fórmula (I) são úteis para o tratamento de estados de doença mediados pela via da 5-lipoxigenase do metabolismo do ácido araquidônico num animal, incluindo mamíferos, que dele necessitem. A verificação de que os compostos de Fórmula (I) são inibidores da via da 5-lipoxigenase baseia-se nos efeitos dos compostos de Fórmula (I) na inflamação de tecidos in vivo e na de produtos de 5-lipoxigenase por células inflamatórias in vitro em ensaios, alguns dos quais são aqui depois descritos. Em resumo, esses ensaios revelam que os compostos de Fórmula (I) apresentam actividade anti-inflamatória em inflamações induzidas por ácido araquidônico no modelo da orelha de ratinho. O inibidor da ciclooxigenase, indometacina, não reduziu a informação nestes ensaios. A acção inibitória da via da 5-lipoxigenase dos compostos de Fórmula (I) foi confirmada ao mostrar-se que eles prejudicam a produção de produtos de 5-lipoxigenase tais como a produção de leucotrieno B<sub>4</sub> (di-HETE) e 5-HETE por células RBL-1.

O papel patofisiológico dos metabolitos de ácido araquidônico tem sido o alvo de estudos intensivos recentes. Além da bem descrita actividade flogística (i.e. actividade inflamatória geral) das prostaglandinas, a descrição mais recente de actividade semelhante para icosanóides alargou o interesse nestes produtos como mediadores da inflamação [ver, O'Flaherty, Lab. Invest., 47, 314-329 (1982)]. A descoberta divulgada da actividade quimiotáctica e algésica potente de LTB<sub>4</sub> [ver, Smith, Gen. Pharmacol., 12, 211-216 (1981) e Levine et al., Science, 225, 743-745 (1984)] em conjunto com o aumento conhecido da permeabilidade capilar, mediado por LTC<sub>4</sub> e LTD<sub>4</sub> [ver, Simmons et al., Biochem Pharmacol., 32, 1353-1359 (1983), Veno et al., Prostaglandins, 21, 637-647 (1981), e Camp. et al., Br. J. Pharmacol., 80, 497-502 (1983), conduziu à sua consideração como alvos da intervenção farmacológica nas fases de fluido e celular das doenças inflamatórias.

A farmacologia de vários sistemas de modelo inflamatório tem provado a eficácia dos cortico-esteróides na redução da infiltração celular. Estes resultados e a observação de que os cortico-esteróides inibem a produção dos produtos tanto da ciclooxigenase como da lipoxigenase, sugerem que estes inibidores duais podem efectivamente reduzir ambas as fases fluida e celular da resposta inflamatória, uma vez que os inibidores selectivos de ciclooxigenase não inibem de modo seguro o influxo de células nos locais inflamatórios [Ver, Vinegar et al., Fed. Proc., 35, 2447-2456 (1976), Higgs et al., Brit. Bull., 39, 265-270 (1983), e Higgs et al., Prostaglandins, Leukotrienes and Medicine, 13, 89-92 (1984)]. As observações delineadas acima sustentam convincentemente que um inibidor dual do metabolismo do ácido araquidónico seria um agente anti-inflamatório mais eficaz do que um inibidor apenas da ciclooxigenase. Sob condições óptimas, é provável que um agente com actividade inibitória preferencial da lipoxigenase não partilhe a dependência ulcerogénica dos inibidores da ciclooxigenase nem a toxicidade dos corticoesteróides. Isto sugere que os compostos do presente invento podem ser úteis no tratamento de doenças em que é benéfico limitar a actividade ulcerogénica ou os efeitos secundários esteróides, tal como osteoartrite. [Ver Palmoski et al., "Benoxaprofen Stimulates Proteoglycan Synthesis in Normal Canine Knee Cartilage in Vitro", Arthritis and Rheumatism 26, 771-774 (1983) e Rainsford, K.D., Agents and Actions 21, 316-319 (1987)].

Dados clínicos recentes também suportam que o entusiasmo pelos inibidores da via da 5-lipoxigenase em várias doenças inflamatórias nas quais a infiltração de granulócitos e/ou monócitos é notória. A demonstração feita dos elevados níveis de LTB<sub>4</sub> no fluido da articulação artrítica reumatóide [Ver, Davidson et al., Ann. Rheum. Dis., 42, 677-679 (1983)] também sugere um papel contributivo para os metabolitos de ácido araquidónico na artrite reumatóide. A observação preliminar recentemente divulgada da eficácia, incluindo remissão, atribuída ao tratamento de pacientes artríticos reumatóides com sulfasalazina [Ver Neumann et al., Brit. Med. J., 287, 1099-1102 (1983)] ilustra a utilidade dos inibidores da via da 5-lipoxigenase na

artrite reumatóide.

Tem sido referido que a sulfasalazina, que é usada para tratamento de colite ulcerativa inibe a produção de LTB<sub>4</sub> e 5-HETE in vitro [Ver, Stenson et al., J. Clin. Invest., 69, 494-497 (1982)]. Esta observação, associada ao facto, que tem sido referido, de que a mucosa gastrintestinal inflamada, de pacientes com a doença inflamatória do intestino, apresentar uma produção de LTB<sub>4</sub> aumentada [Ver, Sharon et al., Gastroenterol., 84, 1306 (1983)], sugere que a sulfasalazina pode ser eficaz em virtude da inibição da produção de icosanóides quimiotáticos (tal como o produto da via da 5-lipoxigenase conhecido como LTB<sub>4</sub>). As observações servem para sublinhar a utilidade dos inibidores da via da 5-lipoxigenase na doença inflamatória do intestino.

Outra área de utilidade para um inibidor da via da 5-lipoxigenase é no tratamento de psoríase. Foi demonstrado que a pele psoriática envolvida tinha níveis elevados de LTB<sub>4</sub> [Ver, Brain et al., Lancet, 19, 19 de Fevereiro de 1983]. O efeito promissor de benoxaprofeno sobre a psoríase [Ver, Allen et al., Brit. J. Dermatol., 109, 126-129 (1983)], um composto com actividade inibitória da lipoxigenase, in vitro, sobre a psoríase, confere apoio ao conceito de que os inibidores da via da 5-lipoxigenase podem ser úteis no tratamento de psoríase.

Os produtos da lipoxigenase têm sido identificados em fluidos de exsudado de pacientes gotosos. Esta desordem é caracterizada por infiltração massiva de neutrófilos durante as fases inflamatórias agudas da doença. Uma vez que um produto principal da 5-lipoxigenase, LTB<sub>4</sub>, é produzido por neutrófilos, segue-se que a inibição da síntese de LTB<sub>4</sub> pode bloquear um mecanismo de amplificação na gota.

Outra área em que os inibidores do produto da 5-lipoxigenase podem ter utilidade é no enfarte do miocárdio. Estudos em cães com o inibidor dual, BW755-C, demonstraram que a área de enfarte a seguir à oclusão coronária foi reduzida e que essa redução foi atribuída à inibição da infiltração de leucócitos no tecido isquémico [Ver, Mullane et al., J. Pharmacol. Exp. Therap., 228,

510-522 (1984)].

Ainda outra área de utilidade para os inibidores da via da 5-lipoxigenase é na área da prevenção da rejeição de transplantes de órgãos. [Ver, p.e., Foegh et al., Adv. Prostaglandin, Thromboxane, and Leukotriene Research, 13, 209-217 (1983)].

Ainda outra utilidade para os inibidores da via da 5-lipogeenase é no tratamento de trauma de tecidos. [Ver, p.e., (Denzlinger et al., Science, 230 (4723)), 330-332 (1985)].

Além disso, ainda outra área de utilidade para os inibidores da via da 5-lipoxigenase é no tratamento da reacção inflamatória no sistema nervoso central incluindo esclerose múltipla. [Ver, p.e., Mackay et al., Clin. Exp. Immunology, 15, 471-482 (1973)].

Adicionalmente, outra área de utilidade para inibidores da via da 5-lipoxigenase é no tratamento de asma. [Ver, p.e., Ford-Hutchinson, J. Allergy Clin. Immunol., 74, 437-440 (1984)].

Outra área de utilidade para inibidores da via da 5-lipoxigenase é no tratamento de vasculite, glomerulonefrite e doença do complexo imune. [Ver Kadison et al., "Vasculites: Mechanism of Vessel Damage" em Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates, 703-718, Ed. Gallin et al., Raven Press, N.Y., N.Y... (1988)].

Outra área de utilidade para inibidores da via<sup>da</sup>/5-lipoxigenase é no tratamento de dermatite. [Ver Pye et al., "Systemic Therapy" in Textbook of Dermatology, Vol. III, 2501-2528, Ed. Rook et al., Blackwell Scientific Publications, Oxford, Inglaterra (1986)].

Outra área de utilidade para inibidores da via da 5-lipoxigenase é no tratamento de aterosclerose. Estudos recentes têm mostrado que a inibição da modificação oxidativa da lipoproteína de baixa densidade abranda a progressão da aterosclerose e que os inibidores da lipoxigenase inibem efectivamente a modificação oxidativa induzida por célula. [Ver Carewet al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84, 7725-7729, Novembro 1987; e Steinberg, D., Cholesterol and Cardiovascular Disease,

76, 3, 508-514 (1987)].

Uma área adicional de utilidade para inibidores da via da 5-lipoxigenase é na área óptica, em particular à inflamação geral dos segmentos córneos anterior e posterior devida a doença ou cirurgia tal como na inflamação post-cirúrgica, uveíte e conjuntivite alérgica. [Ver Rao N. et al. Arch. Ophathmal. 105 (3) 413-419 (1987); Chiou, L. e Chiou, G. J. J. Ocular Pharmacol. 1, 383-390 (1985); Bazan H., J. Ocular Pharm. 4, 43-49 (1988); e Verbey N.L. et al., Current Eye Research 7, 361-368 (1988)].

Os compostos farmacêuticamente eficazes deste invento são administrados em formas de dosagem convencionais preparadas por combinação de um composto de Fórmula (I) ("ingrediente activo") numa quantidade suficiente para produzir actividade inibitória da via da 5-lipoxigenase com portadores farmacêuticos standard, de acordo com procedimentos convencionais. Estes procedimentos podem envolver mistura, granulação e compressão ou dissolução dos ingredientes, como apropriado para a preparação desejada.

O portador farmacêutico empregue pode ser, por exemplo, quer sólido quer líquido. Exemplos de portadores sólidos são a lactose, terra alba, sacarose, talco, gelatina, ágar, pectina, acácia, estearato de magnésio, ácido esteárico e semelhantes. Exemplos de portadores líquidos são o xarope, óleo de amendoim, azeite, água e semelhantes. Similarmente, o portador ou diluente pode incluir material retardador bem conhecido na arte, tal como monoestearato de glicerilo ou diestearato de glicerilo sozinho ou com uma cera.

Uma grande variedade de formas farmacêuticas pode ser empregue. Assim, se se usa um portador sólido, a preparação pode ser transformada em comprimido, colocada numa cápsula de gelatina dura na forma de pó ou pelota ou na forma de um trocisco ou pastilha. A quantidade de portador sólido variará largamente mas será preferivelmente de cerca de 25 mg a cerca de 1 g. Quando um portador líquido é usado, a preparação estará na forma de um xarope, emulsão, cápsula de gelatina mole, líquido estéril injectável tal como uma ampola ou suspensão líquida não aquosa.

Para obter uma forma de dose solúvel em água e estável, dissolve-se um sal farmacologicamente aceitável de um composto de Fórmula (I) numa solução aquosa de um ácido orgânico ou inorgânico, tal como uma solução 0,3 M de ácido succínico ou, preferivelmente, ácido cítrico.

Preferivelmente, cada unidade de dosagem parentérica conterá o ingrediente activo [i.e., o composto de Fórmula (I)] numa quantidade de cerca de 50 mg a cerca de 500 mg. Preferivelmente, cada dosagem oral conterá o ingrediente activo numa quantidade de cerca de 100 mg a cerca de 1000 mg.

Os compostos de Fórmula (I) podem também ser administrados topicamente a um mamífero com necessidade de inibição da via da 5-lipoxigenase do metabolismo do ácido araquidónico. Assim, os compostos de Fórmula (I) podem ser administrados topicamente no tratamento ou profilaxia da inflamação num animal, incluindo o Homem e outros mamíferos, e pode ser usado no alívio ou profilaxia de doenças mediadas pela via da 5-lipoxigenase tal como artrite reumatóide, espondilite reumatóide, osteoartrite, artrite gotosa e outras situações artríticas, articulações inflamadas, eczema, psoríase ou outras situações inflamatórias da pele tais como queimadura solar, situações inflamatórias do olho incluindo conjuntivite; piresse, dor e outras situações associadas a inflamação.

A quantidade de um composto de Fórmula (I) (daqui em diante referido por ingrediente activo) necessária para efeito terapêutico na administração tópica variará, evidentemente, com o composto escolhido, a natureza e gravidade da situação inflamatória e com o animal sob tratamento, e depende em última análise do critério do médico. Uma dose anti-inflamatória adequada de um ingrediente activo é de 1,5 µg a 500 mg de base para administração tópica, sendo a dosagem mais preferida de 1 µg a 1000 µg, por exemplo 5 a 25 µg, administrada duas ou três vezes ao dia.

Por administração tópica entende-se administração não sistémica e inclui a aplicação de um composto de Fórmula (I)

externamente à epiderme, na cavidade bucal e instilação desse composto no ouvido, olho e nariz e onde o composto não entre significativamente na corrente sanguínea. Por administração sistêmica entende-se administração oral, intravenosa, intraperitoneal e intramuscular.

Embora seja possível que um ingrediente activo seja administrado, sozinho como produto químico em bruto, é preferível apresentá-lo como uma formulação farmacêutica. O ingrediente activo pode compreender, para administração tópica, 0,001% a 10% p.p., p.e. de 1% a 2% em peso da formulação, embora ele possa compreender tanto quanto 10% p/p, mas preferivelmente não mais de 5% p/p e mais preferivelmente 0,1 a 1% p/p da formulação.

As formulações tópicas do presente invento para uso tanto veterinário como médico humano, compreendem um ingrediente activo em conjunto com um ou mais portador(es) farmacêuticamente aceitável(aceitáveis) e opcionalmente qualquer(qualquer) outro(s) ingrediente(s) terapêutico(s). O(s) portador(es) deve(m) ser "aceitável"("aceitáveis") no sentido de ser(em) compatível(compativeis) com os outros ingredientes da formulação e não deletérios para o seu receptor.

As formulações adequadas para administração tópica incluem preparações líquidas ou semi-líquidas adequadas para penetração através da pele no local da inflamação, tais como: linimentos, loções, cremes, unguentos ou pastas e gotas adequadas para administração no olho, ouvido ou nariz.

As gotas de acordo com o presente invento podem compreender soluções ou suspensões aquosas ou oleosas estéreis e podem ser preparadas por dissolução do ingrediente activo numa solução aquosa adequada de um agente bactericida e/ou fungicida e/ou qualquer outro conservante adequado e preferivelmente incluem um agente tensio-activo. A solução resultante pode então ser clarificada por filtração, transferida para um recipiente adequado que é então selado e esterilizado por autoclavagem ou mantendo-o a 98-100°C durante meia hora. Alternativamente, a solução pode ser esterilizada por filtração e transferida para o

recipiente por uma técnica asséptica. Exemplos de agentes bactericidas e fungicidas adequados para inclusão nas gotas são nitrato ou acetato fenilmercúrico (0,002%), cloreto de benzalcónio (0,01%) e acetato de cloro-hexidina (0,01%). Solventes adequados para a preparação de uma solução oleosa incluem glicerol, álcool diluído e propileno-glicol.

As loções de acordo com o presente invento incluem aquelas adequados para aplicação à pele ou olhos. Uma loção para os olhos compreende uma solução aquosa estéril contendo opcionalmente um bactericida e pode ser preparada por métodos similares aos da preparação de gotas. As loções ou linimentos para aplicação à pele também podem incluir um agente para acelerar a secagem e para refrescar a pele, tal como um álcool ou acetona e/ou um humidificante tal como glicerol ou um óleo tal como óleo de ricino ou óleo de amendoim.

Os cremes, unguentos ou pastas de acordo com o presente invento são formulações semi-sólidas do ingrediente activo para aplicação externa. Eles podem ser feitos por mistura do ingrediente activo na forma finamente dividida ou em pó, sozinho ou em solução ou suspensão num fluido aquoso ou não aquoso, com o auxílio de maquinaria adequada com uma base gorda ou não gorda. A base pode compreender hidrocarbonetos tal como parafina dura, mole ou líquida, glicerol, cera de abelhas, um sabão metálico; uma mucilagem; um óleo de origem natural tal como amendoa, milho, amendoim, ricínio ou azeite; gordura de lã ou seus derivados ou um ácido gordo tal como ácido esteárico ou oleico em conjunto com um álcool tal como propileno-glicol ou macrogóis. A formulação pode incorporar qualquer agente tensio-activo adequado tal como um surfactante aniónico, cationico ou não iónico tal como ésteres de sorbitano ou seus derivados, polioxietileno. Também podem ser incluídos agentes de suspensão tais como gomas naturais, derivados de celulose ou outros materiais inorgânicos tais como silicas silicáceas e outros ingredientes como lanolina.

Os compostos de Fórmula (I) também podem ser administrados por inalação. Por "inalação" entende-se administração intranasal e inalação oral. As formas de dosagem apropriadas para esta

administração, tal como uma formulação de aerossol ou um inalador de dose medida podem ser preparadas por técnicas convencionais. A quantidade de dosagem diária preferida de um composto de Fórmula (I) administrada por inalação é de cerca de 10 mg a cerca de 100 mg por dia.

Este invento também se refere a um método de tratamento de um estado de doença que é mediado pela via da 5-lipoxigenase num animal com necessidade dele, incluindo humanos e outros mamíferos, o qual compreende a administração, a esse animal, de uma quantidade de um composto de Fórmula (I), eficaz e inibidora da via da 5-lipoxigenase. Pelo termo "tratamento" entende-se terapia quer profilática quer terapêutica. Pelo termo "mediado" entende-se causado ou exacerbado por. Este composto de Fórmula (I) pode ser administrado a esse animal numa forma de dosagem convencional preparada por combinação do composto de Fórmula (I) com um portador ou diluente farmacologicamente aceitável convencional, de acordo com técnicas conhecidas. Será reconhecido por um perito na arte que a forma e carácter do portador ou diluente farmacologicamente aceitável é ditada pela quantidade do ingrediente activo com o qual é combinado, a via de administração e outras variáveis bem conhecidas. O composto de Fórmula (I) é administrado a um animal com necessidade de inibição da via da 5-lipoxigenase numa quantidade suficiente para inibir a via da 5-lipoxigenase. A via de administração pode ser oral, parentérica, por inalação ou tópica. O termo parentérico como aqui usado inclui administração intravenosa, intramuscular, subcutânea, intra-rectal, intravaginal ou intraperitoneal. As formas subcutânea e intramuscular de administração parentérica são geralmente preferidas. O regime de dosagem parentérico diário será preferivelmente de cerca de 50 mg a cerca de 1000 mg por dia. O regime de dosagem oral diário será preferivelmente de cerca de 150 mg a cerca de 2000 mg por dia. Será reconhecido por um perito na arte que a quantidade e espaçamentos óptimos de dosagens individuais do composto de Fórmula (I) será determinada pela natureza e extensão da situação a ser tratada, pela forma, via e local de administração e pelo animal particular a ser tratado e que esses óptimos podem ser determinados por técnicas

convencionais. Será também apreciado por um perito na arte que o curso de tratamento óptimo, i.e., o número de doses do composto de Fórmula (I) dado por dia por um número definido de dias, pode ser determinado pelos peritos na arte usando o curso convencional de testes de determinação de tratamento.

Nos testes usados para determinar a actividade como inibidores da via da 5-lipoxigenase, usaram-se ratinhos Balb/c macho (20-28 g). Todos os ratinhos foram obtidos no Charles River Breeding Laboratories, Kingston, N.Y.. Numa mesma experiência os ratinhos foram agrupados por idade.

Os reagentes foram usados como se segue:

os compostos de Fórmula (I) foram usados como base livre. Os compostos foram dissolvidos em solução salina ácida. Os compostos foram administrados por lavagem interna na dose indicada num volume final de 10 ml/kg.

Para as experiências in vitro, os compostos foram dissolvidos nas concentrações apropriadas em etanol (concentração final 1,0%) e depois diluídos até às concentrações finais usando os tampões indicados no texto.

#### Inflamação do ouvido do ratinho induzida por ácido araquidónico

Aplicou-se ácido araquidónico em acetona (2 mg/20 µl) à superfície interior do ouvido esquerdo. A espessura de ambos os ouvidos foi então medida com um micrometro<sup>de</sup> mostrador, uma hora após o tratamento e os resultados foram expressos como a variação na espessura ( $10^{-3}$  cm) entre os ouvidos tratado e não tratado.

Os compostos de teste foram dados oralmente em ácido/solução salina nos momentos indicados no texto antes da aplicação tópica do ácido araquidónico.

#### Ensaio de actividades de 5-lipoxigenase

A 5-lipoxigenase (5LO) foi isolada de extractos de células RBL-1. Estas células foram obtidas da American Type Culture Collection (#CRL 1378) e foram cultivadas a 37°C com 5% de CO<sub>2</sub> em cultura giratória usando meio suplementado com meio

essencial de Eagles (MEM) com 10% de soro de vitela fetal inactivado pelo calor. As células foram recolhidas da cultura por centrifugação a 2000xg durante 20 minutos e depois lavadas duas vezes com fosfato de sódio 50 mM (pH 7,0) que continha EDTA 1 mM e 0,1% de gelatina. Após esta lavagem, as células foram ressuspensas em tampão de fosfato fresco para se conseguir uma concentração de  $5 \times 10^7$  células/ml. Esta suspensão foi quebrada por cavitação com azoto usando uma bomba de Parr a 750 psi durante 10 minutos. As células quebradas foram então centrifugadas a 10 000xg durante 20 minutos. O sobrenadante foi recolhido e centrifugado a 100 000xg durante 60 minutos. Este sobrenadante foi recolhido e armazenado a  $-70^{\circ}\text{C}$  até ser ensaiado.

A inibição da actividade da 5-lipoxigenase foi medida por um de dois ensaios, o ensaio da extensão do radiomarcador medido após 90 segundos a  $20^{\circ}\text{C}$  ou medidos de acordo com o método de G. K. Hogaboom et al., Molecular Pharmacol. 30, 510-519 (1986) ou pelo ensaio de consumo de  $\text{O}_2$  contínuo. Os resultados de qualquer dos ensaios são comparáveis, se não iguais. Todos os compostos foram dissolvidos em etanol, sendo a concentração final de etanol no ensaio de 1%.

O ensaio de extensão do radiomarcador examinou os produtos da 5-lipoxigenase [transLTB<sub>4</sub> (DI-HETE), 5HETE e 5HPETE] produzidos após uma incubação de 90 segundos a  $20^{\circ}\text{C}$ . Porções alíquotas (40  $\mu\text{l}$ ) do sobrenadante foram pré-incubadas com o inibidor ou veiculo durante 10 minutos em tampão BisTris 25 mM (pH 7,0) que também continha EDTA 1 mM, ATP 1 mM, NaCl 50 mM, etileno-glicol a 5% e 100  $\mu\text{g/ml}$  de fosfatidilcolina submetida a tratamento ultrassónico (volume total 0,238 ml). A reacção da 5-lipoxigenase foi iniciada pela adição de  $\text{CaCl}_2$  (2 mM) e 1-C<sup>14</sup>-ácido araquidónico (25  $\mu\text{M}$ ; 100 000 dpm) (volume final 0,25 ml). Após 90 segundos, a reacção foi terminada pela adição de dois volumes (0,5 ml) de acetona arrefecida em gelo. A amostra foi deixada desproteínizar em gelo durante 10 minutos antes da centrifugação a 1 000xg durante 10 minutos. Os sobrenadantes desproteínizados foram secos sob árgon e depois redissolvidos em 200  $\mu\text{l}$  de etanol. Estas amostras foram então analisadas por HPLC

de fase inversa como descrito por G.K. Hogaboom et al., Molecular Pharmacol. **30**: 510-519 (1986), aqui incorporado por referência. A inibição da actividade da 5-lipoxigenase, mediada pelo composto é descrita como a concentração do composto que causa uma inibição de 50% da síntese do produto.

O segundo ensaio para a determinação da inibição da actividade da 5-lipoxigenase foi um ensaio contínuo que seguiu o consumo de  $O_2$  à medida que a reacção progredia. A enzima 5-lipoxigenase (200  $\mu$ l) foi pré-incubada com o inibidor ou com o seu veículo em tampão BisTris 25 mM (pH 7,0) que continha EDTA 1 mM, ATP 1 mM, NaCl 5 mM e etileno-glicol a 5% durante 2 minutos a 20°C (volume total 2,99 ml). O ácido araquidónico (10  $\mu$ M) e  $CaCl_2$  (2 mM) foram adicionados para iniciar a reacção e a diminuição na concentração de  $O_2$  foi seguida no tempo usando um eléctrodo do tipo Clark e o monitor de  $O_2$  Yellow Spring (tipo 53) (Yellow Springs, OH). A velocidade óptima foi calculada a partir das curvas de progressão. A inibição de actividade da 5-lipoxigenase, mediada pelo composto, é descrita como a concentração de composto que causa uma inibição de 50% da velocidade óptima para a amostra tratada com veículo.

#### Produção de LTC-4 a partir de monócitos humanos in vitro

Os monócitos humanos foram preparados a partir de embalagens de fonte de leucócitos ("leukosource packs") fornecidos pela Cruz Vermelha Americana. As embalagens de fonte de leucócitos foram fraccionadas por um procedimento de dois passos descrito por F. Colatta et al., J. Immunol. **132**, 936 (1984), aqui incorporado por referência, que usa sedimentação em Ficoll seguida por sedimentação em Percoll. A fracção de monócitos que resulta desta técnica era composta por 80-90% de monócitos, sendo o restante neutrófilos e linfócitos.

Os monócitos ( $1,5 \times 10^6$ ) foram colocados em tubos de polipropileno e usados numa cultura em suspensão. O tampão de ensaio consistia em tampão RPMI 1640, [Moore, G.E. et al., JAMA, **199**, 519 (1967) aqui incorporado por referência] 1% de soro humano AB, glutamina 2 mM, HEPES [ácido 4-(2-hidroxietil)-1-

-piperazina-etanossulfónico] 25 mM e  $\text{CaCl}_2$  1 mM (volume total 0,45 ml). Os compostos (0,05 ml) foram adicionados em solução de etanol a 10% e as células foram pré-incubadas durante 45-60 minutos a 37°C com agitação constante. Usou-se ionóforo de cálcio A23187 (2  $\mu\text{M}$ ) para estimular as células. Após 15 minutos adicionais, o tampão foi recolhido por centrifugação (600xg durante 15 minutos) e armazenado a -70°C até ser ensaiado. A produção de  $\text{LTC}_4$  foi medida por radio-imunoensaio, que foi realizado usando um New England Nuclear Leukotriene C-4( $^3\text{H}$ ) RIA Kit de acordo com as instruções do fabricante (New England Nuclear, Boston Massachusetts). A inibição de  $\text{LTC}_4$  mediada pelo composto é descrita como a concentração de composto que causa uma inibição de 50% da produção de  $\text{LTC}_4$ .

Inibição da produção de icosanóides a seguir à estimulação com ionóforo de cálcio (60  $\mu\text{M}$ ) em sangue humano completo

Os icosanóides que incluem os produtos da 5-lipoxigenase  $\text{LTE}_4$ ,  $\text{transLTB}_4$ , 20-hidroxi $\text{LTB}_4$ , 5-HETE e o produto da 12-lipoxigenase são extraídas do sangue completo a seguir à estimulação com ionóforo de cálcio A23187. Os extractos são separados por cromatografia líquida de elevada pressão de fase inversa e quantificados por métodos de absorvância.

O sangue venoso humano é recolhido em tubos de polipropileno contendo 1% de heparina. O sangue é depois dividido em porções aliquotas em volumes de 4,5 ml e pré-incubado a 37°C durante 10 minutos em tubos de polipropileno (dimensão de 15 ml). O composto ou veículo (50  $\mu\text{l}$  de dimetilsulfóxido) é adicionado 5 minutos antes da estimulação. O ionóforo de cálcio (0,5 ml) é adicionado e o sangue incubado durante 10 minutos. Adiciona-se prostaglandina  $\text{B}_2$  (1 nmole) e o sangue é extraído como se descreve abaixo.

As amostras são centrifugadas a 1 000xg durante 15 minutos a 5°C. O plasma é recolhido e adiciona-se um volume de metanol ao plasma. Esta suspensão é então centrifugada a 1 000xg durante dez minutos a 5°C. O sobrenadante é recolhido e diluído com 1,5 volumes de ácido fórmico aquoso a 1% arrefecido: trietilamina a

1%. Esta mistura é carregada num cartucho J.T. Baker C18 SPE (Phillipsburg, NJ) pré-condicionado a um caudal de 1-2 ml/minuto. (o cartucho é pré-condicionado de acordo com as recomendações do fabricante). A amostra absorvida é lavada na seguinte ordem com três (3) ml de cada uma das seguintes substâncias (i) ácido fórmico aquoso a 1%; trietilamina a 1%; (ii) éter de petróleo; e (iii) acetonitrilo a 20%; trietilamina a 1%.

Os icosanóides são eluidos em 3 ml de acetonitrilo a 70%; trietilamina a 1%. O solvente é removido sob vácuo. A amostra é ressuspensa em 200 µl de metanol a 50% tamponado com acetato de amónio.

A amostra (175 µl) é carregada numa coluna WATERS (Milford, MA) RCM NOVA PAK C18 (100x8mm) com a fase móvel inicial de 90% de A (A = 10% de acetonitrilo tamponado com acetato de amónio 30 mM a pH 6,8) e 10% de B (B = 90% de acetonitrilo tamponado com acetato de amónio 30 mM a pH 6,8). O caudal para a separação é de 2,5 ml/minuto. No minuto um a % de B é aumentada para 27% de uma forma passo a passo. Passados 12 minutos a % de B tinha aumentado numa função hiperbólica côncava (curva 9) para 40% e aumenta de uma maneira linear para 60% aos 22 minutos. Sob estas condições de desenvolvimento, os tempos de retenção para os icosanóides são: 20-hidroxiLTB<sub>4</sub>, 4,6 minutos; tromboxano B<sub>2</sub>, 6,5 minutos; transLTB<sub>4</sub>, 10 minutos; LTB<sub>4</sub>, 10,5 minutos; 12-HETE, 10,4 minutos; 5-HETE, 21 minutos. O sistema de HPLC consistiu em bombas WATERS 510, controlador 840, injetor WISP e detector 990.

Os icosanóides nas amostras são examinadas pelos seus tempos de retenção e pelos seus espectros de absorvância de UV. Os picos são quantificados com referência ao padrão interno e pela sua resposta de absorvância no seu comprimento de onda máximo de absorvância.

#### O efeito de compostos de fórmula (I) na inflamação induzida por ácido araquidónico

A elucidação da actividade anti-inflamatória dos compostos de Fórmula (I) foi conseguida num modelo de edema induzido por

ácido araquidónico em ratinhos. Tem-se observado que a resposta edematosa do ouvido do ratinho ao ácido araquidónico é sensível a agentes que inibem os mediadores gerados tanto pela lipoxigenase como pela ciclooxigenase ou que inibem selectivamente a actividade da enzima lipoxigenase, mas não a da ciclooxigenase, [Ver, Young et al., *J. Invest. Dermatol.*, **82**, 367-371 (1984)]. Os compostos de Fórmula (I) produziram uma inibição notória da resposta edematosa normalmente observada 1 hora após a aplicação de 2 mg de ácido araquidónico ao ouvido (Quadro I). Os inibidores da ciclooxigenase indometacina (10 mg/kg, p.o.), ibuprofeno (250 mg/kg, p.o.) e naproxeno (100 mg/kg, p.o.) não exibem actividade anti-inflamatória detectável neste ensaio.

Estas verificações indicam que compostos de Fórmula (I) são inibidores potentes das respostas tanto celular como edematosa na inflamação em ratinhos. Estas respostas inflamatórias foram também inibidas por agentes que inibem a actividade da lipoxigenase mas não por inibidores selectivos da ciclooxigenase.

#### O efeito de compostos de fórmula (I) no metabolismo do ácido araquidónico

As experiências usando uma preparação de extracto solúvel de células RBL-1 contendo apenas actividade da lipoxigenase confirmaram os efeitos inibitórios de compostos de Fórmula (I) na produção de LTB<sub>4</sub> (DI-HETE) (Quadro II). A indometacina a concentrações até 10<sup>-4</sup>M foi inactiva. Os dados apresentados no Quadro II indicam que os compostos de Fórmula (I) são inibidores da via da 5-lipoxigenase como confirmou pela sua capacidade para inibir DI-HETE, um produto da via da 5-lipoxigenase. Os dados apresentados no Quadro III indicam que compostos de Fórmula (I) são inibidores da via da 5-lipoxigenase como é confirmado pela sua capacidade para inibir os produtos totais da via da 5-lipoxigenase, 5-HETE e DI-HETE. Os dados na Tabela IIIA indicam que compostos de Fórmula (I) são inibidores da via da 5-lipoxigenase como é confirmado pela medição do consumo de oxigénio pela enzima 5-lipoxigenase.

Ensaio de inibição de LTC<sub>4</sub>

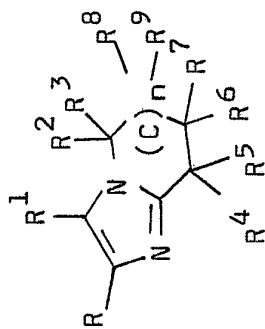
Como mostrado no Quadro IV, os compostos de Fórmula (I) foram eficazes na inibição da produção de LTC<sub>4</sub>, um produto da via da 5-lipoxigenase, por monócitos humanos. Estes dados confirmam a capacidade de compostos de Fórmula (I) para inibir a via da 5-lipoxigenase.

Inibição da produção de icosanóides

Como se mostra no Quadro V, os compostos de Fórmula (I) foram eficazes na inibição da produção de vários produtos da via da 5-lipoxigenase em sangue humano. Estes dados demonstram que os compostos de Fórmula (I) inibem a via da 5-lipoxigenase. A inibição do tromboxano B<sub>2</sub> demonstra que os compostos inibem a via da ciclooxigenase e são portanto inibidores duais.

## QUADRO I

O efeito dos compostos de fórmula (I) no Inchaço da Orelha Induzido por Ácido Araquidônico



FÓRMULA (I)

Número do Composto	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	n	% de Inibição do Inchaço da Orelha
1	4-metiltiofenilo	4-piridilo	H	H	H	H	H	H	-	-	0	62 <sup>***</sup>
2	4-metilsulfonilfenilo	4-piridilo	H	H	H	H	H	H	-	-	0	44 <sup>***</sup> p.o.
3	4-metilsulfonilfenilo	4-piridilo	H	H	H	H	H	H	-	-	0	3NS
4	4-metoxifenilo	2-piridilo	H	H	H	H	H	H	-	-	0	29 <sup>**</sup>
5	4-metoxifenilo	3-piridilo	H	H	H	H	H	H	-	-	0	34 <sup>**</sup>
6	4-metoxifenilo	2,6-dimetil-4-piridilo	H	H	H	H	H	H	-	-	0	NT
7	4-hidroxifenilo	4-piridilo	H	H	H	H	H	H	-	-	0	27 <sup>***</sup> p.o.
8	4-etoxifenilo	4-piridilo	H	H	H	H	H	H	-	-	0	62 <sup>***</sup> p.o.
9	4-n-propoxifenilo	4-piridilo	H	H	H	H	H	H	-	-	0	42 <sup>**</sup> p.o.
10	4-isopropoxifenilo	4-piridilo	H	H	H	H	H	H	-	-	0	43 <sup>***</sup> p.o.

a) analisado a 50 mg/kg s.c. ou i.p. a não ser que se indique dosagem oral (p.o.).

b) <sup>\*\*</sup>p<0,05, <sup>\*\*\*</sup>p<0,01, <sup>\*\*\*\*</sup>p<0,001, NS=não significante

c) NT=Não testado

## QUADRO T(Continuação)

<u>Numero</u> <u>de</u>	<u>Composto</u>	<u>R<sup>1</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>4</sup></u>	<u>R<sup>5</sup></u>	<u>R<sup>6</sup></u>	<u>R<sup>7</sup></u>	<u>R<sup>8</sup></u>	<u>R<sup>9</sup></u>	<u>% de</u> <u>Inibição</u> <u>do Inchaco</u> <u>da Oreilha</u>
11	4-acetiltiofenilo	4-piridilo	H	H	H	H	H	H	-	-	0 46 <sup>***</sup> p.o.
12	4-trimetil-acetiltiofenilo	4-piridilo	H	H	H	H	H	H	-	-	0 45 <sup>***</sup> p.o.
13	4-acetoximetiltiofenilo	4-piridilo	H	H	H	H	H	H	-	-	0 51 <sup>***</sup> p.o.
14	4-etiltiofenilo	4-piridilo	H	H	H	H	H	H	-	-	0 56 <sup>***</sup> p.o.
15	4-etilsulfetilfenilo	4-piridilo	H	H	H	H	H	H	-	-	0 41 <sup>***</sup> p.o.
16	4-carbetoximetiltiofenilo	4-piridilo	H	H	H	H	H	H	-	-	0 15 <sup>***</sup>
17	4-piridilo	H	H	H	H	H	H	H	-	-	0 20 <sup>***</sup> p.o. 41 <sup>***</sup>
18	4-piridilo	4-metiltiofenilo	H	H	H	H	H	H	-	-	0 28 <sup>***</sup> p.o.
19	4-piridilo	4-metilsulfetilfenilo	H	H	H	H	H	H	-	-	32 <sup>***</sup> 0 52 <sup>***</sup> p.o. 56 <sup>***</sup>
20	4-metiltiofenilo	4-(2-metil)piridilo	H	H	H	H	H	H	-	-	0 59 <sup>***</sup> p.o. 59 <sup>***</sup>
21	4-metilsulfetilfenilo	4-(2-metil)piridilo	H	H	H	H	H	H	-	-	0 59 <sup>***</sup> p.o. 14 <sup>*</sup>
22	4-metoxifenilo	4-(2-metil)piridilo	H	H	H	H	H	H	-	-	0 56 <sup>***</sup> p.o. 57 <sup>***</sup>
23	4-metoxifenilo	4-piridilo	H	H	H	H	H	H	H	H	1 58 <sup>***</sup> p.o.

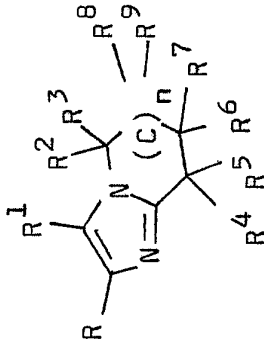
a) analisado a 50 mg/kg s.c. ou i.p. a não ser que se indique dosagem oral (p.o.).

b) \* = p 0,05, \*\* = p 0,01, \*\*\* = p 0,001, NS = não significante

c) NT = Não testado

## QUADRO II

O efeito dos compostos de Fórmula (I) na Actividade da 5-Lipoxigenase(Produção de DI-HETE)



Fórmula (I)

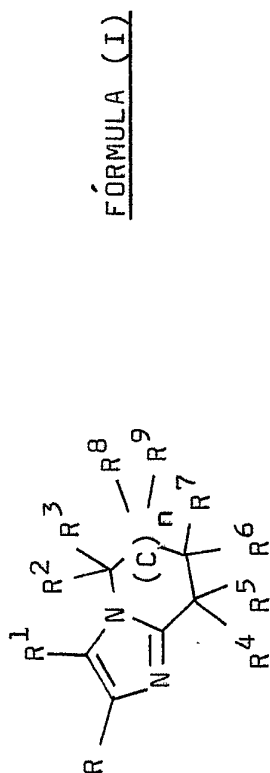
Número do Composto	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	n	5-LO <sup>a,b</sup> IC <sub>50</sub> (µM)
1	4-metiltiofenilo	4-piridilo	H	H	H	H	H	H	-	-	0	20
2	4-metilsulfonilfenilo	4-piridilo	H	H	H	H	H	H	-	-	0	>100
3	4-metilsulfonilfenilo	4-piridilo	H	H	H	H	H	H	-	-	0	>100
4	4-metoxifenilo	2-piridilo	H	H	H	H	H	H	-	-	0	>100
5	4-metoxifenilo	3-piridilo	H	H	H	H	H	H	-	-	0	NT
6	4-metoxifenilo	2,6-dimetil-4-piridilo	H	H	H	H	H	H	-	-	0	NT
7	4-hidroxifenilo	4-piridilo	H	H	H	H	H	H	-	-	0	17
8	4-etoxifenilo	4-piridilo	H	H	H	H	H	H	-	-	0	6
9	4-n-propoxifenilo	4-piridilo	H	H	H	H	H	H	-	-	0	3,5
10	4-isopropoxifenilo	4-piridilo	H	H	H	H	H	H	-	-	0	37

a) IC<sub>50</sub> determinado na produção de DI-HETE por sobrenadante de RBL-1 de alta velocidade

b) NT=Não testado

## QUADRO III

O efeito dos compostos de Fórmula (I) na produção de Actividade da 5-Lipoxigenase



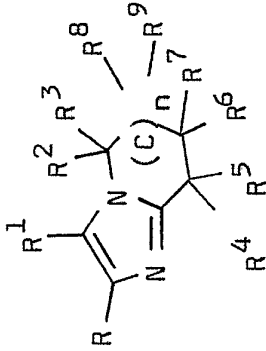
<u>Número do</u> <u>Composto</u>	<u>R</u>	<u>R<sup>1</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>4</sup></u>	<u>R<sup>5</sup></u>	<u>R<sup>6</sup></u>	<u>R<sup>7</sup></u>	<u>R<sup>8</sup></u>	<u>R<sup>9</sup></u>	<u>n</u>	<u>5-LO<sup>a, b</sup></u> <u>IC50(µM)</u>
1	4-metilpíridil	4-píridil	H	H	H	H	H	H	-	-	0	23
2	4-metilsulfonilfenil	4-píridil	H	H	H	H	H	H	-	-	0	>100
3	4-metilsulfonilfenil	4-píridil	H	H	H	H	H	H	-	-	0	>100
4	4-metoxifenil	2-píridil	H	H	H	H	H	H	-	-	0	35
5	4-metoxifenil	3-píridil	H	H	H	H	H	H	-	-	0	NT
6	4-metoxifenil	2,6-dimetil- -4-píridil	H	H	H	H	H	H	-	-	0	NT
7	4-hidroxifenil	4-píridil	H	H	H	H	H	H	-	-	0	30
8	4-etoxifenil	4-píridil	H	H	H	H	H	H	-	-	0	13
9	4-n-propoxifenil	4-píridil	H	H	H	H	H	H	-	-	0	8
10	4-isopropoxifenil	4-píridil	H	H	H	H	H	H	-	-	0	26

a IC50 determinada pela produção total de HETE e Di-HETE pelo sobrenadante de alta velocidade de REC-1

NT - Não testado

## QUADRO IIIA

Consumo de oxigênio pela enzima 5-LO



## FÓRMULA I

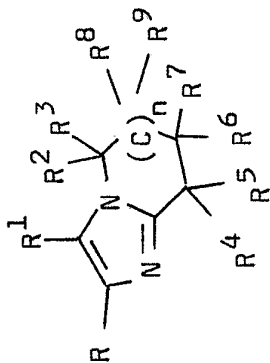
Número do Composto	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	n	5-LO <sup>a,b</sup> IC50 (µM)
1	4-acetiltiliofenilo	4-piridilo	H	H	H	H	H	H	-	-	0	25
2	4-trimetilacetiltiliofenilo	4-piridilo	H	H	H	H	H	H	-	-	0	6
3	4-acetoximetiltiliofenilo	4-piridilo	H	H	H	H	H	H	-	-	0	47
4	4-etiltiliofenilo	4-piridilo	H	H	H	H	H	H	-	-	0	30
5	4-etilsulfonilfenilo	4-piridilo	H	H	H	H	H	H	-	-	0	>100
6	4-carbetoximetiltilio	4-piridilo	H	H	H	H	H	H	-	-	0	50

a IC50 determinado pelo consumo de oxigênio pela enzima 5-LO pelo sobrenadante de alta velocidade de RBL-1

b NT-Não testado

## QUADRO IV

O efeito de compostos de fórmula (I) na Actividade da 5-Lipoxigenase



Fórmula (I)

Número do Composto	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	n	5-LO <sup>a,b</sup> IC <sub>50</sub> (µM)
1	4-metiltiofenilo	4-piridilo	H	H	H	H	H	H	-	-	0	7
2	4-metilsulfonilfenilo	4-piridilo	H	H	H	H	H	H	-	-	0	95
3	4-metilsulfonilfenilo	4-piridilo	H	H	H	H	H	H	-	-	0	37
4	4-metoxifenilo	2-piridilo	H	H	H	H	H	H	-	-	0	26
5	4-metoxifenilo	3-piridilo	H	H	H	H	H	H	-	-	0	21
6	4-metoxifenilo	2,6-dimetil- -4-piridilo	H	H	H	H	H	H	-	-	0	NT
7	4-hidroxifenilo	4-piridilo	H	H	H	H	H	H	-	-	0	27
8	4-etoxifenilo	4-piridilo	H	H	H	H	H	H	-	-	0	12.
9	4-n-propoxifenilo	4-piridilo	H	H	H	H	H	H	-	-	0	13
10	4-isopropoxifenilo	4-piridilo	H	H	H	H	H	H	-	-	0	13

a IC<sub>50</sub> determinado na produção de LTC<sub>4</sub> por monócitos humanos

b NT=não testado

## QUADRO IV(Continuação)

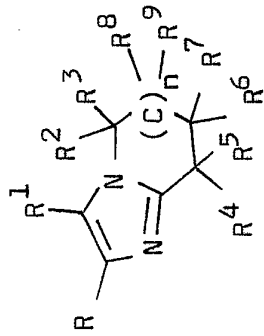
Número do Composto	R	R <sup>1</sup>	5-LO <sup>a,b</sup>									
			R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	IC50 (µM)	
11	4-acetiltiofenilo	4-piridilo	H	H	H	H	H	H	-	-	0	3
12	4-trimetil-acetiltiofenil	4-piridilo	H	H	H	H	H	H	-	-	0	4
13	4-acetoximetiltiofenilo	4-piridilo	H	H	H	H	H	H	-	-	0	2,6
14	4-etiltiofenilo	4-piridilo	H	H	H	H	H	H	-	-	0	9
15	4-etilsulfetilfenilo	4-piridilo	H	H	H	H	H	H	-	-	0	-
16	4-carbetoximetiltiofenilo	4-piridilo	H	H	H	H	H	H	-	-	0	4

a IC50 determinado na produção de LTC<sub>4</sub> por monócitos humanos

b NT= não testado

## QUADRO V

O efeito dos Compostos de Fórmula (I) na Produção de Icosanóides

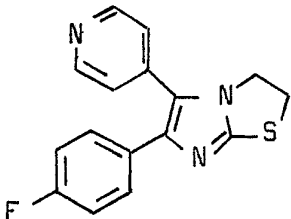
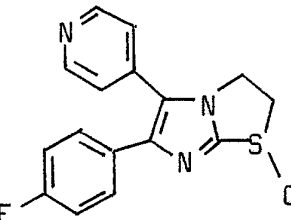
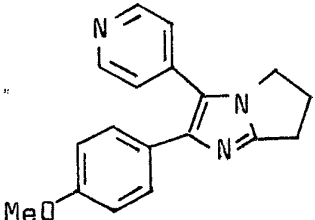
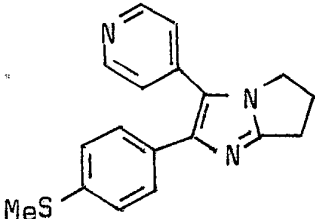
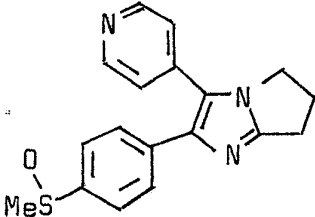
FORMULA (I)

Número do composto	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	5-LO, IC <sub>50</sub> (μM) <sup>a, b</sup>	5-12-20-OH--HETE	LTB <sub>4</sub>	TXB <sub>2</sub>
1	4-metiltiltio- fenilo	H	H	H	H	H	H	H	-	0	30	30	30	NT
2	4-metilsul- finilfenilo	H	H	H	H	H	H	H	-	0	80	80	NT	80

a IC<sub>50</sub> determinado em sangue humano estimulado com ionóforo de cálcio

b NT= não testado

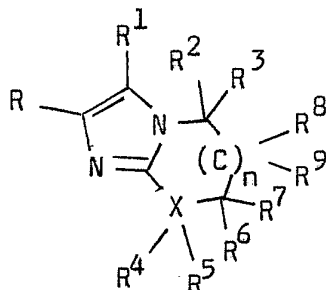
QUADRO VI

	Inibição por 5-LO relati- va ao compos- to C	Actividade do SNC ad- versa(Log D) (lipofili- cidade) *	inibição por P-450 IC <sub>50</sub> - $\mu$ M	AAEE(ra- tinho ED <sub>50</sub> mg/kg (po)
A.		1,5	+++ (2,19)	0,6 27
B.		0,8	- (1,20)	5,0 14
C.		1	+++ (2,14)	21,4 28
D.		4	+ (2,68)	43,7 20
E.		NA **	- (0,85)	866 44

\* o sinal mais indica presença e o sinal menos ausência

\*\* não activo

## QUADRO VII

Toxicidade para o SNC em Ratinhos

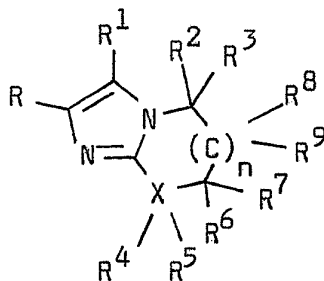
<u>Nº.</u>	<u>n</u>	<u>X</u>	<u>R<sup>1</sup></u>	<u>R</u>	<u>Dose</u> <u>mg/Kg</u>	<u>Uma</u> <u>Ho-</u>	<u>24<sup>h</sup></u> <u>Ho-</u>
1 <sup>***</sup>	0	SO	4-piridilo	4-metoxifenilo	200	-	-
2	0	S	4-piridilo	4-fluorofenilo	200	-	-
3	0	C	4-piridilo	4-fluorofenilo	200	+	+
4	0	C	4-piridilo	4-metoxifenilo	150	+	+
5	1	C	4-piridilo	4-metoxifenilo	200	+	+
6	0	C	4-piridilo	4-(1-etoxi)fenilo	200	+	+
7	0	C	4-piridilo	4-metiltiofenilo	200	+	+
8	0	C	4-piridilo	4-metilsulfinilfenilo	200	-	-
9	0	C	4-piridilo	4-metilsulfonilfenilo	200	-	-
10	0	C	4-piridilo	4-etiltiofenilo	200	-	-
11	0	C	4-piridilo	4-etilsulfinilfenilo	300	-	-
12	0	C	4-piridilo	4-acetoximetiltiofenilo	200	-	-
13	0	C	H	4-piridilo	200	-	-
14	0	C	4-metiltiofenilo	4-piridilo	200	+	+
15	0	C	4-metilsulfinilfenilo	4-piridilo	200	-	-
16	0	C	4-(2-metil)piridilo	4-metiltiofenilo	200	-	-
17	0	C	4-(2-metil)piridilo	4-metilsulfinilfenilo	200	-	+
18	0	C	4-(2-metil)piridilo	4-metoxifenilo	200	-	+

o sinal menos indica ausência e o sinal mais a presença de convulsões depois de uma hora e morte depois de 24 horas.

\*\*\* Este composto metaboliza-se no correspondente sulfato que provoca convulsões

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> são cada um hidrogénio para os compostos anteriores com os números até 18.

## QUADRO VIII

Inibição por P-450

<u>Nº.</u>	<u>X</u>	<u>R<sup>1</sup></u>	<u>R</u>	<u>IC<sub>50</sub>µM</u>
1	S	4-piridilo	4-metoxifenilo	12,5
2	SO	4-piridilo	4-metoxifenilo	>100 <sup>**</sup>
3	SO <sub>2</sub>	4-piridilo	4-metoxifenilo	26,2
4	S	4-piridilo	4-fluorofenilo	0,9
5	C	4-piridilo	4-metoxifenilo	21,4
6	S	4-fluorofenilo	4-piridilo	0,5
7	C	4-piridilo	4-(1-etoxi)fenilo	8,4
8	C	4-piridilo	4-(1-propoxi)fenilo	62,7
9	C	4-piridilo	4-(2-propoxi)fenilo	2,5
10	C	4-N-metilpirilo	4-metoxifenilo	108
11	C	4-piridilo	4-metiltiofenilo	43,7
12	C	4-piridilo	4-metilsulfinilfenilo	866
13	C	4-piridilo	4-metilsulfonilfenilo	>100
14	C	4-piridilo	4-etiltiofenilo	28,1
15	C	4-piridilo	4-etilsulfinilfenilo	>100
16	C	2-piridilo	4-metoxifenilo	>100
17	C	3-piridilo	4-metoxifenilo	>100
18	C	H	4-piridilo	80,1
19	C	4-metiltiofenilo	4-piridilo	5,2
20	C	4-metilsulfinilfenilo	4-piridilo	13,7
21	C	4-(2-metil)piridilo	4-metiltiofenilo	57,5
22	C	4-(2-metil)piridilo	4-metilsulfinilfenilo	>1000
23	C	4-(2-metil)piridilo	4-metoxifenilo	56,6

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> são cada um hidrogénio e n é 0 para os compostos anteriores com os números 1 a 23.

Verificou-se agora que os compostos do presente invento têm propriedades superiores relativamente aos compostos anteriormente conhecidos como está sumarizado no Quadro VI. O composto A, 5-(4-piridil)-6-(4-fluorofenil)-2,3-di-hidro-imidazo[2,1-b]tiazol, e o composto B, óxido de 5-(4-piridil)-6-(4-fluorofenil)-2,3-di-hidro-imidazo[2,1-b]tiazol, são compostos representativos dos compostos apresentados na Patente U.S. 4 175 127 concedida a 20 de Novembro de 1979. O composto C, 2-(4-metoxifenil)-3-(4-piridil)-6,7-di-hidro[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol é especificamente apresentado na Patente U.S. 4 719 218 resultante do caso progenitor do presente pedido. O composto D, 2-(4-metiltiofenil)-3-(4-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol e o composto E, 2-(4-metilsulfinilfenil)-3-(4-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol são representativos do presente invento.

As modificações estruturais descritas neste pedido reduziram a gravidade, quando comparado com os compostos da arte anterior, de dois efeitos secundários indesejáveis: 1) toxicidade para o SNC; e 2) inibição das actividades enzimas dependentes do citocromo P-450, que é uma deficiência que poderia resultar em interacções com drogas clinicamente relevantes. Mais especificamente a eliminação do enxofre no núcleo do anel bicíclico fundido dos compostos e a substituição do flúor por um grupo metoxi reduziu a inibição das enzimas dependentes do citocromo P-450 mas não eliminou a presença da actividade adversa para o sistema nervoso central (SNC). Isto é mostrado por uma comparação entre os dados do Quadro VI para o composto C e A. Pensou-se que os efeitos no SNC estavam relacionados com a capacidade de um composto penetrar o SNC e assim com a lipofilicidade. Os compostos A e C são ambos altamente lipofílicos e demonstram efeitos no SNC semelhante. O log D apresentado no Quadro VI é uma medida da lipofilicidade determinada por cromatografia líquida de elevada pressão. Contudo, verificou-se que a introdução de polaridade no anel fenilo, anel piridilo ou anel bicíclico fundido reduzia a actividade de inibição da 5-lipoxigenase. Uma comparação com os compostos D e E no Quadro VI demonstra este efeito para a introdução de polaridade no anel fenilo e uma comparação com os compostos A e B

demonstra este efeito para o anel bicíclico fundido.

Uma comparação entre os compostos A e B demonstrou uma redução na actividade indesejável do SNC. Um efeito semelhante é mostrado fazendo uma comparação com os compostos D e E reivindicados. A incorporação de polaridade em A deu o composto B e reduziu a toxicidade do SNC. A incorporação de polaridade no composto D deu o composto E e reduziu a toxicidade para o SNC. Além disso, o composto E é metabolizado in vivo no composto D. A conversão in vivo de uma pró-droga polar mas inactiva (E) no seu metabolito<sup>(D)</sup> reduz a toxicidade para o SNC. Em adição, o composto D tem menos toxicidade para o SNC do que o composto A da arte anterior. Assim, os compostos D e E reivindicados apresentam inibição reduzida das enzimas dependentes do citocromo P-450 e actividade adversa para o SNC reduzida. Esta conclusão é ainda suportada pelos seguintes dados.

#### Determinação de Log D

O procedimento usado para determinar os log D listados no Quadro VI foi o seguinte. Uma amostra de 20 µl foi injectada numa coluna Shandon Hypersil ODS, 5µ (100 mm x 4,6 mm ID) e foi eluída usando uma fase móvel de MeOH:H<sub>2</sub>O 65:35 (a porção aquosa foi de 0,1 M em KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> e ajustada a pH 7,4 com KOH após mistura do MeOH), a um caudal de 2 ml por minuto. Os picos de eluição foram detectados por absorvância de UV a 222 nm. Todas as amostras foram completadas até 0,1 mg/ml. (As retenções foram idênticas a 0,01 mg/ml).

Os dados foram analisados por determinação da curva de regressão correspondente ao log k' vs. log P da literatura dos padrões de referência. (Ver Unger, S.H. et al., J. Pharm. Sci., 67, 1364 (1978). O log P (log D) foi então determinado para a amostra de teste a partir do seu log k' nesta curva. A reproductibilidade foi usualmente superior a 0,5%.

Os padrões de referência e os seus log P da literatura incluem NaNO<sub>2</sub>, 0,0; acetanalida, 1,16; acetofenona, 1,66; anisol, 2,08; clorobenzeno, 2,84; benzofenona, 3,18; antraceno, 4,45; e pentaclorobenzeno, 5,12.

Actividade do SNC

Os efeitos sobre o sistema nervoso central (SNC) dos compostos reivindicados e da arte anterior foi demonstrado em macacos cinomolgos.

A administração oral de 90 mg/kg/dia de composto A do Quadro VI, 5-(4-piridil)-6-(4-fluorofenil)-2,3-di-hidro-imidazo[2,1-b]-tiazol a dois macacos cinomolgos (1 fêmea, 1 macho) durante dois dias consecutivos induziu tremores no corpo em ambos os macacos e convulsões severas e recorrentes no animal macho. A administração de 30 mg/kg/dia do composto A do Quadro VI a dois macacos cinomolgos (1 fêmea, 1 macho) durante 5 ou 6 dias consecutivos foi associada a emese e ulceração gástrica em ambos os macacos mas não houve evidência de convulsões ou de tremores no corpo. Os macacos quando se lhes administrou uma segunda dose de 90 mg/kg de composto A morreram com convulsões em 1 a 5 horas após a dosagem.

Uma só dose oral de 90 mg/kg de composto C no Quadro VI, 2--(4-metoxifenil)-3-(4-piridil)-6,7-di-hidro[5H]pirrolo[1,2-a]-imidazol a 1 macaco fêmea e a 1 macaco macho teve como resultado a morte de ambos os animais. O macho ficou sedado, perdeu a consciência e morreu em 1,5 horas após dosagem; a fêmea demonstrou actividade motora diminuída e convulsões antes da morte em 3,5 horas após dosagem. Uma só dose oral de 60 mg/kg a mais dois macacos teve como resultado sedação, perda de consciência e morte de um (macho) em 1 hora após dosagem. Outros macacos toleraram doses repetidas de 45 mg/kg ou 30 mg/kg e um animal tolerou um esquema de dose crescente de 30-90-120 mg/kg.

Dois macacos (1 fêmea, 1 macho) entubados receberam 90 mg/kg de composto E, 2-(4-metilsulfinilfenil)-3-(4-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol e não se observaram os efeitos clínicos. A outros macacos administraram-se oralmente 200, 400 ou 800 mg/kg de composto E para investigar a dose limitante e o(s) efeito(s) tóxico(s). Ambos os macacos que receberam 800 mg/kg morreram, a fêmea em 2 horas após dosagem e o macho entre 12-24 horas após dosagem. Não se observaram convulsões nestes

animais.

Aos dois macacos, aos quais se administraram 400 mg/kg, administrou-se repetidamente esta dose durante 7 dias consecutivos; cada animal sofreu emese em 1 a 5 horas após dosagem depois das 1ª., 3ª. e 4ª. doses, enquanto que apenas a fêmea sofreu emese após a 5ª., 6ª. e 7ª. doses. Um exame necrópsico completo, químico clínico do soro, hematológico e histológico foi completado em ambos os macacos. Não se observou evidência de alteração devida à droga. Emese foi a única observação em macacos aos quais se administraram 400 mg/kg/dia de composto E durante 7 dias consecutivos.

Em resumo, os compostos A e C causaram ambos convulsões e morte após duas ou uma dose de, respectivamente, 90 mg/kg, enquanto que o composto E a esta dosagem não provocou efeitos clínicos observáveis. O composto E administrado a 400 mg/kg/dia durante sete dias apenas provocou emese. Assim o composto E não tem os efeitos adversos sobre o SNC demonstrados pelos compostos A e C da arte anterior.

Os efeitos sobre o sistema nervoso central dos compostos reivindicados e da arte anterior foi também demonstrado em ratinhos como se mostra pelos dados do Quadro VII. Para os compostos 1 a 5, representativos dos compostos anteriormente conhecidos, as convulsões ocorreram nos ratinhos uma hora e a morte 24 horas após a administração de 3 de 5 compostos. Para os compostos 6 a 18, representando o presente invento, as convulsões ocorreram uma hora após a administração de apenas 3 de 13 compostos e a morte ocorreu às 24 horas para 4 de 13 compostos. Estes dados indicam uma melhoria geral na redução da actividade do SNC para os compostos do presente invento.

#### Inibição do citocromo P-450

O efeito inibitório de vários compostos sobre a actividade da função oxidase mista dependente do citocromo hepático P-450 foi avaliada in vitro em microssomas de ratazana usando o substrato prototípico, etoxicumarina, como se segue.

Animais: ratazanas macho Sprague-Dawley, 9-10 semanas de idade e

pesando 300-340 g foram doseadas diariamente com Na-fenobarbital durante três dias, i.p. (1 ml/kg em H<sub>2</sub>O ultrapura), a 80 mg/kg/dia. Os animais foram mortos por deslocamento cervical 24 horas após a última dose e os microsomas hepáticos reunidos foram preparados por centrifugação diferencial. Os microsomas foram armazenados a -80°C.

Estudos in vitro em enzimas: Os possíveis efeitos inibitórios de vários compostos listados no Quadro VIII sobre a actividade da função oxidase mista dependente do citocromo hepático P-450 foram determinados usando actividade de etoxicumarina-O-desetilase (ECOD). A desetilação do substrato, 7-etoxicumarina, é detectada por medição da fluorescência de 7-hidroxycumarina de acordo com o método de Lee N.H. et al., *Toxicologist*, 5, 164 (1985). Foram preparadas incubações microsómicas consistindo em 15 µl de microsomas reunidos, induzidos por Na-fenobarbital (aprox. 0,3 mg/ml de proteína microsómica) e em 875 µl de mistura reaccional 7-etoxicumarina 0,45 mM, glucose-6-fosfato 5 mM, glucose-6-fosfato-desidrogenase 0,5 unidades/ml e MgCl<sub>2</sub> 5 mM em ácido N-2-hidroxietilpiperazina-N'-2-etanossulfónico 0,1 M, pH 7,8. Adicionaram-se directamente às incubações concentrações variáveis dos compostos de teste, dissolvidas numa pequena quantidade de dimetilsulfóxido (10 µl). Incubaram-se controlos de solvente na presença de sulfóxido de dimetilo. Após uma pré-incubação de dois minutos a 37°C, a reacção de desetilação foi iniciada por adição de 100 µl de B-nicotinamida-adenina-dinucleótico fosfato 0,74 mM/B-nicotinamida-adenina dinucleótido 0,74 mM. A reacção foi parada após incubação durante 10 minutos a 37°C por adição de 2,5 ml de MeOH, pH 9,0. As amostras foram rodadas a 2 500 revoluções por minuto durante 15 minutos. Dois ml de sobrenadante foram transferidos para cuvetes de fluorescência descartáveis e a fluorescência de cada amostra foi medida ao comprimento de onda de excitação de 390 nm e ao comprimento de onda de emissão de 454 nm. O procedimento PROBIT foi usado para calcular os valores de IC<sub>50</sub> de acordo com o SAS Institut Inc., SAS User's guide: Statistics, 1982 Edition, Cary NC: SAS Institute Inc. 1982, 287 pp.

Os resultados estão resumidos no Quadro VIII e demonstram que os compostos do invento reivindicado apresentam inibição reduzida da enzima P-450 quando comparados com os compostos conhecidos anteriormente. Os compostos 1 a 6 representam compostos conhecidos anteriormente. A IC<sub>50</sub>, que é a concentração à qual 50% da actividade da enzima é inibida, foi inferior a 30 µM para cada um destes compostos excepto para o composto 2. Os compostos 7 a 23 representam o invento reivindicado. A maioria destes compostos têm um IC<sub>50</sub> superior a 30 µM, será de esperar que os compostos do invento reivindicado, em virtude da inibição reduzida das enzimas dependentes do citocromo P-450 tenham interacções com droga clinicamente bastante menos relevantes do que os compostos da arte anterior.

Os exemplos que se seguem devem ser interpretados como meramente ilustrativos e não como uma limitação do âmbito do presente invento.

A temperatura está em graus centígrados (°C).

#### Exemplo 1

2-(4-fluorofenil)-6,7-di-hidro-(5H)-pirrolo[1,2-a]imidazol

(Composto de Fórmula (E))

#### Método A

Uma solução agitada de 15 g (87 mmoles) de 2-cloro-4-acetofenona em 75 ml de álcool SD 30 foi tratada, a 250°C, com 10,65 g (104 mmoles) de 2-iminopirrolidina, resultando num aumento de temperatura exotérmico para 400°C. Após agitação durante uma hora (h), adicionam-se aproximadamente 75 ml de acetato de etilo e a mistura foi extraída com HCl diluído para dissolver o precipitado. O extracto aquoso ácido foi separado da fase orgânica, ajustado a um pH entre 4 e 5 e aquecido num banho de vapor durante 24 h. A solução foi ajustada a pH 2, extraída com éter, levada a pH 8 e extraída com cloreto de metileno. A fase orgânica básica foi cromatografada em sílica, fluindo com metanol a 4% em cloreto de metileno. O resíduo obtido na concentração das fracções reunidas foi recristalizado em CCl<sub>4</sub>, ponto de fusão (p.f.) 137,5-139°C.

Método B(a) Cloridrato de 1-(4-fluorofenil)-2-(2-iminopirrolidino-1-il)-etanona (Composto de Fórmula (H))

Uma solução agitada de 37,3 g (216 mmoles) de 2-cloro-1-(4-fluorofenil)etanona (preparada como descrito por Joshi et al., J. Heterocyclic Chem. 16, 1141 (1979)) em 70 ml de clorofórmio arrefecido num banho de metanol-gelo entre 15-18°C, foi tratada com uma solução de 20 g (238 mmoles) de 2-imino-pirrolidina em 50 ml de clorofórmio a um caudal tal que se mantenha a temperatura da mistura reaccional. Após mais 2 horas, a mistura foi triturada com 300 ml de Et<sub>2</sub>O, filtrada e os cristais foram lavados com éter e recristalizados em álcool para dar agulhas brancas do composto de Fórmula (H) nomeado, p.f. 207-208°C.

Anal. Calc. para C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>Cl F 20: C, 56,15; H, 5,50; N, 10,91.  
Encontrada: C, 56,14; H, 5,50; N, 10,90.

(b) 2-(4-fluorofenil)-6,7-di-hidro-(5H)-pirrolo[1,2-a]-imidazol (composto de Fórmula (E))

Uma solução aquosa de 31 g (0,12 mole) do composto de Fórmula (H) nomeado do método B, parte a acima, foi aquecida em 300 ml de água num banho de vapor durante 8 horas. A solução foi ajustada a pH 6,5 e o precipitado resultante foi filtrado, seco sob vácuo e recristalizado em CCl<sub>4</sub> para o composto de Fórmula (E) nomeado, p.f. 137,5-139°C.

Anal. Calc. para C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>2</sub>: C, 71,27; H, 5,48; N, 13,85.  
Encontrada: C, 71,00; H, 5,61; N, 13,73.

EXEMPLO 22-(4-fluorofenil)-3-(4-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]-imidazol

Uma solução agitada de 13,1 g (0,065 mole) de 2-(4-fluorofenil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol, preparado como descrito no Exemplo 1, e 51,4 g (0,65 mole) de piridina seca em 17 ml de cloreto de metileno seco a 22-25°C foi tratada durante 1,5 horas (h) com 35,3 g (0,325 mmol) de cloroformato de

de etilo. A solução foi agitada a 25°C durante a noite e o tratamento com piridina e cloroformato de etilo foi repetido como anteriormente, seguido por um período de agitação de 24 h. Após mais 3 tratamentos como o descrito acima, o solvente foi removido in vacuo. O resíduo foi dissolvido em NaHCO<sub>3</sub> aquoso a 5% e extraído em cloreto de metileno. A fase orgânica foi lavada com NaHCO<sub>3</sub> aquoso a 5% e seca sobre K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anidro. Os solventes voláteis foram removidos in vacuo e o resíduo extraído em cloreto de metileno. A fase orgânica foi extraída repetidamente com HCl 0,2M até terem sido removidos os vestígios de material de partida, em seguida foi lavada com solução de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a 5%, seca sobre K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (anidro) e evaporada in vacuo. O resíduo foi cristalizado em tolueno-hexano para dar o composto de Fórmula (F) conhecido como 3-(N-etoxicarbonil-1,4-di-hidro-4-piridil)-2-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol, p.f. 146-147°C.

Método A. Aqueceram-se 0,5 g (1,4 mmoles) do produto de Fórmula (F) descrito no Exemplo 2, com agitação, em 5 ml de decalina sob árgon. Após atingir uma temperatura de 20°C, adicionaram-se 0,06 g (1,8 mmoles) de enxofre e a mistura foi aquecida a 165°C até o material de partida ser consumido. A mistura arrefecida foi filtrada e o sólido lavado com éter de petróleo e dissolvido em clorofórmio-acetato de etilo (1:1). Esta solução foi descorada com Darco e cromatografada em sílica. A eluição com etanol a 20% em clorofórmio-acetato de etilo (1:1) deu uma fracção que foi concentrada in vacuo e recristalizada em tetracloreto de carbono para dar o desejado produto do título do Exemplo II, p.f. 163-164,5°C.

Método B. Adicionaram-se 15,0 g (42,4 mmoles) de um composto de Fórmula (F), i.e., 3-(N-etoxicarbonil-1,4-di-hidro-4-piridil)-2-(4-fluorofenil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]-imidazol, preparada como se descreveu acima, a uma solução agitada de 28,6 g (255 mmoles) de terc.-butóxido de potássio dissolvido em terc.-butanol (250 ml) na qual estava a ser borbilhado O<sub>2</sub>. A solução foi aquecida ao refluxo durante 15 minutos e o solvente foi então removido in vacuo. O produto sólido foi extraído em cloreto de metileno, lavado com água e

depois extraído em HCl 3N aquoso. Esta fase ácida aquosa foi tornada básica com hidróxido de sódio aquoso a 10% e extraída com cloreto de metileno. A fase orgânica resultante foi seca sobre  $K_2CO_3$  anidro e o solvente foi removido in vacuo. Duas recristalizações em tolueno deram o produto do título do Exemplo II, p.f. 165-166°C. Anal. Calc. para  $C_{17}H_{14}FN_3$ : C, 73,10; H, 5,05; N, 15,04. Encontrada: C, 73,31; H, 5,11; N, 15,08.

### EXEMPLO 3

#### 2-(4-metiltiofenil)-3-(4-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo-[1,2-a]imidazol

Uma solução agitada de 5,5 g (19,7 mmoles) de 2-(4-fluorofenil)-3-(4-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol, preparado como se descreveu no Exemplo 2, em 75 ml de dimetilformamida seca (peneiro) foi tratada com 1,65 g (23,6 mmoles) de tiometilato de sódio sob atmosfera de argon. A mistura reaccional foi aquecida durante a noite a 75°C seguindo-se 2 horas adicionais a 95°C, vertida sobre água fria e extraída duas vezes com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada três vezes com água, seca sobre carbonato de potássio anidro e evaporada in vacuo. O resíduo foi recristalizado duas vezes em acetato de etilo para dar o composto do título, p.f. 171-172°C.

Anal. Calc. para  $C_{18}H_{17}N_3S$ : C, 70,33; H, 5,57; N, 13,67; S, 10,43. Encontrada: C, 69,93; H, 5,40; N, 13,76; S, 10,75.

De uma maneira análoga ao processo do Exemplo 3, preparou-se 2-(4-propiltiofenil)-3-(4-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo-[1,2-a]imidazol.

p.f. 92-93°C.

Análise Calc. para  $C_{20}H_{21}N_3S$ : C, 71,61; H, 6,31; N, 12,53; S, 9,53. Encontrada: C, 71,69; H, 6,41; N, 12,82; S, 9,44.

RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8,55 (m, 2H), 7,45-7,15 (m, 6H), 4,04 (t, 2H), 2,96 (t, 2H), 2,90 (t, 2H), 2,65 (quinteto, 2H), 1,36 (sexteto, 2H), 1,00 (t, 3H).

Esp. de massa ( $DCl/NH_3$ ) 336 (m + 1)

EXEMPLO 42-(4-Metilsulfinilfenil)-3-(4-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo-[1,2-a]imidazol

A uma solução agitada de 5,0 g (16,3 mmoles) de 2-(4-metilicfenil)-3-(4-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol do Exemplo 3, dissolvido em 75 ml de clorofórmio, arrefecido num banho de gelo, adicionou-se, gota a gota, uma solução de 3,30 g (16,3 mmoles) de ácido 3-cloroperbenzóico a 85% em clorofórmio. Após agitação a 25°C durante a noite, a mistura reaccional foi lavada com carbonato de sódio a 5%, seca sobre carbonato de potássio anidro e evaporada in vacuo. O resíduo foi submetido a cromatografia flash em sílica, eluindo com 5 a 10% de metanol em cloreto de metileno: 2-propanol (9:1). O solvente foi removido in vacuo e o resíduo foi recristalizado em acetato de etilo para dar o desejado composto do título, p.f. 163,5-165,5°C. <sup>1</sup>H RMN (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,62 (2H,d), 7,68 (2H,d), 7,57 (2H,d), 7,25 (2H,d), 4,05 (2H,t), 3,02 (2H,t), 2,72 (s) sobreposto com 2,69 (m) (5H total). Esp. de massa (CI) (M+H) 324 (PM = 323).

Num procedimento alternativo ao do Exemplo 4, preparou-se 2-(4-propilsulfinilfenil)-3-(4-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo-[1,2-a]imidazol. O produto sulfeto (1,4 g) 2-(4-propiliofenil)-3-(4-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol, preparado como se descreveu no Exemplo 3 acima, foi dissolvido em 25 ml de ácido acético e adicionado a uma solução contendo 1,35 g de per-sulfato de potássio (K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>) em 30 ml de água. A reação foi agitada durante a noite à temperatura ambiente e processada por diluição com cloreto de metileno e neutralização com carbonato de potássio. O resíduo foi colocado numa coluna em sílica-gel para dar o produto e foi depois ainda purificado por recristalização em éter/cloreto de metileno: p.f. 114-116°C; esp. de massa (DCI/NH<sub>3</sub>) 352(M+1), 336. Análise Calc. para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>SO: C, 68,35; H, 6,02; N, 11,96; S, 9,12. Encontrada: C, 68,17, H, 6,14; N, 11,97; S, 9,05.

EXEMPLO 52-(4-metilsulfonilfenil)-3-(4-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo-[1,2-a]imidazol

Uma solução agitada de 0,64 g (1,98 mmoles) de 2-(4-metilsulfonilfenil)-3-(4-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol do Exemplo 4 em água foi tratada, gota a gota, durante 45 minutos, com uma solução aquosa de 0,209 g (1,32 mmoles) de permanganato de potássio. Após agitação durante a noite, a suspensão foi extraída com cloreto de metileno. A fase orgânica foi seca sobre carbonato de potássio anidro e evaporada in vacuo. O resíduo foi submetido a cromatografia flash, eluindo com 2-4% de metanol em clorofórmio. O solvente foi removido in vacuo e o resíduo recristalizado em acetato de etilo para dar o desejado composto do título, p.f. 222,5-224°C. <sup>1</sup>H RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,62 (2H,d), 7,85 (2H,d), 7,72 (2H,d), 7,26 (2H,d), 4,05 (2H,t), 3,05(s) sobreposto com 3,03(t) (5H total), 2,70 (2H,q).

EXEMPLO 62-(4-metoxifenil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol-3-il-tri-n-butil-estanhoa) 2-(4-metoxifenil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol (Composto de Fórmula (E))

A uma solução de 6,8 g (29,7 mmoles) de 2-bromo-4'-metoxiacetofenona em 50 ml de CHCl<sub>3</sub> adicionou-se uma solução de 5 g (59,4 mmoles) de 2-iminopirrolidina em 30 ml de CHCl<sub>3</sub> com arrefecimento. Após 4 horas de agitação a 25°C, o solvente foi removido in vacuo. O resíduo foi dissolvido em água, o pH ajustado a 2,5 e a solução aquecida num banho de vapor sob atmosfera de argon durante 8 horas. A solução arrefecida foi ajustada a pH 6. O precipitado resultante foi filtrado, lavado com água e seco in vacuo para dar o composto do título, p.f. 116-117,5°C.

b) 2-(4-metoxifenil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol-3-il-tri-n-butil-estanho

A uma solução gelada (0°C) de 2-(4-metoxifenil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol [16,8 g, 0,078 mol], em 200 ml de tetra-hidrofurano seco, sob árgon, adicionaram-se, gota a gota, durante 20 minutos, 35 ml [0,0858 mol] de uma solução 2,5M de n-butil-lítio em hexano. Logo que a adição ficou completa a solução vermelho -escuro foi agitada no frio durante cinco minutos e depois adicionou-se durante 20 min. uma solução de cloreto de tributil-estanho [26,4 g, 0,0975 mol] em 50 ml de tetra-hidrofurano seco. A mistura reaccional foi agitada a temperaturas de banho de gelo durante 1,5 horas e depois adicionou-se cloreto de amónio saturado. As camadas foram agitadas em conjunto e separadas e o extracto orgânico foi lavado mais uma vez com cloreto de amónio saturado e depois seco com carbonato de potássio anidro. O solvente foi removido in vacuo para dar 50 g de um óleo em bruto, o qual foi retomado duas vezes em hexano frio, retirando, por filtração, o 2-(4-metoxifenil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol não reagido, de cada vez. O produto foi purificado numa coluna de sílica, eluindo com acetato de etilo/hexano 1:1 na presença de dietilamina a 1%, para dar 19,2 g (49%) de um óleo amarelo.

Anal, Calc. para  $C_{25}H_{40}Sn N_2O$ :

C, 59,66, H, 8,01; N, 5,57. Encontrada: C, 59,32; H, 8,01, N, 5,41.

#### EXEMPLO 7

#### 2-(4-metoxifenil)-3-(2-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]-imidazol

Uma solução de 2-bromopiridina (0,948 g, 0,006 mol) em 2 ml de hexametilfosforamida e 10 ml de tetra-hidrofurano seco foi desoxigenada com árgon durante 30 minutos no escuro. A esta solução foram adicionados 70 mg de tetraquis (trifenilfosfina)paládio; a reacção foi aquecida a 50°C durante 15 minutos e depois foi deixada regressar à temperatura ambiente. Foi depois adicionado, gota a gota, o intermediário de estanho de Fórmula (J), preparado como no Exemplo 6, (1 g, 0,002 mol) em 10 ml de tetra-hidrofurano seco. A mistura reaccional foi aquecida ao refluxo durante 24 horas e depois adicionou-se acetato de etilo

e agitou-se, duas vezes o extracto orgânico com solução de fluoreto de sódio a 10%, lavando duas vezes com água e depois secando com solução saturada de cloreto de sódio e sulfato de magnésio anidro. O extracto orgânico foi concentrado in vacuo para dar um óleo que foi purificado por cromatografia flash em sílica, eluindo com 20-50% de isopropanol em hexano. O sólido resultante foi recristalizado em acetato de etilo, p.f. 142,5-145°C;

RMN (CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 8,55 (d, 1H), 7,45 (d, 2H),  
7,4-6,9 (m, 3H), 6,8 (d, 2H),  
4,25 (t, 2H), 3,8 (s, 3H)  
2,9 (t, 2H), 2,6 (m, 2H)

Esp. de massa (CI)(M+H) 292 (PM=291).

#### EXEMPLO 8

#### 2-(4-metoxifenil)-3-(3-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]-imidazol

A reacção foi realizada como se descreveu no Exemplo 7 para a 2-bromopiridina. Usou-se 3-bromopiridina disponível no comércio na síntese do composto anteriormente nomeado. As quantidades molares também foram as mesmas. O produto em bruto foi purificado por cromatografia flash em sílica, eluindo com 20-30% de isopropanol em hexano. O produto foi recristalizado em acetato de etilo.

p.f. 164-165°C.

RMN (CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 8,6 (m, 2H), 7,65 (m, 1H)  
7,45 (d, 2H), 7,3 (m, 1H),  
6,8 (d, 2H), 4,0 (t, 2H),  
3,8 (s, 3H), 3,0 (t, 2H),  
2,65 (m, 2H)

Esp. de massa (CI)(M + H)<sup>+</sup> = 292 (PM=291).

#### EXEMPLO 9

#### 2-(4-metoxifenil)-3-(2,6-dimetil-4-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo [1,2-a]imidazol

A 4-bromo-2,6-lutidina usada na reacção de acoplamento catalisada por paládio foi sintetizada a partir de N-óxido de

2,6-lutidina disponível comercialmente, como se descreve na literatura [J.O.C., 27, 1665 (1962), R. F. Evans e H.C. Brown]. A reacção de acoplamento foi realizada como se descreveu anteriormente no Exemplo 7.

O produto foi purificado por cromatografia flash em sílica, eluindo com 20-50% de isopropano em hexano.

p.f. 178-179°C.

RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 7,4 (d, 2H), 7,2 (s, 2H)  
6,8 (d, 2H), 4,2 (t, 2H),  
3,8 (s, 3H), 2,9 (s, 2H)  
2,65 (m, 2H), 2,55 (s, 6H)

Noutro processo descrito por Stille et al. em J.A.C.S., 109, p. 5478-5486 (1987) o composto do título foi também preparado.

A uma solução de 2,6-dimetil-4-(trifluorometilsulfonilo)piridina [1 mmol], preparada a partir da 2,6-dimetil-4-hidroxipiridina conhecida por tratamento da hidroxipiridina com hidreto de sódio em DMF contendo N-feniltrifluorometano-sulfonimida seguido por purificação usando cromatografia em sílica-gel [RMN (CDCl<sub>3</sub>)δ: 2,59 (s, 6H), 6,91 (s, 2H)] em 5 ml de dioxano, adicionou-se 2-(4-metoxifenil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]-imidazol-3-il-tri-n-butil-estanho (1 mmol), LiCl (3 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,2 mmol) e alguns cristais de 2,6-di-t-butil-4-metilfenol. A mistura resultante foi agitada e aquecida ao refluxo sob uma atmosfera de argon durante várias horas e depois arrefecida à temperatura ambiente. A seguir ao processamento, o resíduo foi tratado numa coluna em sílica-gel para dar o produto que foi ainda purificado por recristalização; p.f. 178-179°C, RMN(CDCl<sub>3</sub>)δ: 7,47 (d, 2H), 6,95 (s, 2H), 6,85 (d, 2H), 4,00 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,99 (t, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,50 (s, 6H).  
Análise Calc. para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O: C, 75,21; H, 6,63; N, 13,16.  
Encontrada: C, 74,84; H, 6,74; N, 13,06.

#### EXEMPLO 10

Di-bromidrato de 2-(4-hidroxifenil)-3-(4-piridil)-6,7-di-hidro-  
-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol

a. 2-(4-metoxifenil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol (Composto de Fórmula (E))

A uma solução de 6,8 g (29,7 mmoles) de 2-bromo-4'-metoxiacetofenona em 50 ml de  $\text{CHCl}_3$  adicionou-se uma solução de 5 g (59,4 mmoles) de 2-iminopirrolidina em 30 ml de  $\text{CHCl}_3$  com arrefecimento. Após 4 horas de agitação a 25°C, o solvente foi removido in vacuo. O resíduo foi dissolvido em água, o pH ajustado a 2,5 e a solução aquecida num banho de vapor sob atmosfera de argon durante 8 horas. A solução arrefecida foi ajustada a pH 6. O precipitado resultante foi filtrado, lavado com água e seco in vacuo para dar o composto do título, p.f. 116-117°C.

b. 3-(N-etiloxicarbonil-1,4-di-hidro-4-piridil)-2-(4-metoxifenil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol

Um solução agitada de 2,8 g (13,1 mmoles) de 2-(4-metoxifenil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol, preparado como se descreveu acima, e 6,2 g (78,4 mmoles) de piridina seca em 30 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco foi tratada, gota a gota, durante 1 hora a 5°C sob atmosfera de argon com 4,25 g (30,2 mmoles) de cloroformato de etilo. Após agitação durante 1 hora adicionaram-se mais 3,1 g (39,2 mmoles) de piridina, seguidos por 2,15 g (19,8 mmoles) de cloroformato de etilo, adicionados ao longo de 2 horas. A mistura foi agitada durante a noite a 25°C e depois vertida em água gelada tornada alcalina com  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  e extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A fase orgânica foi lavada sequencialmente com HCl 0,2N, água e solução aquosa de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e evaporada in vacuo para dar o composto do título sob a forma de uma resina âmbar.

A TLC (alumina;  $\text{CHCl}_3$ ) do produto extraído mostra uma mistura contendo uma mancha principal de produto de movimento lento ( $R_f$  0,35) e uma mancha menor de material de partida ( $R_f$  0,46); a RMN indica uma mistura de 61% do intermediário de Fórmula (F)\*, 3-N-etoxicarbonil-1,4-di-hidro-4-piridil)-2-(4-metoxifenil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol, 12% do produto de Fórmula (I), espontaneamente oxidado, 2-(4-

-metoxifenil)-3-(4-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol e 27% do material de partida de Fórmula (E), 2-(4-metoxifenil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol: (90MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,62 (d, 0,23H), 7,67 (d) e 7,42 (d) sobreposto com 7,8-7,15 (m, 2,33H), 7,15-6,8 (m, 3,33H), 4,85 (d-d, 1,2H)\*, 4,64 (p, 0,63H)\*, 4,27 (q, 1,3H)\*, 3,93 (t) sobreposta com 3,8 (s, 4,5H), 3,0-2,3 (m, 4,0H), 1,32 (t, 1,86H)\*.

\* Os sinais indicados com um asterisco acima representam exclusivamente os seguintes prótons da Fórmula (F): prótons de C3-H e C5-H no anel di-hidropiridina, próton de C4-H no anel di-hidropiridina, prótons de CH<sub>2</sub>O na função etoxicarbonil e prótons de CH<sub>3</sub> da função etoxicarbonilo, respectivamente.

c. 2-(4-metoxifenil)-3-(4-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol (Composto de Fórmula (I))

Aqueceram-se 4,1 g (11,2 mmol) do composto descrito na Parte b) acima, com agitação, em 25 ml de decalina sob argon. Quando se atingiram 85°C, o sólido foi dissolvido e adicionaram-se 0,468 g (14,6 mmoles) de enxofre. A mistura foi aquecida a 165°C e adicionaram-se mais 0,235 g (7,3 mmoles) de enxofre. Após mais 45 minutos, o material de partida foi consumido e a mistura reaccional arrefecida foi diluída com 25 ml de éter de petróleo e filtrada. O sólido filtrado foi lavado com mais éter de petróleo, dissolvido em CHCl<sub>3</sub>-EtOAc e cromatografado em sílica. O material que eluiu com 8 a 25% de metanol em CHCl<sub>3</sub>-EtOAc (1:1) foi concentrado in vacuo e recristalizado em tolueno-ciclo-hexano para dar o produto desejado, p.f. 157,5-158,5°C; Anal. Calc. para C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O: C, 74,20; H, 5,88; N, 14,42. Encontrada: C, 74,09; H, 5,88; N, 14,45.

d. Di-bromidrato de 2-(4-hidroxifenil)-3-(4-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol

Uma solução agitada de 3 g (10,3 mmoles) de 2-(4-metoxifenil)-3-(4-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol da Parte c) anterior, em 150 ml de cloreto de metileno seco, foi tratada gota a gota a -80°C com uma solução de 17,7 g (30,9 mmoles) de tribrometo de boro em cloreto de metileno e

deixada aquecer até à temperatura ambiente durante a noite. A mistura reaccional foi arrefecida num banho de gelo, adicionaram-se 5 a 10 ml de água e o solvente foi removido in vacuo. O resíduo foi recristalizado em água quente contendo 0,5 ml de ácido bromídrico a 48% e seco in vacuo para dar o composto do título sob a forma de cristais amarelo brilhante, p.f. 257-258°C. Anal. Calc. para  $C_{17}H_{15}N_3O \cdot 2HBr \cdot 1/3H_2O$ : C, 45,87; H, 4,00; N, 9,44. Encontrada: C, 45,66; H, 3,69; N, 9,67.

#### EXEMPLO 11

##### 2-(4-etoxifenil)-3-(4-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]-imidazol

Uma solução agitada de 1,2 g (2,7 mmoles) de di-bromidrato de 2-(4-hidroxifenil)-3-(4-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo-[1,2-a]imidazol do Exemplo 10 em 25 ml de dimetilformamida seca arrefecida num banho de gelo foi tratada com 360 mg (9,0 mmoles) de dispersão a 60% de hidreto de sódio e deixada aquecer até à temperatura ambiente. Adicionou-se gota a gota uma solução de 420 mg (2,7 mmoles) de iodeto de etilo em 2 ml de dimetilformamida e após 2 horas adicionaram-se mais 105 mg (0,67 mmole) de iodeto de etilo seguidos por mais 90 mg (2,25 mmoles) de suspensão de hidreto de sódio a 60%. Após agitação durante a noite, a mistura foi vertida em 10 volumes de água gelada e extraída três vezes com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com água, seca sobre carbonato de potássio anidro e concentrada in vacuo. O resíduo foi submetido a cromatografia flash, em sílica e as fracções que eluem com 4 a 6% de metanol em clorofórmio foram combinadas, concentradas in vacuo e recristalizadas em acetato de etilo para dar o composto do título, p.f. 133-135°C. Anal. Calc. para  $C_{19}H_{19}N_3O$ : C, 74,73; H, 6,27; N, 13,76. Encontrada: C, 74,23; H, 6,01; N, 13,74.

#### EXEMPLO 12

##### 2-(4-(1-propoxi)fenil)-3-(4-piridil)-6,7-dihidro-[5H]-pirrolo-[1,2-a]imidazol

Uma solução agitada de 1,2 g (2,7 mmoles) de 2-(4-hidroxifenil)-3-(4-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imi-

dazol do Exemplo 10 em 20 ml de dimetilformamida seca arrefecida num banho de gelo foi tratada com 360 mg (9,0 mmoles) de dispersão a 60% de hidreto de sódio e deixada aquecer até à temperatura ambiente. Adicionaram-se 450 mg (2,7 mmoles) de iodeto de potássio em pó, seguindo-se a adição gota a gota de uma solução de 332 mg (2,7 mmoles) de brometo de 1-propilo em 2 ml de dimetilformamida. Após 2 horas adicionaram-se mais 83 mg (0,67 mmole) de brometo de 1-propilo, seguindo-se mais 90 mg (2,25 mmoles) de suspensão a 60% de hidreto de sódio e a mistura foi aquecida a 65°C durante 2,5 horas. Após agitação durante a noite, a mistura foi vertida em 10 volumes de água gelada e extraída três vezes com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com água, seca sobre carbonato de potássio anidro e concentrada in vacuo. O residuo foi submetido a cromatografia flash em sílica e a fracções eluindo com 3 a 6% de metanol em clorofórmio foram combinadas, concentradas in vacuo e recristalizadas em acetato de etilo para dar o composto do título, p.f. 148,5-150°C. Anal. Calc. para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O: C, 75,21; H, 6,63; N, 13,16. Encontrada: C, 74,95; H, 6,59; N, 13,17.

#### EXEMPLO 13

#### 2-(4-(2-propoxi)fenil)-3-(4-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo-[1,2-a]imidazol

Uma solução agitada de 0,90 g (2,0 mmoles) de di-bromidrato de 2-(4-hidroxifenil)-3-(4-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo-[1,2-a]imidazol do Exemplo 10 em 20 ml de dimetilformamida seca, arrefecida num banho de gelo foi tratada com 267 mg (6,67 mmoles) de dispersão a 60% de hidreto de sódio e deixada aquecer até à temperatura ambiente. Adicionou-se gota a gota uma solução de 374 mg (2,22 mmoles) de iodeto de 2-propilo em 2 ml de dimetilformamida e a mistura reaccional foi aquecida a 100°C durante 4 horas. Adicionaram-se mais 35 mg (0,88 mmole) de suspensão a 60% de hidreto de sódio, à temperatura ambiente, seguidos por 113 mg (0,67 mmole) de iodeto de 2-propilo e a mistura foi aquecida a 100°C durante mais 3 horas. Após agitação durante a noite, a mistura foi vertida em 10 volumes de água gelada e extraída três vezes com acetato de etilo. A fase

orgânica foi lavada com água, seca sobre carbonato de potássio anidro e concentrada in vacuo. O resíduo foi submetido a cromatografia flash em sílica e a fracção eluindo com 2% de metanol em clorofórmio foi concentrada in vacuo e recristalizada em acetato de etilo para dar o composto do título, p.f. 143-150°C. Anal. Calc. para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O: C, 75,21; H, 6,63; N, 13,16. Encontrado: C, 75,38; H, 6,58; N, 13,26.

#### EXEMPLO 14

#### 2-(4-etiltiofenil)-3-(4-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol

Adicionou-se hidreto de sódio (60%) (0,75 g, 19 mmol) a uma solução de etanotiol (2,1 ml, 1,7 g, 28 mmol) em N,N-dimetilformamida (15 ml) a 0°C sob uma atmosfera de argon. Após agitação durante 0,5 horas, adicionou-se 2-(4-fluorofenil)-3-(4-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol (3,5 g, 12,5 mmol) do Exemplo 2 e a solução resultante foi aquecida a 95°C durante 6 horas. A mistura reaccional arrefecida foi evaporada sob pressão reduzida e o resíduo foi submetido a partição entre hidróxido de sódio aquoso 1N e diclorometano. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com água e salmoura, seca (sulfato de magnésio) e concentrada. O resíduo foi cromatografado em sílica-gel, eluindo com clorofórmio/metanol 25:1. As fracções contendo o produto foram combinadas, o solvente foi evaporado e o resíduo recristalizado em acetato de etilo para dar o composto de título; p.f. 124-125°C. Anal. Calc. para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>S: C, 70,99; H, 5,96; N, 13,08; S, 9,97; Encontrada: C, 70,99; H, 5,92; N, 13,07; s, 9,81.

#### EXEMPLO 15

#### 2-(4-etilsulfinilfenil)-3-(4-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol

O composto do título foi preparado a partir de 6,7-di-hidro-2-(4-etiltiofenil)-3-(4-piridil)-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol do Exemplo 14 pelo procedimento descrito no Exemplo 4. p.f. 108-110. <sup>1</sup>H RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,61 (2H, d), 7,65 (2H, d), 7,53

(2H, d), 7,24 (2H, d), 4,05 (2H, t), 3,02 (2H, t), 2,86 (2H, m), 2,69 (2H,m), 1,23 (3H, t).

#### EXEMPLO 16

#### 2-(4-mercaptofenil)-3-(4-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo-[1,2-a]imidazol

A 5 g (15,5 mmole) de 2-(4-metilsulfinilfenil)-3-(4-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol, preparado como no Exemplo 4, dissolvidos em 100 ml de cloreto de metileno e arrefecidos a 0°C adicionaram-se 9,7 g (46,4 mmoles, 6,5 ml) de anidrido trifluoroacético em 25 ml de cloreto de metileno. A mistura foi aquecida ao refluxo durante 1 hora. A mistura reaccional foi evaporada no "rotovap" e depois tratada com água e extraída com cloreto de metileno. O extracto foi lavado com NaHCO<sub>3</sub> 3N e NaCl saturado e tratado com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, depois evaporado deixando 5,1 g de produto em bruto. Este material foi dissolvido em metanol anidro (50 ml) e tratado com uma solução a 25% de NaOCH<sub>3</sub>/MeOH (5 ml, 23 mmoles). Esta mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas, depois vertida em água gelada e neutralizada com NaHCO<sub>3</sub> 3N. Após remoção da maior parte do metanol no "rotovap", o resíduo foi submetido a partição entre cloreto de metileno e água. A camada orgânica foi lavada com água e NaCl saturado, tratada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporada. O resíduo foi submetido a cromatografia flash numa coluna de sílica-gel usando um gradiente de 1 a 5% de MeOH em cloreto de metileno para dar 3,1 g (10,5 mmoles) do composto do título.

#### EXEMPLO 17

#### 2-(4-trimetilacetiltiofenil)-3-(4-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol

A 1,0 g (3,4 mmoles) de 2-(4-mercaptofenil)-3-(4-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol, preparado como no Exemplo 16, em 50 ml de cloreto de metileno a 0°C foi adicionada uma solução de 0,3 g (3,7 mmoles, 0,26 ml) de cloreto de trimetilacetilo em 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> durante um período de 10 minutos. A reacção foi deixada voltar à temperatura ambiente e foi agitada durante 30 minutos. A mistura foi então diluída com

cloreto de metileno e lavada com  $\text{NaHCO}_3$  3N,  $\text{NaCl}$  saturado, tratada com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , evaporada e depois submetida a cromatografia flash em sílica com cloreto de metileno contendo 1% a 5% de MeOH. O material isolado foi recristalizado em acetato de etilo para dar 0,43 g do composto do título. Rendimento de 33,5%, p.f. 216-217,5°C.  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{OS}$ , Calculado, C: 70,00, H: 6,14, N: 11,13; Encontrado, C: 70,01, H: 6,20, N: 10,99.

#### EXEMPLO 18

#### 2-(4-acetiltiofenil)-3-(4-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo-[1,2-a]imidazol

A 1,0 g (3,4 mmoles) de 2-(4-mercaptofenil)-3-(4-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol, preparado como no Exemplo 16, em 50 ml de cloreto de metileno a 0°C adicionou-se uma solução de 0,3 g (3,7 mmoles, 0,26 ml) de cloreto de acetilo em 10 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  durante um período de 10 minutos. A reação foi deixada voltar à temperatura ambiente e foi agitada durante 30 minutos. A mistura foi então diluída com cloreto de metileno e lavada com  $\text{NaHCO}_3$  3N,  $\text{NaCl}$  saturada, tratada com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , evaporada e depois submetida a cromatografia flash em sílica com cloreto de metileno contendo 1% a 5% de MeOH. O material isolado foi recristalizado duas vezes em acetato de etilo para dar 0,20 g do composto do título. Rendimento 17,6%, p.f. 152-154°C.  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}$  Calculado, C: 68,03, H: 5,11, N: 12,53; Encontrado, C: 68,25, H: 5,40, N: 12,14.

#### EXEMPLO 19

#### 2-(4-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol

Uma suspensão agitada de 10 g (35,6 mmoles) de bromidrato de 4-(bromoacetil)piridina e de 12,9 g (107 mmoles) de cloridrato de 2-iminopirrolidina em 100 ml de dimetilformamida seca foi tratada com 18,9 g (178 mmoles) de carbonato de sódio anidro. Esta suspensão foi aquecida a 80°C durante a noite num banho de óleo. O solvente foi removido in vacuo, o resíduo dissolvido em água e extraído com clorofórmio. A camada orgânica foi lavada três vezes com água, seca sobre carbonato de potássio anidro e evaporada in vacuo. O resíduo foi cromatografado em sílica e eluído com

10-15% de metanol em cloreto de metileno:acetona (85:15). Esta fracção foi evaporada in vacuo e o resíduo sólido recristalizado duas vezes em acetato de etilo para dar o desejado composto do título, p.f. 140-141°C,  $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,62 (2H,d), 7,60 (2H,d), 7,34 (1H,s), 4,04(2H,t), 2,95 (2H,t), 2,64(2H,q).

#### EXEMPLO 20

#### 2-[4-[2-metil-propeniltio)fenil]-3-(4-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol

Uma solução de 5 g (17 mmoles) de 2-(4-mercaptofenil)-3-(4-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol em tetra-hidrofurano seco é tratada, a -20°C, com uma solução de 17 mmoles de dietilamida de lítio em 6,8 ml de n-butil-lítio 2,5M. Após aquecimento, adiciona-se gota a gota uma solução de 1,57 g (17 mmoles) de trimetilsililmetilcloreto em tetra-hidrofurano. Quando a reacção está completa, a mistura é imersa num banho de gelo e uma segunda solução (17 mmoles) de dietilamida de lítio é adicionada. Após agitação durante 15 minutos, adiciona-se uma solução de 0,99 g (17 mmoles) de acetona em tetra-hidrofurano e a mistura é agitada 15 minutos a 0°C e 15 minutos a 25°C. A mistura é vertida em água, extraída com cloreto de metileno e a camada orgânica é seca e cromatografada em sílica para dar o desejado composto do título.

#### EXEMPLO 21

#### 3-(4-metilsulfinilfenil)-2-(4-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo-[1,2-a]imidazol

#### a) 2-(4-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol-3-il-tri-n-butil-estanho (Composto de Fórmula (J))

A uma solução fria (-5 a 0°C) de 0,5 g (2,7 mmol) de 2-(4-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol, preparado como no Exemplo 19, em 20 ml de tetra-hidrofurano seco, sob argon, adicionaram-se, gota a gota, 1,08 ml (2,7 mmol) de uma solução 2,5M de n-butil-lítio em hexano, durante 20 minutos. A mistura reaccional foi agitada durante 1,5 horas e depois adicionou-se, gota a gota, uma solução de 1,0 g (3,07 mmol) de cloreto de tri-

-n-butyl-estanho em 2 ml de tetra-hidrofurano seco. A mistura reaccional foi então tratada com uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio. A camada orgânica foi extraída uma segunda vez com solução saturada de cloreto de amónio e depois seca sobre carbonato de potássio anidro. O solvente foi removido in vacuo e o resíduo extraído duas vezes com hexano. O extracto foi concentrado e purificado por cromatografia em sílica eluindo com 5-8% de metanol em hexano-acetato de etilo (1:1) contendo 1% de dietilamina para dar o composto do título sob a forma de um óleo, <sup>1</sup>H RMN (250MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,52 (2H,d), 7,47 (2H,d), 3,97 (2H,t), 2,95 (2H,t), 2,64(2H,q), 1,42 (6H,m), 1,27 (6H,m), 1,08 (6H,m), 0,84(6H,t).

b) 3-(4-metiltiofenil)-2-(4-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol

Uma solução de 2,69 g (10,9 mmol) de 1-metiltio-4-iodobenzeno em 6,8 ml de hexametilfosforamida e 68 ml de tetra-hidrofurano seco foi purgada fazendo borbulhar argon através dela durante 15 minutos e depois tratada com 240 mg de tetraquis-(trifenilfosfina)paládio. A mistura foi aquecida a 50°C durante 15 minutos e depois tratada gota a gota com uma solução de 1,7 g (3,57 mmol) do composto a) anterior em 15 ml de tetra-hidrofurano seco. A mistura foi refluxada em banho de óleo a 80°C durante a noite, depois arrefecida, adicionou-se acetato de etilo e lavou-se duas vezes com solução aquosa de fluoreto de sódio a 10%, três vezes com água e extraiu-se em HCl 3N frio. A fase aquosa foi lavada duas vezes com cloreto de metileno, tornada alcalina com hidróxido de sódio a 10% e o produto extraído em cloreto de metileno e seco sobre carbonato de potássio anidro. O produto em bruto foi purificado por cromatografia flash em sílica eluindo com 2-3% de metanol numa solução de 66% de cloreto de metileno e 33% de acetona contendo 2% de água. O resíduo foi recristalizado em etanol-acetato de etilo e seco em vácuo para dar o composto do título sob a forma de cristais amarelos, p.f. 174-175,5°C.

c) 3-(4-metilsulfinilfenil)-2-(4-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol

Uma solução de 0,345 g (1,12 mmol) do composto b) anterior, em 5 ml de água contendo 0,75 ml de ácido clorídrico 3N foi tratada gota a gota a 5°C durante 1,5 horas com uma solução de 0,267 g (1,24 mmol) de per-iodato de sódio em 5 ml de água. A mistura reaccional foi deixada a esta temperatura durante a noite, depois aquecida a 20°C, extraída duas vezes com cloreto de metileno, levada a pH 4 e extraída 4 vezes com cloreto de metileno, depois levada a pH 10 com carbonato de sódio aquoso e extraída em cloreto de metileno. A fase orgânica foi seca sobre carbonato de potássio anidro e concentrada in vacuo. O resíduo foi dissolvido em acetato de etilo quente, cristalizado e seco in vacuo para dar o composto do título, p.f. 179,5-181,5°C.

#### EXEMPLO 22

#### 2-(4-metilsulfinilfenil)-3-[4-(2-metil)piridil]-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol

#### a) 2-(4-fluorofenil)-3-[4-(1-acetil-2-metil-1,2-di-hidro-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol

A uma solução de 3,3 g (11,9 mmoles) de 2-(4-fluorofenil)-3-(4-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol em tetra-hidrofurano seco a -20°C adicionou-se 1,84 g (23,8 mmoles) de cloreto de acetilo. A reacção foi agitada a -20°C durante 10 minutos e depois adicionaram-se 8,81 ml de brometo de metilmagnésio 2,7M (20 mmol). A reacção foi agitada durante mais 15 minutos e depois aquecida até à temperatura ambiente durante 30 minutos. A reacção foi interrompida com NH<sub>4</sub>Cl aquoso, ajustada a pH 7,5 com bicarbonato e extraída repetidamente com cloreto de metileno. Os extractos combinados foram secos sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados in vacuo para dar a di-hidropiridina em bruto.

<sup>1</sup>H RMN 250MHz (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,58 (2H, d.d), 7,00 (2H, t), 6,48 (1H, d), 5,68 (1H, d), 5,32 (1H, P), 5,18 (1H, d), 3,96 (2H, q), 2,95 (2H, t), 2,60 (2H, p), 2,20 (3H, s), 1,22 (3H, d). O RMN indica 2,5% de material de partida com base num protão de α-piridilo a 8,57.

b) 2-(4-fluorofenil)-3-[4-(2-metil)piridil]-6,7-di-hidro-  
-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol

A di-hidropiridina em bruto foi aromatizada por aquecimento a 190°C durante 1 hora numa solução composta por 150 ml de decalina, 15 ml de diglima e 1,0 g (31 mmol) de enxofre sublimado. A reacção foi filtrada, diluída com éter de petróleo e arrefecida. O sólido resultante foi recolhido e purificado por cromatografia flash em sílica gel, eluindo com cloreto de metileno contendo 0-1,5% de metanol e cristalizado em acetato de etilo para dar 2,84 g (rendimento de 82%) de 2-(4-fluorofenil)-3-[4-(2-metil)piridil]-6,7-dihidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol.

<sup>1</sup>H RMN 250MHz (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,46 (1H, d), 7,48 (2H, d.d), 7,10 (1H, s), 7,01 (1H, d), 6,98 (2H, t), 4,05 (2H, t), 3,00 (2H, t), 2,65 (2H, p), 2,55 (3H, s).

Espectro de massa (CI), m/e 294 (M + H)<sup>+</sup>.

c) 2-(4-metiltiofenil)-3-[4-(2-metil)piridil]-6,7-di-  
-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol

Uma solução agitada de 3,0 g (10,2 mmol) do composto b) anterior e 0,87 g (11,8 mmol) de tiometóxido de sódio em 40 ml de dimetilformamida seca foi aquecido, sob uma atmosfera de argón durante a noite, a 120°C. A mistura reaccional foi vertida em água fria e extraída duas vezes com acetato de etilo. A fase orgânica foi filtrada, lavada três vezes com água, seca sobre carbonato de potássio anidro e evaporada in vacuo. O resíduo foi recristalizado em acetato de etilo para dar 1,1 g (rendimento de 34%) do composto do título. p.f. 131-132°C. RMN 250MHz (CDCl<sub>3</sub>)δ: 8,5 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,14-7,1 (m, 2H), 4,01 (t, 2H), 3,0 (t, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,47 (s, 3H). p.f. 131-132°C.

Espect. de massa (CI), m/e 322 (M + H)<sup>+</sup>.

d) 2-(4-metilsulfinilfenil)-3-[4-(2-metil)piridil]-6,7-di-  
-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol

Uma solução de 200 mg (0,62 mmol) de composto c) acima dissolvido em 1,5 ml de água contendo 1 ml de HCl 1,2N foi tratada gota a gota a 5°C durante 1,5 horas com uma solução de

79 063

SKB CASE 14285(CIP-3)

-88-

119 mg (0,56 mmol) de per-iodato de sódio em 1,5 ml de água. A mistura reaccional foi tratada como no Exemplo 21 (c) para dar 179 mg (rendimento de 87%) do composto do título.

p.f. 128-131°C. RMN 250MHz (CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 8,5(d, 1H), 7,7(d, 2H), 7,55(d, 2H), 7,15-7,05(m, 2H), 4,05(t, 2H), 3,05(t, 2H), 2,75(s, 3H), 2,68(m, 2H).

Anal. Calc. para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>S.0,5H<sub>2</sub>O.0,25

EtOAc: C, 65,19; H, 6,02; N, 11,40. Encontrada: C, 65,00; N, 11,23; H, 5,71.

Espect. de massa (CI), m/e 338 (M + H)<sup>+</sup>.

De uma maneira análoga à do do processo do Exemplo 22(a) e (b) preparou-se 2-(4-metoxifenil)-3-[4-(2-metil)piridil]-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol com um rendimento de 40% após eluição da cromatografia flash em sílica com cloreto de metileno em 0-1,5% de metanol e cristalização em acetato de etilo. p.f. 153-160°C em EtOAc.

Anal. Calc. para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>0.1/4 H<sub>2</sub>O: C, 73,64; H, 6,34; N, 13,56. Encontrada: C, 73,76; H, 6,28; N, 13,52.

Espect. de massa (CI), m/e 306 (M + H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN 250 MHz (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8,44 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,83 (d, 2H), 4,05 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,00 (t, 2H), 2,67 (p, 2H), 2,52 (s, 3H).

O intermediário 2-(4-metoxifenil)-3-[4-(2-metil-1,2-di-hidro-piridil)]-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol do Exemplo anterior foi purificado por cromatografia flash em cloreto de metileno contendo 0,5% de metanol, dando os seguintes dados: <sup>1</sup>H RMN 250MHz (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,57 (d, 2H), 6,88 (d, 2H), 6,47 (d, 1H), 5,68 (d, 1H), 4-5,25 (m, 1-2H), 5,20 (d, 1H), 3,94 (q, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,92 (t, 2H), 2,60 (p, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,22 (d, 3H).

### EXEMPLO 23

2-(4-Carbetoximetiltiofenil)-3-(4-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol

A 1,0 g (3,4 mmol) de 2-(4-mercaptifenil)-3-(4-piridil)-6,7-

-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol em 50 ml de cloreto de metileno a 0°C adicionou-se uma solução de 0,63 g (3,7 mmoles, 0,43 ml) de bromoacetato de etilo em 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> durante um período de 10 minutos. A reacção foi deixada regressar à temperatura ambiente e foi agitada durante 30 minutos. A mistura foi então diluída com cloreto de metileno e lavada com NaHCO<sub>3</sub> 3N, NaCl saturado, tratada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, evaporada, e depois submetida a cromatografia flash em sílica com cloreto de metileno contendo 1 % a 5% de MeOH. O material isolado foi recristalizado em acetato de etilo para dar 0,35 g do produto do título. Rendimento 27,2%, p.f. 102-103°C. Analisado para C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S, Calculado, C: 66,47, H: 5,58, N: 11,07; Encontrado, C: 66,39, H: 5,62, N: 10,97.

#### EXEMPLO 24

#### 2-(4-acetoximetiltiofenil)-3-(4-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol

A 1 g (3,1 mmoles) de 2-(4-metilsulfinilfenil)-3-(4-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol adicionaram-se 25 ml de anidrido acético. A mistura foi aquecida ao refluxo durante 1 hora. A mistura reaccional foi evaporada no rotovap depois tratada com água e extraída com cloreto de metileno. O extracto foi lavado com NaHCO<sub>3</sub> 3N e NaCl saturado e tratado com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, depois evaporada para deixar 1,1 g de produto em bruto. Este material em bruto foi depois submetido a cromatografia flash numa coluna de sílica-gel usando um gradiente de 1 a 5% de MeOH em cloreto de metileno para dar após recristalização em EtOAc 0,30 g (2,2 mmoles) do produto do título. Rendimento de 71%, p.f. 125,5-126,5°C. Analisado para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S, Calculado, C: 65,73, H: 5,24, N: 11,50; Encontrado, C: 66,03, H: 5,26, N: 11,30.

#### EXEMPLO 25

#### 2-(4-metilsulfinilfenil)-3-[4-(2,6-dimetil)piridil]-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol

a) 2-(4-fluorofenil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol-3-il-tri-n-butyl-estanho

A uma solução a  $-78^{\circ}\text{C}$  de 2-(4-fluorofenil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol (2,0 g, 0,010 mole) em 60 ml de tetra-hidrofurano (THF) adiciona-se 4,0 ml de n-butil-lítio 2,5M. A solução é aquecida a  $-30^{\circ}\text{C}$  durante 20 minutos e depois adiciona-se cloreto de tributil-estanho (3,3 g, 0,01 mole) em THF. A reacção é deixada aquecer gradualmente até  $20^{\circ}\text{C}$  e depois é interrompida com cloreto de amónio saturado. O processamento e purificação em sílica como descrito no Exemplo 6b dão o composto do título.

b) 2-(4-fluorofenil)-3-[4-(2,6-dimetil)piridil]-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol

O 2-(4-fluorofenil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol-3-il-tri-n-butil-estanho é acoplado com 4-bromo-2,6-lutidina, preparada como no Exemplo 9 usando o procedimento de acoplamento descrito no Exemplo 7. O produto é purificado por cromatografia flash em sílica.

c) 2-(4-tiometilfenil)-3-[4-(2,6-dimetil)piridil]-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol

Uma solução agitada de 2-(4-fluorofenil)-3-[4-(2,6-dimetil)piridil]-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol (0,55 g) e tiometilato de sódio (0,16 g) em 7 ml de DMF seca é aquecida sob uma atmosfera de argon durante a noite a  $120^{\circ}\text{C}$  ou uma temperatura superior. Depois a mistura reaccional é vertida em água fria e extraída duas vezes com acetato de etilo. A camada orgânica combinada é lavada com água, seca sobre carbonato de potássio e evaporada in vacuo. A cromatografia em coluna de sílica dá o composto do título.

d) 2-(4-metilsulfinilfenil)-3-[4-(2,6-dimetil)piridil]-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol

Uma solução do composto de tiometilo anterior é oxidada usando o procedimento descrito no Exemplo 22 (d). A cromatografia em coluna de sílica dá o composto de metilsulfinilo do título.

EXEMPLO 262-(4-etoxicarboniltiofenil)-3-(4-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-  
-pirrolo[1,2-a]imidazol

A uma solução arrefecida em banho de gelo contendo 1,0 g (3,4 mmoles) de 2-(4-mercaptofenil)-3-(4-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol, preparado como no Exemplo 16 e 0,5 ml (3,6 mmoles) de trietilamina em 10 ml de cloreto de metileno adiciona-se 0,33 ml (3,5 mmoles) de cloroformato de etilo. A reacção é deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada durante várias horas. O processamento e cromatografia de uma maneira análoga à delineada no Exemplo 18 dá o desejado composto do título.

EXEMPLO 272-(4-fenoxitiocarboniltiofenil)-3-(4-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-  
-pirrolo[1,2-a]imidazol

A uma solução arrefecida num banho de gelo contendo 1,0 g (3,4 mmoles) de 2-(4-mercaptofenil)-3-(4-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol preparado como no Exemplo 16, e 0,5 ml (3,6 mmoles) de trietilamina em 10 ml de diglima adiciona-se 0,48 ml (3,5 mmoles) de clorotionoformato de fenilo. A reacção é deixada aquecer até à temperatura ambiente e é aquecida a uma temperatura de 40<sup>o</sup> a 120<sup>o</sup>C durante várias horas. O processamento e cromatografia de uma maneira análoga à delineada no Exemplo 18 dá o desejado composto do título.

EXEMPLO 282-[4-(2-oxobutil)tiofenil]-3-(4-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirro-  
lo[1,2-a]imidazol

A uma solução arrefecida em banho de gelo, contendo 1,0 g (3,4 mmoles) de 2-(4-mercaptofenil)-3-(4-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol, preparado como no Exemplo 16 e 0,5 ml (3,6 mmoles) de trietilamina em 10 ml de cloreto de metileno adiciona-se 0,36 ml (3,5 mmoles) de 1-bromo-2-butanona. A

reacção é deixada aquecer até à temperatura ambiente e é agitada à temperatura ambiente durante várias horas. O processamento e cromatografia de uma maneira análoga à delineada no Exemplo 18 dá o desejado composto do título.

#### EXEMPLO 29

#### 2-(4-metoximetiltiofenil)-3-(4-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol

A uma solução arrefecida em banho de gelo, contendo 1,0 g (3,4 mmoles) de 2-(4-mercaptofenil)-3-(4-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol, preparado como no Exemplo 16 e 0,5 ml (3,6 mmoles) de trietilamina em 10 ml de cloreto de metileno adiciona-se 0,27 ml (3,5 mmoles) de éter de bromometiletil. A reacção é deixada aquecer até à temperatura ambiente e é agitada à temperatura ambiente durante várias horas. O processamento e cromatografia de uma maneira análoga à delineada no exemplo 18 dá o desejado composto do título.

#### EXEMPLO 30

#### 2,2-propano-diil-bis[2-(4-tiofenil)-3-(4-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol

A uma solução arrefecida em banho de gelo, contendo 1,0 g (3,4 mmoles) de 2-(4-mercaptofenil)-3-(4-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol, preparado como no Exemplo 16 e 0,12 ml (1,7 mmoles) de acetona em 5 ml de cloreto de metileno adiciona-se 0,10 ml de eterato de trifluoreto de boro. Após 4 horas a 0°C, a mistura reaccional é diluída em cloreto de metileno e processada como foi delineado no Exemplo 18. A purificação por cromatografia em sílica dá o desejado ditiocetal.

#### EXEMPLO 31

#### Dissulfeto de 2-(4-mercaptofenil)-3-(4-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol

Dissolvem-se 2,0 g (6,8 mmoles) de 2-(4-mercaptofenil)-3-(4-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol, preparado co-

mo no Exemplo 16, numa solução contendo 4 partes de etanol e 1 parte de amoníaco aquoso concentrado e deixa-se oxidar ao ar numa flash aberta a 20-40°C durante 1 a 4 dias. O solvente é evaporado in vacuo e o produto é purificado por cromatografia em sílica para dar o desejado dissulfeto.

Num procedimento alternativo ao descrito no Exemplo 31, o composto do título é preparado por adição, a uma solução gelada e agitada contendo 1,0 g do sulfóxido, de 2-(4-metilsulfinilfenil)-3-(4-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol em 7 ml de cloroetileno, 1,27 ml de anidrido trifluoroacético. A solução foi deixada aquecer e foi agitada à temperatura ambiente durante cerca de 2 horas, momento em que se adicionaram 10 ml de etanol e 3 ml de uma solução de hidróxido de sódio a 10%. Quinze minutos mais tarde adicionou-se I<sub>2</sub> (800 mg). Após cerca de mais 1 hora de agitação, a mistura reaccional foi diluída com cloreto de metileno, lavada com uma solução de hidróxido de sódio a 10% e seca sobre carbonato de potássio. A cromatografia flash em sílica deu 935 mg de produto que foi recristalizado para dar 530 mg de um sólido amarelo.

P.f., 230°C, decomp.

Espect. de massa (DCI<sub>3</sub>/NH<sub>3</sub>) 585(M+1), 294; RMN(CDCI<sub>3</sub>) δ: 8,7 (m, 4H), 7,5-7,2 (m, 12H), 3,9 (t, 6H), 2,95 (t, 6H), 2,63 (m, 4H). Análise Calc. para C<sub>34</sub>H<sub>28</sub>S<sub>6</sub>S<sub>2</sub>: C, 69,84; H, 4,83; N, 14,37; S, 10,97. Encontrado: C, 68,34; H, 4,88; N, 13,63; S, 10,49.

#### EXEMPLO 32

2-(4-etilditiofenil)-3-(4-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo-  
[1,2-a]imidazol

Adiciona-se, gota a gota, cloreto de etano-sulfenilo (0,23 g) a uma solução agitada e arrefecida em banho de gelo, contendo 1,0 g (3,4 mmoles) de 2-(4-mercaptófenil)-3-(4-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol, preparado como no Exemplo 16, em tetra-hidrofurano. A mistura é deixada aquecer até à temperatura ambiente. O processamento dá o dissulfeto em bruto que é purificado por cromatografia em sílica.

EXEMPLO 332-(4-N-fenilaminocarboniltiofenil)-3-(4-piridil)-6,7-di-hidro-  
-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol

Adiciona-se, gota a gota, isocianato de fenilo (0,38 ml, 3,5 mmoles) a uma solução, agitada e arrefecida em banho de gelo, contendo 1,0 g (3,4 mmoles) de 2-(4-mercaptofenil)-3-(4-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol, preparado como no Exemplo 16 em tetra-hidrofurano. A mistura é deixada aquecer até à temperatura ambiente. O processamento dá o composto do título em bruto que é purificado por cromatografia em sílica.

EXEMPLO 342-(4-N-fenilditiocarbamoilfenil)-3-(4-piridil)-6,7-di-hidro-  
-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazolo

Adiciona-se, gota a gota, isotiocianato de fenilo (0,42 ml, 3,5 mmoles) a uma solução agitada e arrefecida em banho de gelo, contendo 1,0 g (3,4 mmoles) de 2-(4-mercaptofenil)-3-(4-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol, preparado como no Exemplo 16, em tetra-hidrofurano. A mistura é deixada aquecer até à temperatura ambiente e é agitada durante várias horas. O processamento dá o composto do título em bruto que é purificado por cromatografia em sílica.

EXEMPLO 352-(4-ditiocarbamoilfenil)-3-(4-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirro-  
lo[1,2-a]imidazol

Adiciona-se, gota a gota, cloreto de tiocarbamoilo (336 mg, 3,5 mmoles) a uma solução, agitada e arrefecida em banho de gelo, contendo 1,0 g (3,4 mmoles) de 2-(4-mercaptofenil)-3-(4-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol, preparado como no Exemplo 16, em tetra-hidrofurano. A mistura é deixada aquecer à temperatura ambiente e é agitada durante várias horas. O processamento dá o composto do título em bruto que é purificado por cromatografia em sílica.

EXEMPLO 362-(4-N,N-dimetilaminocarboniltiofenil)-3-(4-piridil)-6,7-di-  
-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol

Adiciona-se, gota a gota, cloreto de N,N-dimetilcarbamoilo (375 mg, 3,5 mmoles) a uma solução a -20°C, agitada, contendo 1,0 g (3,4 mmoles) de 2-(4-mercaptofenil)-3-(4-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol, preparado como no Exemplo 16, em tetra-hidrofurano. A mistura é deixada aquecer até à temperatura ambiente. O processamento dá o tiocarbamato em bruto que é purificado por cromatografia em sílica.

EXEMPLO 372-(4-ditiobenzoilfenil)-3-(4-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo-  
[1,2-a]imidazol

Adiciona-se, gota a gota, cloreto de tiobenzoilo (546 mg, 3,5 mmoles) a uma solução, agitada e arrefecida em banho de gelo, contendo 1,0 g (3,4 mmoles) de 2-(4-mercaptofenil)-3-(4-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol, preparado como no Exemplo 16, em tetra-hidrofurano. A mistura é deixada aquecer até à temperatura ambiente e é agitada durante várias horas. O processamento dá o composto do título em bruto que é purificado por cromatografia em sílica.

EXEMPLO 382-(4-metilsulfinilfenil)-3-(4-piridil)-5,6,7,8-tetra-hidro-imida-  
zo[1,2-a]piridinaa) 1-(4-fluorofenil)-2-(2-iminopiperidinil)-etano-1-ona

Uma solução de 15,3 g (0,071 mole) de metóxido de sódio a 0,25% em metanol é adicionada a uma solução 10 g (0,074 mole) de cloridrato de 2-iminopiperidina em 50 ml de metanol seco, com agitação, sob argón num banho de gelo. O solvente é removido in vacuo e o resíduo é retomado em 50 ml de clorofórmio e filtrado sob argón. Esta solução é adicionada, gota a gota, a uma solução agitada de 12,82 g (0,074 mole) de 2-cloro-1-(4-fluorofenil)eta-

nona em 130 ml de clorofórmio a 15°C. Após 6 horas à temperatura ambiente, o solvente é concentrado in vacuo, é adicionada uma quantidade mínima de cloreto de metileno para dissolver o resíduo e é adicionado éter para dar um óleo pesado. O sobrenadante é rejeitado e o óleo é seco in vacuo para dar o composto de Fórmula (H) do título.

b) 2-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetra-hidro-imidazo[1,2-a]piridina

O composto de Fórmula (H) preparado como se descreve em a) acima é dissolvido num volume mínimo de água quente e é refluxado sob argon durante 24 horas. Após arrefecimento num banho de gelo, forma-se um precipitado. O sobrenadante é decantado, o precipitado é tratado com solução aquosa de NaOH a 10% e é extraído em cloreto de metileno. A fase orgânica é seca sobre carbonato de potássio anidro e concentrada in vacuo. O resíduo é purificado por cromatografia em sílica para dar o composto de Fórmula (E) do título.

c) 3-(N-etiloxicarbonil-1,4-di-hidro-4-piridil)-2-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetra-hidro-imidazo[1,2-a]piridina

Uma solução agitada de 10 g (0,043 mole) do composto de Fórmula (E) preparado como descrito em b) acima, seco in vacuo, em 20 ml de cloreto de metileno seco e 181,9 g (2,3 moles) de piridina seca é tratada durante 2 horas com 25 g (0,23 mole) de cloroformato de etilo mantendo a temperatura abaixo de 25°C. De 48 em 48 horas adicionam-se mais 25 g de cloroformato de etilo até um total de 125 g (1,15 moles). O solvente é removido in vacuo, vertido em solução fria de NaHCO<sub>3</sub> a 5% e extraído em cloreto de metileno. A fase orgânica é seca sobre K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anidro e todos os solventes voláteis são removidos in vacuo. O resíduo é dissolvido em cloreto de metileno, extraído repetidamente com HCl 0,2M até o material de partida ter sido removido e depois é lavado com solução de NaHCO<sub>3</sub> a 5%. A fase orgânica é seca sobre K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anidro e concentrada in vacuo para dar o composto de Fórmula (F) do título.

d) 2-(4-fluorofenil)-3-(4-piridil)-5,6,7,8-tetra-hidro-  
-imidazo[1,2-a]piridina

Adicionam-se 15 g (0,041 mole) do composto de Fórmula (F), preparado como descrito em c) acima, a uma solução agitada de 13,8 g (0,123 mole) de terc-butóxido de potássio em 125 ml de terc-butanol seco (peneiro), no qual se faz borbulhar O<sub>2</sub>. A solução é aquecida ao refluxo sob árgon até todo o material de partida ser consumido e o solvente é depois removido in vacuo. O produto é isolado como se descreveu no Exemplo 2, Método B acima, purificado por cromatografia flash em sílica e seco in vacuo para dar o composto de Fórmula (I) do título.

e) 2-(4-metiltiofenil)-3-(4-piridil)-5,6,7,8-tetra-hidro-  
-imidazo[1,2-a]piridina

Uma solução agitada de 5 g (0,017 mole) do composto preparado em d) acima, em 50 ml de dimetilformamida seca (peneiro) é tratada com 1,47 g (0,021 mole) de tiometilato de sódio a 95°C durante a noite. O produto do título é isolado como se descreveu no Exemplo 22c.

f) 2-(4-metilsulfinilfenil)-3-(4-piridil)-5,6,7,8-tetra-  
-hidro-imidazo[1,2-a]piridina

Uma solução agitada de 2 g (6,2 mmoles) do composto preparado em e) acima dissolvidos em 20 ml de água contendo 4,1 ml de ácido clorídrico 3N é tratada, gota a gota, a 50°C durante 1,5 horas com uma solução de 1,5 g (6,9 mmoles) de per-iodato de sódio em 20 ml de água. Esta mistura reaccional é tratada como no Exemplo 21(c) para dar o composto do título.

EXEMPLO 39

3-(4-piridil)-2-(4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetra-hidro-imidazo-  
[1,2-a]piridina

a) 2-(4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetra-hidro-imidazo-  
[1,2-a]piridina

Uma solução de 15,3 g (0,071 mole) de metóxido de sódio a 25% (em peso) em metanol absoluto foi adicionada a uma solução

agitada de 10 g (0,074 mole) de cloridrato de 2-iminopiperidina em 40 ml de clorofórmio. Esta solução foi adicionada, gota a gota, sob árgon, a uma solução agitada de 17,4 g (0,074 mole) de 2-bromo-4'-metoxiacetofenona em 150 ml de clorofórmio seco, a 152C. Após adição, a solução foi agitada durante 4 horas à temperatura ambiente e depois concentrada in vacuo. A resina foi dissolvida numa quantidade mínima de cloreto de metileno e adicionou-se éter para dar uma camada de óleo pesado. O sobrenadante foi decantado e a camada de óleo foi seca in vacuo, retirando o solvente, para dar o composto. Este resíduo foi dissolvido numa quantidade mínima de água quente e a solução agitada foi aquecida num banho de vapor sob árgon durante 15 horas. Após arrefecimento, formou-se um precipitado que foi filtrado, tornado alcalino com hidróxido de sódio aquoso e extraído em acetato de etilo. A camada orgânica foi seca sobre carbonato de potássio, filtrada e concentrada in vacuo. O sólido foi triturado com hexano e seco ao ar para dar o produto do título, p.f. 124-126°C.

b) 3-(N-etoxicarbonil-1,4-di-hidro-4-piridil)-2-(4-metoxi-fenil)-5,6,7,8-tetra-hidro-imidazo[1,2-a]piridina

A uma solução agitada de 2,7 g (11,8 mmoles) de 2-(4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetra-hidro-imidazo[1,2-a]piridina, preparada como na parte (a) acima, foram adicionados 16,84 g (213 mmoles) de piridina seca em 30 ml de cloreto de metileno seco, sob árgon, e foi tratada gota a gota durante duas horas à temperatura ambiente num banho de água com 7,7 g (71 mmoles) de cloroformato de etilo. Após 48 horas, adicionaram-se mais 3,84 g (35,4 mmoles) de cloroformato de etilo, durante 2 horas. A mistura foi agitada durante a noite, vertida em água gelada, tornada alcalina e extraída em cloreto de metileno. A fase orgânica foi lavada sequencialmente com ácido clorídrico 0,2N, água e solução aquosa de carbonato de potássio, seca sobre sulfato de sódio e evaporada in vacuo para dar o composto do título sob a forma de uma resina. A TLC (Alumina; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) do produto extraído mostra uma só mancha alongada (R<sub>f</sub> 0,55), enquanto que o material de partida dá uma só mancha alongada de

movimento mais rápido (Rf 0,64); a RMN indica que a amostra é uma mistura contendo 42 moles por cento de piridina residual bem como o desejado intermediário de Fórmula (F) do título: (90MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: d 8,6 (d largo 0,84H), 7,7-6,65 (m, 3,74H), 4,82 (d largo)\* sobreposto com 4,78 (s largo, 2,9H)\*, (s, 7H), 2,85 (t largo, 1,85H)\*, 1,86 (q largo 4,5H)\*, 1,29 (q, 3,1H)\*.

\* os sinais indicados com um asterisco por cima representam exclusivamente os prótons da Fórmula (F).

c) 3-(4-piridil-2-(4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetra-hidro-imidazo[1,2-a]piridina

Aqueceram-se com agitação 2,7 g (7,1 mmoles) do composto preparado na parte (b) acima, em 25 ml de decalina sob argon. Após atingir 100°C, o sólido dissolveu-se e adicionou-se 0,34 g (10,7 mmoles) de enxofre. A mistura foi aquecida a 160°C durante 30 minutos e adicionou-se mais 0,34 g de enxofre. Após mais 45 minutos, a mistura reaccional foi arrefecida, diluída com 25 ml de éter de petróleo e extraída com acetonitrilo. A fase de acetonitrilo foi separada e concentrada in vacuo para dar uma resina. A resina, dissolvida em cloreto de metileno, foi extraída com ácido clorídrico 3N. A camada ácida aquosa foi tratada com solução de carbonato de sódio a 5% e extraída com clorofórmio. A camada de clorofórmio foi seca sobre carbonato de potássio anidro, concentrada in vacuo e cromatografada em sílica, eluindo com clorofórmio:acetato de etilo (1:2) contendo 2% de metanol. A evaporação do solvente deu um óleo que foi cristalizado em tolueno-hexano para dar o produto do título, p.f. 136,5-138°C.

Analisado para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O, Calculado, 74,73, H: 6,27, N: 13,76; Encontrado, C: 75,04, H: 6,43, N: 13,95. Espect. de massa (CI), m/e 305 (M + H)<sup>+</sup>.

EXEMPLO 40 - Composição em cápsula

Prepara-se uma composição farmacêutica deste invento na forma de uma cápsula, enchendo uma cápsula standard de gelatina dura de duas partes, com 50 mg de um composto de Fórmula (I), sob a forma de pó, 110 mg de lactose, 32 mg de talco e 8 mg de estearato de magnésio.

EXEMPLO 41 - Composição Parentérica Injectável

Prepara-se uma composição farmacêutica deste invento sob uma forma adequada para administração por injeção, agitando 1,5% em peso de um composto de Fórmula (I) em propileno-glicol a 10% em volume e água. A solução é esterilizada por filtração.

EXEMPLO 42 - Composição em Unguento

Composto de Fórmula (I)        1,0 g  
Parafina branca macia até 100,0 g

O composto de Fórmula (I) é disperso num pequeno volume do veículo e esta dispersão é incorporada, gradualmente na massa, para produzir um produto macio homogêneo que é introduzido em tubos metálicos maleáveis.

EXEMPLO 43 - Composição Tópica em Creme

Composto de Fórmula (I)        1,0 g  
Polawax GP 200                20,0 g  
Lanolina Anidra                2,0 g  
Cera de Abelhas branca        2,5 g  
Hidroxibenzoato de Metilo     0,1 g  
Água Destilada até            100,0 g

A polawax, a cera de abelhas e a lanolina são aquecidas em conjunto a 60°C e adicionadas a uma solução de hidroxibenzoato de metilo. A homogeneização é conseguida usando agitação a alta velocidade e deixa-se a temperatura cair até 50°C. O composto de Fórmula (I) é adicionado e disperso e a composição é deixada arrefecer com agitação a baixa velocidade.

EXEMPLO 44 - Composição Tópica em Loção

Composto de Fórmula (I)        1,0 g  
Monolaurato de sorbitano       0,6 g  
Poli-sorbato 20                0,6 g  
Alcool ceto-estearílico        1,2 g  
Glicerina                        6,0 g  
Hidroxibenzoato de metilo     0,2 g  
Água purificada B.P. até       100,00 ml

Dissolvem-se o hidroxibenzoato de metilo e a glicerina em 70 ml de água a 75°C. O monolaurato de sorbitano, o poli-sorbato 20 e o álcool cetosteárilico são fundidos em conjunto a 75°C e adicionados à solução aquosa. A emulsão resultante é homogeneizada, deixada arrefecer com agitação contínua e o composto de Fórmula (I) é adicionado como suspensão na água restante. A suspensão completa é agitada até estar homogênea.

EXEMPLO 45 - Composição Para os Olhos em Gotas

Composto de Fórmula (I)	0,5 g
Hidroxibenzoato de Metilo	0,01 g
Hidroxibenzoato de Propilo	0,04 g
Água Purificada B.P. até	100,00 ml

Os hidroxibenzoatos de metilo e propilo são dissolvidos em 70 ml de água purificada a 75°C e a solução resultante é deixada arrefecer. O composto de Fórmula (I) é então adicionado e a solução é completada até 100 ml com água purificada. A solução é esterilizada por filtração através de um filtro de membrana (dimensão do poro de 0,22 µm) e embalada assepticamente em recipientes estéreis adequados.

EXEMPLO 46 - Composição para administração por inalação

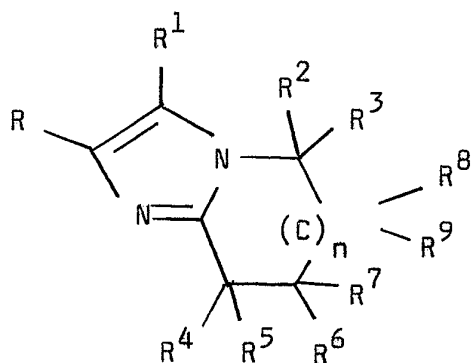
Para um recipiente de aerossol com uma capacidade de 15-20 ml: misturar 10 mg de um composto de Fórmula (I) com 0,1-0,2% de um agente lubrificante, tal como o Span 85 ou ácido oleico e dispersar esta mistura num propulsor (c.a.), tal como freon, preferivelmente uma combinação de freon 114 com freon 12 e colocar num recipiente de aerossol apropriado, adaptado a administração intranasal ou inalação oral.

EXEMPLO 47 - Composição para Administração por Inalação

Para um recipiente de aerossol com uma capacidade de 15-20 ml: dissolver 10 mg de um composto de Fórmula (I) em etanol (6-8 ml), adicionar 0,1-0,2% de um agente lubrificante, tal como Span 85 ou ácido oleico e dispersar num propulsor (c.a.) tal como freon, preferivelmente uma combinação de freon 114 com freon 12 e colocar num recipiente de aerossol apropriado, adaptado para administração intranasal ou inalação oral.

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

1 - Processo para a preparação de um composto de fórmula



FÓRMULA (I)

na qual

1) um de R<sup>1</sup> ou R é piridilo ou piridilo substituído por alquilo e o outro é

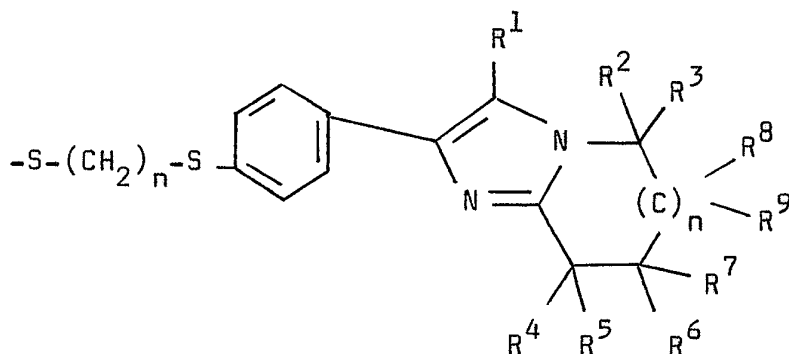
(a) fenilo monossustituído, no qual o referido substituinte é seleccionado de entre alquiltio C<sub>1-3</sub>, alceniltio, alcenilsulfinilo, tiol [HS-], aciltio [AC(O)S-], ditioacilo [AC(S)S-], tiocarbamilo [AA<sup>1</sup>NC(O)S-], ditiocarbamilo [AA<sup>1</sup>NC(S)S-], alquilcarbonilalquiltio [AC(O)CH<sub>2</sub>S-], carbalcoxialquiltio [BOC(O)CH<sub>2</sub>S-], alcoxicarboniltio [BOC(O)S-], alcoxitionotio [BOC(S)S-], feniltio, alcoxialquiltio [BOCH<sub>2</sub>S-], alcoxialquilsulfinilo [BOCH<sub>2</sub>S(O)], alquiltioalquiltio [BSCH<sub>2</sub>S-], dissulfeto [B<sub>2</sub>SS-], ou aciloxialquiltio [AC(O)OCH<sub>2</sub>S-] onde CH<sub>2</sub> está opcionalmente substituído com alquilo C<sub>1-4</sub> e A e A<sup>1</sup> são hidrogénio, alquilo C<sub>1-9</sub> ou fenilo, B é alquilo C<sub>1-9</sub> ou fenilo e B<sup>1</sup> é alquilo C<sup>1-9</sup>, arilo, heteroarilo ou um composto de fórmula (I) ligado através do grupo tio no anel fenilo de R ou R<sub>1</sub>;

(b) fenilo dissustituído, no qual os substituintes são iguais e são seleccionados de entre alquiltio C<sub>1-3</sub>, alquilsulfinilo C<sub>1-3</sub>, alquilsulfonylo C<sub>1-3</sub>, alceniltio, alcenilsulfinilo, tiol [HS-], aciltio [AC(O)S-], ditioacilo [AC(S)S-], tiocarbamilo [AA<sup>1</sup>NC(O)S-], ditiocarbamilo [AA<sup>1</sup>NC(S)S-], alquilcarbonilalquiltio [AC(O)CH<sub>2</sub>S-], carbalcoxialquiltio [BOC(O)CH<sub>2</sub>S-], alcoxicarboniltio [BOC(O)S-],

alcoxitio [BOC(S)S-], feniltio, alcoxialquiltio [BOCH<sub>2</sub>S-], alcoxialquilsulfinilo [BOCH<sub>2</sub>S(O)] alquiltio-alquiltio [BSCH<sub>2</sub>S-], dissulfeto [B<sup>1</sup>SS-] ou aciloxialquiltio [AC(O)OCH<sub>2</sub>S-], onde o CH<sub>2</sub> está opcionalmente substituído com alquilo C<sub>1-4</sub> e A e A<sup>1</sup> são hidrogénio alquilo C<sub>1-9</sub> ou fenilo, B é alquilo C<sub>1-9</sub> ou fenilo e B<sup>1</sup> é alquilo C<sub>1-9</sub>, arilo, heteroarilo ou um composto de fórmula (I) ligado através do grupo tio no anel fenilo de R ou R<sup>1</sup>;

(c) fenilo dissustituído, no qual um substituinte é seleccionado de entre alcoxi C<sub>2-3</sub>, nitro, halo, amino, alquilamino C<sub>1-3</sub> ou dialquilamino C<sub>1-3</sub> e o outro é seleccionado de entre alceniltio, alcenilsulfinilo, tiol [HS-], aciltio [AC(O)S-], ditioacilo [AC(S)S-], tiocarbamilo [AA<sup>1</sup>NC(O)S-], ditiocarbamilo [AA<sup>1</sup>NC(S)S-], alquilcarbonilalquiltio [AC(O)CH<sub>2</sub>S-], carbalcoxialquiltio [BOC(O)CH<sub>2</sub>S-], alcoxicarboniltio [BOC(O)S-], alcoxitio [BOC(S)S-], feniltio, alcoxialquiltio [BOCH<sub>2</sub>S-], alcoxialquilsulfinilo [BOCH<sub>2</sub>S(O)], alquiltioalquiltio [BSCH<sub>2</sub>S-], dissulfeto [B<sup>1</sup>SS-] ou aciloxialquiltio [AC(O)OCH<sub>2</sub>S-], onde o CH<sub>2</sub> está opcionalmente substituído com alquilo C<sub>1-4</sub> e A e A<sup>1</sup> são hidrogénio, alquilo C<sub>1-9</sub> ou fenilo e B é alquilo C<sub>1-9</sub> ou fenilo e B<sup>1</sup> é alquilo C<sub>1-9</sub>, arilo, heteroarilo ou um composto de fórmula (I) ligado através do grupo tio no anel fenilo de R ou R<sup>1</sup>; ou

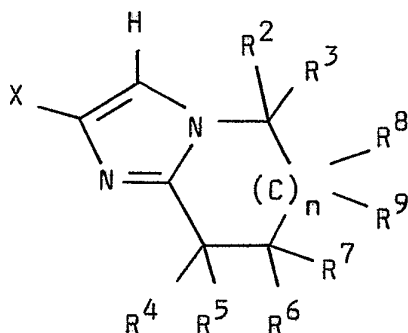
2) um de R<sup>1</sup> ou R é piridilo ou piridilo substituído por alquilo e o outro é seleccionado de entre fenilo monossustituído, no qual o referido substituinte é



na qual  $R^1$  é piridilo ou piridilo substituído por alquilo e  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  e  $R^9$  são definidos como na fórmula (I); e  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  e  $R^9$  são H, ou um ou dois de  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  e  $R^9$  são seleccionados, independentemente uns dos outros, de entre H ou alquilo  $C_{1-2}$ ; n são, independentemente um do outro, 0 ou 1;

ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável, processo caracterizado por compreender

A. quando é necessário preparar um composto de fórmula (I) na qual  $R^1$  é 4-piridilo, a reacção de um composto de fórmula (E), representado pela estrutura:



FÓRMULA (E)

na qual

n é 0 ou 1;

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  e  $R^9$  são H, ou um ou dois de  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  e  $R^9$  são seleccionados, independentemente uns dos outros, de entre H ou alquilo  $C_{1-2}$ ;

X é seleccionado de entre

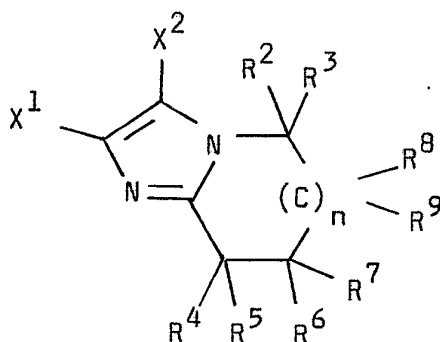
(a) fenilo monossustituído, no qual o referido substituinte é seleccionado de entre alquiltio  $C_{1-3}$ , alceniltio, feniltio, alcoialquiltio [ $BOCH_2S-$ ], alcoialquilsulfenilo [ $BOCH_2S(O)$ ], alquiltioalquiltio [ $BSCH_2S-$ ], onde o  $CH_2$  está opcionalmente substituído com alquilo  $C_{1-4}$  e B é alquilo  $C_{1-9}$  ou fenilo; ou

(b) fenilo dissustituído no qual os substituintes são iguais e são seleccionados de entre alquiltio  $C_{1-3}$ ,

alceniltio, feniltio, alcoialquiltio [BOCH<sub>2</sub>S-], alquiltio-alquiltio [BSCH<sub>2</sub>S-], onde o CH<sub>2</sub> está opcionalmente substituído com alquilo C<sub>1-4</sub>, B é alquilo C<sub>1-9</sub> ou fenilo; ou

(c) fenilo dissustituído, no qual um substituinte é seleccionado de entre alcoxi C<sub>2-3</sub>, nitro, halo, N-(alcana-mido C<sub>1-3</sub>), di(alquil C<sub>1-3</sub>)amino, ou dialquilamino C<sub>1-3</sub> e o outro é seleccionado de entre alceniltio, feniltio, alcoi-alquiltio [BOCH<sub>2</sub>S-], alquiltioalquiltio [BSCH<sub>2</sub>S-], onde o CH<sub>2</sub> está opcionalmente substituído com alquilo C<sub>1-4</sub> e B é alquilo C<sub>1-9</sub> ou fenilo;

em piridina com um haleto de aroilo, um éster haloformato de arilalquilo ou um éster haloformato de alquilo ou com o sal de acilpiridínio pré-formado, para dar um composto de fórmula (F), representado pela estrutura:



FÓRMULA (F)

na qual

n é 0 ou 1;

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> são H, ou um ou dois de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> são seleccionados independentemente uns dos outros, de entre H ou alquilo C<sub>1-2</sub>;

X<sup>1</sup> é seleccionado de entre

(a) fenilo monossustituído, no qual o referido substituinte é seleccionado de entre alquiltio C<sub>1-3</sub>, alceniltio, feniltio, alcoialquiltio [BOCH<sub>2</sub>S-], alquiltioalquiltio [BSCH<sub>2</sub>S-], onde o CH<sub>2</sub> está opcionalmente substituído com alquilo C<sub>1-4</sub> e B é alquilo C<sub>1-9</sub> ou fenilo;

(b) fenilo dissustituído, no qual os substituintes são iguais e são seleccionados de entre alquiltio  $C_{1-3}$ , alceniltio, feniltio, alcoxialquiltio [BOCH<sub>2</sub>S-], alquiltio-alquiltio [BSCH<sub>2</sub>S-], onde o CH<sub>2</sub> está opcionalmente substituído com alquilo  $C_{1-4}$ , B é alquilo  $C_{1-9}$  ou fenilo; ou

(c) fenilo dissustituído, no qual um substituinte é seleccionado de entre alcoxi  $C_{2-3}$ , halo, N-(alcanamido  $C_{1-3}$ ) di(alquil  $C_{1-3}$ )amino ou dialquilamino  $C_{1-3}$  e o outro é seleccionado de entre alceniltio, feniltio, alcoxialquiltio [BOCH<sub>2</sub>S-], alquiltioalquiltio [BSCH<sub>2</sub>S-], onde o CH<sub>2</sub> está opcionalmente substituído com alquilo  $C_{1-4}$ , B é alquilo  $C_{1-9}$  ou fenilo; e X<sub>2</sub> é 4-(1,4-di-hidro)piridilo substituído com N-(alcanoilo  $C_{1-8}$ ), N-(alcoxicarbonilo  $C_{1-8}$ ), N-(benzoilo), N-(fenoxicarbonilo), N-(fenilacetilo) ou N-(benziloxicarbonilo);

seguida por desacilação e oxidação de um composto de Fórmula (F), e opcionalmente seguida por hidrólise, redução, oxidação, desmetilação e acilação de um composto do composto de Fórmula (F) oxidado, para dar o composto final desejado de Fórmula (I); ou

B. a oxidação de um composto de Fórmula (I) quando um de R<sup>1</sup> e R é fenilo substituído por um ou mais alquiltio  $C_{1-3}$ , alquilsulfinilo  $C_{1-3}$ , alceniltio  $C_{1-3}$ , alcoxialquiltio ou aciloxialquiltio, com um agente de oxidação, para dar o correspondente composto de Fórmula (I) alquilsulfinilo  $C_{1-3}$ , alquilsulfonilo  $C_{1-3}$ , alcenilsulfinilo  $C_{1-3}$ , alcoxialquilsulfinilo ou aciloxialquilsulfinilo; ou

C. (i) (a) a reacção de um composto de Fórmula (E) com um composto de alquil  $C_{1-5}$  lítio, para dar o correspondente reagente de lítio [Fórmula (E)] por metalacção;

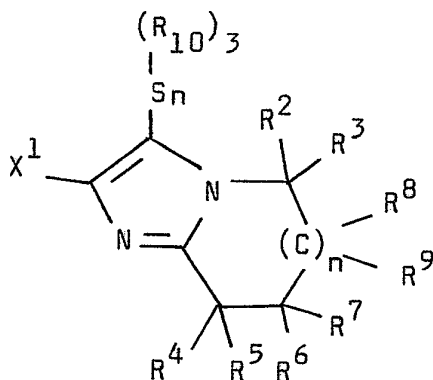
(b) a adição de eterato haleto de magnésio em excesso ao reagente de lítio para dar o correspondente reagente de Grignard por transmetalacção;

(c) a adição do reagente de Grignard a um sal de N-acilpiridínio, para dar o composto correspondente

de Fórmula (F), definido como acima;

- (d) a desacilação e oxidação do composto de Fórmula (F) seguida, opcionalmente, por hidrólise, redução, oxidação, desmetilação e acilação do composto oxidado de Fórmula (F), para dar o composto final desejado de Fórmula (I); ou
- (ii) (a) a reacção de um composto de Fórmula (E) com um composto de alquil  $C_{1-5}$  lítio, para dar o correspondente reagente de lítio [Fórmula (E)] por metalacção;
- (b) a adição de haleto de magnésio ou eterato haleto de zinco em excesso ao reagente de lítio, para dar o correspondente reagente organometálico por transmetalacção;
- (c) adição do reagente de organotransmetalacção a uma 2-, 3- ou 4-bromopiridina, 2-, 3-, ou 4-iodopiridina ou ao éster triflato de uma 2-, 3- ou 4-hidroxipiridina, na presença de tetraquis (trifenilfosfina)paládio, para dar o correspondente composto de Fórmula (I), definido como acima;

D. o tratamento do derivado 3-lítio de um composto de Fórmula (E), Passo C. (i) (a), definido como anteriormente com um haleto de triaquil-estanho, tal como cloreto de n-butyl-estanho, para dar um composto de Fórmula (J) possuindo a seguinte fórmula



FÓRMULA (J)

na qual

n é 0 ou 1;

$R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8$  e  $R^9$  são H, ou um ou dois de  $R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8$  e  $R^9$  são seleccionados, independentemente uns dos outros, de entre H ou alquilo  $C_{1-2}$ ;

$R_{10}$  é alquilo  $C_{1-4}$ ;

e  $X^1$  é seleccionado de entre

(a) fenilo monossustituído, no qual o referido substituinte é seleccionado de entre alquiltio  $C_{1-3}$ , alceniltio, feniltio, alcoxialquiltio [BOCH<sub>2</sub>S-], alquiltioalquiltio [BSCH<sub>2</sub>S-] onde o CH<sub>2</sub> está, opcionalmente, substituído com alquilo  $C_{1-4}$  e B é alquilo  $C_{1-9}$  ou fenilo;

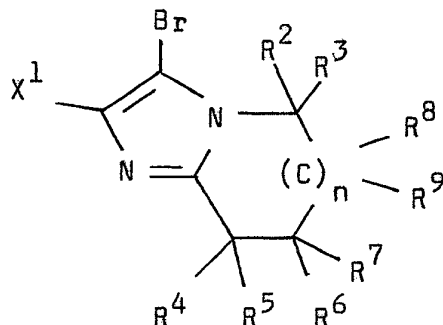
(b) fenilo dissustituído, no qual os substituintes são iguais e são seleccionados de entre alquiltio  $C_{1-3}$ , alceniltio, feniltio, alcoxialquiltio [BOCH<sub>2</sub>S-], alquiltioalquiltio [BSCH<sub>2</sub>S-], onde o CH<sub>2</sub> está, opcionalmente substituído com alquilo  $C_{1-4}$ , B é alquilo  $C_{1-9}$  ou fenilo;

(c) fenilo dissustituído, no qual um substituinte é seleccionado de entre alcoxi  $C_{2-3}$ , halo, N-(alcanamido  $C_{1-3}$ ), dialquilamino  $C_{1-3}$  e o outro é seleccionado de entre alceniltio, alquiltio, feniltio, alcoxialquiltio [BOCH<sub>2</sub>S-], alquiltioalquiltio [BSCH<sub>2</sub>S-], onde o CH<sub>2</sub> está opcionalmente substituído com alquilo  $C_{1-4}$ , B é alquilo  $C_{1-9}$  ou fenilo;

(d) piridilo ou piridilo substituído por alquilo; e

a reacção do composto de Fórmula (J) com uma mistura de um haleto de arilo ou de heteroarilo ou um éster triflato de um composto hidroxil arilo/heteroarilo e tetraquis(trifenilfosfina)paládio numa mistura de tetra-hidrofurano e hexametilfosforamida, seguida por hidrólise, oxidação, redução, acilação e desmetilação opcionais, para dar um composto de Fórmula (I); ou

E. quando é necessário preparar um composto de Fórmula (I), o tratamento de um composto de Fórmula (G) possuindo a fórmula

FÓRMULA (G)

na qual

$n$  é 0 ou 1;

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  e  $R^9$  são H; ou um ou dois de  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  e  $R^9$  são seleccionados independentemente uns dos outros, de entre H ou alquilo  $C_{1-2}$ ;

$X^1$  é seleccionado de entre

(a) fenilo monossustituído, no qual o referido substituinte é seleccionado de entre halo, alquiltio  $C_{1-3}$ , alceniltio, feniltio, alcoxialquiltio [BOCH<sub>2</sub>S-], alquiltioalquiltio [BSCH<sub>2</sub>S-], onde o CH<sub>2</sub> está opcionalmente substituído com alquilo  $C_{1-4}$  e B é alquilo  $C_{1-9}$  ou fenilo;

(b) fenilo dissustituído, no qual os substituintes são iguais e são seleccionados de entre alquiltio  $C_{1-3}$ , alceniltio, feniltio, alcoxialquiltio [BOCH<sub>2</sub>S-], alquiltioalquiltio [BSCH<sub>2</sub>S-], onde o CH<sub>2</sub> está opcionalmente substituído com alquilo  $C_{1-4}$ , B é alquilo  $C_{1-9}$  ou fenilo; ou

(c) fenilo dissustituído, no qual um substituinte é seleccionado de entre N-(alcanamido  $C_{1-3}$ ), di(alquil  $C_{1-3}$ )-amino, halo e o outro é seleccionado de entre alceniltio, feniltio, alcoxialquiltio [BOCH<sub>2</sub>S-], alquiltioalquiltio [BSCH<sub>2</sub>S-], onde o CH<sub>2</sub> está opcionalmente substituído com alquilo  $C_{1-4}$ , B é alquilo  $C_{1-9}$  ou fenilo; ou

i) (a) com um reagente de alquil  $C_{1-5}$ -lítio, tal como n-butyl-lítio, para dar o correspondente reagente

de lítio por permuta lítio-halogéneo;

- (b) adição de haleto de magnésio ou eterato haleto de zinco em excesso ao reagente de lítio para dar o correspondente reagente organometálico por transmetalização;
  - (c) adição do reagente de transmetalização a uma mistura de 2-, 3- ou 4-bromopiridina, 2-, 3- ou 4-iodopiridina ou um éster triflato de uma 2-, 3- ou 4-hidroxipiridina na presença de tetraquis(trifenilfosfina)paládio, para dar o correspondente composto de Fórmula (I), definido como acima; ou
- ii) a conversão do derivado de lítio, definido como no passo i) (a) acima, num composto de Fórmula (J) por adição de haleto de trialquil-estanho, tal como cloreto de tri-n-butil-estanho, produzindo um produto de Fórmula (I) por um processo análogo ao passo do processo D, definido como acima; ou
- iii) a uma solução de um composto de Fórmula (G) e de um composto de paládio (fosfina), tal como tetraquis(trifenilfosfina)paládio, a adição de um composto 2-, 3- ou 4-piridil-trialquil-estanho, produzindo um composto de Fórmula (I); ou
- iv) (a) com um reagente de alquil C<sub>1-5</sub>-lítio, tal como o n-butil-lítio, para dar o correspondente reagente de lítio por permuta de lítio-halogéneo;
- (b) adição de eterato haleto de magnésio em excesso ao reagente de lítio, para dar o correspondente reagente de Grignard por transmetalização;
  - (c) adição de uma quantidade catalítica de haleto cuproso (I), tal como iodeto cuproso (I), na presença de uma solução de um sal de N-acilpiridínio, seguida por desacilação e oxidação, se for necessário, para dar um composto final de Fórmula (I);

- v) (a) com um composto alquil C<sub>1-5</sub>-lítio, para dar o correspondente reagente de lítio, por permuta de lítio-halogéneo;
- (b) adição de eterato haleto de magnésio em excesso ao reagente de lítio para dar o correspondente reagente de Grignard por transmetalção;
- (c) adição do reagente de Grignard a um sal de N-acil-piridínio, para dar o correspondente composto de Fórmula (F), definido como acima;
- (d) desacilação e oxidação do composto de Fórmula (F), opcionalmente, seguidas por hidrólise, redução, oxidação, desmetilação e acilação do composto de Fórmula (F) oxidado para dar o composto final desejado de Fórmula (I);

e, opcionalmente, acilar, oxidar, reduzir, hidrolisar ou desmetilar os produtos produzidos por qualquer dos passos i) - iv) para dar o produto final desejado de Fórmula (I), definido como acima;

F. quando é necessário preparar um composto de Fórmula (I), no qual um de R ou R<sup>1</sup> é fenilo substituído com aciloxialquiltio, onde o alquilo é opcionalmente substituído com um grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, o tratamento de um composto de Fórmula (I), na qual R<sup>1</sup> é fenilo substituído por, pelo menos, um alquilsulfenilo, com

i) um anidrido de ácido alcanóico, para dar o desejado composto de Fórmula (I); ou

ii) uma amina ou amina impedida, tal como alquilamina C<sub>1-3</sub> ou di(alquil C<sub>1-3</sub>)amina para dar o composto desejado de Fórmula (I); ou

G. quando é necessário preparar um composto de Fórmula (I), na qual um de R<sup>1</sup> ou R é fenilo substituído com pelo menos um grupo sulfidrilo, a hidrólise do produto do processo F. descrito como acima, para dar os desejados compostos de Fórmula (I); ou

H. quando é necessário preparar um composto de Fórmula (I), na qual um de  $R^1$  ou R é fenilo substituído com, pelo menos, um grupo aciltio, ditioacilo, tiocarbamilo [ $AA^1NC(O)S-$ ] ou ditiocarbamilo [ $AA^1NC(S)S-$ ], onde A e  $A^1$  são hidrogénio, alquilo  $C_{1-9}$ , arilo ou heteroarilo;

o tratamento do produto do processo G. anterior com um haleto de acilo, anidrido de ácido alcanóico, haleto de tioacilo, cloreto de ácido alquiltiono, haleto de carbamilo [ $AA^1NC(O)-X$ ], haleto de carbamiltio [ $AA^1NC(S)S-X$ ], onde A e  $A^1$  são definidos como acima e X é halogéneo, na presença de uma base, tal como piridina, para dar os desejados compostos de Fórmula (I); ou

I. quando é necessário preparar um composto de Fórmula (I), na qual  $R^1$  ou R é fenilo substituído com um grupo alceniltio, a alquilação de um composto de Fórmula (I) na qual um de  $R^1$  ou R é fenilo substituído por, pelo menos, um grupo sulfidriilo, com um haleto de alcenilo apropriadamente substituído, tal como brometo de alilo, para dar compostos de Fórmula (I) onde  $R^1$  ou R é fenilo substituído por, pelo menos, um grupo alceniltio; ou

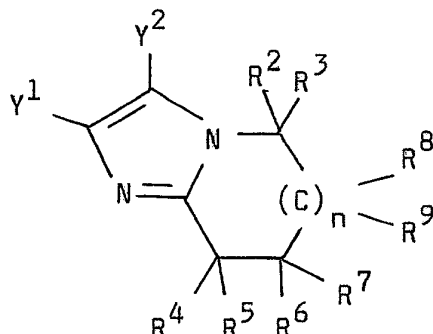
J. quando é necessário preparar um composto de Fórmula (I), na qual  $R^1$  ou R é fenilo substituído com um grupo alceniltio, no qual o enxofre está ligado ao carbono portador da dupla ligação,

- i) o tratamento do produto mercapto do processo I, anterior com uma base forte, para dar o correspondente composto sal de mercapteto de metal,
- ii) o tratamento do composto sal de mercapteto de metal com trialquilsililmetilcloreto, para dar um composto de Fórmula (I) onde o fenilo tem pelo menos um substituinte trialquilsililmetilsulfeto,
- iii) o tratamento do composto substituído por trialquilsililmetilsulfeto num solvente aprótico com um reagente de litiação seguido pelo aldeído ou cetona alifáticos apropriados, para dar um composto de Fórmula (I), onde R ou  $R^1$  é fenilo substituído por, pelo menos, um grupo

alceniltio; ou

- K. quando é necessário preparar um composto de Fórmula (I), na qual  $R^1$  ou R é fenilo substituído com um grupo alquilcarbonilalquiltio ou carbalcoxialquiltio, o tratamento de um composto de Fórmula (I) onde um de  $R^1$  ou R é um fenilo substituído por, pelo menos, um grupo sulfidrilo, com um alquilcarbonilalquil-haleto, tal como bromoacetona, ou com um carbalcoxialquil-haleto, tal como etilbromoacetato; ou
- L. quando é necessário preparar um composto de Fórmula (I), na qual  $R^1$  ou R é fenilo substituído com um alcóxicarboniltio, alcóxitio, alcóxialquiltio ou alcóxialquilsulfinilo,
- i) o tratamento do produto mercapto do processo G. anterior com uma base forte para dar o correspondente sal mercapteto de metal, e
  - ii) o tratamento do composto sal de mercapteto de metal com um derivado cloroformato de alquilo ou arilo apropriado, um halotioformato de alquilo ou arilo apropriado ou um éster halometílico apropriado, e
  - iii) o tratamento do composto alcóxialquiltio resultante com um agente de oxidação adequado, tal como ácido cloroperbenzóico ou per-sulfato de potássio para dar o correspondente composto alcóxialquilsulfinilo, ou
- M. quando é necessário preparar um composto de Fórmula (I), no qual  $R^1$  ou R é fenilo substituído com um grupo alquiltioalquiltio, o tratamento de um composto de Fórmula (I) onde um de R ou  $R^1$  é um fenilo substituído por, pelo menos, um grupo sulfidrilo,
- i) com um componente carbonilo apropriadamente substituído, tal como formaldeído, acetona ou acetaldeído, sob condições reaccionais de catálise de ácido mineral ou ácido de Lewis, para dar o ditiocetal simétrico  $[-S-A-S-]$ , onde A é  $CRR^1$ , onde R e  $R^1$  são hidrogénio, alquilo  $C_{1-9}$ , arilo ou heteroarilo; ou

- ii) com uma base forte para dar o correspondente sal mercapto de metal e depois a reacção do referido sal de mercaptano de metal com um haloCRR<sub>1</sub>-tioR<sub>2</sub> éter apropriadamente substituído, onde R<sub>2</sub> é alquilo C<sub>1-9</sub>, arilo ou heteroarilo, para dar compostos não simetricamente substituídos [R<sub>2</sub>S-CRR<sub>1</sub>-S-], onde R, R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> são definidos como acima; ou
- N. quando é necessário preparar um composto de Fórmula (I), no qual R ou R<sup>1</sup> é fenilo substituído com um grupo dissulfeto substituído,
- i) o tratamento sob condições de oxidação ao ar, suaves de um fenilo substituído por, pelo menos, um grupo sulfidrilo, para dar um dissulfeto simétrico; ou
- ii) o tratamento de um fenilo substituído por, pelo menos, um grupo sulfidrilo com um haleto de sulfenilo apropriado num solvente etéreo, para dar compostos de Fórmula (I) onde um de R<sup>1</sup> ou R é fenilo substituído com um ou mais grupos alquilditio, dando um composto dissulfeto não simétrico; ou
- iii) o tratamento de um fenilo apropriadamente substituído contendo um grupo sulfóxido num solvente, tal como cloroetileno, cloreto de metileno ou clorofórmio, com um anidrido de ácido carboxílico, tal como anidrido trifluoroacético, o tratamento da mistura com um hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido de sódio, à qual se adiciona I<sub>2</sub>, dando um composto dissulfeto simétrico, ou
- O. quando é necessário preparar um composto de Fórmula (I), no qual R ou R<sup>1</sup> é piridilo substituído por alquilo, a desacilação e aromatização de um composto di-hidropiridina de Fórmula (L)

FÓRMULA (L)

na qual

$n$  é 0 ou 1;

$R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$  são todos H ou um ou dois de  $R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8,$  e  $R^9$  são seleccionados, independentemente uns dos outros, de entre H ou alquilo  $C_{1-2}$ ;

um de  $Y^1$  ou  $Y^2$  é seleccionado independentemente do outro, de entre 4[1,2-di-hidro-2-(alquil  $C_{1-4}$ )]piridilo substituído com N-(alcanoilo  $C_{1-8}$ ), N-(alcoxicarbonilo  $C_{1-8}$ ), N-(benzoilo), N-(fenoxicarbonilo), N-(fenilacetilo) ou N-(benziloxicarbonilo); e o outro é seleccionado de entre

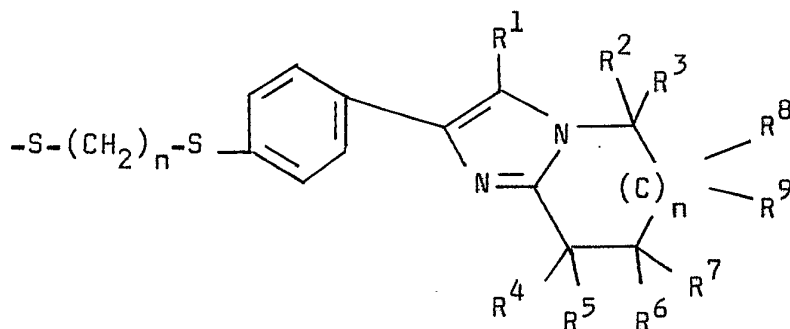
(a) fenilo monossustituído, no qual o referido substituinte é seleccionado de entre alquiltio  $C_{1-3}$ , alceniltio, feniltio, alcoxialquiltio [BOCH<sub>2</sub>S-], alquiltioalquiltio [BSCH<sub>2</sub>S-], onde o CH<sub>2</sub> está opcionalmente substituído com alquilo  $C_{1-4}$ , B é alquilo  $C_{1-9}$  ou fenilo;

(b) fenilo dissustituído, no qual os substituintes são iguais e são seleccionados de entre alquiltio  $C_{1-3}$ , alceniltio, feniltio, alcoxialquiltio [BOCH<sub>2</sub>S-], alquiltioalquiltio [BSCH<sub>2</sub>S-], onde o CH<sub>2</sub> está opcionalmente substituído com alquilo  $C_{1-4}$ , B é alquilo  $C_{1-9}$  ou fenilo, ou

(c) fenilo dissustituído, no qual um substituinte é seleccionado de entre alcoxi  $C_{2-3}$ , nitro, halo, amino, alquilamino  $C_{1-3}$  ou dialquilamino  $C_{1-3}$  e o outro é seleccionado de entre alceniltio, feniltio, alcoxialquiltio,

[BOCH<sub>2</sub>S-], alquiltioalquiltio [BSCH<sub>2</sub>S-], onde o CH<sub>2</sub> está opcionalmente substituído com alquilo C<sub>1-4</sub>, B é alquilo C<sub>1-9</sub> ou fenilo; ou

(d) um fenilo monossustituído, no qual o referido substituinte é



na qual R<sup>1</sup> é piridilo ou piridilo substituído por alquilo ou 4-[1,2-di-hidro-2-(alquil C<sub>1-4</sub>)]piridilo substituído com N-(alcanoílo C<sub>1-8</sub>), N-(alcoxicarbonilo C<sub>1-8</sub>), N-(benzoílo), N-(fenoxicarbonilo), N-(fenilacetilo) ou N-(benziloxi-carbonilo); e R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> são definidos como para a Fórmula (I);

e R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> são H, ou um ou dois de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> são seleccionados, independentemente uns dos outros, de entre H ou alquilo C<sub>1-2</sub>; n são, independentemente um do outro, 0 ou 1;

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável,

com enxofre em decalina, tetralina, p-cimeno ou xileno refluxantes ou com terc-butóxido de potássio em terc-butanol, com oxigénio gasoso durante 15 minutos, seguida opcionalmente por acilação, oxidação, redução, hidrólise ou desmetilação, para dar o produto final desejado de um composto de Fórmula (I); ou

P. quando é necessário preparar um composto de Fórmula (I), na qual R ou R<sup>1</sup> é um fenilo mono ou dissubstituído, substituído por, pelo menos, um grupo feniltio ou alceniltio, onde o carbono portador da dupla ligação não está ligado ao átomo de enxofre, o tratamento do correspondente composto fenilo

substituído por fluoro de Fórmula (I) com 1,2 equivalentes do sal de sódio de um fenilmercaptano, alcenilmercaptano num solvente polar aprótico, tal como dimetilformamida, para dar o produto final desejado.

2 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por compreender a preparação de um composto de Fórmula (I) que é

2-(4-acetiltiofenil)-3-(4-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol,

2-(4-mercaptofenil)-3-(4-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol,

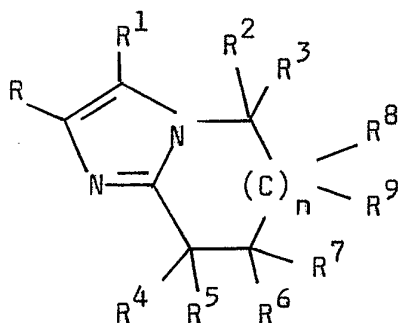
2-(4-trimetilacetiltiofenil)-3-(4-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol,

2-(4-carbetoximetiltiofenil)-3-(4-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol,

2-(4-acetoximetiltiofenil)-3-(4-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol, ou

dissulfeto de 3-(4-piridil)-(4-tiofenil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol.

3 - Processo para a preparação de uma composição farmacêutica, caracterizado por se associar um composto de fórmula



FÓRMULA (I)

na qual

1) um de R<sup>1</sup> ou R é piridilo substituído por alquilo e o outro é

(a) fenilo monossubstituído, no qual o referido

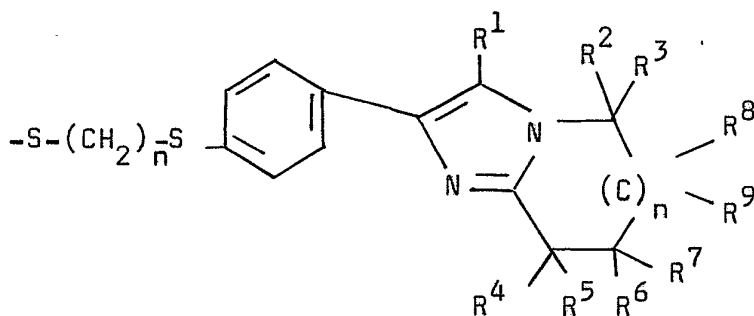
substituente é seleccionado de entre alquiltio  $C_{1-3}$ , alceniltio, alcenilsulfinilo, tiol [HS-], aciltio [AC(O)S-], ditioacilo [AC(S)S-], tiocarbamilo [AA<sup>1</sup>NC(O)S-], ditiocarbamilo [AA<sup>1</sup>NC(S)S-], alquilcarbonilalquiltio [AC(O)CH<sub>2</sub>S-], carbalcoxialquiltio [BOC(O)CH<sub>2</sub>S-], alcocicarboniltio [BOC(O)S-], alcoxitionotio [BOC(S)S-], feniltio, alcoxialquiltio [BOCH<sub>2</sub>S-], alcoxialquilsulfinilo [BOCH<sub>2</sub>S(O)], alquiltioalquiltio [BSCH<sub>2</sub>S-], dissulfeto [B<sub>2</sub>SS-], ou aciloxialquiltio [AC(O)OCH<sub>2</sub>S-] onde CH<sub>2</sub> está opcionalmente substituído com alquilo  $C_{1-4}$  e A e A<sup>1</sup> são hidrogénio, alquilo  $C_{1-9}$  ou fenilo, B é alquilo  $C_{1-9}$  ou fenilo e B<sup>1</sup> é alquilo  $C_{1-9}$ , arilo, heteroarilo ou um composto de fórmula (I) ligado através do grupo tio no anel fenilo de R ou R<sup>1</sup>;

(b) fenilo dissustituído, no qual os substituintes são iguais e são seleccionados de entre alquiltio  $C_{1-3}$ , alquilsulfinilo  $C_{1-3}$ , alquilsulfonilo  $C_{1-3}$ , alceniltio, alcenilsulfinilo, tiol [HS-], aciltio [AC(O)S-], ditioacilo [AC(S)S-], tiocarbamilo [AA<sup>1</sup>NC(O)S-], ditiocarbamilo [AA<sup>1</sup>NC(S)S-], alquilcarbonilalquiltio [AC(O)CH<sub>2</sub>S-], carbalcoxialquiltio [BOC(O)CH<sub>2</sub>S-], alcocicarboniltio [BOC(O)S-], alcoxitionotio [BOC(S)S-], feniltio, alcoxialquiltio [BOCH<sub>2</sub>S-], alcoxialquilsulfinilo [BOCH<sub>2</sub>S(O)], alquiltioalquiltio [BSCH<sub>2</sub>S-], dissulfeto [B<sup>1</sup>SS-] ou aciloxialquiltio [AC(O)OCH<sub>2</sub>S-], onde o CH<sub>2</sub> está opcionalmente substituído com alquilo  $C_{1-4}$  e A e A<sup>1</sup> são hidrogénio alquilo  $C_{1-9}$  ou fenilo, B é alquilo  $C_{1-9}$  ou fenilo e B<sup>1</sup> é alquilo  $C_{1-9}$ , arilo, heteroarilo ou um composto de Fórmula (I) ligado através do grupo tio no anel fenilo de R ou R<sup>1</sup>;

(c) fenilo dissustituído, no qual um substituinte é seleccionado de entre alcoxi  $C_{2-3}$ , nitro, halo, amino, alquilamino  $C_{1-3}$  ou dialquilamino  $C_{1-3}$  e o outro é seleccionado de entre alceniltio, alcenilsulfinilo, tiol [HS-], aciltio [AC(O)S-], ditioacilo [AC(S)S-], tiocarbamilo [AA<sup>1</sup>NC(O)S-], ditiocarbamilo [AA<sup>1</sup>NC(S)S-], alquilcarbonilalquiltio [AC(O)CH<sub>2</sub>S-], carbalcoxialquiltio [BOC(O)CH<sub>2</sub>S-], alcocicarboniltio [BOC(O)S-], alcoxitionotio [BOC(S)S-], fe-

niltio, alcoxialquiltio [BOCH<sub>2</sub>S-], alcoxialquilsulfinilo [BOCH<sub>2</sub>S(O)], alquiltioalquiltio [BSCH<sub>2</sub>S-], dissulfeto [B<sup>1</sup>SS-] ou aciloxialquiltio [AC(O)OCH<sub>2</sub>S-], onde o CH<sub>2</sub> está opcionalmente substituído com alquilo C<sub>1-4</sub> e A e A<sup>1</sup> são hidrogénio, alquilo C<sub>1-9</sub> ou fenilo e B é alquilo C<sub>1-9</sub> ou fenilo e B<sup>1</sup> é alquilo C<sub>1-9</sub>, arilo, heteroarilo ou um composto de Fórmula (I) ligado através do grupo tio no anel fenilo de R ou R<sup>1</sup>; ou

2) um de R<sup>1</sup> ou R é piridilo ou piridilo substituído por alquilo e o outro é seleccionado de entre fenilo monossubstituído, no qual o referido substituinte é



na qual R<sup>1</sup> é piridilo ou piridilo substituído por alquilo e R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> são definidos como na Fórmula (I); e R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> são H, ou um ou dois de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup> são seleccionados, independentemente uns dos outros, de entre H ou alquilo C<sub>1-2</sub>; n é 0 ou 1;

ou um seu sal farmacologicamente aceitável, com um veículo farmacologicamente aceitável.

4 - Processo para a preparação de um composto de Fórmula (I), que é dissulfeto de 3-(4-piridil)-(4-tiofenil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol, caracterizado por compreender o tratamento de 2-(4-metilsulfinilfenil)-3-(4-piridil)-6,7-di-hidro-[5H]-pirrolo[1,2-a]imidazol em cloroetileno ou cloreto de metileno com anidrido trifluoroacético e hidrólise com uma base, tal como hidróxido ou alcóxido de metal e o tratamento do produto reaccional com um oxidante, tal como oxigénio ou iodo molecular, para dar o produto desejado.

5 - Processo de acordo com a reivindicação 1, Passo E., caracterizado por o composto de alquil C<sub>1-9</sub>-lítio ser n-butil-lítio e o éster triflato ser uma 2-, 3- ou 4-hidroxipiridina.

6 - Processo de acordo com a reivindicação 1, Passo N., caracterizado por o solvente ser clorado e ser seleccionado de entre cloroetileno, cloreto de metileno ou clorofórmio; o anidrido de ácido carboxílico ser anidrido trifluoroacético e o hidróxido de metal alcalino ser hidróxido de sódio.

7 - Processo de acordo com a reivindicação 1, Passo E., caracterizado por o composto organometálico ser um composto de organo-lítio e ser convertido num composto de Fórmula (J) por adição de cloreto de tri-n-butil-estanho.

8 - Processo de acordo com a reivindicação 1, Passo P., caracterizado por R ou R<sup>1</sup> ser um fenilo mono ou dissubstituído possuindo, pelo menos, um substituinte fluoro.

9 - Processo de acordo com a reivindicação 1, Passo E., caracterizado por o iodeto cuproso (Cu(I)) ser adicionado a um composto de N-acilpiridínio substituído por 2- ou 3-alquilo.

10 - Processo de acordo com a reivindicação 1, Passo B., caracterizado por o agente de oxidação ser ácido 3-clorobenzóico, per-iodato de sódio, per-sulfato de potássio ou permanganato de magnésio.

Lisboa, 11.05.89

Por SMITHKLINE BECKMAN CORPORATION

- O AGENTE OFICIAL -

