

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 91 766

REQUERENTE: HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, alemã, industrial e comercial, com sede em D-6230 Frankfurt am Main 80, República Federal Alemã.

EPIGRAFE: " PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DO ACIDO 3,5-DIHIDROXIHEPT-6-INA-CARBOXÍLICO SUBSTITUÍDOS NA POSIÇÃO 7, DE SEUS COMPOSTOS INTERMÉDIOS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÉUTICAS QUE OS CONTEM "

INVENTORES: Dr.Kurt Kessler, Prof. Dr.Wilhelm Bartmann, Dr.Günther Wess e Dr.Dr. Ernold Granzer.

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

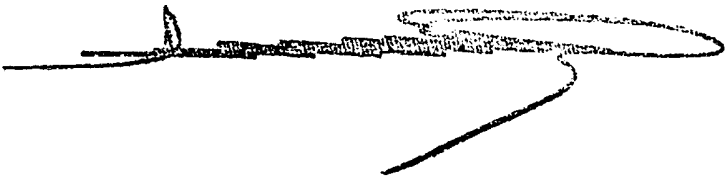
República Federal Alemã, em 24 de Setembro de 1988, sob o nº. P 38 32 570.5.

Descrição da patente de invenção de HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, alemã, industrial e comercial, com sede em D-6230 Frankfurt am Main 80, República Federal Alemã, (inventores: Dr. Kurt Kessler, Prof. Dr. Wilhelm Bartmann, Dr. Gunther Wess e Dr. Ernoold Granzer, residentes na Alemanha Ocidental), para

"PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DO ÁCIDO 3,5-DIHI-DROXIHEPT-6-INA-CARBOXÍLICO SUBSTITUIDOS NA POSIÇÃO 7, DE SEUS COMPOSTOS INTERMEDIOS E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE OS CONTEM"

Descrição

A transformação de ácido 3-hidróxi-3-metilglutárico (HMG) em ácido mevalónico constitui o passo chave na biosíntese do colesterol. Este passo é catalizado pela enzima 3-hidróxi-3-metilglutaril-coenzima-A-reductase (HMG-CoA-reductase). Foram descritos uma série de compostos que inibem a actividade da HMG-CoA-reductase. Na maior parte dos casos trata-se de derivados do ácido 3,5-dihidróxiheptano-carboxílico e do ácido 3,5-dihidróxihept-6E-enocarbo-



xílico, bem como de derivados do ácido 3,5-dihidróxi-6-oxi-hexano-carboxílico (ver p.e. Drugs of the Future 12, 437 (1987)), que são substituídos na posição 7 ou no átomo de oxigênio por radicais lipófilos estereoscopicamente exigentes. Como estruturas parciais lipófilas adequadas são indicadas, por exemplo, radicais hexahidronaftilo, tal como nos compostos naturais compactina (ver A. G. Brown et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 15 1976, 1165) e mevinolina (ver A. W. Alberts et al., Proc. Natl. Sci. U.S.A. 77, 3957 (1980)), núcleos fenilo substituídos (ver p.e. G. E. Stokker et al., J. Med. Chem. 29, 170 (1986)), radicais hetero-aromáticos (ver p.e. Drugs of the Future 12, 437 (1987)), EP-A-O 221 025, ou ainda grupos etileno triplamente substituídos (ver p.e. E. Baader et al., Tetrahedron Lett. 29, 929 (1988)).

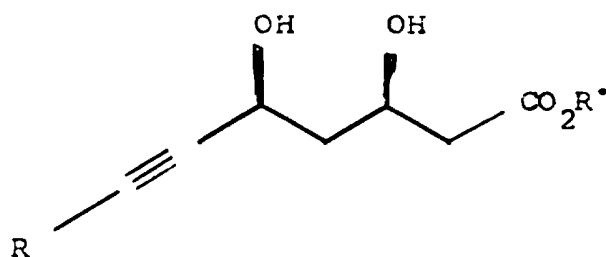
O grau e o padrão de substituição dos citados radicais lipófilos tem uma importância decisiva na eficácia biológica dos inibidores de HMG-CoA-reductase. A ⁺ravés de substituição adequada dos radicais lipófilos é possível atingir valores da inibição enzimática de $IC_{50} < 1 \times 10^{-8}$ mol/litros.

Apenas muito pouco foi publicado sobre os derivados de ácido 3,5-dihidroxihept-6-ina-carboxílicos substituídos na posição 7 e seu efeito inibidor sobre a HMG-CoA-reductase. Que saibamos, apenas é referido na literatura um único exemplo de um derivado 7-fenil-substituído (G. E. Stokker et al., J. Med. Chem. 28, 346 (1985)). No entanto, o efeito inibidor deste composto é reduzido ($IC_{50} \gg 1 \times 10^{-6}$ mol/litro), e para além disso nitidamente inferior ao dos ácidos 3,5-dihidroxi-heptano-carboxílicos e 3,5-dihidroxihept-6E-eno-carboxílicos identicamente substituídos.

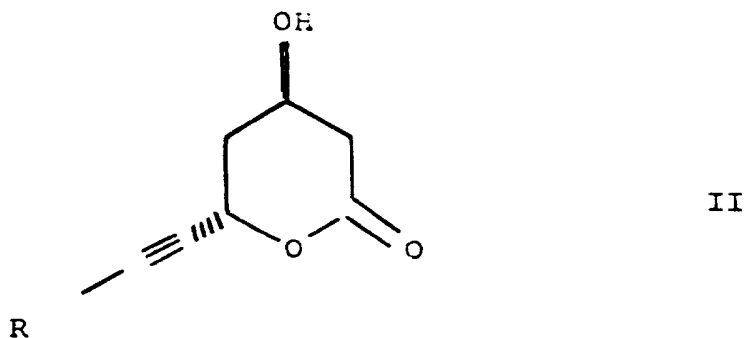
Em contrapartida a estes resultados, descobriu-se que os derivados do ácido 3,5-dihidroxihept-6-ina-carboxílicos das fórmulas gerais I e II

- a) constituem potentes inibidores da HMG-CoA-reductase ($IC_{50} \leq 1 \times 10^{-8}$) e
- b) possuem um efeito inibidor igual ou superior aos derivados do ácido 3,5-dihidróxihept-6E-eno-carboxílicos correspondentes, i.e., substituídos de forma idêntica na posição 7.

Assim, a presente invenção refere-se a ácidos 3,5-dihidroxihept-6-ina-carboxílicos substituídos na posição 7 e de seus derivados da fórmula geral I

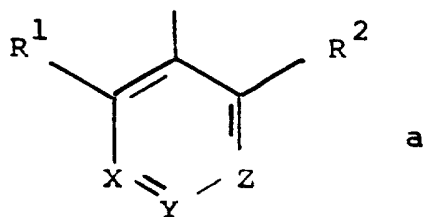


bem como das respectivas lactonas da fórmula geral II



Nas fórmulas I e II R representa

- a) um radical da fórmula a,



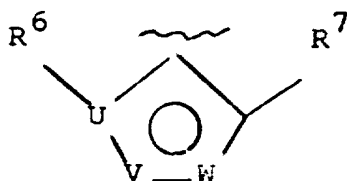
na qual

R^1 e R^2 representam, independentemente um do outro um radical alquilo ou alcenilo de cadeia linear ou ramificada com um máximo de 6 átomos de carbono, um radical de hidrocarboneto cíclico, saturado ou até duas vezes insaturado, com 3-6 átomos de carbono, ou um radical fenilo, eventualmente substituído com 1-3 radicais iguais ou diferentes seleccionados de entre os grupos alquilo de cadeia linear ou ramificada com um máximo de 4 átomos de carbono, halogénio, alcóxi com um máximo de 4 átomos de carbono e hidróxi; e

$X = Y-Z$ representam um grupo das fórmulas $CR^3=CR^4-CR^5$, $N=CR^4-CR^5$, $N=N-CR^5$, $N=CR^4-N$, nas quais

R^3 , R^4 e R^5 representam independentemente uns dos outros hidrogénio, um radical alquilo ou alcenilo de cadeia linear ou ramificada com um máximo de 6 átomos de carbono, um radical de hidrocarboneto cíclico saturado ou até duas vezes insaturado, com 3-6 átomos de carbono, ou um radical fenilo, eventualmente substituído com 1-3 radicais iguais ou diferentes seleccionados de entre os grupos alquilo de cadeia linear ou ramificada com um máximo de 4 átomos de carbono, halogénio, alcóxi com um máximo de 4 átomos de carbono e hidróxi;

b) um radical da fórmula b



b

na qual

R^6 e R^7 representam independentemente um do outro um radical alquilo ou alcenilo de cadeia linear ou ramificada com um máximo de 6 átomos de carbono, um radical de hidrocarboneto cíclico, saturado ou até 2 vezes insaturado, com 3-6 átomos de carbono, um radical fenilo, eventualmente substituído com 1-3 radicais iguais ou diferentes seleccionados de entre os grupos alquilo de cadeia linear ou ramificada com um máximo de 4 átomos de carbono, halogénio, e alcoxi com um máximo de 4 átomos de carbono, e

U-V-W

representam um grupo das fórmulas $C-NR^9-CR^8$, $C-O-CR^8/C-S-NR^9-N$, $C-O-N(=C-N-O)$, $C-S-N(=C-N-S)$, $N-CR^{10}=CR^8$, $N-N=CR^8$ ou $N-CR^{10}=N$,

nas quais

R^8 representa hidrogénio, um radical alquilo ou alcenilo de cadeia linear ou ramificada com um máximo de 6 átomos de carbono, um radical de hidrocarboneto cíclico saturado ou até 2 vezes insaturado, com 3-6 átomos de carbono, ou um radical fenilo eventualmente substituído com 1-3 radicais iguais ou diferentes seleccionados de entre os grupos alquilo de cadeia linear ou ramificada com um máximo de 4 átomos de carbono, halogénio, alcóxi com 1-4 átomos de carbono e hidróxi; e

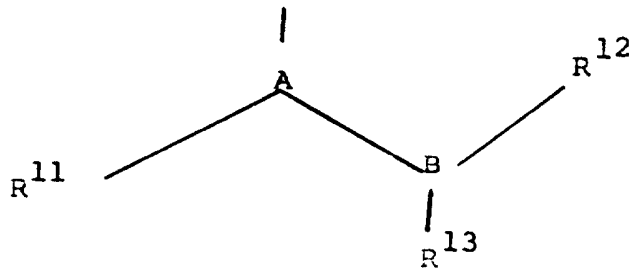


~~_____~~

R^9 e R^{10} representam independentemente um do outro um radical alquilo ou alcenilo de cadeia linear ou ramificada com 1-6 átomos de carbono, um radical de hidrocarboneto cíclico saturado ou até 2 vezes insaturado com 3-6 átomos de carbono, ou um radical fenilo eventualmente substituído com 1-3 radicais iguais ou diferentes seleccionados de entre os grupos alquilo de cadeia linear ou ramificada com um máximo de 4 átomos de carbono, halogénio, e alcoxi com um máximo de 4 átomos de carbono;

ou

c) um radical da fórmula c



na qual

A-B representa um grupo das fórmulas CH-CH ou C=C e

R^{11} , R^{12} e R^{13} representam independentemente uns dos outros um radical alquilo ou alcenilo de cadeia linear ou ramificada com um máximo de 20 átomos de carbono, um radical de hidrocarboneto cíclico saturado ou até duas vezes insaturado com 3-6 átomos de carbono, ou um radical fenilo, eventualmente substituído com 1-3 radicais seleccionados entre os grupos alquilo de cadeia linear ou ramificada com um máximo de 4 átomos de carbono, halogénio, alcoxi com um máximo de 4 átomos de carbono e hidroxí,

e

R^0 representa hidrogénio, um radical alquilo de cadeia linear ou ramificada com um máximo de 6 átomos de

carbono, um metal alcalino ou amónia,

Entre os substituintes R dá-se preferência aqueles em que R:

- a) representa um radical da fórmula a, na qual R^1 representa um radical alquilo de cadeia linear ou ramificada com 1-4 átomos de carbono. ou um radical ciclo-alquilo com 3-6 átomos de carbono, R^2 representa um radical fenilo, eventualmente substituído com 1-3 radicais iguais ou diferentes seleccionados entre os grupos alquilo com Cl-C4, fluor, cloro, alcóxi com 1-4 átomos de carbono e hidroxí, e $X=Y-Z$ representa um grupo das fórmulas $CR^3=CR^4-CR^5$, $N=CR^4-CR^5$, $N=N-CR^5$ ou $N=CR^4-N$, nas quais R^3 e R^5 representam independentemente um do outro hidrogénio, um radical alquilo de cadeia linear ou ramificada com 1-4 átomos de carbono, um radical ciclo-alquilo com 3-6 átomos de carbono ou um radical fenilo eventualmente substituído com 1-3 radicais iguais ou diferentes seleccionados entre os grupos alquilo com Cl-C4, fluor, cloro, alcóxi com 1-4 átomos de carbono e hidroxí; e R^4 representa um radical alquilo de cadeia linear ou ramificada com 1-4 átomos de carbono, um radical ciclo-alquilo com 3-6 átomos de carbono, ou um radical fenilo, eventualmente substituído com 1-3 radicais iguais ou diferentes seleccionados entre os grupos alquilo com Cl-C4, fluor, cloro, alcóxi com 1-4 átomos de carbono e hidroxí;
- b) representa um radical da fórmula b, na qual R^6 representa um radical alquilo de cadeia linear ou ramificada com 1-4 átomos de carbono, um radical

ciclo-alquilo com 3-6 átomos de carbono,

R^7 representa um radical fenilo, eventualmente substituído com 1-3 radicais iguais ou diferentes seleccionados entre os grupos alquilo com Cl-C4, fluor, cloro, alcóxi com 1-4 átomos de carbono, e hidroxí, e

U-V.W. representa um grupo da fórmula $C-NR^9-CR^8$, na qual R^8 representa hidrogénio, um radical alquilo de cadeia linear ou ramificada com 1-4 átomos de carbono, um radical ciclo-alquilo com 3-6 átomos de carbono, ou um radical fenilo eventualmente substituído com 1-3 radicais iguais ou diferentes seleccionados entre os grupos alquilo com Cl-C4, flúor e cloro; e

R^9 representa um radical de cadeia linear ou ramificada com 1-4 átomos de carbono, um radical ciclo-alquilo com 3-6 átomos de carbono, ou um radical fenilo eventualmente substituído com 1-3 radicais iguais ou diferentes seleccionados entre os grupos alquilo com Cl-C4, flúor e cloro;

c) ou representa um radical da fórmula c, na qual

A-B representa um grupo das fórmulas CH-CH ou C=C,

R^{11} representa um radical alquilo de cadeia linear ou ramificada com 1-6 átomos de carbono, um radical ciclo-alquilo com 3-6 átomos de carbono e

R^{12} e R^{13} representam independentemente um ou outro um radical alquilo de cadeia linear ou ramificada com 1-6 átomos de carbono, um radical ciclo-alquilo com 3-6 átomos de carbono, um radical fenilo eventualmente substituído com 1-3 radicais iguais ou diferentes seleccionados entre os grupos alquilo com Cl-C4, halogénio, alcóxi com 1-4 átomos de carbono e hidróxi; e

~~SECRET~~

R^0 representa hidrogénio, um radical alquilo de cadeia linear ou ramificada com 1-4 átomos de carbono, sódio, potássio.

Entre os radicais R^0 dá-se preferência ao átomos de hidrogénio, um radical alquilo de cadeia linear ou ramificada com 1-4 átomos de carbono, sódio e potássio.

Entre os radicais R dá-se especial preferência aqueles em que R:

a) um radical da fórmula a, na qual

X=Y-Z representa um grupo da fórmula $CR^3=CR^4-CR^5$, na qual

R^3 = hidrogénio

R^4 = isopropilo, tect.-butilo, fenilo ou 4-fluor-fenilo e

R^5 = hidrogénio; e

R^1 = isopropilo e

R^2 = 4-fluor-fenilo;

X=Y-Z representa um grupo da fórmula $N=CR^4-R^5$, na qual

R^4 = isopropilo, tect.-butilo, fenilo ou 4-fluor-fenilo, e

R^5 = hidrogénio, e

R^1 = isopropilo ou ciclopropilo, e

R^2 = 4-fluor-fenilo;

X=Y-Z representa um grupo da fórmula $N=N-CR^5$, na qual

R^5 = fenilo, 4-flúor-fenilo e

R^1 representa isopropilo e

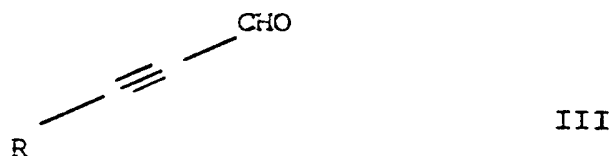
R^2 representa 4-flúor-fenilo;

~~SECRET~~

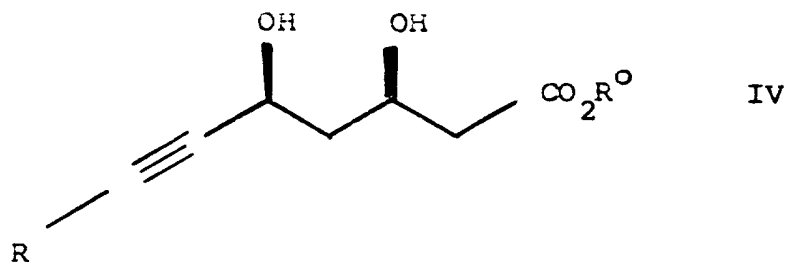
A presente invenção refere-se ainda aos enantiómeros puros bem como aos racematos da fórmula II que resultam dos derivados dos ácidos dihidroxi-carboxílicos estereo-isómeros da fórmula I acima mencionados. Trata-se aqui dos racematos com a configuração absoluta 4RS/6RS e dos enantiómeros puros com a configuração absoluta 4R/6S.

A presente invenção refere-se ainda a um processo para preparação dos compostos das fórmulas gerais I e II, caracterizado por

- a) se transformarem aldeídos da fórmula geral III



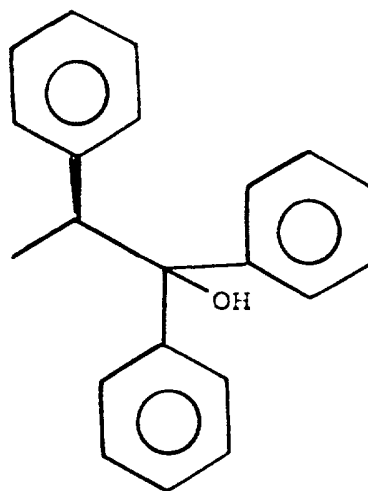
na qual R tem as definições anteriormente indicadas, nos respectivos ésteres hidroxí-cetónicos com a fórmula geral IV



na qual R' representa alquilo com 1-6 átomos de carbono;

- b) se transformarem os ésteres hidroxí-cetónicos da fórmula geral IV nos respectivos compostos 3,5-hidro-xílicos da fórmula geral I

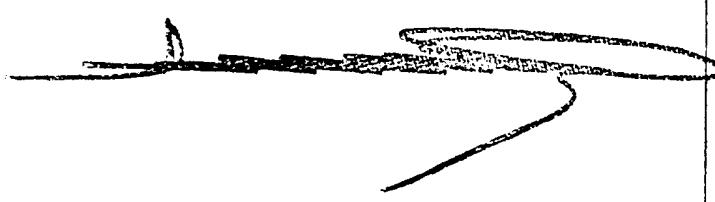
aductos da fórmula V opticamente activos. Neste caso, R^{14} representa um grupo de protecção opticamente activo da função carboxílico, que determina a configuração em C-3. Utiliza-se aqui de preferência o grupo



que segundo R. Devant, U. Mathler e M. Braun (Chem. Bre. 121, 397 (1988)) resulta na configuração 3R e que é preparado a partir de ácido L-(+)-mandélico. São no entanto também adequados outros grupos opticamente activos. Os compostos da fórmula V opticamente activos assim obtidos ou são transformados directamente com enolatos de ésteres não quirálicos do ácido acético de modo a obter compostos da fórmula IV opticamente activos, ou são previamente transformados através de reesterificação, em ésteres alquílicos da fórmula V, de preferência ésteres metílicos, que são depois transformados no composto da fórmula IV de acordo com a variante 2.

A transformação de compostos da fórmula IV em compostos da fórmula I faz-se em analogia com os processos já conhecidos da literatura (ver p.e. K. Naraska, H. C. Pai, Chem. Lett. 1980, 1415 ou K. M. Chen, K. G. Gunderson,





G. E. Hardtmann, K. Prasad, O. Repoić e M. J. Shapiro, *Chem. Lett.* 1978, 1923). Em primeiro lugar faz-se reagir um composto da fórmula IV com um triálquil- ou alcóxi-dialquilborano, de preferência trietil- ou metóxi-diethyl-borano, reduzindo-se depois a -78°C -0°C , eventualmente na presença de metanol. Obtem-se assim compostos da fórmula I com as configurações relativas nos átomos C3 e C5 já indicados ($3R^*$, $5S^*$).

Os sais e ácidos dos compostos da fórmula geral I são obtidos pelos processos usuais conhecidos.

As lactonas da fórmula geral II são igualmente preparados através de processos em si já conhecidos, p.e. através da eliminação de água de ácidos dihidroxicarboxílicos da fórmula I ($R^{\circ} = H$) em benzeno, hexano ou tolueno, com a adição do ácido p-tolueno-sulfônico, à temperatura ambiente até à temperatura de refluxo, ou ainda de ésteres do ácidos dihidroxicarboxílicos da fórmula I, p.e. com $R^{\circ} =$ metilo, etilo, tert.-butilo, em diclorometano, com adição de ácidos fortes, como p.e. ácido trifluoroacético, à temperatura ambiente até à temperatura de refluxo.

Os compostos racêmicos das fórmulas I e II podem ser preparados nos enantiômeros puros de acordo com os métodos conhecidos da separação de racematos.

Os aldeídos da fórmula III utilizados como compostos de partida no processo a que se refere a presente invenção, e nos quais R tem as definições indicadas para a fórmula I, obtem-se conforme descrito p.e. no esquema 1. Os aldeídos adequados da fórmula geral IV, na qual R tem as definições indicadas para a fórmula geral I, ou são conhecidas da literatura, ou podem ser preparadas de acordo com os métodos descritos na literatura:

~~SECRET~~

Aldeídos VI com radicais R da fórmula a, $X=Y-Z = CR^3 = CR^4 - CR^5$: G. E. Stokker et al., J. Med. Chem. 29, 170 (1986).

Aldeídos VI com radicais R da fórmula a. $X=Y-Z = N=CR^4 - CR^5$, $N=CR^4 - N$: Patente alemã 38 23 045 (correspondente à EP-A-0307342; patente dos USA serial Nº 07/216458) (são descritos os correspondentes alcóóis $R-CH_2OH$, a partir dos quais os aldeídos da fórmula III podem ser obtidos por meio de oxidação segundo os métodos conhecidos, p.e. com clorocromato de piridínio).

Aldeídos VI com radicais da fórmula a, $X=Y-Z = N=N-CR^5$: patente alemã P 38 00 785.1 (correspondente à patente dos USA serial Nº 07/294096).

Aldeídos VI com radicais R da fórmula b, $U-V-W = C-NR^9 - CR^8$: patente alemã 37 22 806 (correspondente à EP-A-0300249; patente dos USA serial Nº 216.423).

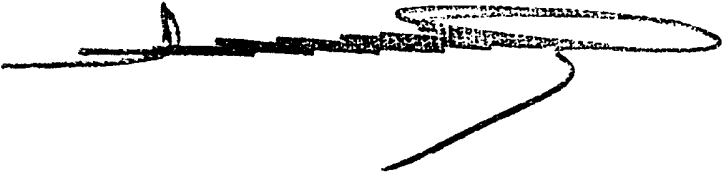
Aldeídos VI com radicais R da fórmula b, $U-V-W = C-O-CR^8$, $C-S-CR^8$, $N, CR^{10} = CR^8$: EP-A-0 221 025.

Aldeídos VI com radicais R da fórmula b, $U-V-W = C-NR^9 - N$, $N-N-CR^8$: WO 86/00307.

Aldeídos VI com radicais R da fórmula b, $U-V-W = N-CR^{10} = N$: WO 86/07054.

Aldeídos VI com radicais R da fórmula b, $U-V-W = C-O-N$, $C-S-N$: patente alemã 3621372 e bibliografia aí referida (são descritos alcóóis $R-CH_2-OH$ correspondente, a partir dos quais podem ser preparados os aldeídos da fórmula VI por meio de oxidação segundo métodos em si já conhecidos).

Aldeídos VI com radicais R da fórmula c: patente alemã 37 22 807 (correspondente à EP-A-03 06 649; patente dos USA



serial Nº 07/216331).

A transformação de aldeídos da fórmula VI em ácido carboxílico da fórmula VIII faz-se p.e. em analogia com o método descrito por E. J. Corey e P. L. Fuches, Tetrahedron Lett. 1972, 3769, através da preparação das respectivas gem-dibromo-olefinas da fórmula geral VII e posterior transformação com n-butil-lítio em dióxido de carbono.

Através de esterificação por processos em si já conhecidos são preparados os ésteres de ácidos carboxílicos da fórmula IX, na qual R¹⁵ representa um radical alquilo, de preferência um radical metilo ou etilo. Estes são reduzidos por processos conhecidos, p.e. através de redução com hidretos metálicos tais como LiAlH₄, hidreto de diisobutil-alumínio ou vitrídeos, de modo a obter os alcoóis da fórmula X. Posterior oxidação por processos já conhecidos, p.e. com clorocromato de piridínio, conduz aos aldeídos da fórmula geral III.

~~CONFIDENTIAL~~

Para a síntese de compostos da fórmula geral I e II com grupos hidróxi fenólicos é conveniente protegê-los de forma adequada. Partindo de aldeídos da fórmula geral III com grupos hidróxi fenólicos protegidos preparam-se primeiro compostos da fórmula I ou II com grupos fenólicos igualmente protegidos, transformando-os depois em compostos das fórmulas I e II com grupos fenólicos livres. Os grupos de protecção adequados para o efeito, como p.e. éteres alquílicos ou éteres silílicos, bem como processos adequados para a sua introdução selectiva e eliminação são bem conhecidos (ver p.e., T. W. Greene: Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley & Sons, New York 1931).

Para além dos compostos descritos nos exemplos, é possível preparar pelo processo a que se refere a presente invenção, os seguintes compostos:

7-(4-(2,2-dimetiletíl)-2-(4-fluorfenil)-5-(1-metil-etil)fenil)-3R,5S-dihidroxihept-6-in-carboxilato de tert-butilo


7-(2,4-bis-(4-fluorfenil)-6-(1-metiletíl)fenil)-3R,5S-dihidroxihept-6-in-carboxilato de tert.-butilo

7-(6-(2,2-dimetiletíl)-4-(4-fluorfenil)-2-(1-metil-etil)piridina-3-il)-3R,5S-dihidroxihept-6-in-carboxilato de tert.-butilo

7-(2,6-bis-(1-metiletíl)-4-(4-fluorfenil)piridina-3-il)-3R,5S-dihidroxihept-6-in-carboxilato de tert.-butilo

7-(2-ciclopropil-4-(4-fluorfenil)-6-(1-metiletíl)piridina-3-il)-3R,5S-dihidroxihept-6-in-carboxilato de terc.-butilo

7-(2-ciclopropil-6-(2,2-dimetiletíl)-4-(4-fluorfenil)-piridina-3-il)-3R-5S-dihidroxihept-6-in-carboxilato de tert.-butilo


7-(4,6-bis-(4-fluorfenil)-2-ciclopropilpiridina-3-il)-3R,
5S-dihidroxihept-6-in-carboxilato de tert.-butilo

7-(4-(4-fluorfenil)-6-(1-metiletil)-3-fenilpiridazina-5-il)-
-3R, 5S-dihidroxihept-6-in-carboxilato de tert.-butilo

7-(6-(2,2-dimetiletil)-4-(4-fluorfenil)-2-(1-metiletil)
pirimidin-3-il)-3R, 5S-dihidroxihept-6-in-carboxilato de tert.-
-butilo

7-(4,6-bis-(4-fluorfenil)-2-(1-metiletil)pirimidin-3-il)-
-3R, 5S-dihidroxihept-6-in-carboxilato de tert.-butilo

7-(4-(2,2-dimetil)-2-(4-fluorfenil)-6-(1-metiletil)-fenil)-
-3R, 5S-dihidroxihept-5-in-carboxilato de sódio

7-(2,4-bis-(4-fluorfenil)-6-(2-metiletil)fenil)-3R, 5S-di-
hidroxihept-6-in-carboxilato de sódio

7-(6-(2,2-dimetiletil)-4-(4-fluorfenil)-2-(1-metiletil)
piridin-3-il)-3R, 5S-dihidroxihept-6-in-carboxilato de sódio

7-(2,6-bis-(1-metiletil)-4-(4-fluorfenil)piridin^o3^oil)^o3R,
5S-dihidroxihept-6-in-carboxilato de sódio

7-(2-ciclopropil-4-(4-fluorfenil)-6-(1-metiletil)-piridin-
-3-il)-3R, 5S-dihidroxihept-6-in-carboxilato de sódio

7-(2-ciclopropil-6-(2,2-dimetiletil)-4-(4-fluorfenil)piri-
din-3-il)-3R, 5S-dihidroxihept-6-in-carboxilato de sódio

7-(4,6-bis-(4-fluorfenil)-2-ciclopropilpiridin-3-il)-3R,
5S-dihidroxihept-6-in-carboxilato de sódio

7-(4-(4-fluorfenil)-6-(1-metiletil)-3-fenilpiridazin-5-il)-
-3R, 5S-dihidroxihept-6-in-carboxilato de sódio



Sistemas de Ensaio Biológico:

1. Actividade da HMG-CoA-reductase em preparações de enzimas

A actividade da HMG-CoA-reductase foi determinada em preparações de enzimas de microsomas de ratas, induzidas com colestiramina (Cuemid^R) após adaptação do ritmo dia-noite. Como substrato utilizou-se (Sm R) ¹⁴C-HMG-CoA, e a concentração de NADPH foi mantida durante a incubação por meio de um sistema regenerador. A separação de ¹⁴C-mevalonato do substrato e de outros produtos (p.e. ¹⁴C-HMG) foi efectuada por meio de eluição sobre coluna, tendo sido determinado o perfil de eluição de cada amostra individual. Prescindiu-se do ensaio paralelo constante com ³H-mevalonato, pois na determinação tratava-se de uma indicação relativa do efeito inibidor. Em cada série de ensaios foram tratados em conjunto o controle sem enzima, a mostra normal contendo enzima (= 100%) e as amostras com adição das preparações, com concentrações finais de 10⁻⁵ a 10⁻⁹M. Cada valor individual foi calculado como média de 3 amostras paralelas. A significância das diferenças entre as médias das amostras com e sem adição de preparações foi avaliada de acordo com o teste t.

Com o método acima descrito foram determinados para os compostos a que se refere a presente invenção, por exemplo os seguintes valores de inibição sobre a HMG-CoA-reductase (IC₅₀/mol/litro representa a concentração molar do composto por litro, necessária para uma inibição de 50%).

Os valores de IC₅₀ assim obtidos para os compostos da fórmula geral I foram comparados com os valores da inibição enzimática obtidos com os derivados do ácido 3,5-dihidroxihept-6-E-en-carboxílicos substituídos da mesma forma (compostos de referência) - IC₅₀Ref. O quociente IC₅₀Ref/IC₅₀ indica a eficácia relativa.

Obtem-se nomeadamente por exemplo os valores indicados na Tabela 1.

Tabela 1

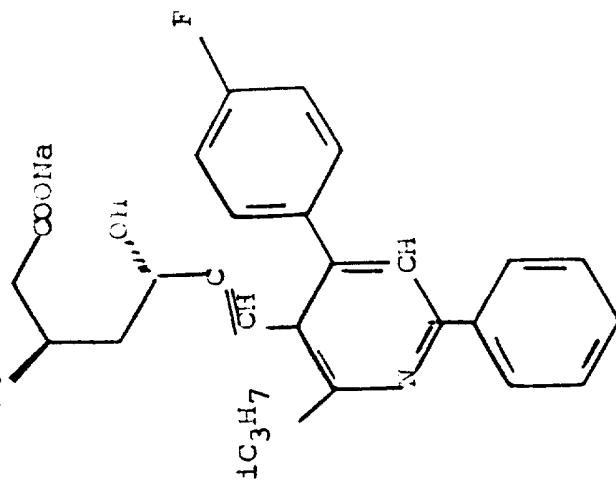
Composto segundo o exemplo	R	R ^o	IC ₅₀ /mol/l.	Composto de referência	eficácia relativa IC ₅₀ Ref./IC ₅₀
----------------------------	---	----------------	--------------------------	------------------------	--

7 a	a; X=Y-Z; N=CR ⁴ CR ⁵		3.0x10 ⁻⁹	HO	0,97
-----	---	--	----------------------	----	------

R¹=iC₃H₇, R²=

4-FC₆H₄, R⁴=

C₆H₅, R₅=H Na



(Patente alemã

38 23 045)



Tabela 1 (continuação)

Composto segundo o exemplo	R	R° IC ₅₀ /mol/L	Composto de referência	eficácia re- lativa IC ₅₀ Rf./IC ₅₀
----------------------------	---	----------------------------	------------------------	---

38 23 045)

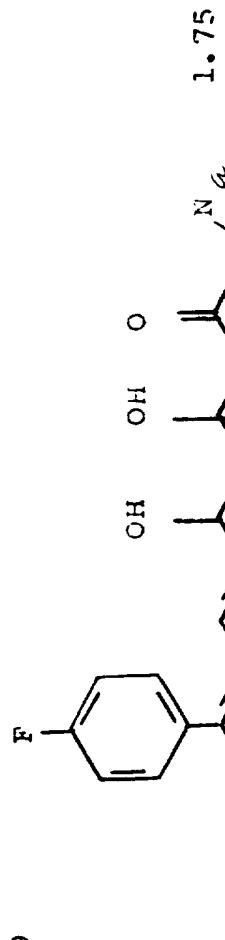
7 I C, R¹¹ = 1C₃H₇, R¹² =

R¹³ = 4-FC₆H₄

5.7x10⁻⁹

A-B = C=C

Na



1.75

(Tetrahedron Lett.

29, 929 (1989))

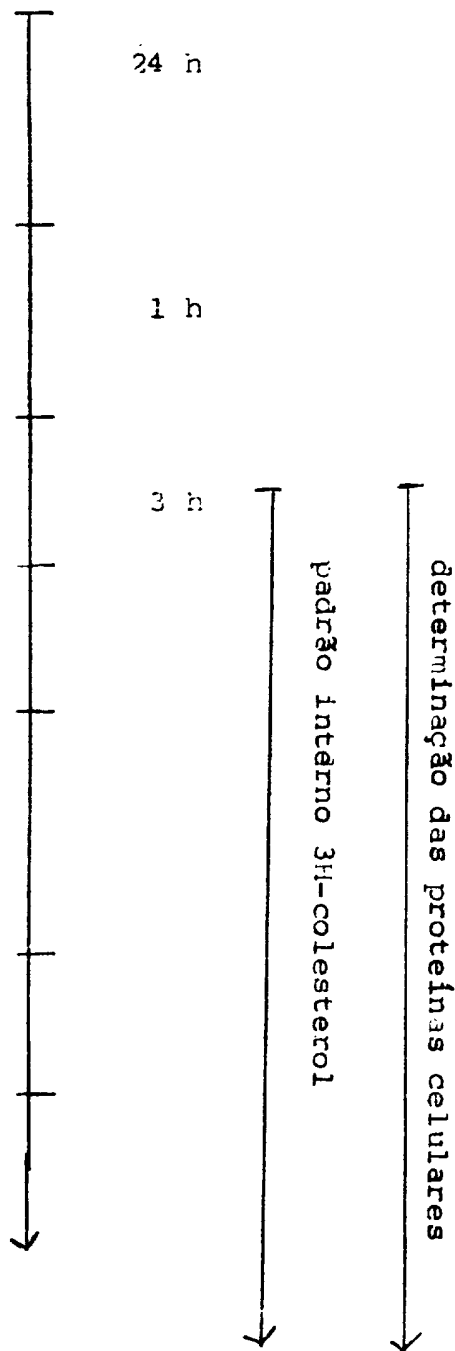
2. Supressão ou inibição da HMG-CoA-reductase em culturas celulares de células HEP-G2

Foram pré-incubadas durante um certo período de tempo (p.e. 1 hora) monolayers de células HEP-G2 em meio de cultura isento de lipoproteínas, com as respectivas concentrações dos compostos a ensaiar, e após adição do precursor marcado, p.e. ^{14}C -acetato de sódio continuou-se a incubação (p.e. 3 horas). Após adição de um padrão interno (^3H -colesterol) uma parte das células foi saponificada em meio alcalino. Os lipídeos das células saponificadas foram extraídos com clorofórmio/metanol. Esta mistura de lipídeos foi separada após adição de colesterol-suporte, por meio de cromatografia preparativa em camada fina, a banda do colesterol isolada após coloração com vapor de iodo, e a quantidade de ^{14}C -colesterol formada a partir do precursor ^{14}C -determinada por meio de cintigrafia. Numa parte aliqota das células determinaram-se as proteínas celulares, por forma a calcular a quantidade de ^{14}C -colesterol formada por unidades de tempo por mg de proteína celular. Através da comparação deste valor com a quantidade de ^{14}C -colesterol formada por mg de proteína celular e unidade de tempo numa cultura tratada de forma idêntica, mas sem adição de compostos a testar, obteve-se o efeito inibidor da respectiva preparação em ensaio sobre a biosíntese de colesterol nas culturas celulares de HEP-G2.

Estudo de compostos quanto à inibição da biosíntese de colesterol em culturas celulares confluentes (monolayer) de células HEP-G2.



1. meio isento de lipoproteínas (DMEM)
2. incubação com os compostos a testar
3. incubação com ^{14}C -acetato
4. citólise
5. separação do produto de reacção ^{14}C -colesterol por CCF
6. isolamento do ^{14}C -colesterol
7. determinação da cintilação



8. Resultado

em nmol de ^{14}C -colesterol/mg de proteína celular em comparação com o controle do solvente



De acordo com o método acima descrito obtiveram-se para os compostos a que se refere a presente invenção, p.e. os seguintes valores de inibição da biosíntese do colesterol (em células HEP-2) (o valor IC_{50} /mol representa a concentração de composto que provoca uma inibição de 50% da biosíntese do colesterol).

Foram determinados os valores de IC_{50} para os compostos a que se refere a presente invenção, bem como para os derivados do ácido 3,5-dihidróxihept-6E-en-carboxílicos substituídos de forma idêntica (IC_{50} Ref.). O quociente IC_{50} Ref/ IC_{50} fornece a eficácia relativa dos compostos a que se refere a presente invenção. Assim, determinou-se p.e. para o composto do exemplo 8 a (R=a; X=Y-Z = NCR⁴-CR⁵, R¹ = iC₃H₇, R² = 4-FC₆H₄, R⁴ = C₆H₅, R⁵ = H) um valor de IC_{50} de 9×10^{-9} mol/litro, bem como uma eficácia relativa de 2,6%, em comparação com o derivado análogo do derivado do ácido hept-6-en-carboxílico (ver Tabela 1, composto referência / patente alemã 38 23 045, exemplo 11e). O composto do exemplo 8e (R=a; X=Y-Z = NCR⁴-N; R¹ = iC₃H₇, R² = 4-FC₆H₄, R⁴ = 4-C₆H₄,) inibe a biosíntese do colesterol com um IC_{50} de $1,1 \times 10^{-8}$ mol/l, o que corresponde a uma eficácia relativa 1,6 vezes superior, em comparação com o derivado análogo do ácido hept-6E-en-carboxílico.

Os compostos das fórmulas gerais I e II caracterizam-se por uma forte inibição da HMG-CoA-reductase, o enzima determinante da velocidade da biosíntese do colesterol.

O enzima HMG-CoA-reductase encontra-se largamente espalhado na natureza. Cataliza a formação de ácido mevalônico a partir de HMG-CoA: Esta reação constitui um passo central na biosíntese do colesterol (ver J. R. Sabine in CRC Series in Enzyme Biology: 3-Hydroxi-3-methyl-glutaril Coenzym A reductase, CRC Press Inc., Boca Raton, Florida 1983 (ISBN 0-8493-6551-1).

~~CONFIDENTIAL~~

J. C. Goldstein, Science 212, 628 (1981); M. S. Brown,
J. C. Goldstein, Spektrum der Wissenschaft 1981, 1, 96).

Os compostos das fórmulas gerais I e II podem ser utilizados sob a forma das suas lactonas, de ácidos livres, sais orgânicos ou inorgânicos fisiologicamente toleráveis ou ésteres. Os ácidos e sais ou ésteres podem ser utilizados sob a forma das suas suspensões ou soluções aquosas, ou também dissolvidos ou suspensos em solventes orgânicos fisiologicamente toleráveis tais como alcoois mono ou polihidroxílicos, como p.e. etanol, etileno-glicol ou glicerina, em triacetina, em misturas de álcool e acetaldeído-diacetal, óleos como p.e. óleo de girassol ou óleo de fígado, éteres como p.e. éter dietilenoglicol-dimetílico, ou também poli-éteres como p.e. polietilenoglicol, ou também na presença de outros excipientes de polímeros farmacologicamente toleráveis, como p.e. polivinilpirrolidona, ou em preparações sólidas.

Para os compostos das fórmulas I e II dá-se preferência às formulações galénicas para administração oral, que podem conter os adjuvantes usuais. São preparados de acordo com os processos usuais.

Como formulações galénicas para administração oral são especialmente indicados os comprimidos, drageias ou cápsulas. Uma unidade posológica contém de preferência 10 a 500 mg de composto activo.

Os compostos das fórmulas III e IV são novos, e constituem importantes compostos intermédios para a preparação de compostos da fórmula I. A presente invenção refere-se portanto também a estes compostos., bem como a processos para a sua preparação.

Observação: Salvo indicação em contrário, os espectro de
RMN foram medidos em CDCl_3 com TMS como padrão



interno. Para a classificação dos sinais da RMN são utilizados as seguintes abreviaturas: s = siguleto, d = dubleto, t = tripleto, q = quarteto, h = hepteto, m = multipuleto.

Os pontos de fusão não são corrigidos.

Utilizaram-se as seguintes abreviaturas para os substituintes:

i = iso, t = terciário; c = ciclo.

Exemplo 1

Processo geral para preparação de compostos da fórmula geral VII

Exemplo 1 a)

1,1-Dibromo-2-(4-(4-fluorfenil)-2-(1-metiletil)-6-fenil (piridin-3-il)-eteno ($R=a$; $X=Y-Z = N=C(C_5H_5)-CH$; $R^1 = iC_3H_7$; $R^2 = 4-FC_6H_4$)

A uma solução de 26,5 g (80 mmol) de tetrabrometo de carbono em 500 ml de diclorometano adicionar 5,2 g (80 mmol) de pó de zinco activado e 21,0 g (80 mmol) de trifenil-fosfina. Agitar a suspensão durante 30 h à temperatura ambiente e em seguida juntar uma solução de 12,8 g (40 mmol) de 4-(4-fluorfenil)-2-(1-metiletil)-6-fenilpiridina-3-aldeído em 400 ml de dicloro-metano. Deixar ferver a mistura de reacção durante 48 h sob refluxo e filtrar. Os componentes sólidos são lavados com 400 ml de dicloro-metano; reunir os filtrados, extrair com água secar sobre $PgSO_4$ e evaporar à secura. A purificação cromatográfica do resíduo fornece 13,0 g (68 %) do composto em epígrafe.

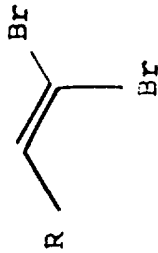
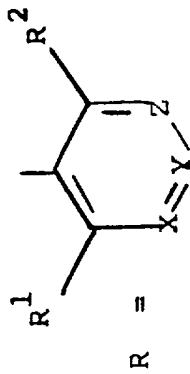
1H -NMR: $\delta = 1,4$ (d, $J=7Hz$, 6H), 3,2 (h, $J=7Hz$, 1H), 7,1 (m, 2H), 7,3-7,5 (m, 6H), 7,5 (s, 1H), 8,1 (m, 2H)

MS: m/e 478, 476, 474 (M^+H), $C_{22}H_{18}Br_2FN$

Exemplos 1b) a 1m)

Em analogia com o exemplo 1a) são preparados os exemplos apresentados na Tabela.

....



Ex.	X	Y	Z	R ¹	R ²	Rendim. %	MS : r/e =
1b	N	4-FC ₆ H ₄ -C	CH	1C ₃ H ₇	4-FC ₆ H ₄	79	495, 493, 491 (M ⁺) C ₂₂ H ₁₇ Br ₂ F ₂ N ⁺
1c	N	C ₆ H ₅ -C	CH	CC ₃ H ₇	4-FC ₆ H ₄	71	477, 475, 473 (M ⁺) C ₂₂ H ₁₆ Br ₂ F ₂ N ⁺ Mp. 153 - 155°C
1d	N	C ₆ H ₅ -C	N	1C ₃ H ₇	4-FC ₆ H ₄	46	478, 476, 474 (M ⁺) C ₂₁ H ₁₇ Br ₂ F ₂ N ⁺
1e	N	4-FC ₆ H ₄ -C	N	1C ₃ H ₇	4-FC ₆ H ₄	86	496, 494, 492 (M ⁺) C ₂₁ H ₁₆ Br ₂ F ₂ N ⁺
1f	N	1C ₃ H ₇ -C	N	1C ₃ H ₇	4-FC ₆ H ₄	53	444, 442, 440 (M ⁺) C ₁₈ H ₁₉ Br ₂ F ₂ N ⁺

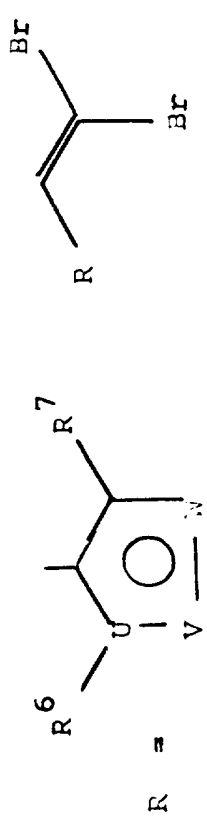
....

Tabela 1 (continuação)

Ex.	X	Y	Z	R ¹	R ²	Rendimento %	MS : m/e =
1g	CH	C ₆ H ₅ -C	CH	1C ₃ H ₇	4-FC ₆ H ₄	68	476, 474, 472 (M ⁺) C ₂₃ H ₁₉ Br ₃ F
1h	CH	1C ₃ H ₇ -C	CH	1C ₃ H ₇	4-FC ₆ H ₄	76	442, 440, 438 (M ⁺) C ₂₀ H ₂₁ Br ₂ F
1i	N	N	4-FC ₆ H ₄ -C	1C ₃ H ₇	4-FC ₆ H ₄	50	478, 476, 474 (M ⁺) C ₂₁ H ₁₇ Br ₂ FN ₂

...

Tabela 1 (continuação)



Ex.	U	V	W	R ⁶	R ⁷	Rendimento %	MS : m/e =
-----	---	---	---	----------------	----------------	--------------	------------

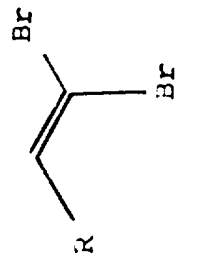
1J	C	C ₆ H ₅ -N	C-H	1C ₃ H ₇	4-FC ₆ H ₄	59	465, 463, 461 (M ⁺) C ₂₁ H ₁₈ Br ₂ FN
----	---	----------------------------------	-----	--------------------------------	----------------------------------	----	--

1K	C	1C ₃ H ₇ -N	C-H	1C ₃ H ₇	4-FC ₆ H ₄	63	431, 429, 427 (M ⁺) C ₁₈ H ₂₀ Br ₂ FN
----	---	-----------------------------------	-----	--------------------------------	----------------------------------	----	--



...

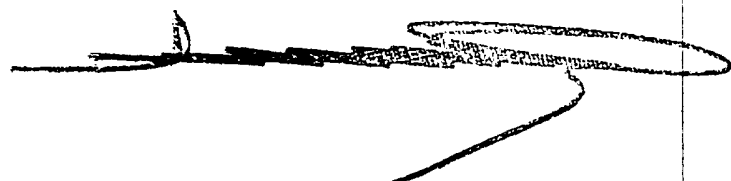
Tabela 1 (continuação)




R = A B
 R¹¹ R¹² R¹³

Ex. A-B R¹¹ R¹² R¹³ Rendimento % MS : m/e =

11	C=C	1C ₃ H ₇	4-FC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	58	444, 442, 440 (M ⁺)	C ₁₉ H ₁₆ Br ₂ F ₂
1m	C=C	1C ₃ H ₇	4-F- 3-CH ₃ C ₆ H ₃	4-F- 3-CH ₃ C ₆ H ₃	51	472, 470, 468 (M ⁺)	C ₂₁ H ₂₀ F ₂ Br ₂





Exemplo 2

Processo geral para preparação de compostos da fórmula geral IX

Exemplo 2 a)

3-(-4-(4-fluorfenil)-2-(1-metiletil)-6-fenilpiridin-3-il)-prop-2-in-carboxilato de metilo

(R=a; X=Y-Z = N=C(C₆H₅); R¹=iC₃H₇; R²=4F-C₆H₄; R¹⁵=CH₃)

A) Ácido 3-(4-(4-fluorfenil)-2-(1-metiletil)-6-fenilpiridin-3-il)-prop-2-in-carboxílico

A uma solução de 11,5 g (24,2 mmol) de 1,1-dibromo-2-(4-(4-fluorfenil)-2-(1-metiletil)-6-fenilpiridin-3-il)eteno (exemplo 1a) em 70 ml de THF adicionar gota a gota, a -70°C, 30,3 ml (48,4 mmol) de uma solução de n-butil-lítio em hexano (1,6 M). Agitar a solução resultante durante 1 h a -70°C e depois durante 1 h à temperatura ambiente, e por fim arrefecer a -60°C. Após adição de 10,7 g (242 mmol) de gelo seco partido, deixar a mistura de reação atingir lentamente a temperatura ambiente, hidrolisar sobre água com gelo, acidificar com ácido clorídrico diluído e extrair por várias vezes com éter. Lavar as fases orgânicas reunidas várias vezes com solução saturada de NaCl, secar sobre MgSO₄ e evaporar. Obtem-se 11,0 g do composto em epígrafe, que é processado sem qualquer purificação prévia. Para fins analíticos, foi purificada sobre silicagel (dicloro-metano/metanol) uma pequena quantidade do composto bruto.

Fp: 152-153°C

NMR: δ = 1,4 (m, 7H), 3,7 (h, J = 7Hz, 1H), 7,2 (m, 2H),
7,4-7,6 (m, 6H), 8,2 (m, 2H).

MS m/e = 360 (M⁺+H) C₂₃H₁₈FNO₂

B) 3-(4-(4-Fluorfenil)-2-(1-metiletil)-6-fenilpiridin-3-il)prop-2-in-carboxilato de metilo

Dissolver 11,0 g do ácido 3-(4-fluorfenil)-2-(1-metiletil)-6-fenilpiridin-3-il)prop-in-carboxílico bruto em 400 ml de éter dietílico e juntar pouco a pouco uma solução etérea de diazo-metano até a reacção estar completada de acordo com a CCF. Depois de evaporar o solvente, purificar o éster assim obtido por meio de cromatografia em coluna (silicagel; ciclohexano/dicloro-metano 1:1).

Obtem-se o composto em epígrafe com um rendimento de 8,85 g, ou seja de 98% relativamente à quantidade de dibrometo utilizado.

FP: 118-120°C

NMR: δ = 1,4 (d, J = 7Hz, 6H), 3,7 (h, J = 7Hz, 1H), 3,8 (s, 3H), 7,0 - 7,8 (m, 8H), 8,2 (m, 2H)

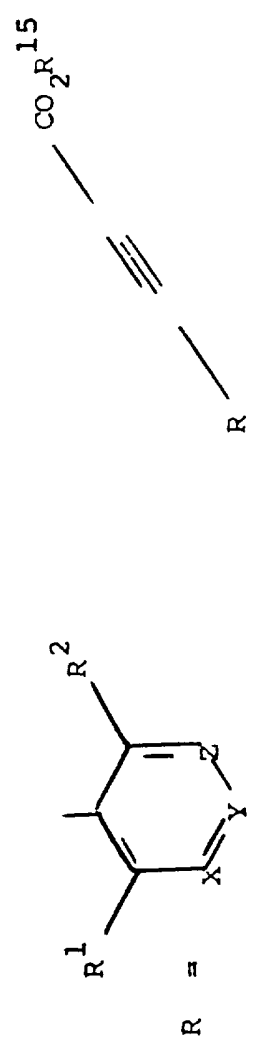
MS: m/e = 374 (M⁺+H) C₂₄H₂₀FNO₂

Exemplos 2 b) a 2 m):

Em analogia com o exemplo 2 a) podem ser obtidos os compostos apresentados na Tabela 2.

....

Tabela 2



Exemplo	X	Y	Z	R ¹	R ²	R ¹⁵	Rendimento %	MS : m/e =
2b	N	4-FC ₆ H ₄ -C	CH	1C ₃ H ₇	4-FC ₆ H ₄	CH ₃	75	391 (M ⁺) C ₂₄ H ₁₉ F ₂ NO ₂
2c	N	C ₆ H ₅ -C	CH	CC ₃ H ₇	4-FC ₆ H ₄	CH ₃	78	373 (M ⁺) C ₂₄ H ₁₈ FNO ₂ Fp. 144 - 148°C
2d	N	C ₆ H ₅ -C	N	1C ₃ H ₇	4-FC ₆ H ₄	CH ₃	51	374 (M ⁺) C ₂₃ H ₁₉ FN ₂ O ₂
2e	N	4-FC ₆ H ₄ -C	N	1C ₃ H ₇	4-FC ₆ H ₄	CH ₃	70	392 (M ⁺) C ₂₃ H ₁₈ F ₂ N ₂ O ₂ ; Fp 141°C
2f	N	1C ₃ H ₇ -C	N	1C ₃ H ₇	4-FC ₆ H ₄	CH ₃	76	340 (M ⁺) C ₂₀ H ₂₁ FN ₂ O ₂

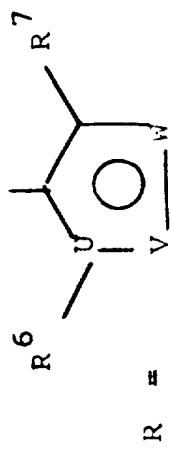
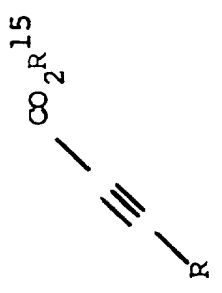
...

Tabela 2 (continuação)

Exemplo	X	Y	Z	R ¹	R ²	R ¹⁵	Rendim. MS : m/e = %
2g	CH	C ₆ H ₅ -C	CH	iC ₃ H ₇	4-FC ₆ H ₄	CH ₃	83 372 (M ⁺) C ₂₅ H ₂₁ FO ₂
2h	CH	iC ₃ H ₇ -C	CH	iC ₃ H ₇	4-FC ₆ H ₄	CH ₃	71 338 (M ⁺) C ₂₂ H ₂₃ FO ₂
2i	N	N	4-FC ₆ H ₄ -C	iC ₃ H ₇	4-FC ₆ H ₄	CH ₃	70 374 (M ⁺) C ₂₃ H ₁₉ FN ₂ O ₂

...

Tabela 2 (continuação)



Rendim. MS : m/e =
%

R¹⁵

R²

R¹

Z

Y

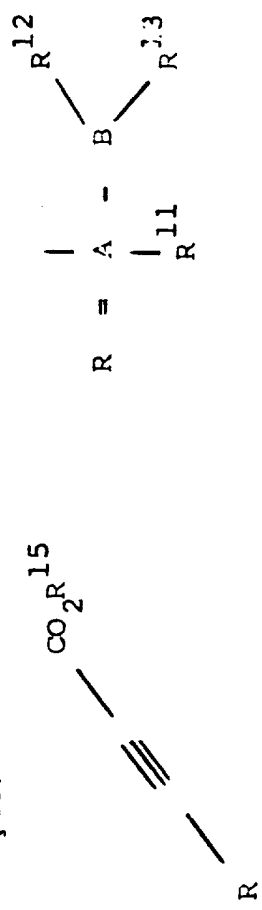
X

2j	C	C ₆ H ₅ -N	C-H	1C ₃ H ₇	4-FC ₆ H ₄	CH ₃	71	361 (M ⁺)	C ₂₃ H ₂₀ FNO ₂
2k	C	1C ₃ H ₇ -N	C-H	1C ₃ H ₇	4-FC ₆ H ₄	CH ₃	70	327 (M ⁺)	C ₂₀ H ₂₂ FNO ₂

1
3
9
1

...

Tabela 2 (continuação)



Exemplo A-B R¹¹ R¹² R¹³ R¹⁵ Rendim. MS : m/e =

2l	C=C	1C ₃ H ₇	4-FC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	CH ₃	94	340 (M ⁺)	C ₂₁ H ₁₈ F ₂ O ₂
2m	C=C	1C ₃ H ₇	4-F- 3-CH ₃ C ₆ H ₃	4-F- 3-CH ₃ C ₆ H ₃	CH ₃	76	368 (M ⁺)	C ₂₃ H ₂₂ F ₂ O ₂

Exemplo 3

Processo geral para preparação de compostos da fórmula geral X

Exemplo 3 a)

3-(4-(4-Fluorfenil)-2-(1-metiletil)-6-fenilpiridin-3-il)prop-2-in-1-ol

(R=a; X=Y-Z = N=C(C₆H₅)-CH; R¹ = iC₃H₇; R² =4-FC₆H₄)

A uma solução de 8.80 g (23,6 mmol) de 3-(4-(4-fluorfenil)-2-(1-metiletil)-6-fenilpiridin-3-il)prop-2-in-carboxilato de metilo (exemplo 2 a) em 100 ml de tolueno, adicionar gota a gota a 0°C 49 ml (58,6 mmol) de uma solução de DIBAL em tolueno (1.0 M). Agitando a 0-20°C até transformação total, controlada por CCF (1,5 h). Depois de adicionar 100 ml de acetato de etilo, agitar durante mais 30 minutos, depois fazer a mistura sobre 100 ml de solução saturada de NaCl, acidificar com ácido clorídrico diluído até dissolução dos sais de alumínio, e extrair várias vezes com acetato de etilo. Lavar os extractos orgânicos reunidos com solução saturada de NaHCO₃ e água, secar sobre MgSO₄ e evaporar. Purificar o resíduo por cromatografia (silicagel: ciclohexano/diclorometano 1:1). Obtem-se 7,14 g (88) do composto em epígrafe.

FP: 119-121°C

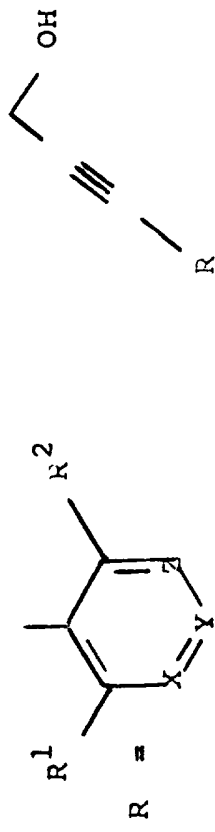
NMR; δ = 1,4 (d, J = 7Hz, 6H), 1,6 (s, 1H), 3,6 (h, J = 7 Hz, 1H), 4,5 (s, 2H), 7,0-7,7 (m, 8H), 8,2 (m, 2H).

MS : m/e = 346 (M⁺+H) C₂₃H₂₀FNO

Exemplos 3b) a 3 m)

Em analogia com o exemplo 3 a) podem ser preparados os compostos apresentados na Tabela 3.

Tabela 3



Rendim. %

MS : m/e =

Exemplo	X	Y	Z	R ¹	R ²	Rendim. %	MS : m/e =
3b	N	4-FC ₆ H ₄ -C	CH	1C ₃ H ₇	4-FC ₆ H ₄	94	363 (M ⁺) C ₂₃ H ₁₉ F ₂ NO
3c	N	C ₆ H ₅ -C	CH	cC ₃ H ₇	4-FC ₆ H ₄	97	345 (M ⁺) C ₂₃ H ₁₈ FNO; Fp. 105-109°C
3d	N	C ₆ H ₅ -C	N	1C ₃ H ₇	4-FC ₆ H ₄	93	346 (M ⁺) C ₂₂ H ₁₉ FN ₂ O; Fp 163°C
3e	N	4-FC ₆ H ₄ -C	N	1C ₃ H ₇	4-FC ₆ H ₄	98	364 (M ⁺) C ₂₂ H ₁₈ F ₂ N ₂ O ₂ ; Fp 142°C
3f	N	1C ₃ H ₇ -C	N	1C ₃ H ₇	4-FC ₆ H ₄	91	312 (M ⁺) C ₁₉ H ₂₁ FN ₂ O



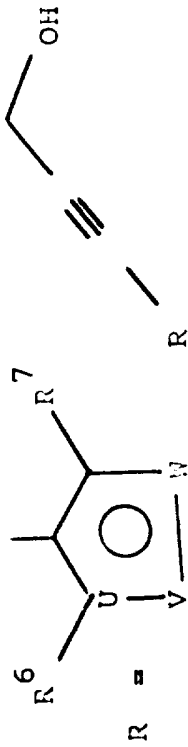
....

Tabela 3 (continuação)

Exemplo	X	Y	Z	R ¹	R ²	Rendim. %	MS : m/e =
3g	CH	C ₆ H ₅ -C	CH	1C ₃ H ₇	4-FC ₆ H ₄	95	344 (M ⁺) C ₂₄ H ₂₁ FO
3h	CH	1C ₃ H ₇ -C	CH	1C ₃ H ₇	4-FC ₆ H ₄	95	310 (M ⁺) C ₂₁ H ₂₃ FO
3i	N	N	4-FC ₆ H ₄ -C	1C ₃ H ₇	4-FC ₆ H ₄	86	346 (M ⁺) C ₂₂ H ₁₉ FN ₂ O

...

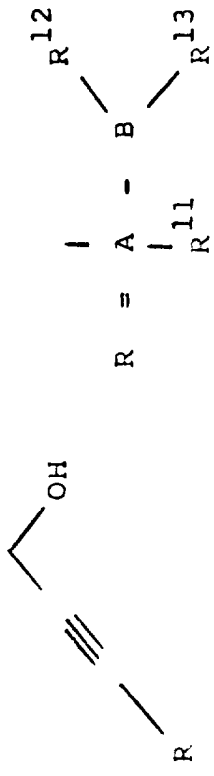
Tabela 3 (continuação)



Exemplo	U	V	W	R ⁶	R ⁷	Rendim. %	MS : m/e =
3j	C	C ₆ H ₅ -N	C-H	1C ₃ H ₇	4-FC ₆ H ₄	96	333 (M ⁺) C ₂₂ H ₂₀ FNO
3k	C	1C ₃ H ₇ -N	C-H	1C ₃ H ₇	4-FC ₆ H ₄	90	299 (M ⁺) C ₁₉ H ₂₂ FNO

.....

Tabela 3 (continuação)



Exemplo	A-B	R ¹¹	R ¹²	R ¹³	Rendim. %	MS : m/e =
31	C=C	1C ₃ H ₇	4-FC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	74	312 (M ⁺) C ₂₂ H ₁₆ F ₂ O
3m	C=C	1C ₃ H ₇	4-F- 3-CH ₃ C ₆ H ₃	4-F- 3-CH ₃ C ₆ H ₃	81	340 (M ⁺) C ₂₂ H ₂₂ F ₂ O

Exemplo 4

Processo geral para preparação de compostos da fórmula geral III

Exemplo 4 a)

3-(4-(4-Fluorfenil)-2-(1-metiletil)-6-fenilpiridin-3-il)prop-2-inal

(R=a; X=Y-Z = N=C(C₆H₅)-CH; R¹ = iC₃H₇; R² = 4-FC₆H₄)

Agitar à temperatura ambiente uma solução de 7,14 g (20,7 mmol) de 3-(4-(4-fluorfenil)-2-(1-metiletil)-6-fenilpiridin-3-il)prop-2-in-1-ol (exemplo 3a) e 6,63 g (31,0 mmol) de clorocromato de piridino em 150 ml de dicloro-metano. O evoluir da reacção é controlado por CCF. Passadas três horas todo o composto de partida está transformado. Filtrar a solução de reacção através de uma camada de silicagel e evaporar. A cromatografia em coluna do resíduo (silicagel: ciclohexano/acetato de etilo 20:1) fornecer 6,4 g (90%) do composto em epígrafe.

NMR: δ = 1,4 (d, J=7Hz, 6H), 3,8 (h, J = 7Hz, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,4 - 7,6 (m, 6H), 8,2 (m, 2H), 9,7 (s, 1H).

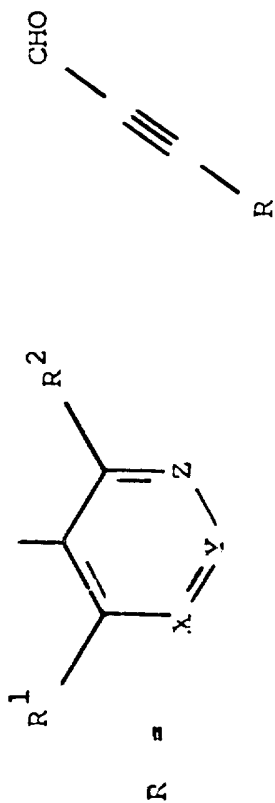
MA : m/e = 344 M⁺ + H) C₂₃H₁₈FNO

Exemplo 4 b) a 4 m)

Em analogia com o exemplo 4 a) podem ser obtidos os compostos apresentados na Tabela 4.



Tabela 4



Exemplo X Y Z R¹ R² Rendim. % MS : n/e =

4b N 4-FC₆H₄-C CH 1C₃H₇ 4-FC₆H₄ 85 361 (M⁺) C₂₃H₁₇F₂NO

4c N C₆H₅-C CH cC₃H₇ 4-FC₆H₄ 82 343 (M⁺) C₂₃H₁₆FNO

4d N C₆H₅-C N 1C₃H₇ 4-FC₆H₄ 65 344 (M⁺) C₂₂H₁₇F₂N₂O

4e N 4-FC₆H₄-C N 1C₃H₇ 4-FC₆H₄ 70 362 (M⁺) C₂₂H₁₆F₂N₂O

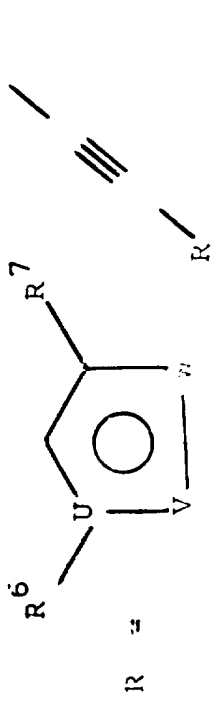
....

Tabela 4 (continuação)

Exemplo	X	Y	Z	R ¹	R ²	Rendim. %	MS : m/e =
4f	N	1C ₃ H ₇ -C	N	1C ₃ H ₇	4-FC ₆ H ₄	75	310 (M ⁺) C ₁₉ H ₁₉ FN ₂ O
4g	CH	C ₆ H ₅ -C	CH	1C ₃ H ₇	4-FC ₆ H ₄	89	342 (M ⁺) C ₂₄ H ₁₉ FO
4h	CH	1C ₃ H ₇ -C	CH	1C ₃ H ₇	4-FC ₆ H ₄	95	308 (M ⁺) C ₂₁ H ₂₁ FO
4i	N	N	4-FC ₆ H ₄ -C	1C ₃ H ₇	4-FC ₅ H ₄	60	344 (M ⁺) C ₂₂ H ₁₇ FN ₂ O



Tabela 4 (continuação)

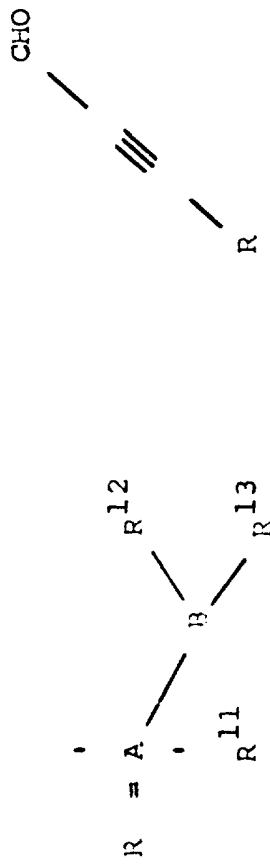


Exemplo	U	V	W	R ⁶	R ⁷	Rendim. %	MS : m/e =
4j	C	C ₆ H ₅ -N	C-H	1C ₃ H ₄	4-FC ₆ H ₄	88	331 (M ⁺) C ₂₂ H ₁₈ NO
4k	C	1C ₃ H ₇ -N	C-H	1C ₃ H ₇	4-FC ₆ H ₄	77	297 (M ⁺) C ₁₉ H ₂₀ FNO



.....

Tabela 4 (continuação)



Exemplo	A-B	R ¹¹	R ¹²	R ¹³	Rendim. %	MS : m/e =
4l	C=C	1C ₃ H ₇	4-FC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	70	318 (M ⁺) C ₂₀ H ₁₆ F ₂ O
4m	C=C	1C ₃ H ₇	4-F-3-Cl-C ₆ H ₃	4-F-3-CH ₃ -C ₆ H ₃	73	338 (M ⁺) C ₂₂ H ₂₀ F ₂ O



Exemplo 5

Processo geral para preparação de compostos da fórmula geral IV

Exemplo 5 a)

7-(4-(4-Fluorfenil)-2-(1-metiletil)-6-fenilpiridin-3-il)
5SR-hidróxi-3-oxo-hept-6-in-carboxilato de metilo

(R=a; R=Y-Z = N=C(C₆H₅)-CH; R¹ = iC₃H₇; R² = 4-FC₆H₄; R⁰ =CH₃)

A uma solução de 4.84 g (47,9 mmol) de diisopropilamina em 50 ml de THF adicionar gota a gota, a 0°C, 26 ml (42 mmol) de butil-lítio em hexano (1,6M). Depois de agitar durante 30 minutos arrefecer a solução a -78°C e adicionar gota a gota 1.57 g (13,6 mmol) de acetilacetato de metilo. Depois de completada a adição, agitar a solução resultante durante 15 minutos a 0°C, e voltar a arrefecer a -78°C. Em seguida juntar, gota a gota, uma solução de 1,3 g (9,0 mmol) de 3-(4-(4-Fluorfenil)-2-(1-metiletil)-6-fenilpiridin-3-il)prop-2-inal (exemplo 4 a) em 30 ml de THF. Agitar a mistura de reacção durante 2 h a -78°C, acidificar com ácido clorídrico 1M e extrair por várias vezes com éter. Lavar as fases orgânicas reunidas com solução de NaHCO₃ e água, secar sobre sulfato de magnésio e evaporar. A purificação cromatográfica do resíduo fornece 2.09 g (50%) do composto em epígrafe,

NMR: δ = 1,4 (d, J = 7Hz, 6H), 2.8 (d, J = 6Hz, 1H), 2.9 (dd, J = 18Hz, 4Hz, 1H), 3.0 (dd, J = 18Hz, 6Hz, 1H), 3,5 (s, 2H), 3,7 (h, J = 7Hz, 1H), 3.8 (s, 3H), 5,0 (m, 1H), 7,2 (m, 2H), 7,4-7,7 (m, 6H), 8,1 (m, 2H).

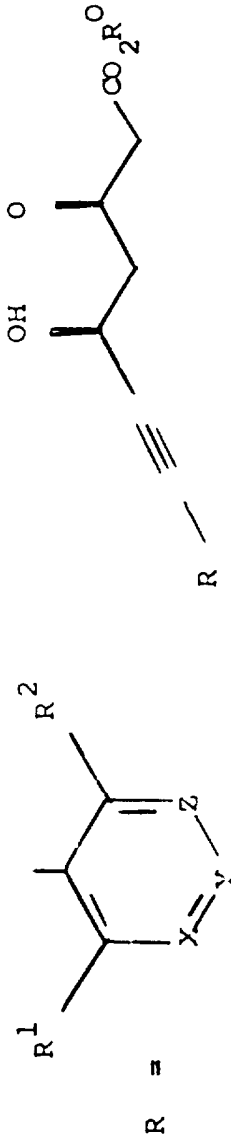
MS : m/e = 460 (M⁺+H) C₂₈H₂₆FNO₄

Exemplos 5B) a 5m)

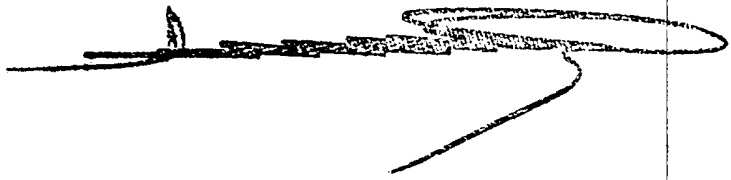
Em analogia com o exemplo 5 a) podem ser preparados os compostos apresentados na Tabela 5.

....

Tabela 5



Exemplo	X	Y	Z	R ¹	R ²	R ^O	Rendim. %	MS : m/e =
5b	N	4-FC ₆ H ₄ -C	CH	1C ₃ H ₇	4-FC ₆ H ₄	CH ₃	64	477 (M ⁺) C ₂₈ H ₂₅ F ₂ NO ₄
5c	N	C ₆ H ₅ -C	CH	C ₃ H ₇	4-FC ₆ H ₄	CH ₃	67	459 (M ⁺) C ₂₈ H ₂₄ FNO ₄
5d	N	C ₆ H ₅ -C	N	1C ₃ H ₇	4-FC ₆ H ₄	CH ₃	51	460 (M ⁺) C ₂₇ H ₂₅ FN ₂ O ₄
5e	N	4-FC ₆ H ₄ -C	N	1C ₃ H ₇	4-FC ₆ H ₄	CH ₃	59	478 (M ⁺) C ₂₇ H ₂₄ F ₂ N ₂ O ₄



....

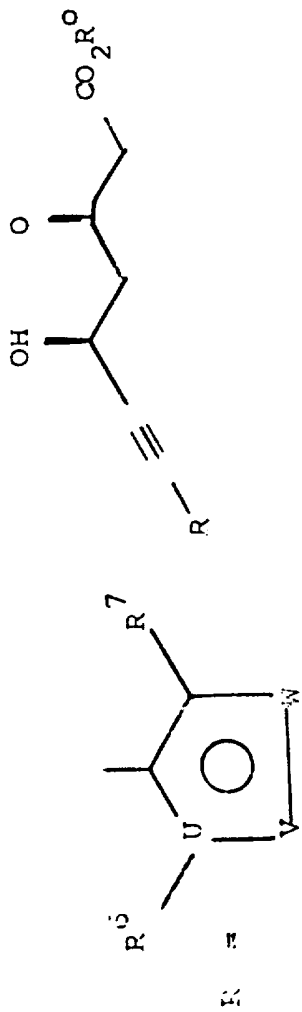
Tabela 5 (continuação)

Exemplo	X	Y	Z	R ¹	R ²	R ⁰	Rendim. %	MS : m/e =
5f	N	1C ₃ H ₇ -C	N	1C ₃ H ₇	4-FC ₆ H ₄	CH ₃	68	426 (M ⁺) C ₂₄ H ₂₇ FN ₂ O ₄
5g	CH	C ₆ H ₄ -C	CH	1C ₃ H ₇	4-FC ₆ H ₄	CH ₃	63	458 (M ⁺) C ₂₉ H ₂₇ F ₂ O ₄
5h	CH	1C ₃ H ₇ -C	CH	1C ₃ H ₇	4-FC ₆ H ₄	CH ₃	60	424 (M ⁺) C ₂₆ H ₂₉ FO ₄
5i	N	N	4-FC ₆ H ₄ -C	1C ₃ H ₇	4-FC ₆ H ₄	CH ₃	48	460 (M ⁺) C ₂₇ H ₂₅ FN ₂ O ₄



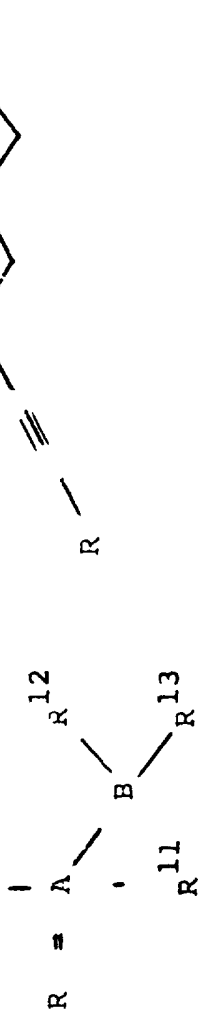
....

Tabela 5 (continuação)



Exemplo	U	V	W	R ⁶	R ⁷	R ^O	Rendim. %	MS : m/e =
5j	C	C ₆ H ₅ -N	C-H	1C ₃ H ₇	4-FC ₆ H ₄	CH ₃	55	447 (M ⁺) C ₂₇ H ₂₆ FNO ₄
5k	C	1C ₃ H ₇ -N	C-H	1C ₃ H ₇	4-FC ₆ H ₄	CH ₃	63	413 (M ⁺) C ₂₄ H ₂₈ FNO ₄

Tabela 5 (continuação)



Exemplo	A-B	R ¹¹	R ¹²	R ¹³	R ^o	Rendim- %	MS : m/e =
51	C=C	iC ₃ H ₇	4-FC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	CH ₃	75	426 (M ⁺) C ₂₅ H ₂₄ F ₂ O ₄
5m	C=C	iC ₃ H ₇	4-F-3-CH ₃ C ₆ H ₃	4-F-3-CH ₃ C ₆ H ₃	CH ₃	61	454 (M ⁺) C ₂₇ H ₂₈ F ₂ O ₄

~~CONFIDENTIAL~~

Exemplo 6

Processo geral para preparação de compostos da fórmula geral I

Exemplo 6 a)

3RS,5SR-Dihidroxí-7-(4-(4-fluorfenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenilpiridin-3-il)-hept-6-in-carboxilato de metilo

(R=a; X=Y-Z = N=C(C₆H₅)-CH; R¹=iC₃H₇; R² = 4-FC₆H₄; R⁰=CH₃)

Diluir 6,75 ml de uma solução 1M de trietil-borano em THF com 40 ml de THF e, a 0°C, adicional gota a gota 10 ml de metanol. Agitar a solução resultante durante 1 h a 0°C e arrefecer a -78°C. Após adição gota a gota de uma solução de 2,07 g (4,5 mmol) do ceto-éster (do exemplo 5a) num pouco de THF, agitar durante 30 minutos a -78°C. Em seguida, juntar 340 mg (9.0 mmol) de borohidreto de sódio e agitar a mistura resultante durante 3 h a -78°C. Diluir a mistura de reacção com acetato de etilo, vazar sobre solução saturada de cloreto de alumínio e extrair por várias vezes com acetato de etilo. Secar as fases orgânicas (MgSO₄) e evaporar; para eliminar os ésteres do ácido bórico retomar o resíduo por 3 vezes com metanol e evaporar. Purificar o composto bruto assim obtido por cromatografia em coluna (ciclohexano/acetato de etilo 4:1). O rendimento do composto em epígrafe foi de 1,45 g (70%).

Fp: 134°C

N R: δ 1.4 (d, J = 7Hz, 6H), 1.8 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 2.4-2.6 (m, 3H), 2.7 (d, J= 3Hz, 1H), 3,4 (d, J = 2Hz, 1H), 3.4 (s, 3H), 4.2 (m, 1H), 5.3 (m, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.4-7.6 (m, 6H), 8.1 (m, 2H).

MS : m/e = 462 (M⁺+H) C₂₈H₂₈FNO₄

Exemplos 6b) a 6m)

Em analogia com o exemplo 6a) podem ser preparados os compostos apresentados na Tabela 6.

Tabela 6



¹H-NMR: δ/ppm

MS : m/e =

R⁰ Rendimento %

R²

R¹

Z

Y

X

CH₃

4-FC₆H₄

iC₃H₇

CH

4-FC₆H₄-C

N

6b

1.4(d, J=7Hz, 6H), 1.8(m, 1H),

2.0(m, 1H), 2.5(m, 2H), 2.7(s, 1H),

3.4(s, 1H), 3.8(s, 3H), 4.1(h, J=7Hz, 1H),

4.2(m, 1H), 4.8(m, 1H), 7.1-8.1(m, 9H).

77

479 (M⁺) C₂₈H₂₇F₂NO₄

CH₃

4-FC₆H₄

cC₃H₇

CH

C₆H₅-C

N

6c

1.1(m, 2H), 1.3(m, 2H), 1.8(m, 1H) 2.0

(m, 1H), 2.5-2.7(m, 2H), 2.8(d, J=

4Hz, 1H), 3.4(d, J=3Hz, 1H),

3.7(s, 3H), 4.2(m, 1H), 4.9(m, 1H),

7.1(m, 2H), 7.3-7.6(m, 6H), 8.0(m, 2H).

80

461 (M⁺) C₂₈H₂₆FNO₄; Ep. 96-100°C

CH₃

4-FC₆H₄

iC₃H₇

N

C₆H₅-C

N

6d

1.5(d, J=Hz, 6H), 1.8(m, 1H), 2.0(m, 1H)

2.6(m, 2H), 2.7(s, 1H), 3.4 (s, 1H), 3.7

(s, 3H), 4.0(h, J=7Hz, 1H),

74

1.0.0.

Tabela 6 (cont.)

Ex.	X	Y	Z	R ¹	R ²	R ⁰	Rendim. %	MS : m/e =	¹ H-NMR: δ/ppm
									4.2(m,1H), 4.8(m,1H), 7.2(m,2H), 7.4-7.8(m,5H), 8.6(m,2H).
								462 (M ⁺)	C ₂₇ H ₂₇ FN ₂ O ₄
6e	N	4-FC ₆ H ₄ -C	N	1C ₃ H ₇	4-FC ₆ H ₄	CH ₃	66		1.4(d, J=7Hz, 6H), 1.8(m, 1H), 2.0(m, 1H) 2.5(m, 2H), 3.0(s, 1H), 3.5(s, 1H), 3.7(s, 3H), 3.7(h, J=7Hz, 1H), 4.2(m, 1H), 4.9(m, 1H), 7.1(m, 4H), 8.1(m, 2H) 8.6(m, 2H).
								480 (M ⁺)	C ₂₇ H ₂₆ F ₂ N ₂ O ₄ ; Ep. 73-77 °C
6f	N	1C ₃ H ₇ -C	N	1C ₃ H ₇	4-FC ₆ H ₄	CH ₃	61		1.3(d, J=7Hz, 6H), 1.5(d, 7Hz, 6H), 1.8(m, 1H), 2.0(m, 1H), 2.6(m, 2H), 2.7(s, 1H), 3.4(s, 1H), 3.5(h, J=7Hz, 1H), 3.7(s, 3H), 4.0(h, J=7Hz, 1H), 4.2(m, 1H), 4.8(m, 1H), 7.1(m, 2H), 7.6(m, 2H).
								428 (M ⁺)	C ₂₄ H ₂₉ FN ₂ O ₄

¹H-NMR: δ/ppm

MS : m/e =

Rendim. %

R⁰

R²

R¹

Z

Y

X

Ex.

6g CH C₆H₅-C CH 1C₃H₇ 4-FC₆H₄ CH₃ 79 1.3(d, J=7Hz, 6H), 1.8(m, 1H), 2.0(m, 1H), 2.5(m, 2H), 2.7(s, 1H), 3.4(s, 1H), 3.7(s, 3H), 3.9(h, J=7Hz, 1H), 4.2(m, 1H), 4.8(m, 1H) 7.1(m, 2H), 7.4-7.7(m, 9H).

460 (M⁺) C₂₉H₂₉FO₄

6h CH 1C₃H₇-C CH 1C₃H₇ 4-FC₆H₄ CH₃ 72 1.1-1.2(m, 12H), 1.8(m, 1H), 2.0(m, 1H), 2.5(m, 2H), 2.7(s, 1H), 3.4(m, 2H), 3.7(s, 3H), 3.9(h, J=7Hz, 1H), 4.2(m, 1H), 4.8(m, 1H), 7.0-7.4(m, 6H).

426 (M⁺) C₂₆H₃₁FO₄

6i N N 4-FC₆H₄-C 1C₃H₇ 4-FC₆H₄ CH₃ 53 1.5(d, J=7Hz, 6H), 1.8(m, 1H), 2.0(m, 1H), 2.5(m, 2H), 2.7(s, 1H), 3.4(s, 1H), 3.7(s, 3H), 3.8(h, J=7Hz, 1H), 4.3(m, 1H), 4.8(m, 1H), 6.9-7.5(m, 8H).

462 (M⁺) C₂₇H₂₆FN₂O₄

Tabela 6 (cont.)



Ex.	U	V	W	R ⁶	R ⁷	R ⁰	Reuim. %	1H-NMR: δ/ppm	MS : m/e =
6j	C	C ₆ H ₅ -N	C-H	iC ₃ H ₇	4-FC ₆ H ₄	CH ₃	73	1.3(d, J=7Hz, 6H), 1.8(m, 1H) 2.0(m, 1H), 2.5(m, 2H), 2.7(s, 1H), 3.4(s, 1H), 3.6(h, J=7Hz, 1H), 3.7(s, 3H), 4.2(m, 1H), 4.8(m, 1H), 6.6(s, 1H), 6.8-7.2(m, 7H), 7.5(m, 2H).	
								449 (M ⁺) C ₂₇ H ₂₈ FNO ₄	
6k	C	iC ₃ H ₇ -N	C-H	iC ₃ H ₇	4-FC ₆ H ₄	CH ₃	65	1.4(d, J=7Hz, 6H), 1.5(d, J=7Hz, 6H), 1.8(m, 1H), 2.0(m, 1H), 2.5(m, 2H), 2.8(s, 1H), 3.5(h, J=7Hz, 1H), 3.7(s, 3H), 4.2(m, 1H), 4.5(h, J=7Hz, 1H), 4.8(m, 1H), 6.6(s, 1H), 7.0(m, 2H), 7.4(m, 2H).	
								415 (M ⁺) C ₂₄ H ₃₀ FNO ₄	



¹H-NMR: δ/ppm:

MS : m/e =

Rendim. %

R⁰

R¹³

R¹²

R¹¹

A-B

Ex.

1.1 (d, J=7Hz, 6H), 1.7 (m, 1H), 1.9 (m, 1H), 2.4-2.5 (m, 2H), 2.6 (d, J=3Hz, 1H), 2.7 (h, J=7Hz, 1H), 3.4 (d, J=3Hz, 1H), 3.7 (s, 3H), 4.2 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 6.9-7.1 (m, 6H), 7.3 (m, 2H).
428 (M⁺) C₂₅H₂₆F₂O₄

67

CH₃

4-FC₆H₄

4-FC₆H₄

1C₃H₇

C=C

61

1.1 (d, J=7Hz, 6H), 1.7 (m, 1H), 1.9 (m, 1H) 2.2-2.5 (m, 8H), 2.6 (d, J=4Hz 1H), 2.7 (h, J=7Hz, 1H) 3.5 (d, J=4Hz, 1H), 3.7 (s, 3H), 4.2 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 6.9-7.1 (m, 6H).
456 (M⁺) C₂₇H₃₀F₂O₄

58

CH₃

4-F-3-CH₃C₆H₃

4-F-3-CH₃C₆H₃

1C₃H₇

C=C

6m

Exemplo 7

Processo geral para preparação de compostos da fórmula geral I

Exemplo 7 a)

3RS, 5SR-Dihidroxi-7-(4-(4-fluorfenil)-2-(1-metiletil)-6-fenilpiridin-3-il)-hept-6-in-carboxilato de sódio
(R=a; X=Y-Z = N=C(C₆H₅)-CH; R¹ = iC₃H₇; R²=4-FC₆H₄; R⁰=Na)

Dissolver 1,40 g (3,02 mmol) de 3RS, 5SR-dihidroxi-7-(4-(4-fluorfenil)-2-(1-metiletil)-6-fenilpiridin-3-il)hept-6-in-carboxilato de metilo (exemplo 6a) em 40 ml de etanol abs., e juntar 3 ml (30 mmol) de solução de hidróxido de sódio 1M. Agitar a solução de reacção à temperatura ambiente, mediante controlo por CCF. Ao fim de 2 h não é detectável qualquer composto de partida. Evaporar o solvente juntar tolueno ao resíduo sólido e evaporar de novo. Depois de secagem no alto vácuo, obtem-se 1,47 g (100%) do composto em epígrafe, sob a forma de cristais brancos.

¹H-NMR (D₂O): 1.1 (d, J = 7Hz, 6H), 1.5 (m, 1H), 1.8 (m, 1H), 2.1 (dd, J = 15Hz, 9Hz, 1H), 2.3 (dd, J = 15Hz, 3Hz, 1H), 3.4 (h, J = 7Hz, 1H), 3,9 (m, 1H), 4.4 (dd, J = 6Hz, 6Hz, 1H), 6.5 (s, 1H), 6.7-6.9 (m, 7H), 7.3 (m, 2H).

Exemplos 7 b) a 7 m)

Em analogia com o exemplo 7 a) podem ser preparados os compostos apresentados na Tabela 7.

Tabela 7



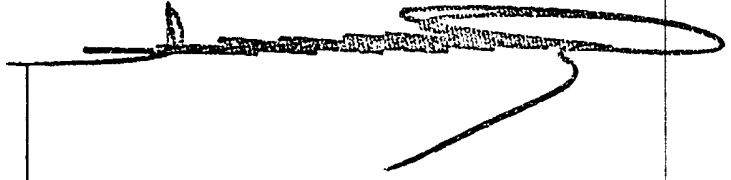
Ex.	X	Y	Z	R ¹	R ²	R ⁰	Rendimento %
7b	N	4-FC ₆ H ₄ -C	CH	1C ₃ H ₇	4-FC ₆ H ₄	Na	98
7c	N	C ₆ H ₅ -C	CH	cC ₃ H ₇	4-FC ₆ H ₄	Na	95
7d	N	C ₆ H ₅ -C	N	1C ₃ H ₇	4-FC ₆ H ₄	Na	99
7e	N	4-FC ₆ H ₄ -C	N	1C ₃ H ₇	4-FC ₆ H ₄	Na	99
7f	N	1C ₃ H ₇ -C	N	1C ₃ H ₇	4-FC ₆ H ₄	Na	91



.....

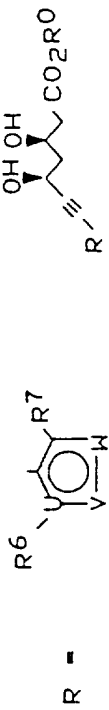
Tabela 7 (cont.)

Ex.	X	Y	Z	R ¹	R ²	R ⁰	Rendimento %
7g	CH	C ₆ H ₅ -C	CH	1C ₃ H ₇	4-FC ₆ H ₄	Na	95
7h	CH	1C ₃ H ₇ -C	CH	1C ₃ H ₇	4-FC ₆ H ₄	Na	98
7i	N	N	4-FC ₆ H ₄ -C	1C ₃ H ₇	4-FC ₆ H ₄	Na	96



.....

Tabela 7 (cont.)

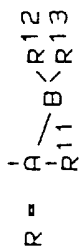


Ex.	U	V	W	R6	R7	R0	Rendimento %
7j	C	C ₆ H ₅ -N	C-H	1C ₃ H ₇	4-FC ₆ H ₄	Na	91
7k	C	1C ₃ H ₇ -N	C-H	1C ₃ H ₇	4-FC ₆ H ₄	Na	94



.....

Tabela 7 (cont.)



Ex.	A-B	R ¹¹	R ¹²	R ¹³	R ⁰	Rendimento %
7l	C=C	1C ₃ H ₇	4-FC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	Na	99
7m	C=C	1C ₃ H ₇	4-F-3-CH ₃ C ₆ H ₃	4-F-3-CH ₃ C ₆ H ₃	Na	93

Exemplo 8

Processo geral para a preparação de compostos da fórmula geral II

Exemplo 8 a)

6RS-2-(4-(4-Fluorfenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenilpiridin-3-il)etininil-4SR-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-ona
(R=a; X=Y-Z = N=C(C₆H₅)-CH; R¹=iC₃H₇; R²=4-FC₆H₄)

A uma solução de 1.40 g (2,85 mmol) de 3RS,5SR-dihidróxi-7-(4-(4-fluorfenil)-2-(1-metil-etil)-6-fenilpiridin-3-il)hept-6-in-carboxilato de sódio (exemplo 7a) em 5,0 ml de água, juntar 3,3 ml (3,3 mmol) de ácido clorídrico 1M. Extrair a suspensão resultante por várias vezes com acetato de etilo. Lavar os extractos orgânicos reunidos por várias vezes com solução saturada de NaCl, secar sobre MgSO₄ e evaporar. Secar a resina assim obtida no alto vácuo, depois retomar com 20 ml de THF abs. e juntar 0,32 g (2,85 mmol) de trietil-amina, arrefecendo com gelo. Passados 10 minutos juntar gota a gota 0,31 g (2,85 mmol) de cloroformiato de metilo e agitar a solução resultante a 0°C. Controlar a evolução da reacção por meio de CCF. Ao fim de 2 h vazar a mistura sobre água e extrair por várias vezes com éter. Lavar os extractos orgânicos reunidos com água e solução saturada de NaCl, secar sobre MgSO₄ e evaporar. A purificação cromatográfica do resíduo (silicagel; ciclohexano/acetato de etilo 2:1) fornece 0,95 g (78%) do composto em epígrafe.

Fp: 161°C.

¹H-NMR: 1.4 (d, J = 7Hz, 6H), 1.9 (s, 1H), 2.1 (m, 2H),
2.5 (dd, J = 18 Hz, 6Hz, 1H), 2.7 (dd, J = 18 Hz,

6Hz, 1H), 3,7 (h, J = 7Hz, 1H), 4.3 (m, 1H), 5.5
(dd, J = 6Hz, 5Hz, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.4-7.6
(m, 6H), 8.1 (m, 2H)

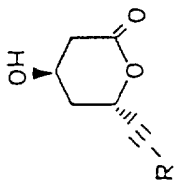
MS : m/e = 430 (M⁺+H) C₂₇H₂₄FNO₃

Exemplos 8 b) a 8 m)

Em analogia com o exemplo 8 a) podem
ser preparados os compostos apresentados na Tabela 8.



Tabela 8



¹H-NMR: δ/ppm:

MS : m/e =

Exemplo X Y Z R¹ R² Rendimento %

8b	N	4-FC ₆ H ₄ -C	CH	iC ₃ H ₇	4-FC ₆ H ₄	75
----	---	-------------------------------------	----	--------------------------------	----------------------------------	----

1.4 (d, J=7Hz, 6H), 1.9 (s, 1H), 2.1 (m, 2H), 2.6 (m, 1H), 2.7 (m, 1H), 3.8 (h, J=7Hz, 1H), 4.3 (m, 1H), 5.5 (dd, J=6Hz, 5Hz, 1H), 7.0-8.1 (m, 9H).

447 (M⁺) C₂₇H₂₃F₂NO₃

8c	N	C ₆ H ₅ -C	CH	cC ₃ H ₇	4-FC ₆ H ₄	71
----	---	----------------------------------	----	--------------------------------	----------------------------------	----

1.1 (m, 2H), 1.3 (m, 2H), 2.0 (s, 1H), 2.2 (m, 2H), 2.5-2.8 (m, 3H), 4.3 (m, 1H), 5.5 (dd, J=6Hz, 5Hz, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.4-7.6 (m, 6H), 8.0 (m, 2H).

Tabela 8 (cont.)

¹H-NMR: δ/ppm:

MS : m/e =

Rendimento %

R²

R¹

Z

Y

X

Ex.

429 (M⁺) C₂₇H₂₂FNO₃;
Ep. 152-157 °C

1.5 (d, J=7Hz, 6H), 2.0 (s, 1H), 2.1 (m, 2H), 2.6 (m, 1H), 2.8 (m, 1H), 3.7 (h, J=7Hz, 1H), 4.3 (m, 1H), 5.6 (dd, J=5Hz, 6Hz, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.4-7.8 (m, 5H), 8.6 (m, 2H).

430 (M⁺) C₂₆H₂₃FN₂O₃

1.4 (d, J=7Hz, 6H), 2.0 (s, 1H), 2.1 (m, 2H), 2.6 (m, 1H), 2.8 (m, 1H), 3.6 (h, J=7Hz, 1H), 4.1 (m, 1H), 5.6 (dd, J=5Hz, 6Hz, 1H), 7.1 (m, 4H), 8.0 (m, 2H), 8.6 (m, 2H).

448 (M⁺) C₂₆H₂₂F₂N₂O₃;
Ep: 174-180 °C

1.3 (d, J=7Hz, 6H), 1.5 (d, J=7Hz, 6H), 1.8 (s, 1H), 2.1 (m, 2H), 2.6 (m, 1H), 2.8 (m, 1H), 3.5 (h, J=7Hz, 1H), 3.6 (h, J=7Hz, 1H), 4.3 (m, 1H),

Tabela 8 (cont.)

Ex.	X	Y	Z	R ¹	R ²	Rendimento %	1H-NMR: δ /ppm:	MS : m/e =
							5.5(dd, J=6Hz, 5Hz, 1H), 7.2(m, 2H) 7.6(m, 2H).	
							396 (M ⁺)	C ₂₃ H ₂₅ FN ₂ O ₃
8g	CH	C ₆ H ₅ -C	CH	1C ₃ H ₇	4-FC ₆ H ₄	80	1.3(d, J=7Hz, 6H), 1.8(s, 1H), 2.1(m, 2H), 2.5(m, 1H), 2.7(m, 1H), 3.6(h, J=7Hz, 1H), 4.3(m, 1H), 5.5(dd, J=6Hz, 5Hz, 1H), 7.1(m, 2H), 7.3-7.5(m, 7H), 7.6(m, 2H)	
							428 (M ⁺)	C ₂₈ H ₂₅ FO ₃
8h	CH	1C ₃ H ₇	CH	1C ₃ H ₇	4-FC ₆ H ₄	77	1.1-1.2(m, 12H), 1.8(s, 1H), 2.1(m, 2H), 2.5(m, 1H), 2.7(m, 1H), 3.1(h, J=7Hz, 1H), 3.6(h, J=7Hz, 1H), 4.2(m, 1H), 5.4(dd, J=6Hz, 5Hz, 1H), 7.0-7.4(m, 6H).	
							394 (M ⁺)	C ₂₅ H ₂₇ FO ₃

.....

Tabela 8 (cont.)

¹H-NMR: δ/ppm:

MS : m/e =

Rendimento %

R²

R¹

Z

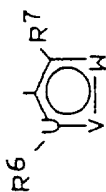
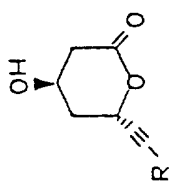
Y

X

Ex.	X	Y	Z	R ¹	R ²	Rendimento %	¹ H-NMR: δ/ppm:
81	N	N	4-FC ₆ H ₄ -C	1C ₃ H ₇	4-FC ₆ H ₄	59	1.4(d, J=7Hz, 6H), 1.8(s, 1H), 2.1(m, 2H), 2.5(m, 1H), 2.8(m, 1H) 3.8(h, J=7Hz, 1H), 4.3(m, 1H), 5.5 (dd, J=6Hz, 5Hz, 1H), 7.1-7.5(m, 8H).

448(M⁺) C₂₆H₂₂F₂N₂O₃

Tabla 8 (cont.)

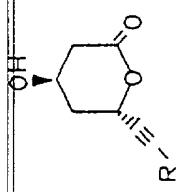
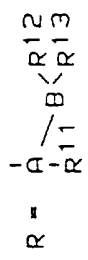


R =

Exemplo	U	V	W	R ⁶	R ⁷	Rendimento %	¹ H-NMR: δ/ppm	MS : m/e =
8j	C	C ₆ H ₅ -N	C-H	iC ₃ H ₇	4-FC ₆ H ₄	74	1.3 (d, J=7Hz, 6H), 1.8 (s, 1H), 2.0 (m, 2H), 2.2 (m, 1H), 2.4 (m, 1H), 3.3 (h, J=7Hz, 1H), 4.2 (m, 1H), 5.3 (dd, J=6Hz, 5Hz, 1H), 6.6 (s, 1H), 6.8-7.2 (m, 7H), 7.5 (m, 2H).	
							417 (M ⁺)	C ₂₆ H ₂₄ FNO ₃
8k	C	iC ₃ H ₇ -N	C-H	iC ₃ H ₇	4-FC ₆ H ₄	69	1.4 (d, J=7Hz, 6H), 1.5 (d, J=Hz, 6H), 1.9 (s, 1H), 2.1 (m, 2H), 2.5 (m, 1H), 2.7 (m, 1H), 3.5 (h, J=7Hz, 1H), 4.3 (m, 1H), 4.5 (h, J=7Hz, 1H), 5.5 (dd, J=6Hz, 5Hz, 1H), 6.6 (s, 1H), 7.1 (m, 2H), 7.3 (m, 2H).	
							383 (M ⁺)	C ₂₃ H ₂₆ FNO ₃

....

Tabela 8 (cont.)



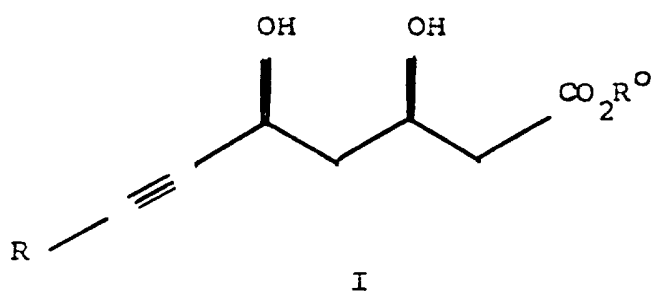
Exemplo	A-B	R ¹¹	R ¹²	R ¹³	Rendimento %	¹ H-NMR: δ/ppm	MS:m/e
81	C=C	1C ₃ H ₇	4-FC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	81	1.1 (d, J=7Hz, 6H), 1.9 (s, 1H), 2.1 (m, 2H), 2.4-2.8 (m, 3H), 4.2 (m, 1H), 5.3 (dd, J=6Hz, 5Hz, 1H), 6.9-7.1 (m, 8H).	396 (M ⁺) C ₂₄ H ₂₂ F ₂ O ₃
8m	C=C	1C ₃ H ₇	4-E-3-CH ₃ C ₆ H ₃	4-F-3-CH ₃ C ₆ H ₃	75	1.1 (d, J=7Hz, 6H), 1.9 (s, 1H), 2.0-2.3 (m, 8H), 2.4-2.8 (m, 3H), 4.2 (m, 1H), 5.3 (dd, J=6Hz, 5Hz, 1H), 6.9-7.1 (m, 6H).	424 (m ⁺) C ₂₆ H ₂₆ F ₂ O ₃

~~SECRET~~

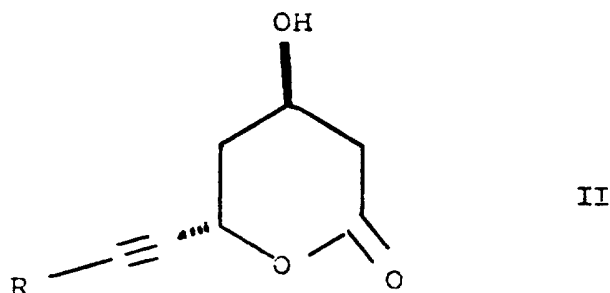
REIVINDICAÇÕES

- 1ª -

Processo para preparação de ácidos 3,5-dihidroxihept-6-ina-carboxílicos substituídos na posição 7, e dos seus derivados da fórmula geral I

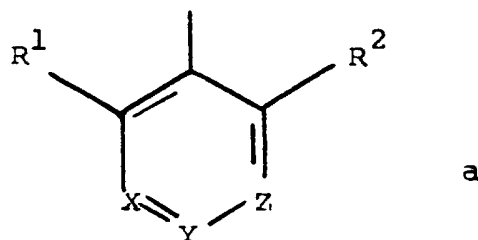


bem como das respectivas lactonas da fórmula geral II



nas quais R representa

a) um radical da fórmula a



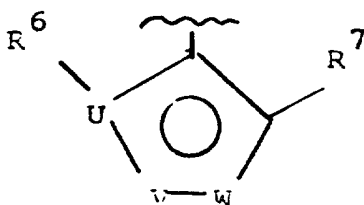
na qual R¹ e R² representam, independentemente um do outro um radical alquilo ou alcenilo de cadeia linear ou ramificada com um máximo de 6 átomos de carbono, um radical de hidrocarboneto cíclico, saturado

ou até 2 vezes insaturado, com 3-6 átomos de carbono, ou um radical fenilo, eventualmente substituído com 1-3 radicais iguais ou diferentes seleccionados de entre os grupos alquilo de cadeia linear ou ramificada com um máximo de 4 átomos de carbono, halogénio, alcoxí com um máximo de 4 átomos de carbono e hidróxi;

e

X = Y-Z representam um grupo das fórmulas $CR^3=CR^4-CR^5$, $N=CR^4-CR^5$, $N=N-CR^5$, $N=CR^4-N$, nas quais R^3 , R^4 e R^5 representam independentemente uns dos outros hidrogénio, um radical alquilo ou alcenilo de cadeia linear ou ramificada com um máximo de 6 átomos de carbono, um radical de hidrocarboneto cíclico saturado ou até duas vezes insaturado, com 3-6 átomos de carbono, ou um radical fenilo, eventualmente substituído com 1-3 radicais iguais ou diferentes seleccionados de entre os grupos alquilo de cadeia linear ou ramificada com um máximo de 4 átomos de carbono, halogénio, alcóxi com um máximo de 4 átomos de carbono e hidróxi;

b) um radical da fórmula b



na qual

R^6 e R^7 representam independentemente um do outro um radical alquilo ou alcenilo de cadeia linear ou ramificada com um máximo de 6 átomos de carbono, um radical de hidrocarboneto cíclico, saturado ou até 2 vezes insaturado com 3-6 átomos de carbono, um radical fenilo, eventualmente substituído com 1-3

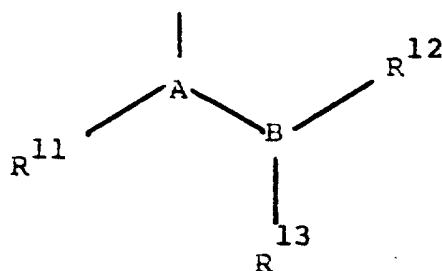


radicais iguais ou diferentes seleccionados de entre os grupos alquilo de cadeia linear ou ramificada com um máximo de 4 átomos de carbono, halogénio, e alcóxi com um máximo de 4 átomos de carbono, e U-V-W, representa um grupo das fórmulas $C-NR^9-CR^8$, $C-O-CR^8$, $C-S-R^8$, $C-NR^9-N$, $C-O-N (=C-N-O)$, $C-S-N (=C-N-S)$, $N-CR^{10}=CR^8$, $N-N=CR^8$ ou $N-CR^{10}=N$, nas quais

R^8 representa hidrogénio, um radical alquilo ou alcenilo de cadeia linear ou ramificada com um máximo de 6 átomos de carbono, um radical de hidrocarboneto cíclico saturado ou até 2 vezes insaturado, com 3-6 átomos de carbono, ou um radical fenilo eventualmente substituído com 1-3 radicais iguais ou diferentes seleccionados de entre os grupos alquilo de cadeia linear ou ramificada com um máximo de 4 átomos de carbono, halogénio, alcóxi com 1-4 átomos de carbono e hidróxi; e

R^9 e R^{10} representam independentemente um do outro um radical alquilo ou alcenilo de cadeia linear ou ramificada com 1-6 átomos de carbono, um radical de hidrocarboneto cíclico saturado ou até 2 vezes insaturado, com 3-6 átomos de carbono, ou um radical fenilo eventualmente substituído com 1-3 radicais iguais ou diferentes seleccionados de entre os grupos alquilo de cadeia linear ou ramificada com um máximo de 4 átomos de carbono, halogénio, e alcóxi com um máximo de 4 átomos de carbono; ou

c) um radical da fórmula c



c

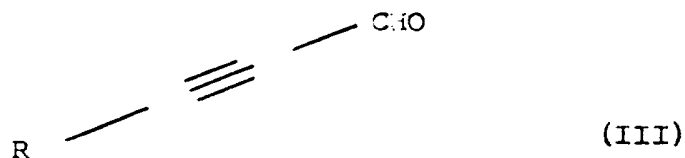
na qual

A-B representa um grupo das fórmulas CH-CH ou C=C e R¹¹, R¹² e R¹³ representam independentemente uns dos outros um radical alquilo ou alcenilo de cadeia linear ou ramificada com um máximo de 20 átomos de carbono, um radical de hidrocarboneto cíclico saturado ou até duas vezes insaturado com 3-6 átomos de carbono, ou um radical fenilo, eventualmente substituído com 1-3 radicais seleccionados entre os grupos alquilo de cadeia linear ou ramificada com um máximo de 4 átomos de carbono, halogénio, alcóxi com um máximo de 4 átomos de carbono e hidróxi,

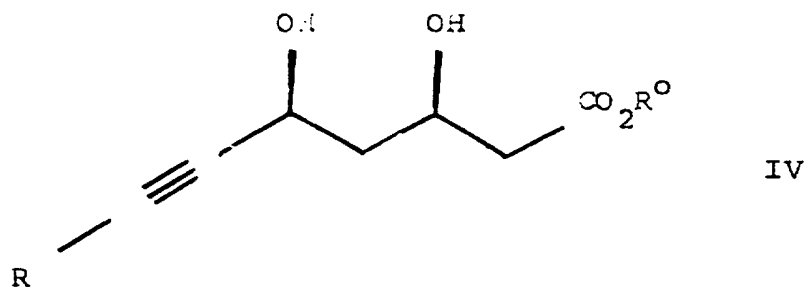
e

R⁰ representa hidrogénio, um radical alquilo de cadeia linear ou ramificada com um máximo de 6 átomos de carbono, um metal alcalino ou amónia, caracterizado por

a) se transformarem aldeídos da fórmula geral III

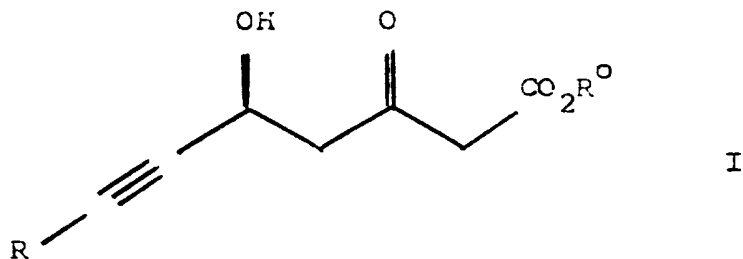


na qual R tem as definições anteriormente indicadas nos respectivos ésteres hidroxi-cetónicos com a fórmula geral IV



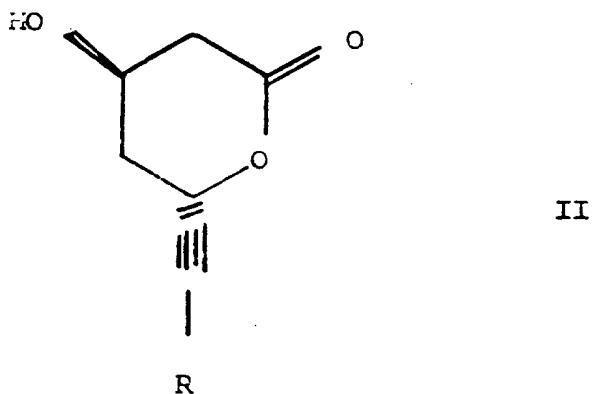
na qual R^o representa alquilo com 1-6 átomos de carbono;

- b) se transformarem os ésteres hidroxí-cetónicos da fórmula geral IV nos respectivos compostos 3,5-hidroxílicos da fórmula geral I



na qual R tem as definições indicadas para a fórmula geral I e R^o representa alquilo com 1-6 átomos de carbono, e eventualmente se saponificar o composto assim obtido, de modo a obter um composto da fórmula geral I na qual R^o representa um metal alcalino, libertado daí eventualmente o ácido livre (R^o = = hidrogénio), e transformando eventualmente o ácido em compostos da fórmula geral I, na qual R^o tem as definições indicadas para a fórmula geral I, à excepção do átomo de hidrogénio;

- c) e eventualmente se transformar um composto da fórmula geral I assim obtido numa lactona da fórmula geral II



na qual R tem as definições anteriormente indicadas.

- 2ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter um composto das fórmulas gerais I ou II, nas quais R

- a) representa um radical da fórmula a, na qual R^1 representa um radical alquilo de cadeia linear ou ramificada com 1-4 átomos de carbono, ou um radical ciclo-alquilo com 3-6 átomos de carbono; R^2 representa um radical fenilo, eventualmente substituído com 1-3 radicais iguais ou diferentes seleccionados entre os grupos alquilo com Cl-C4, flúor, cloro, alcóxi com 1-4 átomos de carbono e hidroxí, e $X=Y-Z$ representa um grupo das fórmulas $CR^3=CR^4-CR^5$, $N=CR^4-CR^5$, $N=N-CR^5$ ou $N=CR^4-N$, nas quais R^3 e R^5 representam independentemente um do outro hidrogénio, um radical alquilo de cadeia linear ou ramificada com 1-4 átomos de carbono, um radical ciclo-alquilo com 3-6 átomos de carbono ou um radical fenilo eventualmente substituído com 1-3 radicais iguais ou diferentes seleccionados entre os grupos alquilo com Cl-C4, flúor, cloro, alcóxi com 1-4 átomos de carbono e hidroxí, e R^4 representa um radical alquilo de cadeia linear ou ramificada com 1-4 átomos de carbono, um radical ciclo-alquilo com 3-6 átomos de carbono, ou um radical fenilo, eventualmente substituído com 1-3 radicais iguais ou diferentes seleccionados entre os grupos alquilo com Cl-C4, flúor, cloro, alcóxi com 1-4 átomos de carbono e hidroxí;

- b) representa um radical da fórmula b, na qual R^6 representa um radical alquilo de cadeia linear ou

sódio, potássio.

- 3 -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter um composto das fórmulas gerais I e II, nas quais R representa

- a) um radical da fórmula a, na qual
X=Y-Z representa um grupo da fórmula $CR^3=CR^4-CR^5$,
na qual
 R^3 = hidrogénio
 R^4 = isopropilo, tert.-butilo, fenilo ou 4-fluor-
-fenilo e
 R^5 = hidrogénio; e
 R^1 = isopropilo e
 R^2 = 4-fluor-fenilo;
X=Y-Z representa um grupo da fórmula $N=CR^4-R^5$, na
qual
 R^4 = isopropilo, tert.-butilo, fenilo ou 4-fluor-
-fenilo, e
 R^5 = hidrogénio, e
 R^1 = isopropilo ou ciclopropilo, e
 R^2 = 4-fluor-fenilo;
X=Y-Z representa um grupo da fórmula $N=N-CR^5$, na
qual
 R^5 = fenilo, 4-fluor-fenilo, e
 R^1 representa isopropilo e
 R^2 representa 4-fluor-fenilo;
X=Y-Z representa um grupo da fórmula $N=CR^4-N$, na
qual
 R^4 = isopropilo, tert.-butilo, fenilo ou 4-fluor-
-fenilo, e
 R^1 representa isopropilo e
 R^2 representa flúor-fenilo:

b) um radical da fórmula b, na qual

R^6 = isopropilo

R^7 = 4-flúor-fenilo, e

U-V-W representa um grupo da fórmula $C-NR^9-CR^8$, na qual

R^8 = hidrogénio

R^9 = isopropilo ou fenilo, ou

c) um radical da fórmula c, na qual

A-B representa um grupo da fórmula $C=C$

R^{11} = isopropilo e

R^{12} = R^{13} representam 4-fluor-fenilo ou 4-flúor-3-metilfenilo, e

R^0 representa hidrogénio, metilo, etilo, tert.-butilo, sódio ou potássio.

- 4ª -

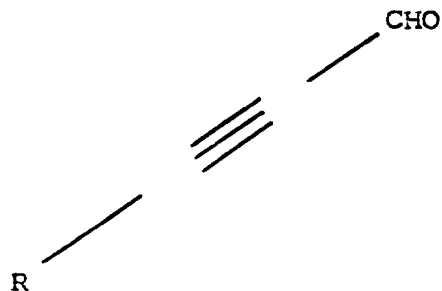
Processo para preparação de uma composição farmacéutica caracterizado por se incorporar como princípio activo um composto quando obtido de acordo com a reivindicação 1, numa formulação galénica adequada.

- 5ª -

Processo para preparação de compostos da fórmula geral III

- 83 -

BAD ORIGINAL



na qual R tem as definições indicadas na reivindicação 1 para a fórmula geral I, caracterizado por se transformarem ácidos carboxílicos da fórmula geral VIII $R-\text{CO}_2\text{H}$ por processos em si já conhecidos, nos aldeídos da fórmula III.

A requerente reivindica a prioridade do pedido alemão apresentado em 24 de Setembro de 1988, sob o Nº P 38 32 570.5.

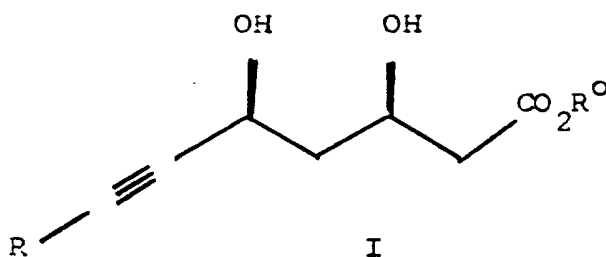
Lisboa, 21 de Setembro de 1989
O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL



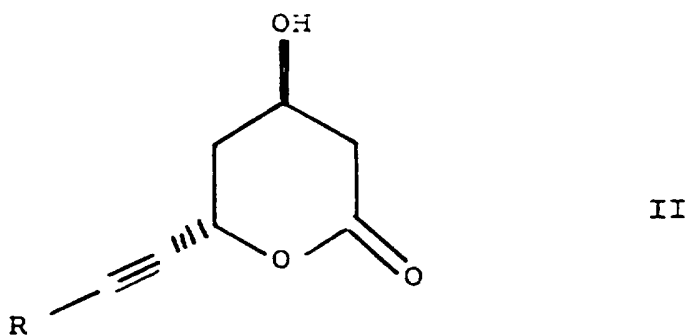
RESUMO

"PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DO ÁCIDO 3,5-DI-HIDROXI-HEPT-6-INA-CARBOXILICO SUBSTITUIDO NA POSIÇÃO 7, DE SEUS COMPOSTOS INTERMÉDIOS E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE OS CONTEM"

A invenção refere-se a um processo para preparação de ácidos 3,5-dihidroxihept-6-ina-carboxílicos substituídos na posição 7, e de seus derivados da fórmula geral I



bem como das respectivas lactonas da fórmula geral II

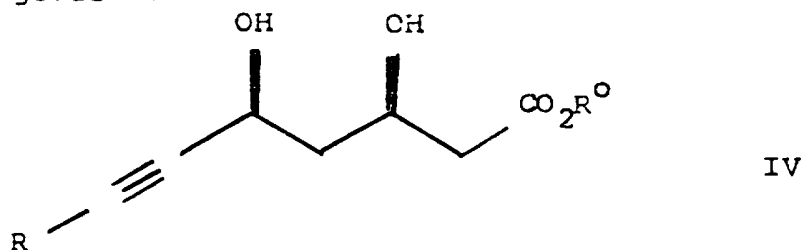


que compreende

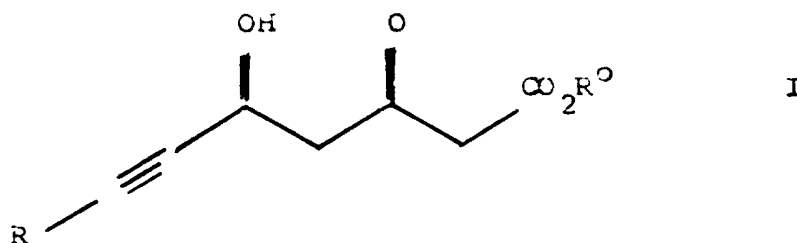
a) transformarem-se aldeídos da fórmula geral III



nos respectivos ésteres hidróxi-cetónicos com a fórmula geral IV



b) transformarem-se os ésteres hidróxi-cetónicos da fórmula geral IV nos respectivos compostos 3,5-hidróxicos da fórmula geral I



e eventualmente se saponificar o composto assim obtido, de modo a obter um composto da fórmula geral I, libertando daí eventualmente o ácido livre, e transformando eventualmente o ácido em compostos da fórmula geral I, na qual R° tem as mesmas definições da fórmula I, à excepção do átomo de hidrogénio;

c) e eventualmente se transformar um composto da fórmula geral I assim obtido numa lactona da fórmula geral II

