

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 85 184

REQUERENTE: F.HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. SOCIÉTÉ ANONYME,
suíça, com sede em Basileia, Suíça.

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE PIRI-
DINOETANOLAMINA E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS
QUE OS CONTEM".

INVENTORES: Leo Alig e Marcel Müller.

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris
de 20 de Março de 1883. Suíça, em 27 de Junho de 1986 e 27 de
Março de 1987 sob os nºs. 2608/86 e 1186/87.

7.2 - n° 88.184

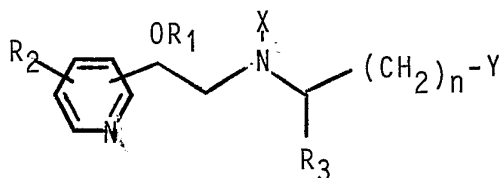
4.

F. HOFFMANN-LA ROCHE & Cie. SOCIÉTÉ ANONYME

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE PIRIDINOETANOLAMINA E
DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"

A presente invenção diz respeito a novos derivados de piridinoetanolamina, a um processo para a sua preparação e a composições farmacêuticas que incluem estes compostos.

Os derivados de piridinoetanolamina de acordo com a presente invenção são compostos de fórmula geral

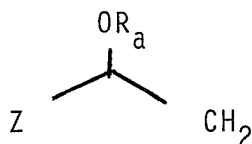


I

na qual

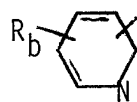
n representa um número inteiro 1 ou 2;

X representa um átomo de hidrógeno ou um grupo alquilo inferior, alcóxi (inferior) - alquilo inferior ou um grupo de fórmula geral

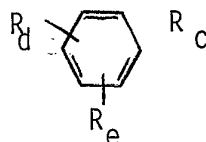


X^a

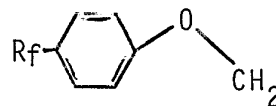
na qual R_a representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alcanóilo inferior, benzoílo ou $-(CH_2)_{1-6}-OH$ e Z representa um grupo de fórmula geral



(Z₁)



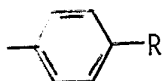
(Z₂)



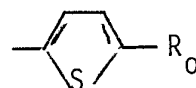
(Z₃)

Z_1 , Z_2 ou Z_3 em que R_b representa um átomo de hidrogénio, cloro ou bromo ou um grupo CF_3 ; R_c e R_e representam, cada um, um átomo de hidrogénio, cloro, flúor ou bromo ou um grupo CF_3 ; R_d representa um átomo de hidrogénio ou um grupo $-NH_2$ e R_f representa um átomo de hidrogénio ou um grupo $-CH_3CONH$, $-NH_2$, $COCH_2$ ou um grupo de fórmula geral $R_9CH_2CH_2OCH_2CH_2O$ na qual R_9 representa um grupo fenilo tendo, eventualmente, como substituinte um átomo de cloro, flúor ou bromo;

Y representa um grupo de fórmula geral



ou



em que R_0 representa um grupo alquilo inferior ou um grupo de fórmula geral $-COR_4$ ou $-C(R_5)=CHCOR_4$ na qual R_4 representa um grupo hidroxí ou alcóxi inferior ou um grupo de fórmula geral $-N(R_7, R_8)$ na qual R_7 e R_8 representam, cada um, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior e R_5 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo $-CH_3$ e R representa um grupo R_0 definido antes ou um grupo de fórmula geral $-OR''$ na qual R'' representa um átomo de hidrogénio ou um

grupo alquilo inferior, alcanóilo inferior, $-(CH_2)_{1-6}-OH$, ou um grupo de fórmula geral $-(CH_2)_{1-6}-O(CH_2)_{1-6}-R_6$ ou $-(CH_2)_{1-6}-COR_4$ em que R_6 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo $-OH$ ou um grupo representado por R_g ou um grupo de fórmula geral R_g ou $-COR_4$ em que R_g representa um grupo fenilo tendo, eventualmente, como substituinte um átomo de cloro, flúor ou bromo e R_4 tem o significado definido antes;

) R_1 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alcanóilo inferior, benzoílo ou $-(CH_2)_{1-6}-OH$;

R_2 representa um átomo de hidrogénio, cloro ou bromo ou um grupo CF_3 ; e

R_3 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo $-CH_3$,

bem como os seus sais compatíveis sob o ponto de vista fisiológico.

O termo "inferior" em referência a um grupo alquilo, alcoxi e alcanóilo indica grupos de cadeia linear ou ramificada com 1 a 6 átomos de carbono, de preferência 1 a 4, como, por exemplo, grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo n. e isobutilo; metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi e isobutoxi; ou acetilo, propionilo ou butirilo.

Estes compostos de fórmula geral I formam, mediante reacção com ácidos, sais a que a presente invenção também diz respeito. Exemplos destes sais são os que resultam da reacção com ácidos minerais compatíveis sob o ponto de vista fisiológico como, por exemplo, o ácido clorídrico, o ácido bromídrico, o ácido sulfúrico, ou o ácido fosfórico; ou com ácidos orgânicos como, por exemplo,

o ácido oxálico, o ácido metanossulfônico, o ácido acético, o ácido propiônico, o ácido cítrico, o ácido maleico, o ácido succínico, o ácido málico, o ácido fumárico, o ácido fenilacético ou o ácido salicílico.

Os compostos de acordo com a presente invenção contêm pelo menos um átomo de carbono assimétrico pelo que podem existir sob a forma de enantiómeros opticamente activos, diastereómeros ou racematos.

Prefere-se os compostos de fórmula geral I na qual Y comporta um grupo representado pelo símbolo R_4 como, por exemplo, um grupo alcóxi inferior ou um grupo de fórmula geral $-N(R_7, R_8)$, porque estes são os compostos em que n representa o número inteiro 1, R_1 representa um átomo de hidrogénio, R_2 representa um átomo de cloro em posição 6 num grupo 2-piridilo e Y representa um grupo fenilo tendo como substituinte em posição p um grupo representado pelo símbolo R. Além disso, existem os compostos preferidos de fórmula geral I na qual X representa um átomo de hidrogénio ou um grupo representado pelo símbolo X_a ; R_a representa um átomo de hidrogénio; Z representa um grupo 6-cloro-2-piridilo e Y representa um grupo fenilo tendo como substituinte em posição para um grupo 2-etoxietoxi, 2-fenetoxi-etoxi ou metoxycarbonilmetoxi. Preferidos são também os compostos de fórmula geral I na qual X representa X_a ; R_a representa um átomo de hidrogénio; Z representa um grupo fenoximetilo tendo como substituinte em posição p um grupo carbamóil-metilo, acetamida ou 2-fenetoxietoxi e Y representa um grupo p-(2-etoxi-etoxi)-fenilo.

Entre os compostos citados antes prefere-se especialmente aqueles em que R_3 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo metilo com a configuração R. Exemplos destes compostos são:

p-[(R)-2-[(R)-2-(6-cloro-2-piridil)-2-hidroxietyl] - amino] - propil]-benzoato de metilo,

p- [(R)-2-[(R)-2-(6-cloro-2-piridil)-2-hidroxietyl] [(S)-m-cloro- β -hidroxifenetyl] -amino] -propil] - benzoato de metilo,

α, α' - [[(R)-p-(2-etoxietoxi)- α -metilfenetyl] - imino]-dimetilenoleno] bis [(RS)-6-cloro-2-piridinometanol] ,

(RS)-6-cloro- α - [[(R)-p-(2-etoxietoxi)- α -metilfenetyl] -amino]- metil] -2-piridinometanol,

α, α' - [[p-(2-etoxietoxi)-fenetyl] -imino] -dimetilenoleno] bis [(RS)-6-cloro- 2-piridinometanol , ,

(R)-6-bromo- α - [[(RS)-2-(6-bromo-2-piridil)-2-hidroxietyl] [(R)-p-(2-etoxietoxi)- α -metilfenetyl] -amino] -metil] -2-pirimidinometanol,

(R)-6-cloro- α - [[(S)-2-(6-cloro-2-piridil)-2-hidroxietyl] [(R)- α -metil-p-(2-fenetoxtetoxi)-fenetyl] -amino]-metil]-2-piridinometanol,

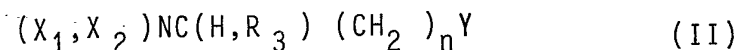
2-[p- [(RS)-3- [[(RS)-2-(6-cloro-2-piridil)-2-hidroxietyl] [p-(2-etoxietoxi)-fenetyl] -amino] -2-hidroxiopropoxi] -fenil] -acetamida,

4' - [(RS)-3- [[(RS)-2-(6-cloro-2-piridil)-2-hidroxietyl] [(R)-p-(2-etoxietoxi)- α -metilfenetyl] -amino] -2-hidroxiopropoxi] -acetanilida e

6-cloro-~~α~~-[[[(R)-p-(2-etoxietoxi)-~~α~~-metilfenetil]](RS)-2-hidroxi-3-[[p-[[2-(fenetoxi)-etoxi]-fenoxi]-propil]-amino]-metil]-2-piridinometanol.

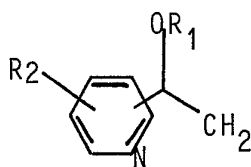
Pode preparar-se os compostos de acordo com a presente invenção por

(a) alquilação de uma amina de fórmula geral



na qual

um dos símbolos X_1 e X_2 representa um átomo de hidrogénio e o outro representa um átomo ou um grupo X definido antes ou um grupo de fórmula geral



X^3

na qual R_1 e R_2 têm os significados definidos antes; e R_3 e Y têm os significados definidos antes;

com um agente que permite a inserção do grupo representado por X_3 , citado antes, ou de um átomo ou grupo X definido antes; e

(b) eventual modificação, sob o ponto de vista funcional, de um substituinte reactivo presente em um dos grupos representados

pelo símbolo Y, definido antes, do produto da reacção; esterificação eventual do grupo hidroxí presentes em posição β relativamente ao átomo de azoto da amina e conversão eventual de um composto de fórmula geral I em um seu sal.

Os compostos de fórmula geral QT, $Z_0\text{CHOHCH}_2\text{T}$, $Z_0\text{COCH}_2\text{T}$ ou



em que Q representa um átomo ou um grupo X ou X_3 definido antes; Z_0 representa um átomo ou um grupo Z definido antes ou um grupo de fórmula geral



e T representa um átomo de halogéneo, especialmente um átomo de bromo ou de cloro ou um grupo sulfonato como, por exemplo, metano-sulfonato, são exemplos de agentes de alquilação que podem ser utilizados na fase a) do processo de preparação dos compostos de acordo com a presente invenção.

A fase a) citada antes, que consiste numa alquilação, pode realizar-se facilmente utilizando um processo conhecido por ser como, por exemplo, o descrito nos pedidos de patentes de invenção europeias N^{os} 101069 A1 e 140243 A1, mediante aquecimento no seio de um dissolvente apropriado. Assim, de preferência, sob atmosfera inerte como, por exemplo, atmosfera de argon e a uma temperatura

compreendida entre 60°C e o ponto de ebulição da mistura reaccional, uma amina de fórmula geral II e um epóxido de fórmula geral III podem reagir, no seio de um dissolvente orgânico inerte como, por exemplo, sulfóxido de dimetilo (DMSO), acetonitrilo, um éter como, por exemplo, tetra-hidrofurano (THF) ou dioxano ou um álcool como, por exemplo, etanol. Quando em vez do epóxido citado antes se utiliza um halogeneto de fórmula geral $\text{Z}_0\text{CHOHCH T}$ ou $\text{Z COCH}_2\text{T}$ a reacção pode realizar-se no seio de um dissolvente orgânico inerte como, por exemplo um hidrocarboneto halogenado tal como clorofórmio, a uma temperatura não superior a 200°C . Quando se utiliza um halogenato de alquilo inferior de fórmula geral QT a reacção pode realizar-se no seio de um dissolvente como por exemplo acetonitrilo e na presença de uma base como, por exemplo, carbonato de sódio, a uma temperatura não superior a 60°C . Quando se utiliza um halogeneto de fórmula geral $\text{Z}_0\text{COCH}_2\text{T}$ obtém-se um composto intermédio cuja função ceto de fórmula geral Z_0CO se deve reduzir a uma função alcóolica de fórmula geral Z_0CHOH . Esta reacção pode realizar-se utilizando um hidreto metálico complexo como, por exemplo, tetrahidreto de boro e sódio no seio de um dissolvente como, por exemplo, um álcool, tal como o metanol, e a uma temperatura compreendida entre cerca de 20° e 30°C .

Utilizando uma técnica conhecida per se pode, eventualmente, modificar-se sob o ponto de vista funcional um substituinte reactivo presente em um grupo representado pelo símbolo Y, definido antes, do produto reaccional de fórmula geral I. Assim, por exemplo, pode fazer-se reagir um fenol de fórmula geral I na qual R representa um grupo hidroxil com um agente capaz de introduzir um grupo representado pelo símbolo R" definido antes. Os compostos de fór-

mula geral TR" na qual T e R têm os significados definidos antes são exemplos destes agentes. Esta reacção pode realizar-se utilizando uma técnica conhecida per se, por exemplo, no seio de um dissolvente tal como o dimetilsulfóxido, a acetona, o tetrahidrofurano ou o propanol n., na presença de uma base como, por exemplo, hidróxido de potássio, carbonato de potássio, t-butilato de potássio, ou trietilamina, eventualmente sob a atmosfera de árgon e a uma temperatura não superior à temperatura de refluxo da mistura reaccional.

A hidrólise de um grupo carbalcoxi inferior presente num grupo representado pelo símbolo Y, definido antes, pode dar facilmente origem a um grupo carboxi se se realizar uma técnica conhecida per se como a que utiliza, por exemplo, um ácido tal como o ácido clorídrico, o ácido sulfúrico ou o ácido fosfórico ou uma base tal como um hidróxido metálico alcalino a uma temperatura não superior a cerca de 110°C e no seio de um dissolvente como, por exemplo, a água ou um alcanol inferior, tal como o metanol ou o etanol, no caso de uma hidrólise ácida ou uma solução aquosa de um alcanol inferior no caso de uma hidrólise alcalina.

Eventualmente, pode esterificar-se um ou ambos os grupos hidroxí em posição β relativamente ao átomo de azoto da função amina de um álcool ou de um diol de fórmula geral I realizando uma técnica conhecida per se como a que utiliza um agente capaz de introduzir um dos grupos representados pelo símbolo R₁ ou Ra, por exemplo com um anidrido de ácido alcano inferior - carboxílico, tal como o anidrido acético, ou um halogeneto de benzoílo tal como o cloreto de benzoílo.

As aminas de fórmula geral II e os agentes de alquilação utilizados na fase a) do processo de preparação dos compostos de fórmula geral I, apesar de não serem compostos conhecidos po-

dem preparar-se utilizando um método conhecido per se. Assim, pode preparar-se uma epoxietilpiridina de fórmula geral III fazendo reagir o piridinocarbaldeído correspondente com metilêto de trimetilsulfônio no seio de uma solução de amoníaco.

Pode utilizar-se os derivados de piridinoetanolamina de acordo com a presente invenção como substâncias activas incluídas em composições farmacêuticas apropriadas para o tratamento da obesidade e ou da diabetes mellitus, especialmente de adultos diabéticos obesos. Numa experiência em que se utilizou animais observou-se, após a administração de derivados de piridinoetanolamina de acordo com a presente invenção, um aumento do catabolismo principalmente de gordura. Observou-se ainda que os derivados de piridinoetanolamina de acordo com a presente invenção estimulam a formação de tecido adiposo castanho em ratos e murganhos hiperglicémicos e obesos. Sabe-se que perturbações no tecido adiposo castanho desempenham um papel essencial na origem da obesidade. Em murganhos obesos hiperglicémicos e em ratos diabéticos por acção da estreptozotocina os derivados de piridinoetanolamina de acordo com a presente invenção exibem uma marcada acção anti-diabética visto que têm actividade hipoglicémica e reduzem a glicosuria. Em relação ao trabalho cardíaco e à circulação os derivados de piridinoetanolamina de acordo com a presente invenção exibem unicamente uma ligeira acção. Pode administrar-se a um adulto uma dose compreendida entre 0,5 e 1000 mg, de preferência entre 2 e 200 mg, por dia o que depende da actividade de cada um dos compostos e das exigências individuais dos doentes, pelo que esta dose se pode administrar de uma única vez ou em diversas fracções ao longo do dia.

Adicionalmente, numa experiência com animais em que se utilizou derivados de piridinoetanolamina de acordo com a presente invenção pode detectar-se um aumento no teor proteico e uma diminuição na quantidade de gordura do corpo. Consequentemente, os derivados de piridinoetanolamina de acordo com a presente invenção conduzem a um aumento de carne magra no corpo à custa de gordura. Deste modo, todos os derivados de piridinoetanolamina de acordo com a presente invenção citados antes podem utilizar-se em medicina humana no tratamento de situações associadas a um importante desarranjo (breakdown) proteico como, por exemplo, na convalescença depois de uma operação. Neste caso, as doses administradas são as mesmas que se administram no tratamento da obesidade e/ou da diabetes mellitus.

Também se pode utilizar os derivados de piridinoetanolamina de acordo com a presente invenção na manutenção dos animais de engorda como, por exemplo, o gado bovino, suíno, ovino e aves domésticas. Neste caso, as doses administradas e as formas de dosagem podem ser as mesmas que se utilizam no caso das vitaminas. Os derivados de piridinoetanolamina de acordo com a presente invenção também se podem utilizar como aditivos alimentares em doses compreendidas entre 0,01 e 100 mg/Kg o que depende do composto, da espécie de animal e da idade do mesmo.

As composições farmacêuticas contêm o ingrediente activo associado com um veículo inorgânico ou orgânico compatível sob o ponto de vista farmacêutico como, por exemplo, a água, a gelatina, a goma arábica, a lactose, o amido, o estearato de magnésio, o talco, óleos vegetais, polialquilenoglicóis, a vaselina e ou-

4

tros semelhantes. De preferência, administram-se as composições farmacêuticas por via oral como, por exemplo, sob a forma de comprimidos, cápsulas, pílulas, pós, granulados, soluções, xaropes, suspensões, elixires e outras semelhantes. Contudo, também se podem administrar por via parentérica, por exemplo sob a forma de soluções, suspensões ou emulsões estéreis. Estas composições farmacêuticas podem esterilizar-se e/ou incluir ingredientes, estabilizantes, emulsionantes, sais reguladores da pressão osmótica e compostos tampão.

Os resultados dos seguintes ensaios põem em evidência a actividade dos novos compostos de fórmula geral I:

1) Acção sobre o consumo do oxigénio

Colocaram-se em gaiolas metabólicas ratos albinos machos pesando entre 160 e 180 g e que se mantiveram em jejum durante 24 horas. Ventilaram-se as gaiolas com um valor constante de 6 litros de ar ambiente/minuto que se equilibrou a um ponto de orvalho de 11°C. Em cada caso recolheram-se amostras do ar consumido durante períodos de 14 minutos depois de reequilibrado e analisado o seu teor em oxigénio e anidrido carbónico. Decorrido um período de adaptação de 4 horas administrou-se por via oral aos animais, divididos em grupos de 6, quer o placebo (goma arábica a 5%) quer a substância em ensaio (em uma suspensão de goma arábica a 5%). Em seguida realizaram-se as determinações durante 12 horas. No Quadro I pode observar-se a % do consumo médio de oxigénio após a administração do medicamento, durante as 3 primeiras horas e no decurso da duração total do ensaio (12 horas) do consumo de oxigénio durante o período de

adaptação; tomaram-se em consideração as correcções correspondentes em relação às variações observadas no grupo a que se administrou o placebo.

Quadro I

Composto preparado no Exemplo Nº	Dose em mg/Kg	Consumo de oxigénio % do valor do pré-período	
		1ª à 3ª hora	1ª à 12ª hora
2Fb	0,3	152	121
4B	0,1	165	124
4C	0,3	180	133
4Fa	0,1	139	109
4G	0,3	123	105
4Ia	1	183	137
4Jb	1	185	140
4Jc	0,3	143	117
4Ka	0,1	158	118
4Kb	0,3	156	116
5a	0,1	139	113
5b	1	172	127
7	1	156	115
8A	1	176	132
8B	0,1	135	107
9	1	185	143
11	1	174	134

EXEMPLO 1

Aqueceu-se à temperatura de 100°C, durante 24 horas e sob atmosfera de argon uma solução de 1,51 g de p-[(R)-2-aminopropil]-fenol e 1,33g de 2-(epoxietil)-piridina (obtida por reação de piridina-2-carbaldeído com metileto de trimetilsulfônio em solução de amoníaco. Bandas no I.V. a 3056, 3012, 1593, 1474, 1438, 1148, 995, 878, 781 cm⁻¹) em 40 ml de dimetilsulfóxido (DMSO). Evaporou-se depois a mistura reaccional até à secura sob alto vazio e à temperatura de 70°C. Cromatografou-se o resíduo resultante sobre gel de sílica utilizando como eluente a mistura clorofórmio/propanol n./solução aquosa saturada de amoníaco (1000:100:5). Obteve-se:

a) 0,8 g de α, α -[[[C(R)-p-hidroxi- α -metilfenetil]-imino]-dimetileno]-bis[(RS)-2-piridinometanol]. $[\alpha]_D^{20} = -21^\circ$ (c=0,3 em metanol) e

b) 1,4 g de (RS) - α -[[[C(R)-p-hidroxi- α -metilfenetil]-amino]-metil]-2-piridinometanol. $[\alpha]_D^{20} = -29^\circ$ (c=0,5 em metanol).

EXEMPLO 2

Processo análogo ao do Exemplo 1

2A) A partir de 1,70g de 2-cloro-6-epoxietilpiridina (preparada a partir de 6-cloro-2-piridinocarbaldeído por metilenação com metileto de dimetilsulfônio em solução de amoníaco. Bandas no IV a 1587, 1563, 1448, 1416, 1158, 1135, 888, 798 cm⁻¹) e 1,51 g de p-[(R)-2-amino-propil]-fenol obtiveram-se:

4.

a) 0,94 g de α, α - $[[[(R) \text{-} p \text{-hidroxi-}\alpha \text{-metilfenetil}] \text{-imino}] \text{-dimetileno}] \text{-bis} [(RS) \text{-} 6 \text{-cloro-} 2 \text{-piridinometanol}]$, $[\alpha]_D^{20} = -21^{\circ}$ (c = 0,5 em metanol) e

b) 2,3 g de (RS)- α - $[[[(R) \text{-} p \text{-hidroxi-}\alpha \text{-metilfenetil}] \text{-amino}] \text{-metil}] \text{-} 6 \text{-cloro-} 2 \text{-piridinometanol}$, $[\alpha]_D^{20} = -24^{\circ}$ (c = 0,5 em metanol),

2B) a partir de 1,60g de 2-epoxietilpiridina e 1,50 g de tiramina obtiveram-se :

a) 0,84g de α, α - $[[[p \text{-hidroxi-fenetil}] \text{-imino}] \text{-dimetileno}] \text{-bis} [(RS) \text{-} 2 \text{-piridinometanol}]$, bandas no I.V. a 1612, 1596, 1571, 1515, 1242, 1106, 1075, 826 e 770 cm^{-1} , e

b) 1,34g de (RS)- α - $[[[p \text{-hidroxifenetil}] \text{-amino}] \text{-metil}] \text{-} 2 \text{-piridinometanol}$, bandas no I.V. a 1612, 1594, 1571, 1515, 1250, 828, 769 cm^{-1} .

2C) A partir de 1,71 g de 2-cloro-6-epoxietilpiridina e 1,51 g de tiramina obtiveram-se:

a) 1,1 g de α, α - $[[[p \text{-hidroxifenetil}] \text{-imino}] \text{-dimetileno}] \text{-bis} [(RS) \text{-} 6 \text{-cloro-} 2 \text{-piridinometanol}]$, bandas no I.V. a 3276, 1613, 1585, 1561, 1515, 1232, 829, 798 cm^{-1} , e

b) 1,9 g de (RS)-6-cloro- α - $[[[p \text{-hidroxifenetil}] \text{-amino}] \text{-metil}] \text{-} 2 \text{-piridinometanol}$, bandas a 1612, 1585, 1561, 1515, 1252, 1158, 1138, 1108, 1047, 828, 798 cm^{-1} .

2D) A partir de 3,0 g de p-[(R)-2-aminopropil] -fenol e 6,0g de 2-bromo-6-epoxietilpiridina (preparada mediante reacção de 2-bromopiridina-6-carbaldeído com trimetilsulfónio metilado em solução de amoníaco. Bandas no I.V. a 1585, 1556, 1444, 1412, 1159, 1119, 882, 796 cm^{-1}), obtiveram-se:

a) 7,39 g de α, α' - [[(R)-p-hidroxi- α -metilfenetil] -imino] -dimetileno] -bis [(RS)-6-bromo-2-piridinometanol] , $[\alpha]_D^{20} = -13^{\circ}$ (c = 0,7 em metanol), e

b) 2,0 g de (RS)- α - [[(R)-p-hidroxi- α -metilfenetil] -amino] -metil] -6-bromo-2-piridinometanol, $[\alpha]_D^{20} = -19^{\circ}$ (c = 1,0 em metanol).

2E) A partir de 3,6g de 2-cloro-6-epoxietilpiridina e 3,3g de p-[(R)-3-aminobutil] -fenol obtiveram-se :

a) 2,50 g de α, α' - [[(R)-3-(p-hidroxifenil)-1-metilpropil] -imino] -dimetileno] -bis [(RS)-6-cloro-2-piridinometanol] , $[\alpha]_D^{20} = +62^{\circ}$ (c = 0,7 em metanol), e

b) 3,5g de (RS)-6-cloro- α - [[(R)-3-(p-hidroxifenil)-1-metilpropil] -amino] -metil] -2-piridinometanol, $[\alpha]_D^{20} = +4^{\circ}$ (c = 0,6 em metanol).

2F) A partir de 2-cloro-6-epoxietilpiridina e p-[(R)-2-aminopropil] -benzoato de metilo obtiveram-se:

a) o p-[(R)-2-[(S)-2-(6-cloro-2-piridil)-2-hidroxietyl] -amino] -propil] -benzoato de metilo. P.F. 140⁰-142⁰ (após recristalização em cloreto de metileno-hexano), $[\alpha]_D^{20} = +38^0$ (c= 0,4 em metanol),

b) o p-[(R)-2-[(R)-2-(6-cloro-2-piridil)-2-hidroxietyl] -amino] -propil] benzoato de metilo. P.F. 67⁰ - 68⁰C (após a recristalização em éter), $[\alpha]_D^{20} = -73^0$ (c= 0,7 em metanol), e

c) o p-[(R)-2-[bis [(RS)-2-(6-cloro-2-piridil)-2-hidroxietyl] -amino] -propil] -benzoato de metilo, $[\alpha]_D^{20} = -33^0$ (c= 0,3 em metanol),

2G) a partir de 2-cloro-6-epoxietylpiridina e p-[(R)-2-aminopropil] - β -metilcinamato de metilo, obtiveram-se:

a) o oxalato do p-[(R)-2-[(R)-2-(6-cloro-2-piridil)-2-hidroxietyl] -amino] -propil] - β -metil cinamato de metilo, P.F. 127⁰-129⁰C, $[\alpha]_D^{20} = -39^0$ (c=0,9 em metanol),

b) o p-[(R)-2-[(S)-2-(6-cloro-2-piridil)-2-hidroxietyl] -amino] -propil] - β -metilcinamato de metilo, P.F. 101⁰-102⁰ C, $[\alpha]_D^{20} = -41^0$ (c= 0,4 em metanol), e

c) o p-[(R)-2-[bis [(RS)-2-(6-cloro-2-piridil)-2-hidroxietyl] -amino] -propil] - β -metilcinamato de metilo, $[\alpha]_D^{20} = -26^0$ (c=0,3 em metanol),

2H) a partir de 1g de (R)-1-metil-3-(4-aminocarbonilfenil)-propilamina e 695 mg de 2-(epoxietil)-piridina obtiveram-se:

a) 200 mg de α, α' - $[[[(R)-3-(p\text{-carbonilfenil})-1\text{-metilpropil}]\text{-imino}]\text{-dimetileno}]\text{-bis}[(RS)-2\text{-piridinometanol}], [\alpha]_D^{20} = 1,0$ em metanol, e

b) 829 mg de p- $[(R)-3-[[[(RS)-\beta\text{-hidroxi-2-piridiletil}]\text{-amino}]\text{-butil}]\text{-benzamida}, [\alpha]_D^{20} = +10^0$ (c = 1,0 em metanol) :

2I) a partir de 1,0g de (R)-1-metil-3-(4-amino-carbonilfenil)-propilamina e 695 mg de 4-(epoxietil)piridina obtiveram-se 480 mg de p- $[(R)-3-[[[(RS)-\beta\text{-hidroxi-4-piridiletil}]\text{-amino}]\text{-butil}]\text{-benzamida}, [\alpha]_D^{20} = +6^0$ (c = 1,0 em metanol).

EXEMPLO 3

Aqueceu-se a refluxo durante 24 horas sob atmosfera de árgon uma solução de 500 mg de (RS)- α - $[[[(R)-p\text{-hidroxi-}\alpha\text{-metilfenetil}]\text{-amino}]\text{-metil}]\text{-2-piridinometanol}$ (Exemplo 1b), 280 mg de metanossulfonato de 2-etoxietilo e 185 mg de hidróxido de potássio em 20 ml de propanol n.. No prosseguimento da reacção verteu-se a mistura reaccional sobre água e gelo e extraiu-se com acetato de etilo. Lavou-se a fase orgânica com água, secou-se sobre sulfato de sódio e evaporou-se até à secura no vazio. Cromatografou-se o resíduo resultante sobre sílica utilizando como eluente a mistura clorofórmio/propanol n./solução aquosa saturada de amoníaco (1000:20:2). Obteve-se 340 mg de (RS)- α - $[[[(R)-p\text{-}(2\text{-etoxietoxi})-\alpha\text{-metilfenetil}]\text{-amino}]\text{-metil}]\text{-2-piridinometanol}, [\alpha]_D^{20} = -20^0$ (c = 0,3 em metanol)..

EXEMPLO 4

Técnica semelhante à do Exemplo 3

4A) a partir de 600 mg de α, α' -[[(R)-p-hidroxi- α -metilfenetil]-imino]-dimetileno]-bis[(RS)-2-piridinometanol] (Exemplo 1a) e 282 mg de metanossulfonato de 2-etoxietilo obtiveram-se 325 mg de α, α' -[[(R)-p-(2-etoxietoxi)- α -metilfenetil]-imino]-dimetileno]-bis[(RS)-2-piridinometanol], $[\alpha]_D^{20} = -23^{\circ}$ (c=0,5 em metanol),

4B) a partir de 810 mg de α, α' -[[(R)-p-hidroxi- α -metilfenetil]-imino]-dimetileno]-bis[(RS)-6-cloro-2-piridinometanol] (Exemplo 2Aa) e 336 mg de metanossulfonato de 2-etoxietilo obtiveram-se 450 mg de α, α' -[[(R)-p-(2-etoxietoxi)- α -metilfenetil]-imino]-dimetileno]-bis[(RS)-6-cloro-2-piridinometanol], $[\alpha]_D^{20} = -23^{\circ}$ (c=0,5 em metanol),

4C) a partir de 1,0 g de (RS)- α -[[(R)-p-hidroxi- α -metilfenetil]-amino]-metil]-6-cloro-2-piridinometanol (Exemplo 2Ab) e 610 mg de metanossulfonato de 2-etoxietilo obtiveram-se 900 mg de (RS)-6-cloro- α -[[(R)-p-(2-etoxietoxi)- α -metilfenetil]-amino]-metil]-2-piridinometanol, $[\alpha]_D^{20} = -19^{\circ}$ (c= 1,0 em metanol),

4D) a partir de 1,23 g de (RS)- α -[[(R)-p-hidroxifenetil]-amino]-metil]-2-piridinometanol (Exemplo 2Bb) e 0,95 g de metanossulfonato de 2-etoxietilo obtiveram-se:

a) 0,64 g de (RS)- α -[[(R)-p-(2-etoxietoxi)-fenetil]-amino]-metil]-2-piridinometanol, bandas no I.V. a 3296, 1611, 1591, 1571, 1511

cm⁻¹ e

b) 280 mg de (RS)- α -[[(2-etoxietil)-[p-(2-etoxietoxi)-fenetil]-amino]-metil]-2-piridinometanol, bandas no I.V. a 3414, 1610, 1590, 1571, 1511, 1246, 1120, 1065, 823, 770 cm⁻¹,

4E) a partir de 780 mg de α, α' -[[[p-hidroxifenetil]-imino]-dimetileno]-bis[(RS)-2-piridinometanol] (Exemplo 2Ba) e 368 mg de metanossulfonato de 2-etoxietilo obtiveram-se 540 mg de α, α' -[[[p-(2-etoxietoxi)-fenetil]-imino]-dimetileno]-bis[(RS)-2-piridinometanol], bandas no I.V. a 3364, 3233, 1610, 1591, 1571, 1511, 1245, 1123, 1067, 823, 771 cm⁻¹.

4F) a partir de 830 mg de (RS)-6-cloro- α -[[[p-hidroxifenetil]-amino]-metil]-2-piridinometanol (Exemplo 2Cb) e 584 mg de metanossulfonato de 2-etoxietilo obtiveram-se:

a) 500 mg de (RS)-6-cloro- α -[[[p-(2-etoxietoxi)-fenetil]-amino]-metil]-2-piridinometanol. Bandas no I.V. a 2927, 2870, 1610, 1583, 1561, 1511, 1348, 1247, 1121, 800 cm⁻¹, e

b) 252 mg de (RS)-6-cloro- α -[(2-etoxietil)-[p-(2-etoxietoxi)-fenetil]-amino]-metil]-2-piridinometanol, bandas no IV. a 3410, 2868, 1611, 1584, 1561, 1511, 1246, 1124, 1065, 824, 799 cm⁻¹,

4G) a partir de 1,0 g de α, α' -[[[p-hidroxifenetil]-imino]-dimetileno]-bis[(RS)-6-cloro-2-piridinometanol] (Exemplo 2Ca) e 433 mg de metanossulfonato de 2-etoxietilo obtiveram-se 520 mg de α, α' -[[[p-(2-etoxietoxi)-fenetil]-imino]-dimetileno]-bis[(RS)-6-cloro-2-piridinometano], bandas no I.V. a 3385, 1610, 1584, 1561, 1511, 1245, 1157,

1133,825, 700 cm^{-1} ,

4H) a partir de 1,80g de (RS)- α -[[[(R)-p-hidroxi- α -metilfenetil]-amino]-metil]-6-bromo-2-piridinometanol (Exemplo 2Db) e 1,14g de metanossulfonato de 2-etoxietilo obtiveram-se 1,1g de (RS)-6-bromo- α -[[[(R)-p-(2-etoxietoxi)- α -metilfenetil]-amino-metil]-2-piridinometanol. P.F. 71°C (após cristalização em acetona-hexano). $[\alpha]_D^{20} = -5^\circ$ (c=0,5 em metanol),

4I) a partir de 6,7 g de α - α' -[[[(R)-p-hidroxi- α -fenetil]-imino]-dimetileno]-bis[(RS)-6-bromo-2-piridinometanol] (Exemplo 2Da) e 2,35g de metanossulfonato de 2-etoxietilo, obtiveram-se:

a) 2,0g de (R)-6-bromo- α -[[[(RS)-2-(6-bromo-2-piridil)-2-hidroxietil]-[(R)-p-(2-etoxietoxi)- α -metilfenetil]-amino]-metil]-2-piridinometanol, $[\alpha]_D^{20} = -61^\circ$ (c= 1,0 em metanol), proporção diastereómera RSR:RRR= 2:1, e

b) 1,0 g de α , α' -[[[(R)-p-(2-etoxietoxi)- α -metilfenetil]-imino]-dimetileno]-bis[(S)-6-bromo-2-piridinometanol], $[\alpha]_D^{20} = +58^\circ$ (c= 1,0 em metanol),

4J) a partir de 2,3 g de α , α' -[[[(R)-p-hidroxi- α -metilfenetil]-imino]-dimetileno]-bis[(RS)-6-cloro-2-piridinometanol] Exemplo 2Aa) e 1,47g de metanossulfonato de 2-fenetoxietil obtiveram-se:

a) 360 mg de α , α' -[[[(R)-p-(2-fenetoxietoxi)- α -metilfenetil]-imino]-dimetileno]-bis[(R)-6-cloro-2-piridinometanol], $[\alpha]_D^{20} = -94^\circ$ (c= 1,0 em metanol),

b) 590 mg de (R)-6-cloro- α -[[[(S)-2-(6-cloro-2-piridil)-2-hidroxi-etil]-[(R)- α -metil-p-(2-fenetoxietoxi)-fenetil]-amino]-metil]-2-piridinometanol, $[\alpha]_D^{20} = -48^{\circ}$ (c= 1,0 em metanol), e

c) 520 mg de α, α' -[[[(R)-p-[2-(fenetoxi)-etoxi]- α -metilfenetil]-imino]-dimetileno]-bis[(S)-6-cloro-2--piridinometanol], $[\alpha]_D^{20} = +31^{\circ}$ (c = 1,0 em metanol),

4K) a partir de 3,0 g de α, α' -[[[(R)-p-hidroxi- α -metil-fenetil]-imino]-dimetileno]-bis[(RS)-6-cloro-2-piridinometanol] (Exemplo 2Aa), obtiveram-se:

a) 869 mg de uma mistura de α, α' -[[[(R)-p-(2-etoxoetoxi)- α -metilfenetil]-imino]-dimetileno]-bis[(R)-6-cloro-2-piridinometanol] e (R)- α -[[[(S)-2-(6-cloro-2-piridil)-2-hidroxi-etil]-[(R)-p-(2-etoxi-etoxi)- α -metilfenetil]-amino]-metil]-2-piridinometanol na proporção de 1:2, $[\alpha]_D^{20} = -62^{\circ}$ (c=0,3 em metanol), e

b) 280 mg de α, α' -[[[(R)-p-(2-etoxietoxi)- α -metilfenetil]-imino]-dimetileno]-bis[(S)-6-cloro-2-piridinometanol], $[\alpha]_D^{20} = +43^{\circ}$ (c=0,4 em metanol),

4L) a partir de 1,60 g de (RS)-6-cloro- α -[[[(R)-3-(p-hidroxifenil)-1-metilpropil]-amino]-metil]-2-piridinometanol (Exemplo 2Eb) obtiveram-se 0,970 g de (RS)-6-cloro- α -[[[(R)-3-(2-etoxietoxi)-fenil]-1-metilpropil]-amino]-metil]-2-piridinometanol, P.F. 66° , $[\alpha]_D^{20} = +6^{\circ}$ (c= 0,8 em metanol),



EXEMPLO 5

Agitou-se à temperatura ambiente, durante 5 horas e sob atmosfera de árgon, uma solução de 2,15 g de α, α' - $[[[(R)\text{-}p\text{-hidroxi-}\alpha\text{-metilfenetil}]\text{-imino}]\text{-dimetileno}]\text{-bis}[(RS)\text{-}6\text{-cloro-2-piridinometanol}]$ (Exemplo 2Aa) em 95 ml de acetona depois de se adicionar 314 mg de hidróxido de potássio em pó, 860 mg de bromoacetato de metilo e vestígios de iodeto de potássio. A reacção prosseguiu, vertendo-se a mistura reaccional sobre água e gelo e extraíndo-se com acetato de etilo. Neutralizou-se o extracto orgânico lavando-o com água, secou-se sobre sulfato de sódio e evaporou-se no vazio. Cromatografou-se o resíduo resultante sobre 300 g de sílica utilizando como agente de eluição a mistura clorofórmio/hexano/propanol n./ solução saturada de amoníaco (1000:1000:5:0,5). Obteve-se primeiramente:

a) 600 mg de $[p\text{-}[(R)\text{-}2\text{-}[[bis[(RS)\text{-}2\text{-}(6\text{-cloro-2-piridil})\text{-}2\text{-hidroxietil}]\text{-amino}]\text{-propil}]\text{-fenoxi}]\text{-acetato de metilo}, [\alpha]_D^{20} = -70^{\circ}$ (c=1,0 em metanol).

b) As fracções restantes forneceram 310 mg de $[p\text{-}[(R)\text{-}2\text{-}[[bis[(S)\text{-}2\text{-}(6\text{-cloro-2-piridil})\text{-}2\text{-hidroxietil}]\text{-amino}]\text{-propil}]\text{-fenoxi}]\text{-acetato de metilo}, [\alpha]_D^{20} = +17^{\circ}$ (c= 1,0 em metanol).

EXEMPLO 6

Utilizando uma técnica análoga à descrita no Exemplo 5, e a partir do α, α' - $[[[(R)\text{-}3\text{-}(p\text{-hidroxifenil})\text{-}1\text{-metil-}$

propil] -imino]-dimetileno]-bis [(RS)-6-cloro-2-piridinometanol]
(Exemplo 2Ea) obtiveram-se:

a) o [p-[(R)-3-[bis [(RS)-2-(6-cloro-2-piridil)-2-hidroxietyl]-
-amino]-butil]-fenoxil]-acetato de metilo $[\alpha]_D^{20} = -24^{\circ}$ (c=0,5 em
metanol), e

b) o [p-[(R)-3-[bis[(R)-2-(6-cloro-2-piridil)-2-hidroxietyl]-
-amino]-butil]-fenoxi]-acetato de metilo $[\alpha]_D^{20} = 112^{\circ}$ (c= 0,2 em
metanol).

EXEMPLO 7

Aqueceu-se durante 18 horas à temperatura de 100°C e com agitação uma mistura de 800 mg de (RS)-6-cloro- α -
-[p-(2-etoxietoxi)-fenetil]-amino]-metil]-2-piridinometanol (Exem-
plo 4Fa), 40 ml de dimetilsulfóxido e 912 mg de 2-[p-(2,3-epoxipro-
poxi)-fenil]-acetamida. Evaporou-se a mistura reaccional até à secu-
ra no vazio e cromatografou-se o resíduo resultante sobre gel de sí-
lica, utilizando como agente de eluição a mistura clorofórmio/propa-
nol n./solução aquosa saturada de amoníaco (100:20:2). Obteve-se 690
mg de 2-[p-[(RS)-3-[[(RS)-2-(6-cloro-2-piridil)-2-hidroxietyl]- [p-
-(2-etoxietoxi)-fenetil]-amino]-2-hidroxiopropoxi]-fenil]-acetamida.
Bandas no I.V. a 3347, 3203, 1668, 1611, 1584, 1561, 1511, 1246, 1124, 822,
 800 cm^{-1} .


EXEMPLO 8

Utilizando uma técnica análoga à descrita no Exemplo 7 e

A) utilizando a 4'-(2,3-epoxipropoxi)-acetanilida obteve-se a partir de 1,0 g de (RS)-6-cloro- α -[[[(R)-p-(2-etoxietoxi)- α -metilfenetil]-amino]-metil]-2-piridinometanol (Exemplo 4C) 530 mg de 4'-[(RS)-3-[[[(RS)-2-(6-cloro-2-piridil)-2-hidroxietil]-[(R)-p-(2-etoxietoxi)- α -metilfenetil]-amino]-2-hidroxipropoxi]-acetanilida, $[\alpha]_D^{20} = -39^{\circ}$ (c= 0,4 em metanol),

B) utilizando o 1,2-epoxi-3-[p-[2-(fenetoxi)-etoxi]-fenoxi]-propano obteve-se a partir de 1,0 g de (RS)-6-cloro- α -[[[(R)-p-(2-etoxietoxi)- α -metilfenetil]-amino]-metil]-piridinometanol (Exemplo 4C) 260 mg de 6-cloro- α -[[[(R)-p-(2-etoxietoxi)- α -metilfenetil]-[(RS)-2-hidroxi-3-[p-[2-(fenetoxi)-etoxi]-fenoxi]-propil]-amino]-metil]-2-piridinometanol, $[\alpha]_D^{20} = -41^{\circ}$ (c= 0,3 em metanol),

C) a partir de 500 mg de p-[(R)-2-[[[(R)-2-(6-cloro-2-piridil)-2-hidroxietil]-amino]-propil]-benzoato de metilo (Exemplo 2Fb) e 442 mg de óxido de (S)-3-cloroestireno obtiveram-se 280 mg de p-[(R)-2-[[[(R)-2-(6-cloro-2-piridil)-2-hidroxietil]-[(S)-m-cloro- β -hidroxifenetil]-amino]-propil]-benzoato de metilo, $[\alpha]_D^{20} = -59^{\circ}$ (c=0,5 em metanol).

EXEMPLO 9

A uma solução de 1,89 g de (RS)-6-cloro- α -[[[(R)-p-(2-etoxietoxi)- α -metilfenetil]-amino]-metil]-2-piridinometanol (Exemplo 4C) em 100 ml de clorofórmio, aquecida à temperatura de 50°C, adicionou-se, pouco a pouco, durante 30 minutos, 1,56 g de brometo de 4-amino-3,5-diclorofenacilo. Aqueceu-se depois a mistura reaccional em refluxo durante mais 20 horas e concentrou-se até à secura no vazio. Dissolveu-se o resíduo resultante em 75 ml de metanol, tratou-se com 25 ml de água e arrefeceu-se a solução resultante até à temperatura de 5°C. A uma temperatura compreendida entre 0°C e 5°C adicionou-se, gota a gota, uma solução de 400 mg de boro hidreto de sódio em 5 ml de água e agitou-se a mistura reaccional durante 90 minutos. A reacção prosseguiu vertendo-se a mistura reaccional em água e gelo e extraiu-se, 3 vezes, com cloreto de metileno. Lavou-se os extractos orgânicos com água, secou-se sobre sulfato de sódio e evaporou-se no vazio. Obtiveram-se 2,9 g de um produto bruto que se cromatografou sobre 200g de gel de sílica fornecendo, mediante eluição com hexano-acetona (4:1), 850 mg de (RS)- α -[[[(RS)-4-amino-3,5-dicloro- β -hidroxifenetil]-[(R)-p-(2-etoxietoxi)- α -metilfenetil]-amino]-metil]-6-cloro-2-piridinometanol, $[\alpha]_D^{20} = -39^\circ$ (c=0,5 em metanol).

EXEMPLO 10

Aqueceu-se, durante 7 horas, à temperatura de 50°C, com agitação, uma mistura de 900 mg de (RS)-6-cloro- α -[[[p-

-(2-etoxietoxi)-fenetil]-amino]-metil]-2-piridinometanol (Exemplo 4Fa), 25 ml de acetonitrilo, 0,41 ml de iodeto de etilo e 262 mg de carbonato de sódio. Adicionou-se 0,21 ml de iodeto de metilo e aqueceu-se a mistura reaccional à temperatura de 50°C durante 44 horas. A reacção prosseguiu filtrando-se a mistura reaccional e evaporando o filtrado até à secura no vazio. Cromatografou-se o resíduo resultante sobre 50g de gel de sílica. A eluição com clorofórmio-propa-nol n. - solução aquosa saturada de amoníaco (1000:10:1) forneceu 700 mg de (RS)-6-cloro- α -[[etil-[p-(2-etoxietoxi)-fenetil]-amino]-metil]-2-piridinometanol. Bandas no I.V. a 3246,1611,1584,1562, 1511,1246,1127, 822,800 cm⁻¹.

EXEMPLO 11

Utilizando uma técnica análoga à descrita no Exemplo 10, mas utilizando iodeto de metilo em vez de iodeto de etilo, e partindo de 870mg de (RS)-6-cloro- α -[[[(R)-p-(2-etoxietoxi)- α -metilfenetil]-amino]-metil]-2-piridinometanol (Exemplo 4C) obtiveram-se 580 mg de (RS)-6-cloro- α -[[[(R)-p-(2-etoxietoxi)- α -metilfenetil]-metil]-amino]-metil]-2-piridinometanol, $[\alpha]_D^{20} = -8,5$ (c = 0,4 em metanol).

EXEMPLO 12

Agitou-se durante 90 minutos à temperatura ambiente e sob atmosfera de árgon uma mistura de 1,39 g de α, α' -[[[(R)-p-hidroxi- α -metilfenetil]-imino]-dimetileno]-bis [(RS)-6-

4

-cloro-2-piridinometanol] (Exemplo 2Aa), 600 mg de 6-bromo-1-hexanol, 370 mg de butóxido terc. de potássio e 15 ml de dimetilsulfóxido. A reacção prosseguiu evaporando-se a mistura reaccional no vazio e cromatografando-se sobre sílica. Obtiveram-se:

a) 440 mg de α, α' -[[[(R)-p-(6-hidroxihexiloxi)- α -metilfenetil]-imino]-dimetileno]-bis[(RS)-6-cloro-2-piridinometanol], $[\alpha]_D^{20} = -18^\circ$ (c=0,3 em metanol), e

b) 370 mg de (RS)-6-cloro- α -[[[(RS)-2-(6-cloro-2-piridil)-2-(6-hidroxihexiloxi)-etil]-[(R)-p-(6-hidroxihexiloxi)- α -metilfenetil]-amino]-metil]-2-piridino metanol, $[\alpha]_D^{20} = -21^\circ$ (c=0,5 em metanol).

EXEMPLO 13

Conservou-se à temperatura ambiente durante 2 horas uma solução de 0,50 g de α, α' -[[[(R)-p-hidroxi- α -metilfenetil]-imino]-dimetileno]-bis[(RS)-6-cloro-2-piridinometanol] (Exemplo 2Aa) em 5ml de piridina e 5 ml de anidrido acético. Evaporou-se depois a mistura reaccional no vazio e cromatografou-se o resíduo resultante sobre gel de sílica. Obtiveram-se 480 mg de p-acetoxi-[(R)-2-[bis-[(RS)-2-(6-cloro-2-piridil)-2-acetoxietil]-amino]-propil]-benzeno, $[\alpha]_D^{20} = -34^\circ$ (c=0,6 em metanol).

EXEMPLO 14

Durante 20 horas aqueceu-se à abulição, em condições de refluxo, 484 mg de 3-[(RS)-2-oxiranil]-piridina e 549mg

de tiramina em 10 ml de acetonitrilo. Evaporou-se a mistura reaccional até à secura no vazio e cromatografou-se o resíduo sobre gel sílica utilizando como agente de eluição o metanol. A descoloração com carvão activado e a cristalização em acetonitrilo forneceu 200mg de (RS) - α -[[[p-hidroxifenetil)-amino]-metil]-2-piridinometanol. P.F. 112⁰ - 114⁰.

EXEMPLO 15

Utilizando uma técnica semelhante à descrita no Exemplo 14,

A) a partir de 1,3g de p-(2-etoxietoxi)-fenetilamina (preparada mediante reacção de N-carbobenzoxitiramina, no seio de dimetil-sulfóxido e na presença de hidróxido de potássio, com metanossulfonato de etoxietilo e hidrogenação catalítica do [p-(2-etoxietoxi)]-fenetil-carbamato de benzilo resultante, no seio de metanol e na presença de paládio sobre carvão e 726 mg de 3-[(RS)-2-oxiranil]-piridina obtiveram-se

a) 670 mg de (RS)- α -[[[p-(2-etoxietoxi)-fenetil]-amino]-metil]-3-piridinometanol, $\epsilon_{224} = 11900$, $\epsilon_{261} = 3200$, e

b) 150 mg de α, α' -[[[p-(2-etoxietoxi)-fenetil]-imino]-dimetilenol]-bis[(RS)-3-piridinometanol], RMN (em CDCl₃) 1,23 ppm (t) CH₂-CH₃; 2,6-3,1 ppm (m) CH₂N, CH₂Ar; 3,59 ppm (q) CH₂-CH₃; 3,77 e 4,10 ppm (t) O-CH₂-CH₂-O; 4,75 ppm (m) CH-OH; 6,9; 7,1; 7,26; 7,7; 8,5 ppm (m) H arom.

B) a partir de 309 mg de 3-[(RS)-2-oxiranil]-piridina e 570 mg de (R)-p-(2-etoxietoxi)- α -metilfenetilamina (preparada mediante reacção da (R)-p-hidroxi- α -metilfenetilamina com cloroformato de benzilo no seio de dioxano e água e na presença de carbonato de hidrogénio e sódio, reacção da (R)-N-carbobenzoxi-p-hidroxi- α -metilfenetilamina, resultante no seio de dimetilsulfóxido com éter etil-cloroetílico e hidróxido de potássio e hidrogenação catalítica do p-(2-etoxietoxi)- α -metilfenetil carbamato de (R)-benzilo, no seio de metanol e na presença de paládio sobre carvão obtiveram-se 248 mg de (RS)- α -[[(R)-p-(2-etoxietoxi)- α -metilfenetil]-amino]-metil]-3-piridinometanol. $[\alpha]_D^{20} = -23,2^\circ$ (0,4% em metanol).

EXEMPLO 16

Aqueceu-se durante 25 horas e à temperatura de 100°C 606 mg de 3-[(RS)-2-oxiranil]-piridina e 991 mg de (RS)-5 (3-aminobutil-2-tiofenocarboxamida no seio de 5 ml de dimetilsulfóxido. Diluiu-se a mistura reaccional com água e extraiu-se 3 vezes com cloreto de metileno. Lavou-se as soluções de cloreto de metileno com água, secou-se e evaporou-se no vazio. Cromatografou-se o resíduo resultante sobre gel de sílica utilizando como eluente a mistura éter/metanol. Obteve-se 149 mg de 5-[(RS)-3-[(RS)-2-hidroxi-2-(3-piridil)-etil]-amino]-butil]-2-tiofenocarboxamida. $\epsilon_{201} = 14\,420$; $\epsilon_{268} = 11\,310$.

EXEMPLO 17

A) Agitou-se durante 15 horas e meia à temperatura de 100° C, 778 mg de 2-cloro-6-[(RS)-epoxietil]-piridina e 1,34 g de (E)-5-[(RS)-3-aminobutil]-β - metil-2-tiofenoacrilato de etilo no seio de 5ml de dimetilsulfóxido. Diluiu-se a mistura reaccional com água e extraiu-se 3 vezes com cloreto de metileno. Lavou-se as soluções de cloreto de metileno com água e com uma solução de cloreto de sódio, secou-se e evaporou-se no vazio. Cromatografou-se o resíduo resultante sobre gel de sílica, utilizando como agente de eluição éter. Obteve-se 481 mg de (E)-5-[(RS)-3-[[bis[(RS)-2-(6-cloro-2-piridil)-2-hidroxietil]-amino]-butil]-β - metil-2-tiofenoacrilato de etilo. $\epsilon_{211} = 21\ 650$, $\epsilon_{268} = 13\ 230$, $\epsilon_{322} = 17540$.

B) Eluiu-se depois com uma mistura de éter/metanol (9:1) 1,14 g de (E)-5-[(RS)-3-[[bis[(RS)-2-(6-cloro-2-piridil)-2-hidroxietil]-amino]-butil]-β - metil-2-tiofenoacrilato de etilo. $\epsilon_{213} = 16\ 500$, $\epsilon_{267} = 9710$, $\epsilon_{321} = 17\ 740$.

EXEMPLO 18

Utilizando uma técnica análoga à descrita no Exemplo 17 e partindo de 1,01 g de 3-[(RS)-2-oxiranil]-piridina e 2,23 g de (E)-5-[(RS)-3-aminobutil]-β - metil-2-tiofenoacrilato de etilo obtiveram-se 1,13 g de (E)-5-[(RS)-3-[[bis[(RS)-2-hidroxi-2-(3-piridil)-etil]-amino]-butil]-β - metil -2-tiofenoacrilato de etilo $\epsilon_{202} = 13\ 510$, $\epsilon_{261} = 6750$, $\epsilon_{267} = 6630$, $\epsilon_{320} = 16\ 450$.

EXEMPLO 19

Utilizando uma técnica semelhante à descrita no Exemplo 17 obtiveram-se:

a) o (E)-5-[(RS)-2-[bis[(RS)-2-(6-cloro-2-piridil)-2-hidroxietil]-amino]-propil]- β -metil-2-tiofenoacrilato de etilo $\epsilon_{210}=22270$, $\epsilon_{268}=13820$, $\epsilon_{325}=17800$,

b) o etil (E)-5-[(RS)-2-[[[(RS)-2-(6-cloro-2-piridil)-2-hidroxietil]-amino]-propil]- β -metil-2-tiofenoacrilato de etilo $\epsilon_{212}=16\ 640$, $\epsilon_{267}=9720$, $\epsilon_{319}=17670$,

c) o (RS)-4-cloro- α -[[[p-(2-etoxietoxi)-fenetil]-amino]-metil]-2-piridinometanol, $\epsilon_{268}=3880$, e

d) α,α' -[[[p-(2-etoxietoxi)-fenetil]-imino]-dimetileno]-bis[(RS)-4-cloro-2-piridinometanol], $\epsilon_{262}=663$, $\epsilon_{269}=6380$.

A 4-cloro-2-(2-oxiranyl)-piridina, $\epsilon_{201}=15240$, $\epsilon_{263}=2850$, $\epsilon_{268}=460$, utilizada como composto inicial foi preparada mediante reacção do 4-cloro-2-piridinoaldeído com sulfato de trimetilsulfónio-metilo no seio de uma mistura de cloreto de metileno e uma solução de hidróxido de sódio a 50%.


EXEMPLO 20

Utilizando uma técnica semelhante à descrita no Exemplo 14, obteve-se o (RS)-2-cloro- α -[[[p-(2-etoxietoxi)-fenetil]-amino]-metil]-4-piridinometanol. P.F. 76⁰-78⁰C; ϵ_{201} =25940, ϵ_{224} =13300, ϵ_{263} =3740, ϵ_{269} =3690.

Preparou-se a 2-cloro-4-(2-oxiranil)-piridina, ϵ_{201} =15080, ϵ_{265} =2790, utilizada como composto inicial reduzindo o 2-cloroisonicotinato de metilo com hidreto de disobutil-alumínio no seio de tolueno e fazendo reagir o aldeído 2-cloroisonicotínico resultante (P.F. 46⁰-48⁰C ; ϵ_{264} =2810, ϵ_{200} =9950) com sulfato de trimetilsulfônio-metilo no seio da mistura cloreto de metileno/hidróxido de sódio a 50%.

EXEMPLO 21

A) Sob atmosfera de árgon e com agitação aqueceu-se à temperatura de 50⁰C durante 3 horas uma solução de 958 mg de p-[(R)-2-[(R)-2-(6-cloro-2-piridil)-2-hidroxietyl]-amino]-propil]- β -metilcinamato de metilo, soba forma de oxalato (Exemplo 2Ga), 60ml de uma solução metanólica a 5% de hidróxido de potássio e 10 ml de água. A reação prosseguiu diluindo-se a mistura reaccional com água. Utilizando ácido clorídrico 2N ajustou-se o pH a 5 e extraiu-se repetidamente com acetato de etilo. Reuniu-se os extractos, secou-se e evaporou-se no vazio. Obtiveram-se 550 mg de cloridrato do ácido p-[(R)-2-[(R)-2-(6-cloro-2-piridil)-2-hidroxietyl]-amino]-propil]- β -metilcinâmico no estado amorfo. $[\alpha]_D^{20} = -45^0$ (c=0,5 em metanol).

B) Utilizando uma técnica semelhante à descrita no Exemplo 21A e partindo de 697 mg de p-[(R)-2-[(S)-2-(6-cloro-2-piridil)-2-hidroxi-
etil]-amino]-propil]-benzoato de metilo obtiveram-se 420 mg
de cloridrato do ácido p-[(R)-2-[(S)-2-(6-cloro-2-piridil)-2-hidro-
xi-
etil]-amino]-propil]-benzóico, $[\alpha]_D^{20} = +33^{\circ}$ (c= 0,5 em metanol).

EXEMPLO 22

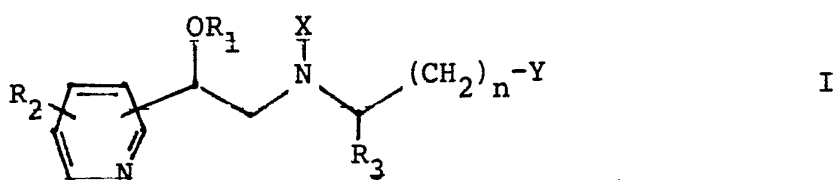
Utilizando uma técnica convencional pre-
pararam-se comprimidos com a seguinte composição:

Ingrediente activo de fórmula geral I	
como, por exemplo, o (RS)-6-cloro- α -	
[(R)-p-(2-etoxietoxi)- α -metilfe-	
netil]-amino]-metil]-2-piridinometa-	
nol.....	250 mg
Lactose.....	200 mg
Amido de milho.....	300 mg
Cozimento de amido de milho.....	50 mg
Estearato de cálcio.....	5 mg
Fosfato dicálcica.....	45 mg

4

R e i v i n d i c a ç õ e s

1.- Processo para a preparação de derivados de piridinoetanolamina de fórmula geral



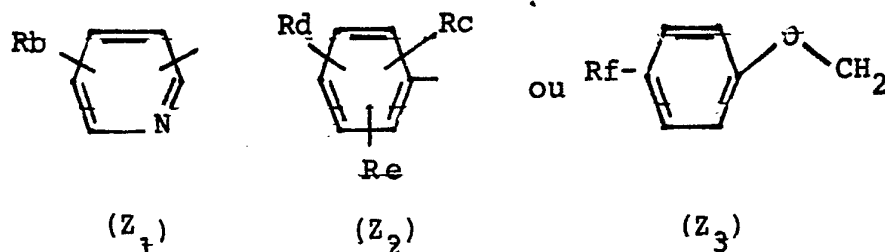
na qual

n representa o número inteiro 1 ou 2;

X representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo inferior, alcoxi(inferior)-alquilo inferior ou um grupo de fórmula geral



na qual Ra representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alcanoílo inferior, benzoílo ou $-(CH_2)_{1-6}-OH$ e Z representa um grupo de fórmula geral



em que Rb representa um átomo de hidrogênio, cloro ou bromo ou um grupo CF_3 ; Rc e Re representam, cada um, um átomo de hidrogênio, cloro, flúor ou bromo ou um grupo CF_3 ; Rd representa um átomo de hidrogênio ou um grupo $-NH_2$ e Rf representa um átomo de hidrogênio ou um grupo $-CH_3CONH$, $-NH_2COCH_2$, ou um grupo de fórmula geral

$R_9CH_2CH_2OCH_2CH_2O$ em que R_9 representa um grupo fenilo tendo, eventualmente, como substituinte um átomo de cloro, flúor ou bromo;

Y representa um grupo de fórmula geral



em que Ro representa um grupo alquilo inferior ou um grupo de fórmula geral $-COR_4$ ou $-C(R_5)=CHCOR_4$ em que R_4 representa um grupo hidroxí ou alcoxi inferior ou um grupo de fórmula geral $-N(R_7, R_8)$ em que R_7 e R_8 representam, cada um, um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo inferior e R_5 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo $-CH_3$ e R representa um grupo Ro definido antes ou um grupo de fórmula geral $-OR''$ em que R'' representa um átomo de hidro-

gênio ou um grupo alquilo inferior, alcenoílo inferior, $-(CH_2)_{1-6}-OH$, ou um grupo de fórmula geral $-(CH_2)_{1-6}-O(CH_2)_{1-6}-R_6$ ou $-(CH_2)_{1-6}-COR_4$ em que R_6 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo $-OH$ ou um grupo de fórmula geral R_g ou $-COR_4$ em que R_g representa um grupo fenilo tendo, eventualmente, como substituinte um átomo de cloro, flúor ou bromo e R_4 tem o significado definido antes;

R_1 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alcenoílo inferior, benzoílo ou $-(CH_2)_{1-6}-OH$;

R_2 representa um átomo de hidrogênio, cloro ou bromo ou um grupo CF_3 ; e

R_3 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo $-CH_3$,

e dos seus sais compatíveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto

(a) de se alquilar uma amina de fórmula geral



na qual

n , R_3 e Y têm os significados definidos antes, e um dos símbolos X_1 e X_2 representa um átomo de hidrogênio e o outro representa um átomo ou grupo X definido antes ou um grupo de fórmula geral



em que R_1 e R_2 têm os significados definidos antes,

4

com um agente que permite a inserção do grupo de fórmula geral X_3 , citado antes, ou de um átomo ou grupo X definido antes; e

(b) eventualmente, de se modificar, sob o ponto de vista funcional um substituinte reactivo presente em um dos grupos Y, definido antes, do composto reaccional; de se esterificar eventualmente grupos hidroxí presentes em posição β relativamente ao átomo de azoto da amina e de se converter eventualmente um composto de fórmula geral I em um seu sal.

2.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual Y representa um grupo que comporta um radical alcoxi inferior ou de fórmula geral $-N(R_7, R_8)$ representado pelo símbolo R_4 , caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

3.- Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual n representa o número 1, R_1 representa um átomo de hidrogénio, R_2 representa um átomo de cloro em posição 6 em um grupo 2-piridilo e Y representa um grupo fenilo tendo, eventualmente, como substituinte em posição p, um grupo representado pelo símbolo R, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

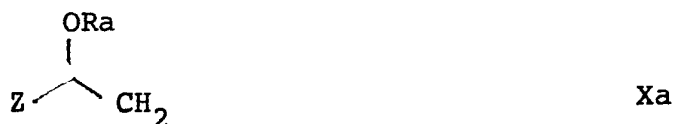
4.- Processo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 3, para a preparação de compostos de fórmula geral I na

qual X representa um átomo de hidrogénio ou um grupo de fórmula geral



Ra representa um átomo de hidrogénio; Z representa um grupo 6-cloro-2-piridilo e Y representa um grupo fenilo tendo, eventualmente, como substituinte em posição p um grupo 2-etoxietoxi, 2-fenetoxietoxi ou metoxicarbonilmetoxi, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

5.- Processo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 3, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual X representa um grupo de fórmula geral



Ra representa um átomo de hidrogénio; Z representa um grupo fenoxi metilo tendo como substituinte em posição p um grupo carbamoílmethyl, acetamida ou 2-fenetoxietoxi, e Y representa um grupo p-(2-etoxietoxi)-fenilo, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

6.- Processo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1, 2, 3, 4 ou 5, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R₃ representa um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo na configuração R, caracterizado pelo facto de se utilizar

compostos iniciais correspondentemente substituídos.

7.- Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, para a preparação de:

p- \angle (R)-2- $\angle\angle$ (R)-2-(6-cloro-2-piridil)-2-hidroxi-etil]-amino]-propil]-benzoato de metilo,

p- \angle (R)-2- $\angle\angle$ (R)-2-(6-cloro-2-piridil)-2-hidroxi-etil]- \angle (S)-m-cloro- β -hidroxifenetil]-amino]-propil]-benzoato de metilo,

α , α' - $\angle\angle\angle$ (R)-p-(2-etoxietoxi)- α -metilfenetil]-imino]-dimetileno]-bis \angle (RS)-6-cloro-2-piridinometanol]- \angle ,

(RS)-6-cloro- α - $\angle\angle\angle$ (R)-p-(2-etoxietoxi)- α -metilfenetil]-amino]-metil]-2-piridinometanol,

α , α' - $\angle\angle\angle$ p-(2-etoxietoxi)fenetil]-imino]-dimetileno]-bis \angle (RS)-6-cloro-2-piridinometanol]- \angle ,

(R)-6-bromo- α - $\angle\angle\angle$ (RS)-2-(6-bromo-2-piridil)-2-hidroxi-etil]- \angle (R)-p-(2-etoxietoxi)- α -metilfenetil]-amino]-metil]-2-piridinometanol,

(R)-6-cloro- α - $\angle\angle\angle$ (S)-2-(6-cloro-2-piridil)-2-hidroxi-etil]- \angle (R)- α -metil-p-(2-fenetoxietoxi)-fenetil]-amino]-metil]-2-piridinometanol,

2- \angle p- \angle (RS)-3- \angle \angle (RS)-2-(6-cloro-2-piridil)-2-hidroxi-etil]- \angle p-(2-etoxietoxi)-fenetil]-amino]-2-hidroxi-propoxi]-fenil]-acetamida,

4'- \angle (RS)-3- $\angle\angle$ (RS)-2-(6-cloro-2-piridil)-2-hidroxi-etil]- \angle (R)-p-(2-etoxietoxi)- α -metilfenetil]-amino]-2-hidroxi-propoxi]-

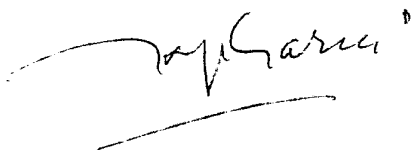
-acetanilida e.

6-cloro- α -[[[(R)-p-(2-etoxietoxi)- α -metilfenetil] [(RS)-2-hidroxi-3-] p-[2-(fenetoxi)etoxi]fenoxi]-propil]-amino]-metil]-2-piridinometanol,
caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

8.- Processo para a preparação de composições farmacêuticas apropriadas para o tratamento da obesidade e da diabetes mellitus, ou utilizadas também em situações associadas a uma diminuição proteica acentuada ou como aditivos alimentares para animais de engorda, caracterizado pelo facto de se misturar, em uma forma galénica, uma quantidade efectiva de um composto de fórmula geral I, preparado pelo processo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 7, ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista fisiológico, com um veículo aceitável em farmácia,

Lisboa, 26 de Junho de 1987

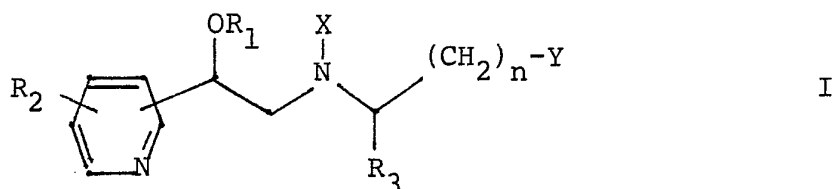
○ Agente Oficial da Propriedade Industrial



R E S U M O

"Processo para a preparação de derivados de piridinoetanolamina e de composições farmacêuticas que os contêm"

Descreve-se um processo para a preparação de derivados de piridinoetanolamina de fórmula geral



que consiste em alquilar uma amina primária ou secundária correspondente à amina secundária ou terciária de fórmula geral I.

Estes compostos são apropriados para o tratamento da obesidade, da diabetes mellitus e utilizam-se também em situações associadas a uma diminuição proteica acentuada ou como aditivos alimentares para animais de engorda.

Lisboa, 26 de Junho de 1987

O Agente Oficial da Propriedade Industrial

Handwritten signature