

94.492



CIBA-GEIGY AG

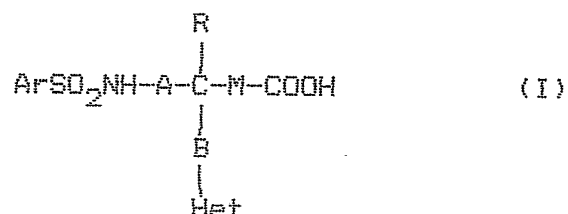
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS (ARILSULFONAMIDO- E PIRIDIL- OU IMIDAZOLIL-)-SUBSTITUÍDOS E DE SEUS DERIVADOS"

=====

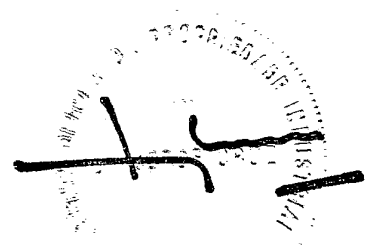
MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de compostos de fórmula de estrutura (I):



em que A representa alquilenos inferior; B representa, por exemplo, oxigénio, enxofre ou alquilenos inferior; M representa, por exemplo, alquilenos inferior ou uma ligação directa; ou um de entre A, B e M representa alquilidenileno inferior e os outros dois representam, independentemente, alquilenos inferior; R representa, por exemplo, hidrogénio; Het representa 1-imidazolilo ou 3-piridilo, ou 1-imidazolilo ou 3-piridilo substituído por



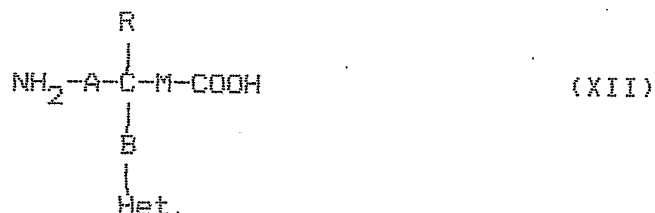
alquilo inferior; Ar representa arilo carboxílico ou heterocíclico; dos seus derivados ésteres e amidas farmacologicamente aceitáveis, dos seus N-óxidos, dos seus derivados tetrazole e dos seus sais.

Estes compostos têm valiosas actividades farmacológicas, especialmente como inibidores de sintetase de tromboxano e como antagonistas de receptores de tromboxano A_2 e prostaglandina H_2 .

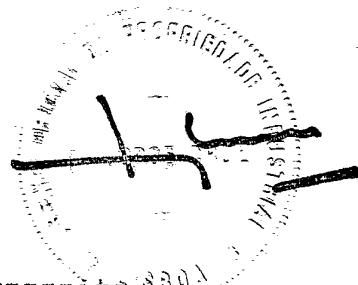
O processo para a sua preparação consiste, por exemplo, na condensação de um ácido sulfónico de fórmula de estrutura XI



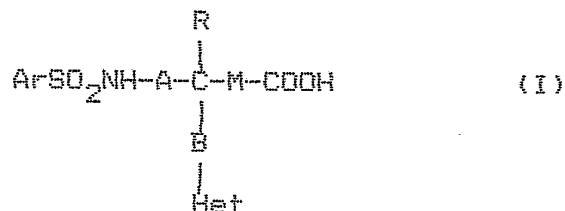
em que Ar tem o significado anteriormente definido, ou um seu derivado funcional reactivo, com uma amina de fórmula de estrutura XII



em que A, B, M, Het e R têm o significado anteriormente definido e o grupo carboxilo está em forma livre ou protegida.



O presente invento diz respeito aos compostos de fórmula I



em que A representa alquileno inferior;

B representa oxigénio, enxofre, alquileno inferior, alquile-
no inferior interrompido por oxigénio, enxofre, sulfinilo ou
sulfonilo, (oxi-, sulfinil-, sulfonil- ou tio-)-alquileno infe-
rior, alcenileno inferior, fenileno ou uma ligação directa;

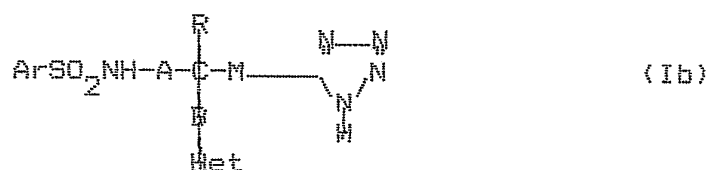
M representa alquileno inferior, alquileno inferior inter-
rompido por enxofre, sulfinilo ou sulfonilo, (oxi-, sulfinil-,
sulfonil- ou tio-)-alquileno inferior, alcenileno inferior ou uma
ligação directa;

ou um de entre A, B e M representa alquilidenileno inferior
e os outros dois representam, independentemente, alquileno
inferior;

R representa hidrogénio, a menos que A, B ou M represente
alquilidenileno inferior, caso em que R representa a segunda
ligação ao átomo de carbono insaturado do alquilidenileno adja-
cente;

Het representa 1-imidazolilo, 3-piridilo ou 1-imidazolilo ou
3-piridilo substituído por alquilo inferior;

Ar representa arilo carboxílico ou heterocíclico; aos ésteres e amidas seus derivados farmacêuticamente aceitáveis, aos N-óxidos dos compostos referidos em que Het representa piridilo facultativamente substituído e aos seus sais; e aos seus derivados tetrazole de fórmula de estrutura Ib



em que Ar, A, R, B, M e Het têm o significado definido para a fórmula I anterior;

aos N-óxidos dos compostos referidos em que Het representa piridilo facultativamente substituído, e aos seus sais; a processos para o fabrico dos referidos compostos; a composições farmacêuticas que compreendem os referidos compostos; e à utilização dos referidos compostos como agentes farmacêuticos ou para o fabrico de preparações farmacêuticas.

As definições gerais aqui utilizadas têm o seguinte significado dentro do âmbito do presente invento.

O oxigénio ou enxofre terminal está ligado ao átomo de carbono central; para o grupo B o termo referido representa aqueles em que o oxigénio ou enxofre terminal está ligado ao carbono central ou ao grupo Het, estando vantajosamente o oxigénio ou enxofre terminal ligado ao grupo Het.

Alcenileno inferior, que pode ser de cadeia linear ou ramificada, representa C₂-C₇-alcenileno, preferivelmente etenileno, propenileno, 1- ou 2-butenileno ou 1- ou 2-pentenileno.

Alquilidenileno inferior, representa C_1 - C_7 -alquilidenileno de cadeia linear ou ramificada, preferivelmente etilidenileno, propilidenileno, butilidenileno de cadeia linear em que a dupla ligação se situa no átomo de carbono central na fórmula I (e R representa uma ligação ao átomo de carbono terminal do grupo de alquilidenileno).

Fenileno representa orto-, meta- ou para-fenileno, preferivelmente meta- ou para-fenileno.

Halogénio é preferivelmente flúor ou cloro, mas também pode representar bromo ou iodo.

Arilo carboxílico representa preferivelmente 1- ou 2-naftilo ou fenilo, ou 1- ou 2-naftilo ou fenilo substituído por um até três, preferivelmente um ou dois, substituintes escolhidos de entre halogénio, trifluorometilo, hidroxilo, alquil-(tio, sulfinilo ou sulfonilo) inferior, alcoxilo inferior, alquilo inferior, nitro, azido, amino, ciano, carboxilo ou derivado de carboxilo na forma de um éster ou amida farmacologicamente aceitável, e. g. carbamoilo ou alcóxicarbonilo inferior. Ainda preferido é fenilo ou fenilo substituído, vantajosamente na posição para, por alquilo inferior, halogénio, ciano ou trifluorometilo.

Arilo heterocíclico representa preferivelmente tienilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo facultativamente substituído (num átomo de carbono do anel) por e. g. alquilo inferior, alcoxilo inferior ou halogénio. Tienilo representa preferivelmente 2- ou 3-tienilo. Piridilo representa preferivelmente 5- ou 8-isoquinolinilo, especialmente 5-isoquinolinilo. Quinolinilo representa preferivelmente 8-quinolinilo.



Imidazolilo ou piridilo substituído por alquilo inferior representa um radical referido substituído num átomo de carbono do anel preferivelmente por (C₁-C₃)-alquilo, vantajosamente metilo.

Carboxilo esterificado na forma de um éster farmacêuticamente aceitável representa vantajosamente um éster pró-droga que pode ser convertível por solvólise ou sob condições fisiológicas para o ácido carboxílico livre, e. g. alcóxicarbonilo inferior; alcóxicarbonilo inferior substituído com amino ou mono- ou di-alquilamino inferior; alcóxicarbonilo inferior substituído com carboxilo, e. g. alcóxicarbonilo inferior substituído com α -carboxilo; alcóxicarbonilo inferior substituído com alcóxicarbonilo inferior, e. g. alcóxicarbonilo inferior substituído com α -alcóxicarbonilo; alcóxicarbonilo inferior substituído com arilo, e. g. piridilmetóxicarbonilo ou benzilóxicarbonilo facultativamente substituído; alcóxicarbonilo inferior substituído com hidroxilo, alcanciloxilo inferior ou alcóxilo inferior, e. g. pivaloiloxi-metóxicarbonilo; alcóxi-metóxicarbonilo inferior substituído com hidroxilo, alcanciloxilo inferior ou alcóxilo inferior; alcóxicarbonilo inferior substituído com bicicloalcóxicarbonilo, e. g. alcóxicarbonilo inferior substituído com biciclo[2,2,1]-heptilóxicarbonilo, especialmente metóxicarbonilo inferior substituído com biciclo[2,2,1]-heptilóxicarbonilo tal como bornilóxicarbonil-metóxicarbonilo; 3-ftalidóxicarbonilo; 3-ftalidóxicarbonilo substituído com alquilo inferior, alcóxilo inferior ou halo; alcóxi(inferior)carboniloxi-alcóxi(inferior)carbonilo, e. g. 1-(metóxi- ou etóxicarboniloxi)-etóxicarbonilo; arilóxicarbonilo, e. g. fenóxicarbonilo ou 3-piridilóxicarbonilo.

Preferidos como ésteres pró-drogas são e. g. os ésteres de alquilo inferior, pivaloiloximetilo, 2-dietilaminoetilo e



borniloxicarbonilmetilo. Os ésteres alquílicos inferiores são por exemplo os ésteres metílico, etílico, propílico, isopropílico, isobutílico e neopentílico, e especialmente, os ésteres metílico e etílico.

Particularmente preferidos como pró-drogas são os ésteres alquílicos inferiores.

Derivados de carboxilo na forma de uma amida farmacêuticamente aceitável representa, preferivelmente, amidas primárias, secundárias e terciárias simples e derivados de amidas a partir de aminoácidos tais como glicina, alanina e semelhantes.

Amidas secundárias e terciárias são aquelas em que o derivado de carboxilo na forma de uma amida farmacêuticamente aceitável representa preferivelmente mono- e dialquilcarbamoilo inferior, por exemplo N-metil, N-etil, N,N-dimetil- e N,N-dietil-carbamoilo.

As amidas farmacêuticamente aceitáveis são aquelas em que o derivado de carboxilo que é amida representa carbamoilo ou mono- e dialquilcarbamoilo inferior.

As amidas farmacêuticamente aceitáveis particularmente preferidas são carbamoilo ou monoalquilcarbamoilo inferior.

Um N-óxido representa N-óxido de piridilo ou N-óxido de piridilo substituído com alquilo.

Os sais são preferivelmente sais farmacêuticamente aceitáveis. Os sais farmacêuticamente aceitáveis são preferivelmente sais metálicos ou de amônio dos referidos compostos de fórmula I que têm um grupo carboxilo livre, mais particularmente

sais de metais alcalinos ou alcalino-terrosos, e. g. sais de sódio, potássio, magnésio ou cálcio; ou, vantajosamente, sais de amônio que cristalizam facilmente, derivados de amônia ou de aminas orgânicas, tais como mono-, di- ou tri-(alquil, cicloalquil ou hidroxialquil)-aminas inferiores, alquilenodiaminas inferiores ou mono-, di- ou tri-hidroxialquilaminas inferiores, e. g. metilamina, dietilamina, trietilamina, diciclo-hexilamina, trietanolamina ou tris-(hidroximetil)metilamina.

Os referidos compostos de fórmula I de sais por adição de ácido, preferivelmente de ácidos inorgânicos ou orgânicos farmacologicamente aceitáveis, tais como de ácidos minerais fortes, por exemplo halídricos, e. g. ácido clorídrico ou bromídrico; ácido sulfúrico, fosfórico nítrico ou perclórico; ácidos carboxílicos alifáticos ou aromáticos ou ácidos sulfônicos, e. g. ácido fórmico, acético, propiônico, succínico, glicólico, láctico, málico, tartárico, glucônico, cítrico, ascórbico, maleico, fumárico, pirúvico, fenilacético, benzóico, 4-aminobenzóico, antranílico, 4-hidroxibenzóico, salicílico, 4-aminossalicílico, pamóico, nicotínico, metano-sulfônico, etano-sulfônico, hidroxietano-sulfônico, benzeno-sulfônico, p-tolueno-sulfônico, naftaleno-sulfônico, sulfanílico ou ciclo-hexilsulfâmico.

Para o propósito de isolamento ou purificação é também possível utilizar sais farmacologicamente inaceitáveis. Apenas os sais farmacologicamente aceitáveis, não tóxicos, são contudo terapêuticamente utilizados, e estes são por conseguinte preferidos.

Os compostos do invento exibem propriedades farmacológicas valiosas. Por exemplo, eles são úteis como inibidores de sintetase de tromboxano, assim como antagonistas de receptores de tromboxano A_2 e de prostaglandina H_2 em mamíferos. Os compostos do invento são por isso e. g. especialmente úteis na supressão de



efeitos biológicos de tromboxano A_2 endógeno, e. g. de maneira a inibir a vasoconstrição e agregação de plaquetas, em mamíferos.

Pela inibição selectiva da actividade da sintetase de tromboxano e bloqueamento da actividade do receptor de tromboxano nos mamíferos, os compostos do invento são úteis para o tratamento de desordens correspondentes da inibição da sintetase de tromboxano e da actividade antagonista de receptor de tromboxano nos mamíferos, principalmente desordens cardiovasculares tais como trombose, aterosclerose, enfartes cerebrais (derrames cerebrais), enfartes do miocárdio (ataques do coração) e outras condições vasculares oclusivas.

Os novos compostos do invento são activos na situação de técnica in vitro e em sistemas de teste in vivo, indicativo da actividade antagonista de receptor de tromboxano e actividade inibidora da sintetase de tromboxano.

As propriedades acima citadas são demonstráveis em testes in vitro e in vivo, utilizando com vantagem mamíferos, e. g. porquinhos da índia (cobaias), ratazanas, cães, macacos, coelhos ou preparações dos seus órgãos isolados, dos seus tecidos e do seu sangue, bem como com preparações de sangue humano (e. g. plaquetas). Os referidos compostos podem ser aplicados in vitro na forma de soluções, e. g. soluções preferivelmente aquosas, e in vivo, quer entericamente quer parentericamente, vantajosamente oralmente ou intravenosamente, e. g. no interior de cápsulas de gelatina, como suspensões de amido ou em soluções aquosas.

A dosagem in vitro pode variar entre concentrações 10^{-5} M e 10^{-9} M, preferivelmente entre concentrações 10^{-7} M e 10^{-9} M. A dosagem in vivo pode variar entre 0,01 e 100 mg/kg/dia,

preferivelmente entre 0,1 e 50 mg/kg/dia, vantajosamente entre 1 e 30 mg/kg/dia, dependendo do composto e da via de administração.

A inibição *in vitro* da enzima sintetase de tromboxano pode ser demonstrada, de modo análogo ao método de Sun, Biophys. Res. Comm., 74, 1432 (1977); o processo de testagem é como se segue:

É incubado ácido C^{14} -araquidónico com uma enzima que consiste de ciclo-oxigenase de prostaglandina solubilizada e parcialmente purificada de vesículas seminais de carneiro e de uma preparação microssomática crua de sintetase de tromboxano de plaquetas humanas lisadas. O composto de teste (dissolvido em tampão ou, se necessário, numa pequena quantidade de etanol) é adicionado ao meio de incubação. No fim do período de incubação (30 minutos), a Prostaglandina E_2 (PGE_2) é reduzida para uma mistura de Prostaglandina $F_{2\alpha}$ e $F_{2\beta}$ ($PGF_{2\alpha+\beta}$) por adição de boro-hidreto de sódio.

Os produtos radioactivos e o substracto em excesso são extractados em acetato de etilo; o extracto é evaporado até à secura; o resíduo é dissolvido em acetona, espalhado sobre placas de camada fina e cromatografado no sistema solvente tolueno:acetona:ácido acético glacial (100 volumes:100 volumes:3 volumes). As zonas radioactivas são localizadas; as que correspondem a Tromboxano B_2 (TxB_2) e $PGF_{2\alpha+\beta}$ são transferidas para frascos de cintilação de líquidos e submetidas a contagem. É calculada a razão de contagem $TxB_2/PGF_{2\alpha+\beta}$ para cada concentração do composto de teste e são determinados graficamente os valores IC_{50} como a concentração do composto de teste à qual a razão $TxB_2/PGF_{2\alpha+\beta}$ é reduzida para 50 % do valor de controlo.

O antagonismo da actividade do receptor de tromboxano in vitro pode ser demonstrada e. g. como está descrito por Le Breton et al. in Proc. Nat. Acad. Sci. 76, 4097 (1979).

A inibição da actividade do receptor de tromboxano A_2 pode ser determinada pela medição da inibição da agregação de plaquetas induzida por U-46619 de plaquetas lavadas humanas aspirinadas em plasma rico em plaquetas humanas. U-46619 é o ácido (15S)-hidroxi-11- α ,9- α (epoximetano)-prosta-(5Z,13E)-dienóico, um agonista de receptor de tromboxano A_2 , como está descrito por Di Minno et al., Thromb. Haemost., 45, 103 (1981).

Como indicativo dos efeitos benéficos, e. g. em desordens cardiovasculares oclusivas, refere-se que os compostos do invento inibem de modo vário a agregação de plaquetas experimentalmente induzida, e. g. agregação de plaquetas induzida por colagénio ou por U-46619. Esta inibição da agregação de plaquetas é determinada utilizando metodologia conhecida na técnica, e. g. in vitro na presença de um composto do invento em plasma rico em plaquetas humanas, ou medindo a agregação verificada em plasma obtido de um mamífero, a quem previamente se administrou um composto do invento, e. g. oralmente ou intravenosamente, quando comparada com os controlos.

A agregação de plaquetas é medida num agregómetro Born e o plasma rico em plaquetas é preparado a partir de sangue venoso e. g. descrito em Br. J. Haematol., 43, 637 (1979). Os animais de teste adequados são ratas e ratas ou porquinhos da índia anestesiados e coelhos não anestesiados ou macacos cinomolgus.

Por exemplo, o efeito dos compostos do invento sobre a inibição da agregação de plaquetas e a redução dos níveis de tromboxano no plasma pode ser determinado como se segue:

A ratazanas ou porquinhos da índia anestesiados são administrados oralmente quer o composto de teste quer o veículo na forma de uma suspensão em amido de milho. O sangue é colhido depois de 15 minutos a uma hora, uma pequena porção do qual é incubado a 37 °C a que se segue um radioimunoensaio para determinar o nível de tromboxano B_2 no soro. A porção principal do sangue é processada até se separar o plasma que é sujeito a ensaios de agregação de plaquetas induzida por U-46619 ou por colagénio, como anteriormente se mencionou.

O efeito sobre os níveis de tromboxano e de prostaciclina no plasma pode também ser determinado in vivo, por administração a ratazanas, da seguinte maneira [adaptada dos processos mencionados por Tai et al. em Anal. Biochem. 87, 343 (1978) e por Salmon em Prostaglandins 15, 383 (1978)]:

As ratazanas são doseadas com o veículo ou com a droga de teste e são injectadas intravenosamente com ionóforo A23187 (0,5 mg/kg) duas horas mais tarde. O sangue é colhido para análise 2 minutos depois da injeção de ionóforo. Um alíquota isolado de cada amostra de plasma é ensaiado para tromboxano B_2 e outro alíquota para 6-ceto-PGF $_{1\alpha}$, os metabolitos estáveis de tromboxano B_2 e de prostaglandina (PGI $_2$) respectivamente, por radioimunoensaio.

O efeito dos compostos do invento na potenciação de agentes trombolíticos tais como TPA e na prevenção da reoclusão pós-trombolítica pode ser demonstrada em cães de peito aberto anestesiados nos quais são produzidos trombos intracoronários na artéria coronária circunflexa por injúria induzida electricamente na superfície da membrana interna e lisados 60 minutos mais tarde com activador de plasminogénio de tecido (TPA, 10 µg/kg/min durante 30 ou 60 minutos). Os cães são tratados 15 minutos antes

do TPA por injeccão i.v. ou por infusão i.v. dos compostos de teste. São observadas a diminuição no tempo requerido para reperfusão comparado com TPA isolado e a redução na incidência de reoclusão comparada com TPA isolado. É também observada a redução na dose eficaz de TPA.

Os efeitos pulmonares dos compostos do invento podem ser demonstrados e. g. pela medição da inibição de broncoconstrição induzida por ácido araquidónico no modelo de cobaia anestesiada como está descrito em Br. J. Pharmacol. 30, 283-307 (1967).

Os compostos do invento por virtude da sua inibição da enzima sintetase de tromboxano regulam a cascata de ácido araquidónico. Eles não só reduzem o nível de tromboxano A_2 endógeno sintetizado e disponível para actuar como agonista do receptor de tromboxano A_2 , mas também podem provocar um aumento do nível de prostaciclina endógena; isto é benéfico, e. g. em certas condições cardiovasculares, pela inibição da agregação de plaquetas e causando também vasodilatação. Além disso, a actividade de bloqueamento dos receptores de tromboxano A_2 dos compostos do invento inibe o ainda disponível tromboxano A_2 endógeno, bem como a prostaglandina H_2 , de exercerem os seus efeitos biológicos, e. g. causando agregação de plaquetas e vasoconstrição.

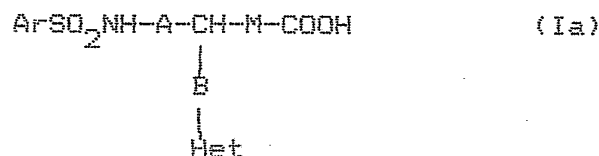
Os compostos do invento são por conseguinte úteis quando administrados, quer isoladamente quer em combinação, a mamíferos para o tratamento ou prevenção de condições ou síndromas em que o efeito do tromboxano endógeno esteja implicado. Isto compreende particularmente desordens cardiovasculares, principalmente condições vasculares oclusivas que envolvem agregação de plaquetas tais como doenças vasculares periféricas, trombose, aterosclerose, enfartes cerebrais (derrames cerebrais) e

principalmente enfartes do miocárdio (ataques cardíacos), bem como angina (estável e instável) e hipertensão, e. g. hipertensão induzida da gravidez.

Os compostos do invento podem também ser utilizados para a prevenção de reoclusão associada com angioplastia e cirurgia de bypass coronário, e como adjuntos para a prevenção da reoclusão pós-trombolítica que pode ocorrer depois de tratamento com agentes trombolíticos tais como alteplase (também chamado TPA ou activador de plasminogénico de tecido), urocinase, estreptocinase, complexo activador de estreptocinase de plasminogénico anisóilado (APSAC, anistreplase), e compostos relacionados, e para potenciar o efeito trombolítico dos referidos agentes trombolíticos.

Os compostos do invento podem ainda ser utilizados no tratamento de desordens pulmonares, tais como asma brônquica; em conjugação com transplantes e terapia imuno-supressiva, e. g. com ciclosporina para minimizar a nefrotoxicidade induzida por ciclosporina; para melhorar a função renal, e. g. em nefrite lupus e nefropatia diabética; para prevenir ou reduzir a perda de plaquetas durante a circulação extracorporeal; em conjugação com outros agentes cardiovasculares, e. g. inibidores da enzima que converte a angiotensina, inibidores de serotonina-2, bloqueadores de canal de cálcio, bloqueadores β e anticoagulantes (tais como hirudina, dessulfato-hirudina e heparina) para aumentar os seus efeitos cardiovasculares; e para minimizar os efeitos laterais (e. g. reacção anafilactóide) induzidos por protamina, e. g. quando é utilizada protamina para a inversão do efeito anticoagulante da heparina.

Uma encorporação particular do invento diz respeito aos compostos de fórmula de estrutura Ia



em que A representa alquileno inferior;

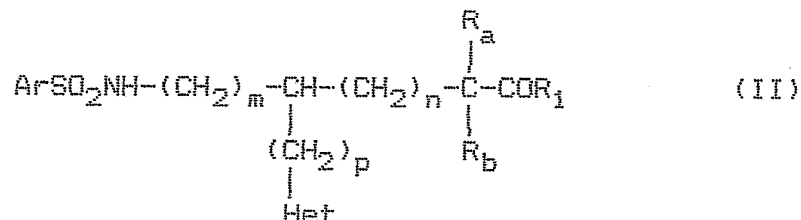
B representa oxigénio, enxofre, (oxi-, sulfinil-, sulfonil- ou tio-)-alquileno inferior, alquileno inferior, alcenileno inferior, fenileno ou uma ligação directa;

M representa alquileno inferior, alquileno inferior interrompido por oxigénio, enxofre, sulfinilo ou sulfonilo, (oxi-, sulfinil-, sulfonil- ou tio-)-alquileno inferior, alcenileno inferior ou uma ligação directa;

Het representa 1-imidazolilo, 3-piridilo ou 1-imidazolilo ou 3-piridilo substituído por alquilo inferior;

Ar representa arilo heterocíclico ou carboxílico; aos ésteres e amidas seus derivados farmacêuticamente aceitáveis, aos N-óxidos dos compostos referidos em que Het representa piridilo facultativamente substituído e aos seus sais.

Uma outra incorporação preferida do invento refere-se aos compostos de fórmula de estrutura II



em que Ar representa arilo carboxílico;

Het representa 1-imidazolilo, 3-piridilo ou 1-imidazolilo ou 3-piridilo substituído por alquilo inferior;

m representa um inteiro desde 1 até 5 inclusive;

n representa zero ou um inteiro desde 1 até 4 inclusive;

p representa zero ou um inteiro desde 1 até 5 inclusive;

COR₁ representa carboxilo ou derivado de carboxilo na forma de um éster ou amida farmacêuticamente aceitável;

R_a e R_b representam independentemente hidrogénio ou alquilo inferior;

aos N-óxidos dos compostos referidos em que Het representa piridilo facultativamente substituído;
e aos seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Por sua vez são preferidos os referidos compostos de fórmula de estrutura II em que

R_a, R_b, Ar e Het têm o significado anteriormente definido;

m representa o inteiro 2, 3 ou 4;

n representa o inteiro 1, 2 ou 3;

p representa o inteiro 1, 2 ou 3;

COR₁ representa carboxilo ou derivado de carboxilo na forma de um éster ou amida farmacêuticamente aceitável;
e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

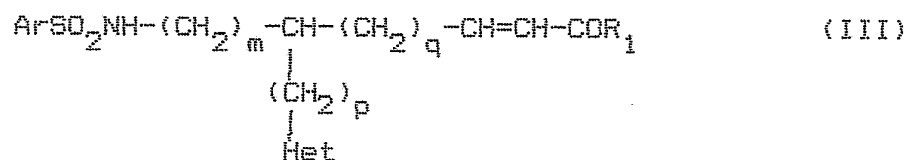
Preferidos são ainda quaisquer dos compostos anteriormente citados em que na fórmula de estrutura II a soma de m e n(m+n) é 4, 5 ou 6; e a soma de n e p(n+p) é 3, 4, 5 ou 6. Mais vantajosamente a soma de m e n é 5 e a soma de n e p é 4.

As encorporações ilustrativas referem-se aos compostos anteriores em que na fórmula de estrutura II

- (a) m representa 1, n representa 4 e p representa zero;
- (b) m representa 2, n representa 3 e p representa 1;
- (c) m representa 3, n representa 2 e p representa 2;
- (d) m representa 4, n representa 1 e p representa 3;
- (e) m representa 5, n representa zero e p representa 4;

Por sua vez são preferidos os compostos representados pelos grupos (b), (c) e (d). Particularmente preferidos os compostos representados pelo grupo (d).

Uma outra encorporação do invento refere-se aos compostos de fórmula de estrutura III



em que Ar representa arilo carboxílico;

Het representa 1-imidazolilo, 3-piridilo, ou 1-imidazolilo ou 3-piridilo substituído por alquilo inferior;

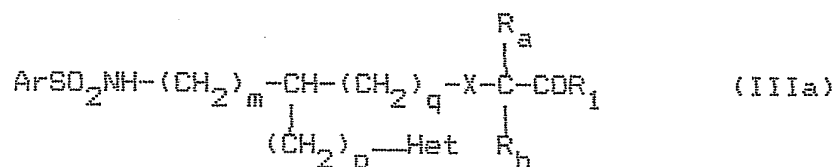
m representa um inteiro desde 1 até 5 inclusive;

q representa zero ou um inteiro desde 1 até 3 inclusive;

p representa zero ou um inteiro desde 1 até 5 inclusive;

COR₁ representa carboxilo ou derivado de carboxilo na forma de um éster ou amida farmacêuticamente aceitável; aos N-óxidos dos compostos referidos em que Het representa piridilo facultativamente substituído; e aos seus sais.

Uma outra incorporação do invento refere-se aos compostos de fórmula de estrutura IIIa



em que Ar representa arilo carboxílico;

Het representa 1-imidazolilo, 3-piridilo, ou 1-imidazolilo ou 3-piridilo substituído por alquilo inferior;

X representa oxigénio ou enxofre;

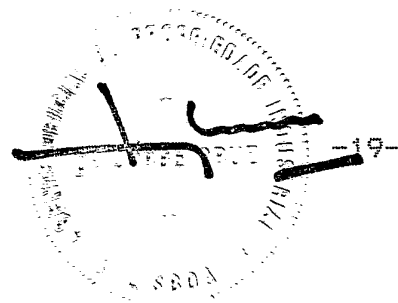
m representa um inteiro desde 1 até 5;

q representa zero ou um inteiro desde 1 até 3;

p representa zero ou um inteiro desde 1 até 5;

COR₁ representa carboxilo ou derivado de carboxilo na forma de um éster ou amida farmacêuticamente aceitável;

R_a e R_b representam independentemente hidrogénio ou alquilo inferior;



aos N-óxidos dos compostos referidos em que Het representa piridilo facultativamente substituído;
e aos seus sais.

Por sua vez são preferidos os compostos de fórmulas de estrutura III e IIIa em que

q representa zero ou o inteiro 1;

p representa o inteiro 1, 2 ou 3;

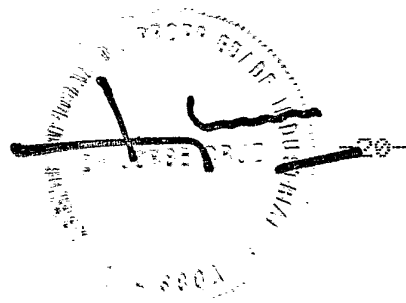
Ar, Het, X, R_a e R_b têm o significado que foi anteriormente definido;

CDR₁ representa carboxilo ou derivado de carboxilo na forma de um éster ou amida farmacêuticamente aceitável;
e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Preferidos são ainda quaisquer dos compostos anteriormente citados em que nas fórmulas de estrutura II a soma de m e q(m+q) é 3, 4 ou 5; e a soma de p e q(p+q) é 2, 3 ou 4. Mais vantajosamente a soma de m e q é 4 e a soma de p e q é 3.

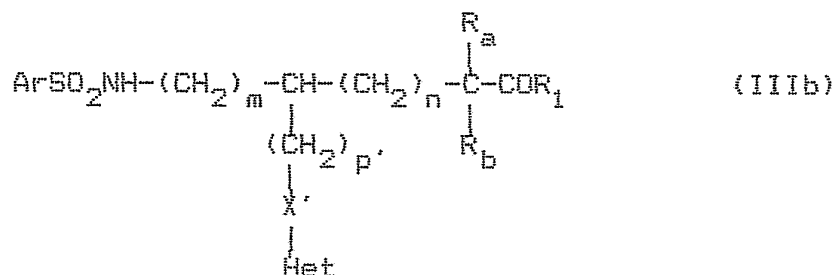
As incorporações ilustrativas referem-se aos compostos anteriores em que nas fórmulas de estrutura III e (IIIa)

- (a) m representa 1, q representa 3 e p representa zero;
- (b) m representa 2, q representa 2 e p representa 1;
- (c) m representa 3, n representa 2 e p representa 2;
- (d) m representa 4, n representa 1 e p representa 3;
- (e) m representa 5, n representa zero e p representa 4;



Particularmente preferidos são os compostos representados pelo grupo (d).

Uma outra incorporação do invento refere-se aos compostos de fórmula de estrutura IIIb



em que Ar representa arilo carboxílico;

Het representa 3-piridilo, 1-imidazolilo, ou 1-imidazolilo ou 3-piridilo substituído por alquilo inferior;

X' representa oxigénio ou enxofre;

m representa um inteiro desde 1 até 5;

n representa zero ou um inteiro desde 1 até 4;

p' representa zero ou um inteiro desde 1 até 4;

COR₁ representa carboxilo ou derivado de carboxilo na forma de um éster ou amida farmacêuticamente aceitável;

R_a e R_b representam independentemente hidrogénio ou alquilo inferior;



dos N-óxidos dos compostos referidos em que Het representa piridilo facultativamente substituído;

e dos seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Por sua vez são preferidos os compostos de fórmula de estrutura IIb em que

m representa o inteiro 2, 3 ou 4;

n representa o inteiro 1, 2 ou 3;

p' representa zero ou o inteiro 1, 2 ou 3;

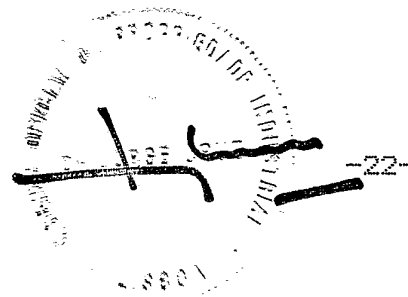
Ar, Het, X', R_a e R_b têm o mesmo significado que foi definido acima;

COR₁ representa carboxilo ou derivado de carboxilo na forma de um éster ou amida farmacêuticamente aceitável; e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Preferidos são ainda quaisquer dos compostos anteriormente citados em que na fórmula de estrutura IIb a soma de m e n(m+n) é 4, 5 ou 6; e a soma de p' e n(p'+n) é 2, 3 ou 4. Mais vantajosamente a soma de m e n é 5 e a soma de p' e n é 3.

As incorporações ilustrativas referem-se aos compostos anteriores em que na fórmula de estrutura IIb

- (a) m representa 1, n representa 4 e p' representa zero;
- (b) m representa 2, n representa 3 e p' representa zero;
- (c) m representa 3, n representa 2 e p' representa 1;
- (d) m representa 4, n representa 1 e p' representa 2;



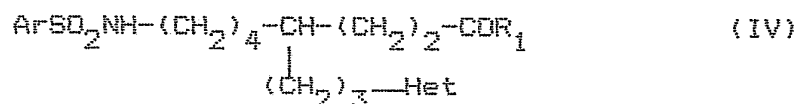
- (e) m representa 5, n representa zero e p' representa 3;
(f) m representa 3, n representa 2 e p' representa zero.

Particularmente preferidos são os compostos representados pelo grupo (d).

Em todos os tipos anteriores de compostos os ácidos carboxílicos livres e ésteres, e. g. os compostos de fórmulas II, III, IIIa e IIIb em que COR_1 representa carboxilo ou carboxilo esterificado na forma de um éster farmacologicamente aceitável, são os preferidos. São também preferidos os compostos em que COR_1 representa carbamóilo.

Outros sim, os compostos em que Het representa piridilo ou piridilo substituído por alquilo inferior são preferidos.

Uma incorporação particular dos compostos de fórmula de estrutura II refere-se aos compostos de fórmula de estrutura IV



em que Ar representa arilo carboxílico;

COR_1 representa carboxilo ou derivado de carboxilo na forma de um éster ou amida farmacologicamente aceitável;

Het representa 1-imidazolilo, 3-piridilo, ou 1-imidazolilo ou 3-piridilo substituído por alquilo inferior;
ou aos seus piridil-N-óxidos;
e aos seus sais.



São preferidos os compostos de fórmula de estrutura IV em que

Ar representa 1- ou 2-naftilo, fenilo ou fenilo substituído por um ou dois substituintes escolhidos de entre halogênio, trifluorometilo, hidroxilo, alquil inferior-(tio, sulfinilo ou sulfonylo), alcoxilo inferior, alquilo inferior, nitro, azido, amino, ciano, carboxilo e alcóxicarbonilo inferior;

Het representa 3-piridilo ou 3-piridilo substituído por alquilo inferior, ou os seus N-óxidos;

COR₁ representa carboxilo ou derivado de carboxilo na forma de um éster farmacologicamente aceitável, ou COR₁ representa carbamóilo;

e aos seus sais farmacologicamente aceitáveis.

São ainda preferidos os referidos compostos de fórmula de estrutura IV em que

Ar representa 2-naftilo, fenilo ou fenilo substituído por alquilo inferior, halogênio, ciano ou trifluorometilo;

Het representa 3-piridilo;

R₁ representa hidroxilo, alcoxilo inferior ou amino; e os seus sais farmacologicamente aceitáveis.

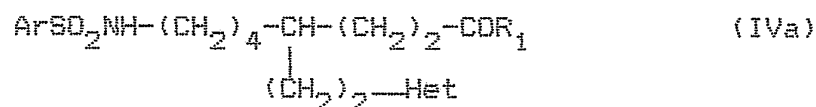
São particularmente preferidos os referidos compostos de fórmula de estrutura IV em que

Ar representa fenilo, clorofenilo, fluorofenilo, tolilo ou trifluorometilfenilo;

Het representa 3-piridilo;

R₁ representa hidroxilo, alcoxilo inferior;
e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Outra incorporação particular dos compostos de fórmula de estrutura II refere-se aos compostos de fórmula de estrutura IVa



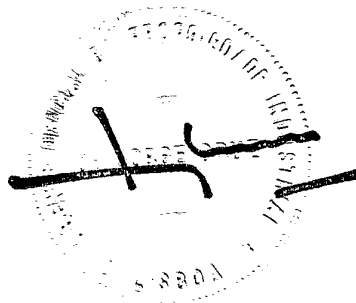
em que Ar representa arilo carboxílico;

CDR₁ representa carboxilo ou derivado de carboxilo na forma de um éster ou amida farmaceuticamente aceitável;

Het representa 1-imidazolilo ou 3-piridilo, ou 1-imidazolilo ou 3-piridilo substituído por alquilo inferior;
ou aos seus piridil-N-óxidos;
e aos seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

São preferidos os compostos de fórmula de estrutura IVa em que

Ar representa 1- ou 2-naftilo, fenilo ou fenilo substituído por um ou dois substituintes escolhidos de entre halogénio, trifluorometilo, hidroxilo, alquil inferior-(tio, sulfinilo ou sulfonilo), alcoxilo inferior, alquilo inferior, nitro, azido, amino, ciano, carboxilo e alcóxicarbonilo inferior;



Het representa 3-piridilo ou 3-piridil-N-óxido;

CDR₁ representa carboxilo ou carboxilo esterificado na forma de um éster farmacêuticamente aceitável ou carbamóilo; e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

São ainda preferidos os referidos compostos de fórmula de estrutura IVa em que

Ar representa 2-naftilo, fenilo ou fenilo substituído por alquilo inferior, halogénio, ciano ou trifluorometilo;

Het representa 3-piridilo;

R₁ representa hidroxilo, alcóxilo inferior ou amino; e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

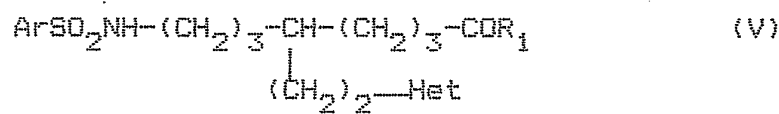
São particularmente preferidos os referidos compostos de fórmula de estrutura IVa em que

Ar representa fenilo, clorofenilo, fluorofenilo, tolilo ou trifluorometilfenilo;

Het representa 3-piridilo;

R₁ representa hidroxilo, alcóxilo inferior; e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Uma outra incorporação particular dos compostos de fórmula de estrutura II refere-se aos compostos de fórmula de estrutura V



em que Ar representa arilo carboxílico;

COR₁ representa carboxilo ou derivado de carboxilo na forma de um éster ou amida farmaceuticamente aceitável;

Het representa 1-imidazolilo ou 3-piridilo, ou 1-imidazolilo ou 3-piridilo substituído por alquilo inferior; ou aos seus piridil-N-óxidos;

e aos seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

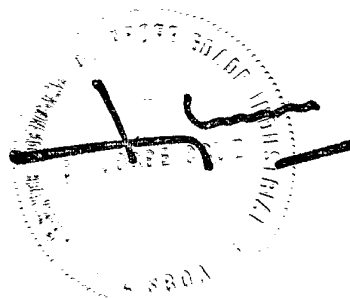
São preferidos os compostos de fórmula de estrutura V em que

Ar representa 1- ou 2-naftilo, fenilo ou fenilo substituído por um ou dois substituintes escolhidos de entre halogênio, trifluorometilo, hidroxilo, alquil inferior-(tio, sulfinilo ou sulfonilo), alcoxilo inferior, alquilo inferior, nitro, azido, amino, ciano, carboxilo e alcoxicarbonilo inferior;

Het representa 3-piridilo ou 3-piridil-N-óxido;

COR₁ representa carboxilo ou carboxilo esterificado na forma de um éster ou carbamoilo farmaceuticamente aceitável; e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

São ainda preferidos os referidos compostos de fórmula de estrutura V em que



Ar representa 2-naftilo, fenilo ou fenilo substituído por alquilo inferior, halogênio, ciano ou trifluorometilo;

Het representa 3-piridilo;

R₁ representa hidroxilo, alcóxilo inferior ou amino; e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

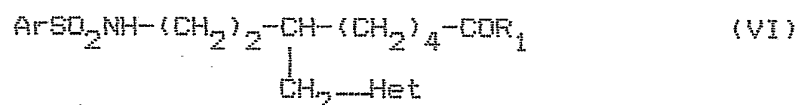
São particularmente preferidos os referidos compostos de fórmula de estrutura V em que

Ar representa fenilo, clorofenilo, fluorofenilo, tolilo ou trifluorometilfenilo;

Het representa 3-piridilo;

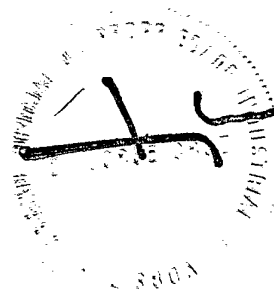
R₁ representa hidroxilo ou alcóxilo inferior; e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Uma outra incorporação particular dos compostos de fórmula de estrutura II refere-se aos compostos de fórmula de estrutura VI



em que Ar representa arilo carboxílico;

COR₁ representa carboxilo ou derivado de carboxilo na forma de um éster ou amida farmacêuticamente aceitável;



Het representa 1-imidazolilo ou 3-piridilo, ou 1-imidazolilo ou 3-piridilo substituído por alquilo inferior; ou aos seus piridil-N-óxidos;

e aos seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

São preferidos os compostos de fórmula de estrutura VI em que

Ar representa 1- ou 2-naftilo, fenilo ou fenilo substituído por um ou dois substituintes escolhidos de entre halogénio, trifluorometilo, hidroxilo, alquilo inferior-(tio, sulfinilo ou sulfonilo), alcóxido inferior, alquilo inferior, nitro, azido, amino, ciano, carboxilo e alcóxicarbonilo inferior;

Het representa 3-piridilo ou 3-piridil-N-óxido;

CDR₁ representa carboxilo ou carboxilo esterificado na forma de um éster ou carbamoilo farmacêuticamente aceitável; e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

São ainda preferidos os referidos compostos de fórmula de estrutura VI em que

Ar representa 2-naftilo, fenilo ou fenilo substituído por alquilo inferior, halogénio, ciano ou trifluorometilo;

Het representa 3-piridilo;

R₁ representa hidroxilo, alcóxido inferior ou amino; e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.



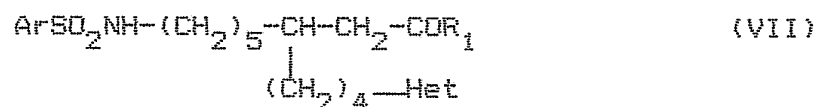
São particularmente preferidos os referidos compostos de fórmula de estrutura VI em que

Ar representa fenilo, clorofenilo, fluorofenilo, tolilo ou trifluorometilfenilo;

Het representa 3-piridilo;

R₁ representa hidroxilo ou alcóxido inferior;
e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Uma outra incorporação particular dos compostos de fórmula de estrutura II refere-se aos compostos de fórmula de estrutura VII



em que Ar representa arilo carboxílico;

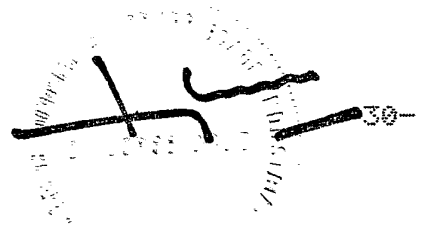
COR₁ representa carboxilo ou derivado de carboxilo na forma de um éster ou amida farmaceuticamente aceitável;

Het representa 1-imidazolilo ou 3-piridilo, ou 1-imidazolilo ou 3-piridilo substituído por alquilo inferior; ou aos seus piridil-N-óxidos;

e aos seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

São preferidos os compostos de fórmula de estrutura VII em que

Ar representa 1- ou 2-naftilo, fenilo ou fenilo substituído por um ou dois substituintes escolhidos de entre halogénio,



trifluorometilo, hidroxilo, alquil inferior-(tio, sulfinilo ou sulfonilo), alcoxilo inferior, alquilo inferior, nitro, azido, amino, ciano, carboxilo e alcóxicarbonilo inferior;

Het representa 3-piridilo ou 3-piridil-N-óxido;

COR₁ representa carboxilo ou carboxilo esterificado na forma de um éster ou carbamóilo farmacêuticamente aceitável; e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

São ainda preferidos os referidos compostos de fórmula de estrutura VII em que

Ar representa 2-naftilo, fenilo ou fenilo substituído por alquilo inferior, halogénio, ciano ou trifluorometilo;

Het representa 3-piridilo;

R₁ representa hidroxilo, alcoxilo inferior ou amino; e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

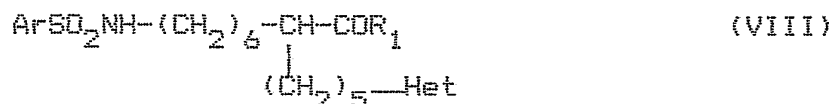
São particularmente preferidos os referidos compostos de fórmula de estrutura VII em que

Ar representa fenilo, clorofenilo, fluorofenilo, tolilo ou trifluorometilfenilo;

Het representa 3-piridilo;

R₁ representa hidroxilo ou alcoxilo inferior; e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Uma outra incorporação particular dos compostos de fórmula de estrutura Ia refere-se aos compostos de fórmula de estrutura VIII



em que Ar representa arilo carboxílico;

COR_1 representa carboxilo ou derivado de carboxilo na forma de um éster ou amida farmaceuticamente aceitável;

Het representa 1-imidazolilo ou 3-piridilo, ou 1-imidazolilo ou 3-piridilo substituído por alquilo inferior; ou aos seus piridil-N-óxidos;

e aos seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

São preferidos os compostos de fórmula de estrutura VIII em que

Ar representa 1- ou 2-naftilo, fenilo ou fenilo substituído por um ou dois substituintes escolhidos de entre halogênio, trifluorometilo, hidroxilo, alquil inferior-(tio, sulfinilo ou sulfonilo), alcóxilo inferior, alquilo inferior, nitro, azido, amino, ciano, carboxilo e alcóxicarbonilo inferior;

Het representa 3-piridilo ou 3-piridil-N-óxido;

COR_1 representa carboxilo ou carboxilo esterificado na forma de um éster ou carbamoilo farmaceuticamente aceitável; e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

São ainda preferidos os referidos compostos de fórmula de estrutura VIII em que

Ar representa 2-naftilo, fenilo ou fenilo substituído por alquilo inferior, halogênio, ciano ou trifluorometilo;

Het representa 3-piridilo;

R₁ representa hidroxilo, alcoxilo inferior ou amino; e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

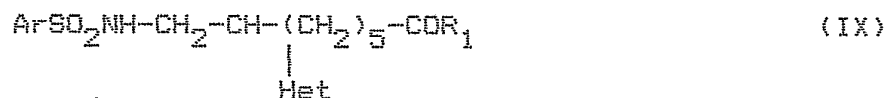
São particularmente preferidos os referidos compostos de fórmula de estrutura VIII em que

Ar representa fenilo, clorofenilo, fluorofenilo, tolilo ou trifluorometilfenilo;

Het representa 3-piridilo;

R₁ representa hidroxilo ou alcoxilo inferior; e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Uma outra incorporação particular dos compostos de fórmula de estrutura II refere-se aos compostos de fórmula de estrutura IX



em que Ar representa arilo carboxílico;

COR₁ representa carboxilo ou derivado de carboxilo na forma de um éster ou amida farmaceuticamente aceitável;

Het representa 1-imidazolilo ou 3-piridilo³⁰, ou 1-imidazolilo ou 3-piridilo substituído por alquilo inferior; ou aos seus piridil-N-óxidos; e aos seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

São preferidos os compostos de fórmula de estrutura IX em que

Ar representa 1- ou 2-naftilo, fenilo ou fenilo substituído por um ou dois substituintes escolhidos de entre halogénio, trifluorometilo, hidroxilo, alquil inferior-(tio, sulfinilo ou sulfonilo), alcoxilo inferior, alquilo inferior, nitro, azido, amino, ciano, carboxilo e alcóxicarbonilo inferior;

Het representa 3-piridilo ou 3-piridil-N-óxido;

COR₁ representa carboxilo ou carboxilo esterificado na forma de um éster ou carbamoilo farmacêuticamente aceitáveis; e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

São ainda preferidos os referidos compostos de fórmula de estrutura IX em que

Ar representa 2-naftilo, fenilo ou fenilo substituído por alquilo inferior, halogénio, ciano ou trifluorometilo;

Het representa 3-piridilo;

R₁ representa hidroxilo, alcoxilo inferior ou amino; e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

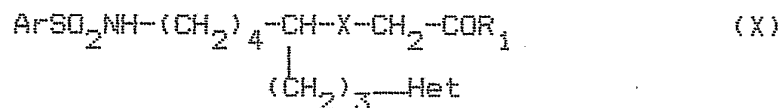
São particularmente preferidos os referidos compostos de fórmula de estrutura IX em que

Ar representa fenilo, clorofenilo, fluorofenilo, tolilo ou trifluorometilfenilo;

Het representa 3-piridilo;

R₁ representa hidroxilo ou alcoxilo inferior;
e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Uma encorporação particular dos compostos de fórmula IIIa refere-se aos compostos de fórmula de estrutura X



em que Ar representa arilo carboxílico;

COR₁ representa carboxilo ou derivado de carboxilo na forma de um éster ou amida farmaceuticamente aceitável;

Het representa 1-imidazolilo, 3-piridilo, ou 1-imidazolilo ou 3-piridilo substituído por alquilo inferior; ou os seus piridil-N-óxidos;

X representa oxigénio ou enxofre;
e aos seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

São preferidos os compostos de fórmula de estrutura X em que

Ar representa 1- ou 2-naftilo, fenilo ou fenilo substituído por um ou dois substituintes escolhidos de entre halogénio, trifluorometilo, hidroxilo, alquil inferior-(tio, sulfinilo ou sulfonilo), alcoxilo inferior, alquilo inferior, nitro, azido, amino, ciano, carboxilo e alcoxycarbonilo inferior;



-35-

Het representa 3-piridilo ou 3-piridilo-N-óxido;

X representa oxigénio ou enxofre;

COR₁ representa carboxilo, carboxilo esterificado na forma de um éster farmacêuticamente aceitável ou carbamoilo; e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

São ainda preferidos os referidos compostos de fórmula de estrutura X em que

Ar representa 2-naftilo, fenilo ou fenilo substituído por alquilo inferior, halogénio, ciano ou trifluorometilo;

Het representa 3-piridilo;

X representa oxigénio ou enxofre;

R₁ representa hidroxilo, alcoxilo inferior ou amino; e dos seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

São particularmente preferidos os compostos de fórmula de estrutura X em que

Ar representa fenilo, clorofenilo, fluorofenilo, tolilo ou trifluorometilfenilo;

Het representa 3-piridilo;

R₁ representa hidroxilo, alcoxilo inferior;

X representa oxigénio ou enxofre; e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.



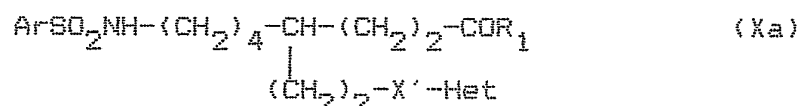
Uma incorporação específica refere-se aos compostos de fórmula de estrutura X em que

X representa oxigénio.

Uma outra incorporação específica refere-se aos compostos de fórmula de estrutura X em que

X representa enxofre.

Uma incorporação particular dos compostos de fórmula IIIB refere-se aos compostos de fórmula de estrutura Xa



em que Ar representa arilo carboxílico;

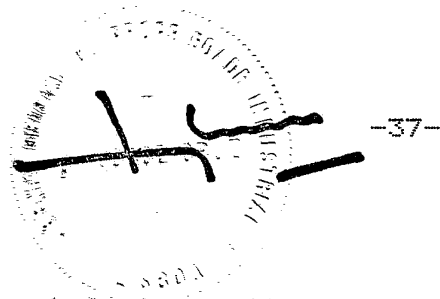
COR_1 representa carboxilo ou derivado de carboxilo na forma de um éster ou amida farmacêuticamente aceitável;

Het representa 3-piridilo ou 3-piridilo substituído por alquilo inferior, ou os seus N-óxidos;

X' representa oxigénio ou enxofre;
e aos seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

São preferidos os compostos de fórmula de estrutura Xa em que

Ar representa 1- ou 2-naftilo, fenilo ou fenilo substituído por um ou dois substituintes escolhidos de entre halogénio, trifluorometilo, hidroxilo, alquil inferior-(tio, sulfinilo ou



sulfonilo), alcoxilo inferior, alquilo inferior, nitro, azido, amino, ciano, carboxilo e alcóxicarbonilo inferior;

Het representa 3-piridilo ou 3-piridil-N-óxido;

X' representa oxigénio ou enxofre;

CDR₁ representa carboxilo, carboxilo esterificado na forma de um éster farmacêuticamente aceitável ou carbamóilo; e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

São ainda preferidos os referidos compostos de fórmula de estrutura Xa em que

Ar representa 2-naftilo, fenilo ou fenilo substituído por alquilo inferior, halogénio, ciano ou trifluorometilo;

Het representa 3-piridilo;

X' representa oxigénio ou enxofre;

R₁ representa hidroxilo, alcoxilo inferior ou amino; e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

São particularmente preferidos os compostos de fórmula de estrutura Xa em que

Ar representa fenilo, clorofenilo, fluorofenilo, tolilo ou trifluorometilfenilo;

Het representa 3-piridilo;

R₁ representa hidroxilo ou alcoxilo inferior;

X' representa oxigénio ou enxofre;
e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

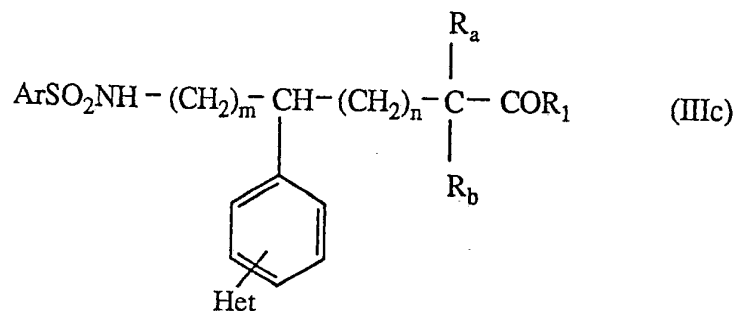
Uma sua incorporação específica refere-se aos compostos de fórmula de estrutura Xa em que

X' representa oxigénio.

Uma outra incorporação específica refere-se aos compostos de fórmula de estrutura Xa em que

X' representa enxofre.

Uma outra incorporação particular do invento refere-se aos compostos de fórmula de estrutura IIIc

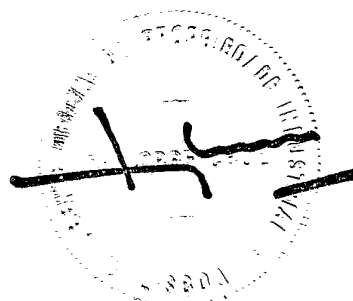


em que Ar representa arilo carboxílico;

Het está localizado na posição meta ou para e representa 3-piridilo ou 3-piridilo substituído por alquilo inferior;

m representa um inteiro desde 1 até 5;

n representa zero ou um inteiro desde 1 até 4;



COR_1 representa carboxilo ou derivado de carboxilo na forma de um éster ou amida farmacologicamente aceitável;

R_a e R_b representam independentemente hidrogénio ou alquilo inferior;

e aos seus sais farmacologicamente aceitáveis.

São por sua vez preferidos os compostos mencionados de fórmula de estrutura IIIc em que

m representa o inteiro 1, 2 ou 3;

Ar, Het, COR_1 , R_a e R_b têm o significado anteriormente definido;

e os seus sais farmacologicamente aceitáveis.

Particularmente preferidos são os compostos mencionados em que a soma de m e n é 3, 4 ou 5, vantajosamente 5.

São mais preferidos os compostos de fórmula de estrutura IIIc em que

m representa o inteiro 4;

n representa o inteiro 1;

Ar representa 2-naftilo, fenilo ou fenilo substituído por alquilo inferior, halogénio, ciano ou trifluorometilo;

Het representa 3-piridilo;

COR_1 representa carboxilo, alcóxicarbonilo inferior ou carbamoilo;

R_a e R_b representam hidrogénio;

e os seus sais farmacologicamente aceitáveis.

Particularmente preferidos são os compostos mencionados em que Ar representa fenilo, clorofenilo, fluorofenilo, tolilo ou trifluorometilfenilo.

Outra incorporação particular do invento refere-se aos compostos de fórmula de estrutura I em que

um de entre A, B e M representa alquilidenileno inferior e os outros dois representam alquilenos inferiores;

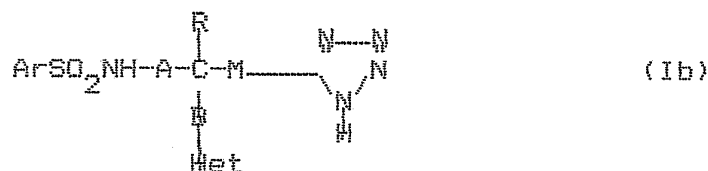
Ar representa arilo carboxílico;

Het representa 3-piridilo ou 3-piridilo substituído por alquilo inferior;

R representa a segunda ligação ao átomo de carbono insaturado do alquilidenileno adjacente; os seus derivados ésteres ou amidas farmacologicamente aceitáveis; e os seus sais farmacologicamente aceitáveis.

Preferidos são os compostos mencionados em que a cadeia de alquilidenileno ou alquilenos em A, B ou M tem 1 até 5 átomos de carbono. Particularmente preferidos são os compostos mencionados em que A tem 4 átomos de carbono em cadeia, B tem 3 átomos de carbono em cadeia e M tem 4 átomos de carbono em cadeia. Além disso são ainda preferidos os compostos mencionados em que A representa alquilidenileno e B e M representam alquilenos inferiores.

Uma outra incorporação do invento forma os derivados tetrazole de fórmula de estrutura Ib



em que Ar, A, R, B, M e Het têm o significado definido para a fórmula I anterior; e os seus sais farmacologicamente aceitáveis.

São preferidos os compostos de fórmula de estrutura Ib em que

R é hidrogénio,

A representa alquilenos inferior;

B representa oxigénio, enxofre, (oxi-, sulfinil-, sulfonil- ou tio-)-alquilenos inferior, alquilenos inferior, alcenilenos inferior, fenilenos ou uma ligação directa;

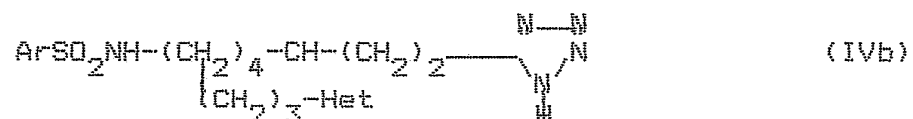
M representa alquilenos inferior, alquilenos inferior interrompido por oxigénio, enxofre, sulfinilo ou sulfonilo, (oxi-, sulfinil-, sulfonil- ou tio-)-alquilenos inferior, alcenilenos inferior ou uma ligação directa;

Het representa 1-imidazolilo, 3-piridilo ou 1-imidazolilo ou 3-piridilo substituído por alquilo inferior;

Ar representa arilo heterocíclico ou carboxílico;
os N-óxidos dos compostos referidos em que Het representa piridilo facultativamente substituído e dos seus sais;
e os seus sais.

Semelhantemente, o invento refere-se aos tetrazoles que correspondem aos compostos como anteriormente definidos pela fórmula de estrutura mais acima mas em que o agrupamento terminal (COOH ou COR₁) é substituído por 5-tetrazolilo.

Por exemplo, uma incorporação particular a este respeito refere-se aos compostos de fórmula de estrutura IVb



em que Ar e Het têm o significado anteriormente definido para os compostos de fórmula IV; e
os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.



São preferidos os compostos de fórmula de estrutura IVb em que

Ar representa 1- ou 2-naftilo, fenilo ou fenilo substituído por um ou dois substituintes escolhidos de entre halogênio, trifluorometilo, hidroxilo, alquil inferior-(tio, sulfinilo ou sulfonilo), alcóxido inferior, alquilo inferior, nitro, azido, amino, ciano, carboxilo e alcóxicarbonilo inferior; e

Het representa 3-piridilo ou 3-piridilo substituído por alquilo inferior, ou os seus N-óxidos; e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

São ainda preferidos os referidos compostos de fórmula de estrutura IVb em que

Ar representa 2-naftilo, fenilo ou fenilo substituído por alquilo inferior, halogênio, ciano ou trifluorometilo;

Het representa 3-piridilo; e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

São particularmente preferidos os compostos de fórmula de estrutura IVb em que

Ar representa fenilo, clorofenilo, fluorofenilo, tolilo ou trifluorometilfenilo;

Het representa 3-piridilo; e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

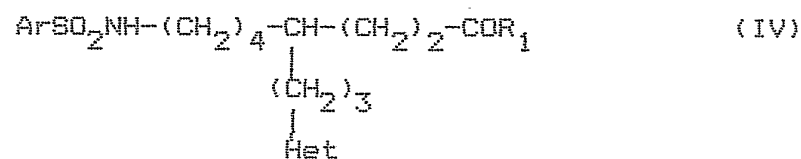
Encorporações particulares do invento referem-se aos compostos do invento, e. g. de fórmulas I, Ia, Ib, II, III, IIIa, IIIb e derivados em que

Het representa 3-piridilo facultativamente substituído e 1-imidazolilo facultativamente substituído, respectivamente.

O presente invento por conseguinte também se refere aos análogos de compostos 1-imidazolilo correspondentes a todas as

anteriores encorporações de piridilo substituído de fórmulas de estrutura IV até Xb, mas aqui Het representa 1-imidazolilo ou 1-imidazolilo substituído por alquilo inferior, com outros grupos que têm o significado assim definido.

Por exemplo, uma encorporação particular do invento refere-se a compostos de fórmula de estrutura IV



em que Ar representa arilo carboxílico;

COR_1 representa carboxilo ou derivado de carboxilo na forma de um éster ou amida farmaceuticamente aceitável;

Het representa 1-imidazolilo ou 1-imidazolilo substituído por alquilo inferior;
e dos seus sais.

São preferidos os compostos de fórmula de estrutura IV em que

Ar representa 1- ou 2-naftilo, fenilo ou fenilo substituído por um ou dois substituintes escolhidos de entre halogênio, trifluorometilo, hidroxilo, alquil inferior-(tio, sulfinilo ou sulfonilo), alcoxilo inferior, alquilo inferior, nitro, azido, amino, ciano, carboxilo e alcóxicarbonilo inferior;

Het representa 1-imidazolilo;

COR_1 representa carboxilo ou derivado de carboxilo na forma de um éster ou carbamoilo farmaceuticamente aceitável;
e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

São ainda preferidos os referidos compostos de fórmula de estrutura IV em que



Ar representa 2-naftilo, fenilo ou fenilo substituído por alquilo inferior, halogénio, ciano ou trifluorometilo;

Het representa 1-imidazolilo;

R₁ representa hidroxilo, alcoxilo inferior ou amino; e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

São particularmente preferidos os compostos de fórmula de estrutura IV em que

Ar representa fenilo, clorofenilo, fluorofenilo, tolilo ou trifluorometilfenilo;

Het representa 1-imidazolilo;

R₁ representa hidroxilo ou alcoxilo inferior; e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Uma outra incorporação do invento refere-se a compostos de fórmula de estrutura Ic



em que A representa alquileno inferior;

B representa oxigénio, enxofre, alquileno inferior, alquileno inferior interrompido por oxigénio, enxofre, sulfinilo ou sulfonilo, (oxi-, sulfinil-, sulfonil- ou tio-)-alquileno inferior, alcenileno inferior, fenileno ou uma ligação directa;

M representa alquileno inferior, alquileno inferior interrompido por oxigénio, enxofre, sulfinilo ou sulfonilo, (oxi-, sulfinil-, sulfonil- ou tio-)-alquileno inferior, alcenileno inferior ou uma ligação directa;

ou um de entre A, B e M representa alquilidenileno inferior e os outros dois representam, independentemente, alquileno inferior;

R representa hidrogénio, a menos que A, B ou M represente alquilidenileno inferior, caso em que R representa a segunda ligação ao átomo de carbono insaturado do alquilidenileno adjacente;

Het representa 1-imidazolilo, 3-piridilo ou 1-imidazolilo ou 3-piridilo substituído por alquilo inferior, 3-piridil-N-óxido substituído por alquilo inferior;

Ar representa 1- ou 2-naftilo, fenilo; ou 1- ou 2-naftilo ou fenilo substituído por um ou dois substituintes escolhidos de entre halogénio, trifluorometilo, hidroxilo, alquil inferior-(tio, sulfinilo ou sulfonilo), alcoxilo inferior, alquilo inferior, nitro, azido, amino, ciano, carboxilo, alcoxycarbonilo inferior e carbamoilo; ou tienilo, piridilo, quinolinilo ou isoquinolinilo sendo cada um deles não substituídos ou substituídos num átomo de carbono do anel por alquilo inferior ou halogénio; e

W representa carboxilo, alcoxycarbonilo inferior, alcanoíloxi inferior-alcoxycarbonilo inferior, dialquilamino inferior-alcoxycarbonilo inferior, biciclo[2,2,1]-heptiloxycarbonil-metoxycarbonilo, carbamoilo, mono-alquilcarbamoilo inferior ou 5-tetrazolilo;

e aos seus sais.

Especialmente preferidos são os compostos de fórmula de estrutura Ic em que

A representa alquileno inferior;

B representa oxigénio, alquileno inferior, oxi-alquileno inferior em que o oxigénio está ligado ao grupo Het, alcenileno inferior, fenileno ou uma ligação directa;

M representa alquilenos inferior, oxi ou tio-alquilenos inferior em que o oxigénio, ou o enxofre, está ligado ao carbono central, alcenilenos inferior ou uma ligação directa;

ou M representa alquilidenilenos inferior e A e B representam, independentemente, alquilenos inferior;

R representa hidrogénio, a menos que M represente alquilidenilenos inferior, caso em que R representa a segunda ligação ao átomo de carbono insaturado do alquilidenilenos adjacente;

Het representa 1-imidazolilo, 3-piridilo, 3-piridilo substituído por alquilo inferior, 3-piridil-N-óxido;

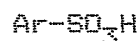
Ar representa 1- ou 2-naftilo, fenilo, ou fenilo substituído por um ou dois substituintes escolhidos de entre halogénio, trifluorometilo, alquilsulfonilo inferior, alcóxilo inferior, alquilo inferior, nitro, amino e carboxilo; piridilo, quinolinilo ou isoquinolinilo; e

W representa carboxilo, alcóxicarbonilo inferior, carbamóilo ou 5-tetrazolilo;
e dos seus sais.

Acima de tudo são preferidos os compostos deste invento descritos nos exemplos e os seus sais farmacologicamente aceitáveis.

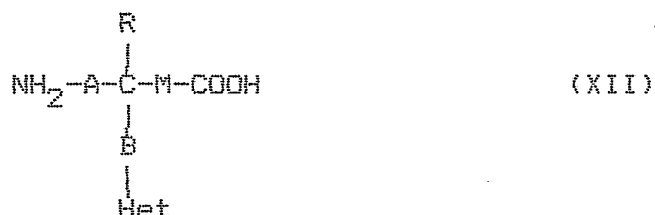
Os compostos e seus derivados de acordo com o invento podem ser preparados e. g. pelos seguintes processos:

(a) a condensação de um ácido sulfónico de fórmula de estrutura XI



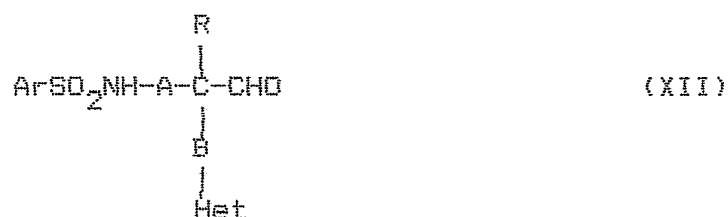
(XI)

em que Ar tem o significado anteriormente definido, ou um seu derivado funcional reactivo, com uma amina de fórmula de estrutura XII



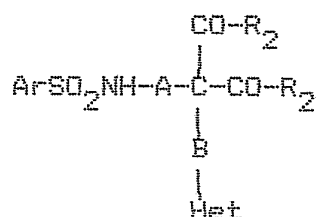
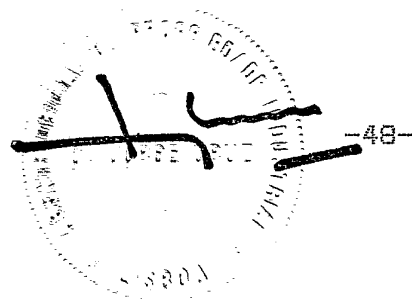
em que A, B, M, Het e R têm o significado anteriormente definido e o grupo carboxilo está em forma livre ou protegida; ou

(b) a condensação de um composto de fórmula de estrutura XIII



em que Ar, R, A, B e Het têm o significado anteriormente definido, com um reagente de Wittig para um composto correspondente de fórmula I em que M representa alcenileno inferior; ou

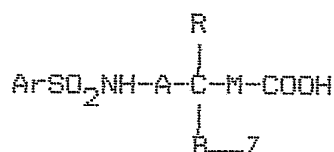
(c) para compostos de fórmula I em que M representa uma ligação directa e R representa hidrogénio, a hidrólise e descarboxilação de um diéster de um composto de fórmula de estrutura XIV



(XIV)

em que Ar, A, B e Het têm o significado anteriormente definido, e COR_2 representa carboxilo esterificado; ou

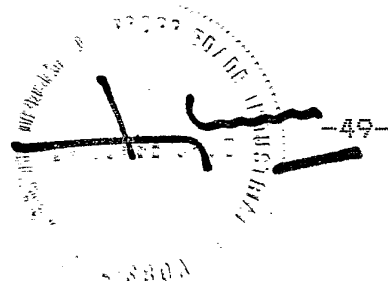
(d) para compostos de fórmula I em que B representa alquileno inferior e em que Het representa 1-imidazolilo facultativamente substituído por alquilo inferior, a condensação de um composto de fórmula de estrutura XV



(XV)

em que Ar, A, R e M têm o significado anteriormente definido, B representa alquileno inferior, o grupo carboxilo está em forma livre ou protegida, ArSO_2NH está em forma livre ou protegida e Z representa hidroxilo esterificado reactivo, com imidazole ou imidazole substituído por alquilo inferior; ou

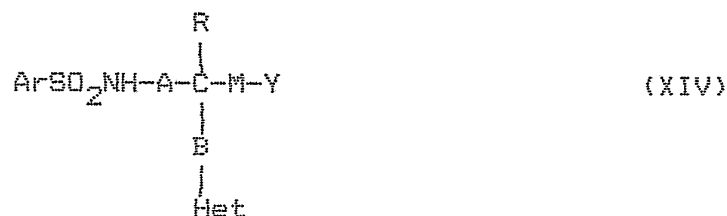
(e) para compostos de fórmula I em que Het representa 3-piridilo facultativamente substituído por alquilo inferior e B representa O, S, oxi-alquileno inferior ou tio-alquileno inferior, a condensação de um composto de fórmula XV em Z representa hidroxilo ou hidroxilo esterificado reactivo, o grupo carboxilo está em forma livre ou protegida e ArSO_2NH está em forma livre ou protegida, quer com 3-hidroxipiridina quer com 3-mercaptopiridina facultativamente substituída por alquilo inferior; ou



(f) para compostos de fórmula I em que Het representa 3-piridilo facultativamente substituído por alquilo inferior e B representa alcenileno inferior, a condensação de um aldeído em que na fórmula XV o combinado B-Z representa formil-alquileno inferior, com um reagente de Wittig derivado de um derivado reactivo de 3-hidroximetilpiridina facultativamente substituído por alquilo inferior; ou

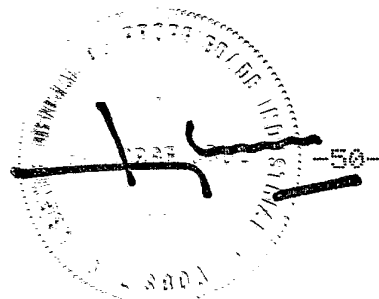
(g) para compostos de fórmula I em que Het representa 3-piridilo facultativamente substituído por alquilo inferior e B representa alcenileno inferior, a condensação de um alceno em que na fórmula XV o combinado B-Z representa alcenileno inferior terminal, com um derivado reactivo de 3-hidroxipiridina ou de 3-hidroxipiridina substituída por alquilo inferior sob condições de uma reacção de Heck; ou

(h) a conversão para um composto do invento de um composto de fórmula de estrutura XVI



em que Ar, R, A, B, Het e M têm o significado anteriormente definido, e Y é um grupo que difere de carboxilo ou de derivado de carboxilo e é convertível nestes; ou

(i) para compostos do invento em que na fórmula I COOH é substituído por 5-tetrazolilo (= compostos de fórmula Ib), a condensação de um composto de fórmula XVI, em que Ar, R, A, B e M têm o significado anteriormente definido e Y representa ciano,



com ácido hidrazóico ou um composto que serve como fonte de ácido hidrazóico;

e se necessário, levando a cabo qualquer dos processos anteriores com materiais de partida em forma protegida e, em seguida, removendo os grupos de protecção do produto resultante; e, se necessário, a conversão de um composto resultante de fórmula I noutro composto de fórmula I; e se desejado, a conversão de um composto livre resultante para um sal ou de um sal resultante para um composto livre ou para outro sal; e se desejado, a separação de qualquer mistura de isómeros ou racematos obtidos para os isómeros isolados ou racematos, e, se desejado, a resolução de um racemato nos antípodas ópticos.

A preparação de acordo com o processo (a) é levada a cabo utilizando a metodologia bem conhecida para a preparação de uma sulfonamida a partir de uma amina, fazendo reagir preferivelmente o haleto de arilsulfonilo apropriado, vantajosamente o cloreto, na presença de uma base, tal como uma amina terciária, e. g. trietilamina, 4-dimetilaminopiridina, piridina e semelhantes, com uma amina de fórmula XII.

Os haletos de arilsulfonilo ou são conhecidos da técnica ou podem ser preparados de acordo com métodos bem conhecidos na técnica.

Num composto de fórmula XII, o grupo carboxilo está preferivelmente numa forma protegida, tal como um derivado de éster ou amida farmacêuticamente aceitável ou derivado de tetrazole como anteriormente foi definido.

Os materiais de partida de fórmula XII, em particular onde Het representa 3-piridilo facultativamente substituído, e. g. os seus ésteres, são preparados de acordo com sequências

apropriadas ao tipo particular de composto envolvido. O que se segue é ilustrativo destes processos e pode ser adaptado para outros compostos do invento que têm e. g. diferentes comprimentos de cadeia.

Um éster de partida exemplificativo de um composto de fórmula XII adequado para a preparação de um composto de fórmula IV pode ser preparado como se segue:

Um éster de dialquilo inferior do ácido malónico, e. g. malonato de dietilo, é condensado com um haleto de 3-(3-piridil)-propilo tal como o brometo para se obter e. g. o diéster [3-(3-piridil)-propil]malonato de dialquilo inferior. Este é condensado sob condições básicas, e. g. na presença de uma base forte tal como hidreto de sódio com e. g. 1-bromo-4-clorobutano para se obter o correspondente diéster malonato de 4-clorobutilo substituído que é por sua vez tratado com azida de sódio (vantajosamente na presença de iodeto de sódio e de um éter de coroa) para se obter e. g. (4-azidobutil)-[3-(3-piridil)-propil]malonato de dietilo. A redução da azida com e. g. trifenil-fosfina produz o diéster (4-aminobutil)-[3-(3-piridil)-propil]malonato de dialquilo inferior.

O éster malonato é em seguida hidrolizado e descarboxilado com e. g. ácido clorídrico para se obter um composto de fórmula XII em que A representa 1,4-butileno, B representa 1,3-propileno, M representa uma ligação directa e Het representa 3-piridilo. A amina anterior é em seguida protegida e. g. como derivado de t-BOC- (=N-t-butoxicarbonilo) de acordo com procedimentos standardizados, convertida para um éster, e. g. um éster de alquilo inferior e reduzido para o correspondente carboxaldeído com e. g. hidreto de diisobutil-alumínio.

A condensação de tipo Wittig e. g. com um trifenilfosforanilideno-acetato de alquilo inferior ou com fosfonoacetato de trietilo seguido por hidrólise produz o material de partida correspondente de fórmula XII em que A representa 1,4-butileno, B representa 1,3-propileno, Het representa 3-piridilo e M representa 1,2-etilenilo, e. g. como o seu éster de metilo (que pode ser utilizado como material de partida para a preparação de um composto de fórmula III em que $m=4$, $p=3$ e $q=\text{zero}$, ou um seu derivado).

A redução do éster α,β insaturado de acordo com métodos conhecidos, e. g. com boro-hidreto de sódio na presença de cloreto de cobalto (II) produz a amina de partida de fórmula XII em que A representa 1,4-butileno, B representa 1,3-propileno, Het representa 3-piridilo e M representa 1,2-etilenilo, e. g. como o éster de metilo que pode servir como material de partida para a preparação de um composto de fórmula IV.

Um éster de partida ilustrativo de um composto de fórmula XII, em forma racêmica ou opticamente activa, adequado para a preparação de um composto de fórmula IV pode também ser preparado como se segue:

É hidrolizada a ϵ -caprolactona para o ácido 6-hidroxi-hexanóico o qual é protegido e. g. na qualidade de éter trialquil(inferior)-silílico e o ácido resultante (na qualidade de derivado reactivo) é convertido para uma amida opticamente activa por tratamento com e. g. 4-benzil-2-oxazolidinona opticamente activa na presença de uma base forte (tal como n -butil-lítio). A alquilação do derivado da oxazolidinona com brometo de alilo produz, depois de purificação e redução com boro-hidreto de lítio, e. g. 2-alil-6-(trialquil(inferior)sililoxi)-hexanol opticamente activo que é convertido para o iodeto correspondente.

O iodeto é condensado com e. g. acetato de t-butilo na presença de uma base forte tal como diisopropilamida de lítio para se obter o éster de t-butilo do ácido 8-(trialquil(inferior)sililoxi)-4-alil octanóico opticamente activo. A condensação com 3-bromopiridina sob condições da reacção de Heck e a desprotecção produz o éster de t-butilo do ácido 8-hidroxi-4-[3-(3-piridil)-prop-2-enil] octanóico opticamente activo que pode ser convertido para o éster de t-butilo do ácido 8-amino-4-[3-(3-piridil)-prop-2-enil] octanóico (para preparar o composto de fórmula Ia correspondente em que B representa 1,3-prop-2-enileno de acordo com metodologia conhecida na técnica e aqui ilustrada). Alternativamente o álcool é hidrogenado em primeiro lugar e em seguida convertido para o éster de t-butilo do ácido 8-amino-4-[3-(3-piridil)-propil] octanóico.

Alternativamente um éster de partida ilustrativo de fórmula XII adequado para a preparação de um composto de fórmula IV pode também ser preparado como se segue:

Um éster de alquilo inferior do ácido 2-oxociclopentano-carboxílico é alquilado com brometo de alilo para se produzir o éster de alquilo inferior do ácido 1-(2-propenil)-2-oxociclopentano-carboxílico. O tratamento com amónia anidra produz o éster de amida do ácido 5-carboxi-oct-7-enóico. O tratamento com cloreto de tionilo produz o éster 5-carboxi-oct-7-enonitrilo. O éster é reduzido, e. g. com boro-hidreto de sódio para o álcool correspondente. Um seu éster reactivo, e. g. o éster de metanosulfonilo, reage com um diéster do ácido malónico e o éster malonato resultante é descarboxilado para se obter o éster do ácido 4-(3-cianopropil)-6-heptanóico que em seguida reage com 3-bromopiridina sob condições da reacção de Heck para se obter o éster do ácido 4-(3-cianopropil)-7-(3-piridil)-6-heptanóico que é hidrogenado sob condições conhecidas na técnica, e. g. em amónia



etanólica, com catalizador de rádio sobre carbono, para o éster do ácido 8-amino-4-[3-(3-piridil)-propil]-octanóico.

Alternativamente, um éster de alquilo inferior do ácido 2-oxociclopentano-carboxílico pode ser condensado com brometo de propargilo para se produzir o éster de alquilo inferior do ácido 1-(2-propinil)-2-oxociclopentano-carboxílico que em seguida reage como anteriormente se descreveu para se produzir o correspondente éster do ácido 4-(3-cianopropil)-6-heptanóico que em seguida reage com 3-bromopiridina sob condições da reacção de Heck modificada como foi descrito por D. E. Ames et al., *Synthesis* 1981, 364, para se obter o éster do ácido 4-(3-cianopropil)-7-(3-piridil)-6-heptanóico que é hidrogenado sob condições conhecidas na técnica, e. g. na presença de paládio sobre carbono, para o éster de alquilo inferior do ácido 8-amino-4-[3-(3-piridil)-propil]-octanóico.

Um material de partida de fórmula XII em que B representa oxigénio ou oxialquileno inferior e Het representa 3-piridilo pode ser preparado por condensação de um álcool intermediário com 3-hidroxipiridina na presença de trifenilfosfina e azodicarboxilato de dietilo.

Por exemplo, 7-ciano-5-hidroxi-heptanoato de etilo é condensado com 3-hidroxipiridina na presença de trifenilfosfina e azodicarboxilato de dietilo para se obter 7-ciano-5-(3-piridiloxi)-heptanoato que é reduzido para a amina correspondente de fórmula XII em que A e M representam $(CH_2)_3$, B representa oxigénio e Het representa 3-piridilo.

Um éster de partida ilustrativo de um composto de fórmula XII adequado para a preparação de um composto de fórmula V pode ser preparado como se segue:

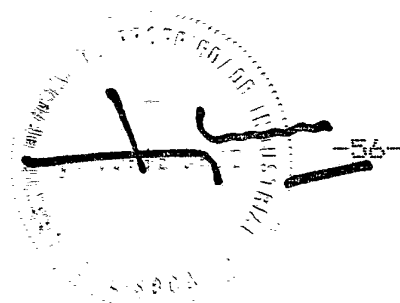
5,6-Di-hidro-2H-piran-2-ona é tratada com vinil-lítio na presença de um sal cuproso para se obter 4-etenil-tetra-hidro-2H-piran-2-ona que reage com 3-bromopiridina sob condições de uma condensação de Heck [J. Org. Chem. 43, 2952 (1978), e. g. na presença de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ e tri-*o*-tolilfosfina] para se obter 4-[2-(3-piridil)-etenil]-tetra-hidro-2H-piran-2-ona.

A lactona é reduzida para o lactol correspondente, e. g. com hidreto de diisobutil-alumínio, que é condensado sob condições de Wittig com e. g. (trifenilfosforanilideno)-acetato de metilo para se obter 7-hidroxi-5-[2-(3-piridil)-etenil]-hept-2-enoato de metilo. As duas duplas ligações são em seguida saturadas utilizando e. g. hidrogénio na presença de catalizador de paládio sobre carbono para se obter 7-hidroxi-5-[2-(3-piridil)-etil]-heptanoato.

O álcool é convertido para um intermediário reactivo, e. g. mesilato derivado, tratado com e. g. cianeto de sódio para se obter o nitrilo que é em seguida reduzido para o éster de metilo da amina de fórmula XII em que Het representa 3-piridilo, A e M representam 1,3-propileno e B representa 1,2-etileno.

Um éster de partida ilustrativo de um composto de fórmula XII adequado para a preparação de um composto de fórmula VI pode ser preparado como se segue:

A condensação de Wittig de 3-piridinocarboxaldeído com e. g. brometo de 5-carboxipentil-trifenilfosfónio produz o ácido 7-(3-piridil)-hept-6-enóico que é convertido para e. g. o éster de metilo. O tratamento com N-bromo-succinimida seguida por hidreto de sódio produz o epóxido 2-(3-piridil)-3-(4-metoxicarbonilbutil)-oxirano. O rearranjo com um ácido protónico ou de Lewis, e. g. iodeto de zinco ou ácido *p*-toluenossulfónico, produz



a cetona, 7-(3-piridil)-6-oxo-heptanoato. A condensação de tipo Wittig, e. g. com cianometilfosfonato de dietilo e a hidrogenação produz o éster de metilo da amina de fórmula XII em que Het representa 3-piridilo, A representa 1,2-etenilo, B representa metileno e M representa 1,4-butileno.

Um éster de partida ilustrativo de um composto de fórmula XII adequado para a preparação de um composto de fórmula VI pode ser preparado como se segue:

3-Oxo-hept-6-enoato de metilo é preparado e. g. por condensação do acetoacetato de metilo com brometo de alilo na presença de hidreto de sódio. A condensação com 3-bromo-piridina sob condições de uma condensação de Heck produz 7-(3-piridil)-3-oxo-hept-6-enoato de metilo. A sua condensação com e. g. 4-iodo-butironitrilo na presença de hidreto de sódio conduz ao 2-(3-cianopropil)-7-(3-piridil)-3-oxo-hept-6-enoato de metilo. A sua descarboxilação e. g. com cloreto de sódio em dimetilsulfóxido / água produz 10-(3-piridil)-6-oxo-dec-9-enonitrilo.

Este é sujeito a uma condensação de tipo Wittig com fosfonoacetato de trietilo seguida por hidrogenação e. g. com catalizador de níquel Raney em e. g. metanol / amônia para se obter 7-(3-piridil)-3-(5-aminopentil)-hept-2-enoato. A hidrogenação adicional com catalizador Pd/C produz a amina de fórmula XII em que Het representa 3-piridilo, A representa 1,5-pentileno, B representa 1,4-butileno e M representa metileno, na forma de éster de etilo.

Um éster de partida ilustrativo de um composto de fórmula XII adequado para a preparação de um composto de fórmula VIII pode ser preparado como se segue:

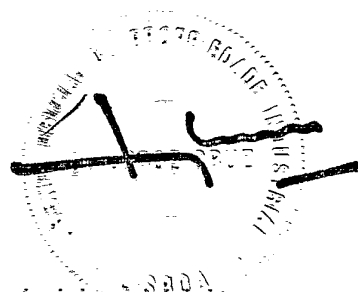
Malonato de dietilo é alquilado com e. g. 5-bromopent-1-eno para se produzir pent-4-enilmalonato de dietilo. Este reage com 3-bromopiridina sob condições de uma condensação de Heck para produzir [5-3-piridil]-pent-4-enil]-malonato de dietilo. A olifina é hidrogenada na presença de catalizador de paládio sobre carbono e o malonato substituído resultante é novamente alquilado com e. g. 6-bromocapronitrilo para se produzir [5-3-piridil]-pentil]-[5-cianopentil]-malonato de dietilo.

O nitrilo é reduzido para a amina, e. g. com hidrogénio na presença de níquel Raney e amónia para se obter [5-3-piridil]-pentil]-[6-amino-hexil]-malonato de dietilo que é hidrolizado e descarboxilado e. g. com ácido clorídrico, para se obter a amina de fórmula XII em que Het representa 3-piridilo, A representa 1,6-hexileno, B representa 1,5-pentileno e M representa uma ligação directa, que pode ser convertido para e. g. o éster de etilo com ácido clorídrico etanólico.

Um éster de partida ilustrativo de um composto de fórmula XII adequado para a preparação de um composto de fórmula IX pode ser preparado como se segue:

3-Piridilacetonnitrilo é alquilado com e. g. 6-bromo-hexanoato de metilo. O nitrilo resultante é reduzido e. g. por hidrogenação para o éster de metilo da amina de fórmula XII em que Het representa 3-piridilo, A representa metileno, B representa uma ligação directa e M representa 1,5-pentileno.

Um éster de partida ilustrativo de um composto de fórmula XII adequado para a preparação de um composto de fórmula III pode ser preparado como já anteriormente se descreveu a partir do aldeído apropriado por condensação com e. g. trifenilfosforanilideno-acetato de metilo ou com fosfonoacetato de



trietilo. Por exemplo, o ômega-aminoácido obtido por redução, hidrólise e descarboxilação do (4-azidobutil)-(3-3-piridil)-pentill-malonato de dietilo, protegido e. g. na forma de derivado N-t-butoxicarbonilo, é convertido para o éster de metilo e reduzido com e. g. hidreto de diisobutil-alumínio para o aldeído.

O aldeído é em seguida condensado com e. g. trifenil-fosforanilideno-acetato de etilo e selectivamente desprotegido no N com ácido para se obter um intermediário de fórmula XII em que Het representa 3-piridilo, A representa 1,4-butileno, B representa 1,3-propileno e M representa 1,2-etileno, na forma de éster de etilo.

Um éster de partida ilustrativo de um composto de fórmula XII adequado para a preparação de um composto de fórmula IIIa pode ser preparado como se segue:

Hex-5-enol protegido, e. g. como éter tetra-hidropropa-nílico, é convertido para o epóxido por tratamento com ácido m-cloroperbenzóico. O epóxido é aberto com acetileto de lítio para se obter 1-tetra-hidropirani-loxi-5-hidroxi-oct-7-ino. O tratamento com 3-bromopiridina sob condições de uma reacção de Heck modificada produz 1-tetra-hidropirani-loxi-5-hidroxi-8-(3-piridil)-oct-7-ino que é hidrogenado, na presença de catalizador de paládio sobre carvão vegetal, para 1-tetra-hidropirani-loxi-5-hidroxi-8-(3-piridil)-octano, que por sua vez é convertido para o derivado 5-O-tosilo, que é condensado com e. g. tioacetato de etilo na presença de base para se obter 1-tetra-hidropirani-loxi-5-(etoxicarbonilmetiltio)-8-(3-piridil)-octano.

O grupo de protecção tetra-hidropirani-lo é removido sob condições padrão e o álcool é convertido sob condições padrão, e. g. via um mesilato, para a amina de fórmula XII em que Het

representa 3-piridilo, A representa 1,4-butileno, B representa 1,3-propileno e M representa tiometileno. São preparados de forma semelhante os intermediários em que M representa e. g. oximetileno, utilizando hidroxiaacetato de etilo em vez de tioacetato de etilo.

Um material de partida, na forma de um éster do ácido de fórmula XII em que A e M representam alquileno inferior e B representa fenileno, adequado para a preparação de um composto ilustrativo de fórmula IIIC em que m representa 4, n representa 2, R_a e R_b representam hidrogénio e Het representa m-(3-piridilo), pode ser preparado como se segue:

3-(Trifluorometilsulfonilo)-piridina é condensada com m-(trifluorometano-sulfonil)-fenilacetato de etilo na presença de hexametil-diestanho, cloreto de lítio e tetraquis-(trifenilfosfina)-paládio para se obter m-(3-piridil)-fenilacetato de etilo.

O produto é alquilado com 1-bromo-4-clorobutano para se obter o éster do ácido α -(4-clorobutil)-substituído-fenilacético. O éster é em seguida reduzido para o aldeído que é condensado com e. g. (trifenilfosforanilideno)-acetato de metilo. O éster α,β -insaturado é saturado para dar 8-cloro-4-[m-(3-piridil)-fenil]-octanoato de metilo que é convertido para 8-amino-4-[m-(3-piridil)-fenil]-octanoato de metilo de acordo com a metodologia aqui descrita.

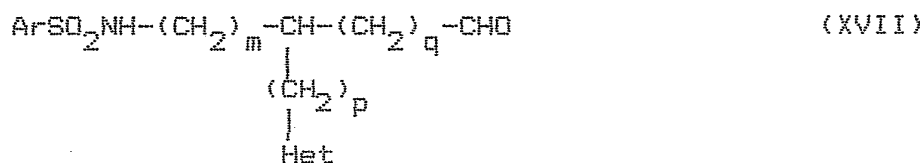
Um éster de partida ilustrativo de um composto de fórmula XII adequado para a preparação de um composto de fórmula IIIB, em que m representa 3, n representa 2, p' representa zero, R_a e R_b representam hidrogénio e Het representa 3-piridilo, pode ser preparado como se segue:

O ácido hex-5-enóico é primeiramente convertido para o correspondente epóxido e. g. com ácido m-cloroperbenzóico e esterificado com diazometano para o éster de metilo que é em seguida condensado com acetonitrilo na presença de diisopropilamida de lítio (LDA) para se produzir 7-ciano-5-hidroxi-heptanoato de metilo.

A condensação com 3-hidroxipiridina na presença de trifenilfosfina e a redução do nitrilo produz 8-amino-5-(3-piridiloxi)-octanoato de metilo.

A preparação de acordo com o processo (b) é levada a cabo de acordo com métodos conhecidos na técnica por extensão da cadeia de carbono, por exemplo por condensação do aldeído de fórmula XIII numa reacção de tipo Wittig com um trifenilfosforanilideno ou derivado dialquilfosfonilo inferior de um éster de ácido alcanóico inferior, e. g. com um fosfono-alkuilcarboxilato inferior de trialquilo inferior ou um (trifenilfosforanilideno)-alkuilcarboxilato inferior de alquilo inferior para dar um composto correspondente de fórmula I, ou um seu derivado, em que M representa alcenileno inferior.

Numa incorporação mais particular do invento, um carboxaldeído de fórmula XVII,



em que Ar, m, p e q têm o significado que foi definido e. g. para a fórmula III, é condensado numa reacção de tipo Wittig com um éster de trialquilo inferior do ácido fosfonoacético ou um éster de alquilo inferior do ácido (trifenilfosforanilideno)-acético para se obter um composto correspondente de fórmula III em que

COR₁ representa um derivado carboxilo na forma de um éster, e convertendo um composto assim obtido num outro composto do invento, e. g. por hidrogenação, para se obter o composto correspondente do invento em que, na fórmula I, M representa alquilenos inferior, em particular de fórmula II.

Os carboxaldeídos de partida podem ser preparados e. g. por redução do respectivo derivado ácido carboxílico, e. g. um éster, lactona ou cloreto de ácido sob condições conhecidas na técnica e aqui ilustradas.

Por exemplo, para a preparação de um composto de fórmula III em que m representa 4, q representa zero e p representa 3, o correspondente aldeído de partida de fórmula XV é preparado como se segue:

(4-Aminobutil)-[3-(3-piridil)-propil]-malonato de dietilo, a preparação do qual é descrita acima sob o processo (a) para a preparação de um composto de fórmula IV, é tratado com um derivado funcional reactivo de um ácido sulfónico de fórmula XI, e. g. o haleto de aril-sulfonilo na presença de uma base e. g. como está descrito no processo (a).

O éster de malonato resultante é em seguida hidrolizado e descarboxilado e. g. com ácido clorídrico para se obter o ácido 6-(aril-sulfonamido)-2-[3-(3-piridil)-propil]-hexanóico que por sua vez é tratado com e. g. cloreto de tionilo na presença de um álcool inferior para se obter o correspondente éster de álcool inferior. O tratamento deste com um agente de redução, e. g. hidreto de diisobutil-alumínio a baixa temperatura produz o correspondente 6-(aril-sulfonamido)-2-[3-(3-piridil)-propil]-hexanal.

O processo (b) de alongamento de cadeia é particularmente adequado para a preparação de compostos de fórmulas IV e IVa.

A descarboxilação de acordo com o processo (c) é levada a cabo de acordo com métodos bem conhecidos na técnica para a descarboxilação de malonatos, e. g. por tratamento com um ácido forte, e. g. ácido clorídrico, vantajosamente em ácido acético a elevadas temperaturas, ou de outra maneira aqui ilustrada.

Os materiais de partida, sendo derivados malonato dissustituído, são geralmente preparados por alquilação dupla consecutiva de um diéster de ácido malónico seguida por outras transformações apropriadas de acordo com métodos bem conhecidos na técnica, ou de outra maneira aqui ilustrada.

Um material de partida ilustrativo de fórmula XIV, e. g. adequado para a preparação de um composto de fórmula VIII pode ser preparado como se segue:

Uma amina, e. g. [5-(3-piridil)-pentil]-(6-amino-hexil)-malonato de dietilo, a preparação do qual é descrita acima sob o processo (a), é tratada com o derivado apropriado de um ácido sulfónico de fórmula XI, e. g. o haleto de aril-sulfonilo, sob condições padrão, na presença de uma base para se obter o correspondente éster do ácido de arilsulfonamida substituída.

A condensação de acordo com o processo (d) com imidazole facultativamente substituído pode ser levada a cabo de acordo com processos de N-alquilação bem conhecidos na técnica, quer por estes, quer na presença de uma base, e. g. trietilamina ou piridina, num solvente inerte tal como acetonitrilo ou dimetilformamida a uma temperatura que se situa numa gama desde a

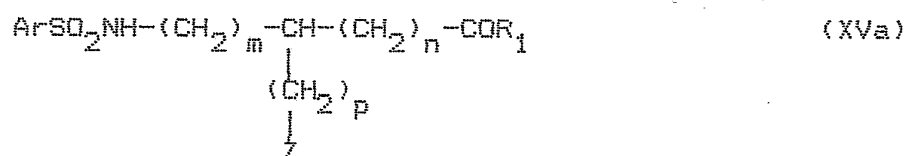
temperatura ambiente até próximo do ponto de ebulição do solvente utilizado.

Um grupo hidroxilo esterificado reactivo quando aqui mencionado representa um grupo separável, particularmente hidroxilo esterificado por um ácido forte, especialmente clorídrico, bromídrico ou iodídrico, ou ácido sulfúrico, ou por um ácido orgânico forte, especialmente um ácido sulfónico orgânico forte, tal como um ácido sulfónico aromático ou alifático, por exemplo ácido metano-sulfónico, ácido 4-metilfenil-sulfónico ou ácido 4-bromofenil-sulfónico. O referido grupo hidroxilo esterificado reactivo é especialmente halo, por exemplo cloro, bromo ou iodo, ou sulfoniloxilo alifática ou aromaticamente substituído, por exemplo metilsulfoniloxilo, fenilsulfoniloxilo ou 4-metilfenil-sulfoniloxilo (tosiloxilo).

Num composto de fórmula XV, o grupo carboxilo está preferivelmente numa forma protegida, tal como um derivado éster ou amida farmaceuticamente aceitável ou derivado tetrazole como anteriormente definido.

Os materiais de partida de fórmula XV em que o grupo carboxilo está protegido na forma de um grupo $COOR_1$ que representa carboxilo esterificado são preparados a partir do álcool correspondente (Z representa hidroxilo) por conversão para um derivado esterificado reactivo, e. g. em que Z representa halo (e. g. bromo ou iodo), arilsulfoniloxilo ou alquilsulfoniloxilo sob condições conhecidas na técnica. O éster de hidroxilo precursor pode por sua vez ser preparado e. g. por abertura do anel de lactonas adequadamente substituídas.

Um material de partida representativo de fórmula XVa

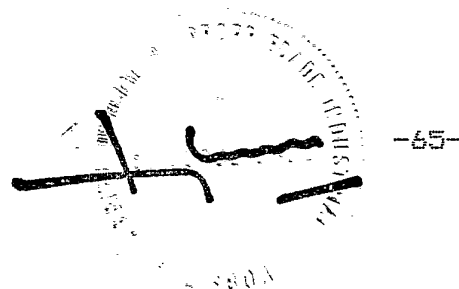


em que COR_1 representa carboxilo esterificado, Z representa metilsulfoniloxilo, m representa 4, n representa 2, p representa 2, que é adequado para a preparação de um composto de fórmula IVa em que Het representa 1-imidazolilo pode ser preparado como se segue:

4-(p-Metoxifenil)-butanol é convertido por redução com sódio e amônia líquida por hidrólise ácida para 4-(4-hidroxi-butil)-ciclo-hex-3-enona. A dupla ligação é reduzida por hidrogenação e a cetona é oxidada sob condições de oxidação de Baeyer-Villiger para formação de lactona, e. g. com ácido m-cloroperbenzóico para a 6-caprolactona derivada 4-(4-hidroxi-butil)-6-hexanolactona.

O álcool é em seguida convertido de acordo com procedimentos padronizados, e. g. via derivado mesilato, para a azida que é reduzida, e. g. por hidrogenação, para a amina correspondente que pode ser condensada com um haleto de arilsulfonilo (como descrito no processo (a)) para se obter a 4-[4-(arilsulfonamido)-butil]-6-hexanolactona correspondente. O anel da lactona é aberto com base aquosa para o hidróxi-ácido que por sua vez é esterificado com um álcool, e. g. na presença de cloreto de tionilo, e o resultante hidróxi-éster é em seguida convertido para o derivado metano-sulfoniloxilo acima citado de fórmula XVa. Alternativamente, a lactona é aberta directamente com iodeto de trimetilsililo em etanol para o iodo-éster de fórmula XVa em que R_1 representa etoxilo e Z representa iodo.

Um outro material de partida representativo de fórmula XVa em que COR_1 representa carboxilo esterificado, Z representa



iodo, m representa 4, n representa 2, p representa 3, que é adequado para a preparação de um composto de fórmula IV em que Het representa 1-imidazolilo (um composto de fórmula IVc) pode ser preparado como se segue:

2-Etoxicarbonil-ciclopentanona é alquilado na presença de uma base (e. g. carbonato de potássio) com 3-tetra-hidropirani-oxi-1-bromopropano para se produzir 2-etoxicarbonil-2-[3-(tetra-hidropirani-oxi)propil]-ciclopentanona. A abertura do anel da ciclopentanona com gás de amônia produz 5-etoxicarbonil-5-[3-(tetra-hidropirani-oxi)propil]-valeramida.

As funções éster e amida são em seguida reduzidas com e. g. hidreto de alumínio e lítio para se produzir 6-amino-2-[3-(tetra-hidropirani-oxi)propil]-hexanol que é tratado com um haleto de arilsulfonilo para se obter o 6-arilsulfonamido-2-[3-(tetra-hidropirani-oxi)propil]-hexanol correspondente.

A função hidroxilo é convertida para um derivado reactivo, e. g. acetato de t-butilo, na presença de uma base forte tal como LDA de maneira a obter-se o éster de t-butilo do ácido 8-arilsulfonamido-4-[3-(tetra-hidropirani-oxi)propil]-octa-nóico. A remoção do grupo de protecção tetra-hidropirani-oxi e a conversão do álcool para iodo (via éster de metano-sulfonilo) produz o intermediário éster correspondente de fórmula XVa em que Z representa iodo, m representa 4, n representa 2 e p representa 3.

Os imidazoles utilizados como materiais de partida para condensação com um composto de fórmula XV são conhecidos na técnica ou são preparados de acordo com métodos conhecidos na técnica.



Nos intermediários e. g. de fórmula XVa, o grupo $-SO_2NH-$ pode ser protegido na forma de um derivado N-acilo, e. g. o derivado t-butoxicarbonilo, antes de ser feita a condensação com o imidazole.

A condensação de acordo com o processo (e) é levada a cabo e. g. fazendo reagir um composto de fórmula XV, em que Z representa hidroxilo e o grupo carboxilo está preferivelmente esterificado, com 3-hidroxipiridina facultativamente substituída por alquilo inferior, na presença de trifenilfosfina e azodicarboxilato de dietilo num solvente inerte tal como cloreto de metileno.

Alternativamente, a condensação de acordo com o processo (e) pode ser levada a cabo e. g. fazendo reagir um composto de fórmula XV ou XVa, em que Z representa hidroxilo esterificado reactivo, o grupo carboxilo está preferivelmente esterificado e $-SO_2NH-$ pode ser protegido, com e. g. um sal de metal alcalino de 3-hidroxipiridina ou 3-mercaptopiridina facultativamente substituída num solvente polar inerte.

Os materiais de partida que incluem compostos de fórmulas XV e XVa e as suas formas protegidas são preparados de acordo com métodos aqui descritos, e. g. sob o processo (d), ou conhecidos da técnica.

A condensação de acordo com o processo (f) é levada a cabo de acordo com métodos conhecidos da técnica por uma condensação de Wittig, e. g. por condensação de um aldeído como o definido nos termos da fórmula XV com e. g. (3-piridilmetileno)-trifenilfosforano preparado por tratamento do haleto de 3-piridilmetiltrifenilfosfónio com uma base anidra forte tal como n-butil-lítio ou t-butoxido de potássio.



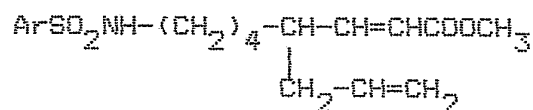
O aldeído de partida pode ser preparado por oxidação de Swern do álcool correspondente de fórmula XV (e. g. com dimetil-sulfóxido/cloreto de oxalilo).

O processo de acordo com o processo (q) é levado a cabo sob condições conhecidas na técnica para uma condensação de Heck de um alceno com um haleto de arilo e como aqui descrito.

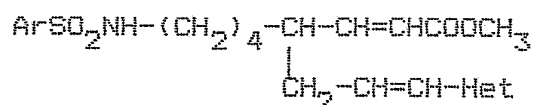
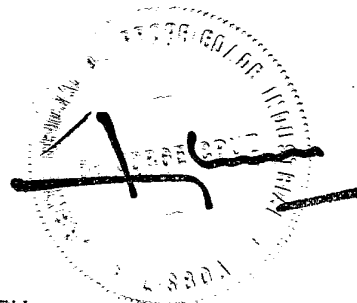
Um material de partida ilustrativo pode ser preparado como se segue:

O éster de etilo do ácido ciclopentanona-2-carboxílico é alquilado com brometo de alilo para se obter 2-alil-2-etoxycarbonil-ciclopentanona que por sua vez é tratada com amónia para se obter amida do ácido 5-etoxycarbonil-oct-7-enóico. A redução com hidreto de alumínio e lítio produz 5-hidroxi-metil-oct-7-enilamina.

A condensação com o haleto de arilsulfonilo apropriado produz N-arilsulfonil-5-hidroxi-metil-oct-7-enilamina que é oxidada para o aldeído correspondente. O aldeído é em seguida condensado numa reacção de tipo Wittig e. g. com (trifenilfosforanilideno)-acetato de metilo para se obter um composto de fórmula



que é em seguida condensado e. g. com 3-bromopiridina facultativamente substituída por alquilo inferior sob condições da reacção de Heck para se obter um composto de fórmula



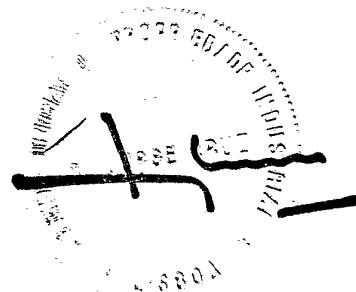
em que Ar tem o significado anteriormente definido e Het representa 3-piridilo facultativamente substituído por alquilo inferior. A hidrogenação das duplas ligações produz o correspondente composto de fórmula III em que m representa 4, q representa zero e p representa 3 e/ou o correspondente composto de fórmula IV.

O processo h envolve a conversão do grupo Y para carboxilo ou derivado carboxilo na forma de um éster ou amida farmacologicamente aceitável e é levado a cabo de acordo com métodos bem conhecidos na técnica. Exemplos do grupo convertível Y são hidroximetilo, formilo, ciano ou halometilo.

O processo i é levado a cabo de acordo com metodologia bem conhecida na técnica para a preparação de tetrazoles, e. g. como descreveu Barton et al., Comprehensive Organic Chemistry Vol. 4, pp. 407-409 (1979), preferivelmente num solvente inerte tal como dimetilformamida ou tetra-hidrofurano, e a uma temperatura elevada numa gama desde cerca de 50 °C até cerca de 200 °C, facultativamente na presença de ácido.

As fontes de ácido hidrazóico são e. g. um seu sal de metal ou de amónio ou um derivado organometálico, e. g. azida de tributil-estanho.

O material de partida trinitrilo é preferivelmente preparado a partir da amida primária correspondente de fórmula I por tratamento com um agente de desidratação na presença de piridina, ou cloreto de tionilo em dimetilformamida.



As amidas de compostos de fórmula I podem ser preparadas e. g. por conversão do ácido carboxílico correspondente para o haleto de ácido e subsequente tratamento com a amina apropriada, e. g. com amônia para se produzir a amida primária. Alternativamente as amidas podem ser preparadas por aminólise dos ésteres de alquilo inferior correspondentes.

Um grupo hidroxilo esterificado reactivo em qualquer dos processos acima mencionados é hidroxilo esterificado por um ácido forte, especialmente um ácido inorgânico forte, tal como ácido halidrítrico, especialmente ácido clorídrico, bromídrico ou iodídrico, ou ácido sulfúrico, ou por um ácido orgânico forte, especialmente um ácido sulfónico orgânico forte, tal como um ácido sulfónico aromático ou alifático, por exemplo ácido metano-sulfónico, ácido 4-metilfenil-sulfónico ou ácido 4-bromofenil-sulfónico.

O referido grupo hidroxilo esterificado reactivo é especialmente halo, por exemplo cloro, bromo ou iodo, ou sulfoniloxilo alifática ou aromaticamente substituído, por exemplo metilsulfoniloxilo, fenilsulfoniloxilo ou 4-metilfenilsulfoniloxilo (tosiloxilo).

Nos compostos de partida e intermediários que são convertidos para os compostos do invento de uma maneira aqui descrita, os grupos funcionais presentes, tais como os grupos carbonilo (formilo ou ceto), carboxilo, amino, hidroxilo e sulfidrílo, são facultativamente protegidos por grupos de protecção convencionais que são vulgares em química orgânica preparativa.

Os grupos carbonilo, carboxilo, amino, hidroxilo e sulfidrílo protegidos são os que podem ser convertidos sob condições suaves nos grupos carbonilo, carboxilo, amino,

hidroxilo e sulfidrilo livres sem que a estrutura molecular seja destruída ou que tenham lugar reacções laterais indesejadas.

Os grupos de protecção bem conhecidos que reúnem estas condições e a sua introdução e remoção são descritas, por exemplo, em J. F. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, New York 1973, T. W. Green, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, New York 1984, e também em "The Peptides", Vol. I, Schroeder e Luebke, Academic Press, London, New York 1965.

Os compostos do invento obtidos podem ser convertidos uns nos outros de acordo com métodos convencionais. Assim, por exemplo, os ésteres resultantes podem ser hidrolisados com álcalis aquosos, tais como carbonatos ou hidróxidos de metais alcalinos. Os ácidos livres resultantes podem ser esterificados com e. g. os referidos alcanóis, ou os seus derivados esterificados reactivos, substituídos ou não substituídos tais como haletos de alquila ou diazoalcanos.

Os compostos do invento, quando ácidos livres, são também convertidos em sais de metal ou de amónio, de uma maneira convencional. Os compostos básicos do invento são do mesmo modo convertidos, de uma maneira convencional, para sais por adição de ácido.

Qualquer base ou ácido livre resultante pode ser convertido para um correspondente sal por adição de ácido ou sal de amónio ou metálico respectivamente, fazendo-o reagir com uma quantidade equivalente de ácido, sal básico, base ou preparação de permuta iónica correspondente.

Tendo em vista o estreito relacionamento entre os compostos livres e os seus sais, sempre que um composto do

invento, ou intermediário, é referido neste contexto, é também subentendido um sal correspondente, desde que tal seja possível ou apropriado na circunstância.

Os compostos, incluindo os seus sais, podem também ser obtidos na forma dos seus hidratos, ou incluir outros solventes utilizados para a cristalização.

Os compostos do invento que contêm uma ou mais duplas ligações podem ser convertidos para os correspondentes compostos saturados do invento. Esta conversão é levada a cabo e. g. por hidrogenação catalítica na presença de um catalizador tal como ródio, níquel ou platina num meio polar utilizando processos bem conhecidos na técnica e como está ilustrado nos exemplos.

Dependendo da escolha dos materiais de partida e dos métodos, os novos compostos podem estar na forma de um dos possíveis isómeros ou suas misturas, por exemplo, como isómeros geométricos (Z ou E, cis ou trans) substancialmente puros, isómeros ópticos (antípodas), racematos ou suas misturas. Os supracitados isómeros ou suas misturas possíveis estão dentro do âmbito e espírito deste invento.

No caso de serem obtidos isómeros ópticos ou geométricos dos compostos anteriormente mencionados, eles podem ser separados em isómeros isolados por métodos conhecidos de per si, e. g. por destilação fraccionada, cristalização e/ou cromatografia. Os produtos racémicos podem do mesmo modo ser resolvidos nos antípodas ópticos, por exemplo, por separação dos seus sais diastereómeros, e. g. para compostos básicos por destilação fraccionada de sais d- ou l-(tartarato, mandelato ou canforsulfonato), ou para compostos ácidos por destilação fraccionada de sais d- ou l-(α -metilbenzilamina, cinchonidina, cinchonina,



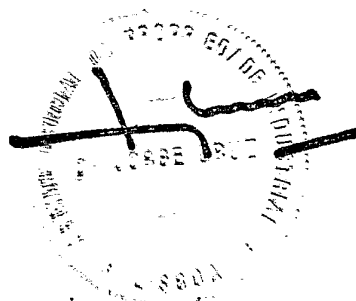
quinina, quinidina, efedrina, desidroabietilamina, brucina ou estriçnina).

As reacções anteriormente mencionadas são levadas a cabo de acordo com métodos padrão, na presença ou ausência de diluentes, preferivelmente os que são inertes para os reagentes e sejam seus solventes, de catalizadores, agentes de condensação alcalinos ou acídicos ou outros agentes referidos e/ou atmosferas inertes, a baixas temperaturas, temperatura ambiente ou temperaturas elevadas, preferivelmente próximas do ponto de ebulição dos solventes utilizados, à pressão atmosférica ou superatmosférica.

O invento inclui ainda qualquer variante dos referidos processos, em que um produto intermediário obténível em qualquer passo do processo é utilizado como material de partida e quaisquer passos que faltam são levados a cabo, ou o processo é interrompido em qualquer dos seus passos, ou em que os materiais de partida são formados sob condições de reacção, ou em que os componentes de reacção são utilizados na forma dos seus sais ou antípodas opticamente puros.

Vantajosamente, aqueles materiais de partida deverão ser utilizados nas reacções referidas que conduzem à formação dos compostos anteriormente indicados como sendo preferidos.

O presente invento também está relacionado com a utilização dos compostos do invento para a preparação de composições farmacêuticas que têm actividade supressora de tromboxano, i. e. actividade inibidora da sintetase de tromboxano e de bloqueamento de receptor de tromboxano úteis para o tratamento ou prevenção de condições ou síndromas dependentes de tromboxano em mamíferos.



As composições farmacêuticas de acordo com o invento são as adequadas para administração entérica, tal como oral ou rectal, transdérmica e parentérica (incluindo infusão) a mamíferos, incluindo o homem, para o tratamento ou prevenção de condições ou síndromas responsivos à supressão da actividade do tromboxano, tais como condições vasculares oclusivas, que compreendem uma eficaz quantidade supressora da actividade de tromboxano de um composto do invento em combinação com um ou mais agentes de suporte farmacêuticamente aceitáveis.

Os compostos farmacologicamente activos do invento são úteis no fabrico de composições farmacêuticas que compreendem uma quantidade eficaz deles em conjugação ou mistura por adição com excipientes ou agentes de suporte, quer para aplicação entérica quer para aplicação parentérica.

São preferidos comprimidos e cápsulas de gelatina que compreendem o ingrediente activo conjuntamente com:

- a) diluentes, e. g. lactose, dextrose, sacarose, manitol, sorbitol, celulose e/ou glicina;
- b) lubrificantes, e. g. sílica, talco, ácido esteárico, os seus sais de magnésio ou cálcio e/ou polietileno-glicol;
- c) também para comprimidos, agentes de ligação, e. g. silicato de magnésio e alumínio, pasta de amido, tragacanto, metil-celulose, carboximetil-celulose e/ou polivinilpirrolidona;
- d) se desejado, desintegrantes, e. g. amidos, ágares, ácido alginico ou os seus sais de sódio, ou ainda misturas efervescentes;
- e/ou e) absorventes, corantes, agentes aromatizantes e de sabor.

As composições injectáveis são preferivelmente soluções ou suspensões isotónicas aquosas e os supositórios são



vantajosamente preparados a partir de emulsões ou suspensões gordurosas. As referidas composições podem ser esterilizadas e/ou contêm adjuvantes, tais como conservantes, estabilizantes, agentes molhantes ou de emulsificação, promotores de solução, sais para regular a pressão osmótica e/ou tampões. Além disso, a composição pode também conter outras substâncias terapêuticamente valiosas. As referidas composições são preparadas de acordo com métodos de mistura, granulação ou revestimento convencionais, respectivamente, e contêm cerca de 0,1 até 75 %, preferivelmente cerca de 1 até 50 % de ingrediente activo.

As formulações adequadas para aplicação transdérmica incluem uma quantidade eficaz de um composto do invento com um agente de suporte. Os agentes de suporte vantajosos incluem solventes farmacologicamente aceitáveis absorvíveis para auxiliar a passagem através da pele do hospedeiro. Caracteristicamente, os dispositivos transdérmicos encontram-se na forma de uma bandagem que compreende um membro de protecção, um reservatório que contém o composto, facultativamente com agentes de suporte, facultativamente uma barreira que controla a razão de libertação do composto para a pele do hospedeiro a uma razão controlada e predeterminada durante um longo período de tempo, e meios para segurar o dispositivo à pele.

A dosagem do composto activo administrado depende das espécies de animais (mamíferos) de sangue quente, do peso corporal, idade e condição individual e da forma de administração.

O ingrediente activo é administrado numa dose supressora da actividade de tromboxano eficaz, e. g. entre 0,01 até 25 mg/kg/dia, preferivelmente entre 0,5 até 10 mg/kg/dia oralmente, entre 0,1 até 5 mg/kg/dia por infusão e entre 0,1 até 1 mg/kg/dia intravenosamente.

A dosagem unitária para administração oral a mamíferos de cerca de 50 até 70 kg pode vantajosamente conter entre cerca de 25 até 250 mg de ingrediente activo.

As formulações farmacêuticas contêm uma quantidade supressora da actividade de tromboxano eficaz de um composto do invento como anteriormente definido quer isolado quer em combinação com um outro agente terapêutico escolhido de entre e. g. um agente trombolítico, uma angiotensina que converte o inibidor de enzima, um bloqueador de canal de cálcio, um anticoagulante, um antagonista de serotonina-2 ou um agente iminossupressor numa dose terapêutica eficaz. Estes agentes terapêuticos são bem conhecidos na técnica assim como as suas doses eficazes.

Agentes trombolíticos ilustrativos são e. g. TPA, urocinase, estreptocinase, APSAC; angiotensinas que convertem inibidores de enzima ilustrativas são e. g. captopril, enalapril, enalaprilato, quinapril, cilazapril, delapril, fosenopril, zefenopril, idolapril, lisinopril, moveltipril, perindopril, espirapril, pentopril, pivopril, benazepril, benazeprilato e libenzapril; bloqueadores de canal de cálcio ilustrativos são e. g. diltiazem, nifedipine, nisoldipine, verapamil e isradipine; serotonin-2-antagonistas ilustrativos são e. g. cetanserina, cinancerina, irindalona; anticoagulantes ilustrativos são heparina, hirudina e seus derivados, tais como dessulfato-hirudina; e agentes imunossuppressores ilustrativos são e. g. ciclosporina e compostos relacionados.

O invento refere-se ainda ao tratamento de mamíferos, incluindo o homem, utilizando um composto do invento, preferivelmente na forma de uma composição farmacêutica, quer isolado quer em combinação com outros agentes terapêuticos como aqui ilustrado.



Mais particularmente o invento refere-se a:

(a) um método de suprimir a actividade de tromboxano em mamíferos que compreende a administração a um mamífero com necessidade disso de uma quantidade eficaz supressora da actividade de tromboxano de um composto do invento;

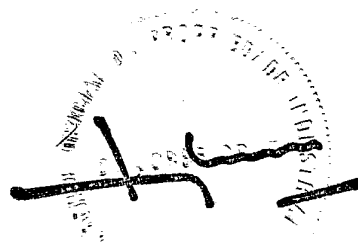
(b) um método de inibição da síntese de tromboxano em mamíferos que compreende a administração a um mamífero com necessidade disso de uma quantidade eficaz que inibe a sintetase de tromboxano de um composto do invento;

(c) um método de bloquear a actividade de receptor de tromboxano em mamíferos que compreende a administração a um mamífero com necessidade disso de uma quantidade eficaz que bloqueia o receptor de tromboxano de um composto do invento;

(d) um método de inibição da agregação de plaquetas em mamíferos que compreende a administração a um mamífero com necessidade disso de uma quantidade eficaz que inibe a agregação de plaquetas de um composto do invento;

(e) um método de tratamento ou prevenção de síndromas ou condições dependentes de tromboxano em mamíferos que compreende a administração a um mamífero com necessidade disso de uma quantidade eficaz supressora da actividade de tromboxano de um composto do invento;

As condições ou síndromas dependentes de tromboxano envolvidas são e. g. enfartes de miocárdio (ataques de coração); enfartes cerebrais (derrames); angina (estável ou instável); hipertensão tal como hipertensão induzida da gravidez (e. g. toxemia, pré-eclampsia); desordens renais (e. g. nefrite lupus,

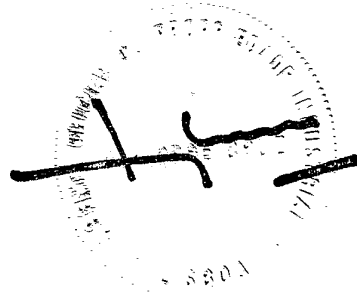


neuropatia diabética e nefrotoxicidade induzida por ciclosporina); desordens vasculares periféricas (e. g. condições oclusivas venosas ou arteriais periféricas); vascular e. g. reoclusão coronária após terapia trombolítica, cirurgia de bypass ou angioplastia; rejeição de enxerto numa transplantação cardíaca; e desordens pulmonares tais como broncoconstricção, como na asma brônquica; ou perda de plaquetas durante a circulação extracorpórea.

Um aspecto particular envolve um método de tratamento ou prevenção de condições vasculares oclusivas que compreendem desordens vasculares periféricas, trombose, aterosclerose, enfarte cerebral e do miocárdio, e reoclusão coronária que ocorre após uma angioplastia, após cirurgia de bypass coronário ou após terapia trombolítica, que compreende a administração a um mamífero com necessidade disso de uma quantidade eficaz supressora da actividade de tromboxano de um composto do invento.

Um aspecto adicional do invento relaciona-se com o tratamento de desordens e síndromas aqui descritos que compreende a administração de compostos do invento em conjugação com outros agentes terapêuticos a um mamífero com necessidade disso de maneira a aumentar a eficácia farmacêutica destes outros agentes farmacêuticos.

Por exemplo, os compostos do invento podem ser administrados a mamíferos para aumentar o efeito de agentes trombolíticos (e. g. TPA, urocinase, estreptocinase, anistreplase e semelhantes), e. g. reduzindo as doses requeridas deles e o tempo requerido para se alcançar a reperfusão no enfarte do miocárdio, e desta maneira prevenir ou reduzir a incidência de reoclusão depois do tratamento com os referidos agentes trombolíticos.



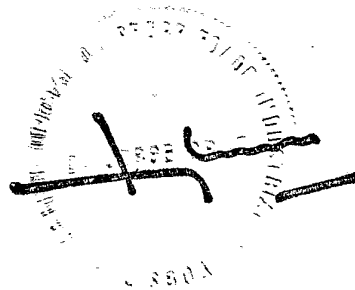
Por conseguinte, o presente invento proporciona um método para o tratamento do enfarte do miocárdio e oclusão coronária nos mamíferos que compreende a administração, em combinação com um agente trombolítico referido, de um composto do invento que serve para reduzir a dose de agente trombolítico necessário à lise de coágulos, para reduzir o tempo requerido à lise de coágulos, para prevenir a reoclusão que se segue à trombólise com o agente trombolítico e para manter os vasos sanguíneos desobstruídos durante um longo período de tempo.

Os compostos do invento podem também ser administrados a mamíferos em doses que são essencialmente destituídas de actividade anti-hipertensiva para aumentar o efeito-anti-hipertensivo dos inibidores da enzima que converte a angiotensina, e. g. os aqui citados anteriormente.

De modo semelhante, os compostos do invento podem também ser administrados a mamíferos para aumentar os efeitos cardiovasculares, e. g. efeitos antianginais, dos bloqueadores de canal de cálcio (e. g. diltiazem, nifedipine, nisoldipine, verapamil, isradipine) no tratamento de enfartes do miocárdio.

Também ilustrativo do invento, refere-se que os compostos do invento também podem ser administrados a mamíferos para aumentar o efeito de anticoagulantes, e. g. heparina, hirudina, dessulfato-hirudina e seus derivados, para aumentar a perfusão em desordens vasculares oclusivas.

Também ilustrativo do invento, refere-se que os compostos do invento também podem ser administrados a mamíferos para aumentar os efeitos antiplaquetas dos antagonistas do receptor 2 de serotonina (e. g. cetanserina, cinancerina, irindalona) no tratamento de desordens vasculares oclusivas.



Um outro aspecto do invento compreende um método para aliviar a nefrotoxicidade induzida da ciclosporina pela administração a um mamífero submetido a terapia da ciclosporina uma quantidade eficaz supressora da actividade de tromboxano de um composto do invento.

Nos métodos de tratamento acima citados, em conjugação com outro ingrediente activo, um composto do invento pode ser administrado quer simultaneamente, antes ou depois do outro ingrediente activo, quer separadamente pela mesma ou por diferente via de administração, quer conjuntamente na mesma formulação farmacêutica, numa quantidade eficaz supressora da actividade de tromboxano.

Os exemplos têm a intenção de ilustrar o invento e não devem servir como suas limitações. As temperaturas são dadas em grau centígrado - ° - (grau Celsius). Se não for mencionado de outro modo, todas as evaporações são realizadas sob pressão reduzida, preferivelmente entre 15 e 100 mmHg (~20-133 mbar). A estrutura dos produtos finais, intermediários e materiais de partida é confirmada por métodos analíticos padrão, e. g. micro-análise e características espectroscópicas (e. g. SM, IV, RMN). A menos que de outro modo seja especificado, a cromatografia é levada a cabo utilizando gel de sílica. A cromatografia flash refere-se a cromatografia sobre coluna a média pressão de acordo com Still et al., J. Org. Chem. 43, 2928 (1978).

Exemplo 1

Uma solução de 23,0 g (43,8 mmol) de [4-(p-clorofenil-sulfonamido)-butil]-[3-(3-piridil)propil]-malonato de dietilo, 400 ml de ácido acético e 400 ml de ácido clorídrico 6 N é



-80-

refluxada durante 36 horas. O solvente é evaporado e o resíduo é recebido em água e ajustado até pH 5. A camada aquosa é extractada com clorofórmio (4 x 100 ml). A camada orgânica combinada é evaporada até à secura.

O óleo é recebido em etanol quente e tratado com carvão vegetal. A solução é concentrada até cerca de 100 ml e aquecida até refluxar; é adicionada água lentamente até aparecerem os primeiros sinais de turvação. Em seguida a solução é deixada a arrefecer lentamente até cristalizar o ácido 6-(p-clorofenilsulfonamido)-2-[3-(3-piridil)propil]-hexanóico, p.f. 139-141 °C.

O material de partida é preparado como se segue:

Uma solução de 32,53 g (0,24 mol) de 3-(3-piridil)-propan-1-ol em 176 ml de ácido bromídrico a 48 % é refluxada durante 24 h. A mistura de reacção é evaporada e o resíduo é recebido em 500 ml de isopropanol e sujeito a nova evaporação. O processo de evaporação é repetido uma vez mais. O produto resultante é recebido em isopropanol quente, tratado com carvão vegetal e filtrado. O filtrado é arrefecido lentamente para dar o hidrobrometo do brometo de 3-(3-piridil)propilo, p.f. 103-105°.

A uma solução de 48 ml (0,37 mol) de malonato de dietilo em 960 ml de etanol é adicionado 14,03 g (0,61 mol) de sódio metálico e a mistura é agitada até todo o metal estar dissolvido. A solução é aquecida até refluxar e é adicionada rapidamente uma solução de 80,04 g (0,28 mol) de hidrobrometo do brometo de 3-(3-piridil)propilo em 960 ml de etanol e a mistura é mantida em refluxo durante 10 h.

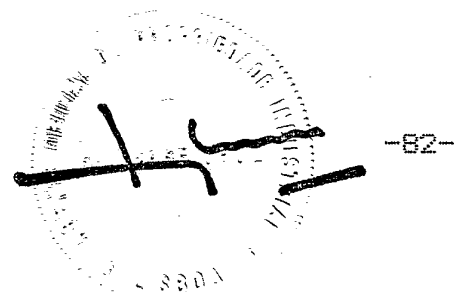
A mistura de reacção é evaporada e o resíduo é recebido em 400 ml de ácido clorídrico aquoso 1 N e lavado com 400 ml de

hexano. A fase aquosa é ajustada até pH 8 utilizando bicarbonato de sódio. A mistura de reacção é em seguida extractada com cloreto de metileno (3 x 200 ml). Os extractos orgânicos combinados são secos (MgSO_4), filtrados e evaporados até à secura para dar [3-(3-piridil)propil]-malonato de dietilo na forma de um óleo.

A uma solução de 63,34 g (0,23 mol) de [3-(3-piridil)-propil]-malonato de dietilo em 1,1 L de dimetilformamida é adicionada em pequenas porções 9,91 g (0,25 mol) de hidreto de sódio na forma de uma dispersão a 60 % em óleo. Depois de agitação à temperatura ambiente durante 0,5 h, é adicionado 28 ml (0,23 mol) de 1-bromo-clorobutano e em seguida aquece-se a 60° durante 10 h. Em seguida 68,26 g (0,46 mol) de iodeto de sódio é lentamente adicionado seguido por 44,44 g (0,68 mol) de azida de sódio e 9,0 g de éter de coroa 18-Crown-6. A mistura de reacção é aquecida durante 15 h a 60°, em seguida é arrefecida e vertida sobre gelo.

A mistura é em seguida extracta com éter (4 x 500 ml). Os extractos orgânicos combinados são extractados com ácido clorídrico 1N (1 x 200 ml, 2 x 100 ml). O extracto aquoso combinado é ajustado até pH 8 por adição de bicarbonato de sódio sólido e em seguida é extractado com éter (3 x 300 mL). Os extractos orgânicos combinados são lavados com água (3 x 100 ml), água sagada (1 x 300 mL), secos (MgSO_4), filtrados e evaporados até à secura para dar [4-azidobutil][3-(3-piridil)propil]-malonato de dietilo na forma de um óleo.

A uma solução de 42,59 g (0,11 mol) de [4-azidobutil][3-(3-piridil)propil]-malonato de dietilo em 270 ml de tetra-hidrofurano e 3,1 mL de água é adicionado 29 g (0,11 mol) de trifenil-fosfina e a solução é bem agitada durante 48 h. O solvente é



evaporado e o resíduo sujeito a cromatografia flash para se obter [4-aminobutil][3-(3-piridil)propil]-malonato de dietilo na forma de um óleo.

Uma solução de 15,0 g (42,8 mmol) de [4-aminobutil][3-(3-piridil)propil]-malonato de dietilo em 115 mL de cloreto de metileno é arrefecida até 0° e é adicionado 0,1 g de 4-dimetilaminopiridina seguido por 8,4 mL (60 mmol) de trietilamina e 10,12 g (46,5 mmol) de cloreto de p-clorofenilsulfonilo.

A solução é agitada à temperatura ambiente durante 48 h e em seguida é lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. A fase orgânica é seca (MgSO_4), filtrada e evaporada para dar [4-(p-clorofenilsulfonamido)butil][3-(3-piridil)propil]-malonato de dietilo na forma de um óleo.

Exemplo 2

A uma solução de 2,53 g (5,9 mmol) de ácido 6-(p-clorofenilsulfonamido)-2-[3-(3-piridil)propil]-hexanóico em 150 mL de etanol é lentamente adicionado 1,5 mL (20,5 mmol) de cloreto de tionilo e a mistura de reacção é sujeita a refluxo durante 8 h. O solvente é evaporado e o resíduo é ajustado até pH 8 utilizando solução aquosa de hidróxido de sódio 1 N.

A mistura é em seguida extractada com cloreto de metileno (2 x 50 mL). Os extractos orgânicos combinados são secos (MgSO_4) e evaporados para dar um óleo que em seguida é purificado por cromatografia flash utilizando éter como eluente para se obter 6-(p-clorofenilsulfonamido)-2-[3-(3-piridil)propil]-hexanoato de etilo na forma de um óleo.

Exemplo 3

A uma solução de 3,08 g (7,5 mmol) de 6-(p-clorofenil-sulfonamido)-2-[3-(3-piridil)propil]-hexanal em 40 mL de cloro-fórmio é adicionado 2,88 g (8,4 mmol) de (trifenilfosforanilide-no)-acetato de metilo e em seguida é refluxada durante 3 h. O solvente é evaporado e o resíduo é recebido em éter e extractado com HCl 0,5 N (3 x 20 mL). Os extractos aquosos são combinados e lavados com éter. A fase aquosa é ajustada até pH 8 e em seguida é extractada com cloreto de metileno (3 x 50 mL). Os extractos orgânicos combinados são secos ($MgSO_4$), filtrados e, em seguida, são evaporados para dar um óleo âmbar. Este é purificado por cromatografia flash utilizando acetato de etilo/hexano 7:3 como eluente para dar 8-(p-clorofenilsulfonamido)-4-[3-(3-piridil)propil]-oct-2-enoato de metilo na forma de um óleo.

O material de partida é preparado como se segue:

Uma solução de 3,5 g (7,7 mmol) de 6-(p-clorofenilsul-fonamido)-2-[3-(3-piridil)propil]-hexanoato de etilo (Exemplo 2) em 105 mL de cloreto de metileno é arrefecida até -78° e a esta solução é lentamente adicionado 15,2 mL (23,6 mmol) de solução 1,53 M de diisobutilaluminio em tolueno. A solução é agitada -78° durante 10 min e em seguida é extinta por adição lenta de 10,8 mL de metanol.

A solução é em seguida deixada a aquecer até 0° por remoção do banho frio, e depois é adicionado lentamente 350 mL de éter seguido por 10,8 mL de água salgada saturada e 7,7 g de sulfato de sódio anidro finamente pulverizado. A suspensão turva é agitada vigorosamente à temperatura ambiente durante a noite. Os sais são separados por filtração e lavados com cloreto de

metileno (10 x 20 mL). O filtrado é evaporado para dar 6-(p-clorofenilsulfonamido)-2-[3-(3-piridil)propil]-hexanal.

Exemplo 4

a) A uma solução de 3,27 g (7 mmol) de 8-(p-clorofenilsulfonamido)-4-[3-(3-piridil)propil]-oct-2-enoato de metilo (Exemplo 3) em 32 ml de metanol, é adicionado 0,446 g (1,87 mmol) de cloreto de cobalto (II), hexa-hidrato. A solução é arrefecida num banho de gelo e é adicionado 0,573 g (15 mmol) de boro-hidreto de sódio em pequenas porções. Observa-se durante a adição do boro-hidreto de sódio uma evolução gasosa vigorosa e a formação de um precipitado negro. Após a adição estar completa, o banho de gelo é removido e a mistura de reacção é agitada à temperatura ambiente durante 1 h. O precipitado negro é separado por filtração e lavado com metanol.

O filtrado combinado é evaporado e o resíduo é suspenso numa mistura de 30 mL de cloreto de metileno e 150 mL de éter. A camada orgânica é lavada com água. A fase aquosa é extractada com éter (2 x 50 mL). Os extractos orgânicos combinados são secos ($MgSO_4$), filtrados e o solvente é evaporado. O resíduo é sujeito a cromatografia flash sobre sílica utilizando acetato de etilo/hexano 3:2 como eluente para dar 8-(p-clorofenilsulfonamido)-4-[3-(3-piridil)propil]-octanoato de metilo, p. f. 81-82°.

b) De modo semelhante, prepara-se o 8-(p-clorofenilsulfonamido)-4-[3-(3-piridil)propil]-octanoato de etilo.

Exemplo 5

a) A uma solução de 2,62 g (5,6 mmol) de 8-(p-clorofenilsulfonamido)-4-[3-(3-piridil)propil]-octanoato de metilo em

14 mL de dioxano é adicionado 11,6 mL de NaOH 1 N (11,6 mmol) e a mistura é aquecida a 60° durante 2 h. O solvente é evaporado e o resíduo é dissolvido em água. O pH da solução aquosa é ajustado para 5,0 utilizando HCl aquoso 2 N.

A mistura resultante é extractada com cloreto de metileno (3 x 20 mL). Os extractos orgânicos combinados são secos (MgSO₄), filtrados e sujeitos a evaporação para dar um óleo. A cristalização a partir de éter produz ácido 8-(p-clorofenilsulfonamido)-4-[3-(3-piridil)propil]-octanóico, p.f. 114-116°.

b) De modo semelhante, prepara-se o ácido 8-(p-clorofenilsulfonamido)-4-[3-(3-piridil)propil]-oct-2-enóico, p.f. ca. 75°, por hidrólise do 8-(p-clorofenilsulfonamido)-4-[3-(3-piridil)propil]-oct-2-enoato de metilo do Exemplo 3.

Exemplo 6

São preparados substancialmente de acordo com os processos descritos nos exemplos anteriores:

(a) ácido 8-(β-naftilsulfonamido)-4-[3-(3-piridil)propil]-octanóico, p.f. 103-104°;

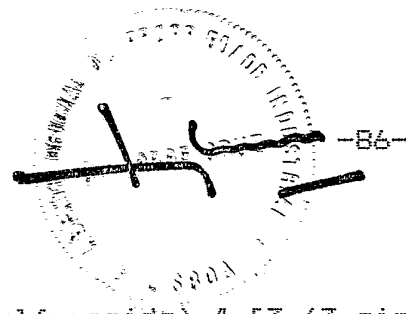
(b) ácido 8-(p-trifluorometilfenilsulfonamido)-4-[3-(3-piridil)propil]-octanóico, p.f. 138-140°;

(c) ácido 8-(fenilsulfonamido)-4-[3-(3-piridil)propil]-octanóico;

(d) ácido 8-(3,4-diclorofenilsulfonamido)-4-[3-(3-piridil)propil]-octanóico;

(e) ácido 8-(p-metoxifenilsulfonamido)-4-[3-(3-piridil)propil]-octanóico;

(f) ácido 8-(p-metilfenilsulfonamido)-4-[3-(3-piridil)propil]-octanóico, p.f. 94-96°;



(g) Ácido 8-(p-carboxifenilsulfonamido)-4-[3-(3-piridil)propil]-octanóico;

(h) ácido 8-(p-clorofenilsulfonamido)-4-[3-(3-piridil)propil]-octanóico, p.f. 61-71°;

(i) ácido 8-(p-fluorofenilsulfonamido)-4-[3-(3-piridil)propil]-octanóico, p.f. 90-92°;

(j) Ácido 8-(p-metilsulfonilfenilsulfonamido)-4-[3-(3-piridil)propil]-octanóico, p.f. 109-112°;

(k) ácido 8-(p-cianosulfonamido)-4-[3-(3-piridil)propil]-octanóico.

Exemplo 7

A uma solução de 0,1 g (0,22 mmol) de ácido 8-(p-clorofenilsulfonamido)-4-[3-(3-piridil)propil]-octanóico (Exemplo 5a) em 10 mL de cloreto de metileno é adicionado 50 mg (0,23 mmol) de ácido m-cloroperbenzóico e a solução resultante é agitada à temperatura ambiente durante 18 h. O solvente é evaporado e o resíduo é purificado por cromatografia para dar um óleo límpido. A cristalização a partir de éter dá o ácido 8-(p-clorofenilsulfonamido)-4-[3-(3-piridil-N-óxido)-propil]-octanóico, p.f. 55-57°.

Exemplo 8

A uma solução de 0,127 g (9,045 mmol) de 8-amino-5-[2-(3-piridil)etil]-octanoato de metilo em 5 mL de cloreto de metileno são adicionados uns poucos cristais de 4-dimetilaminopiridina seguido por 0,1 mL (0,7 mmol) de trietilamina e 0,112 g de cloreto de p-clorofenilsulfonilo, e a solução é agitada à temperatura ambiente durante 16 h.

A mistura de reação é diluída com 10 mL de cloreto de metileno e lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de

sódio. A fase orgânica é seca (MgSO_4), filtrada e evaporada para se obter um óleo que é purificado por cromatografia de camada fina preparativa para dar 8-(p-clorofenilsulfonamido)-5-[2-(3-piridil)-etil]-octanoato de metilo na forma de um óleo.

O material de partida é preparado como se segue:

Uma corrente de gás de azoto é feita passar através de uma mistura de 19,6 mL (41,2 mmol) de vinil-lítio 2,1 M em tetra-hidrofurano e 21 mL de tolueno, para evaporar o tetra-hidrofurano. A suspensão amarela pálida resultante é diluída com 21 mL de éter e arrefecida até -78° . A esta solução é adicionado 1,87 g (20,9 mmol) de cianeto cuproso e a mistura de reacção é em seguida aquecida até 0° durante 2 min. A suspensão resultante cinzenta é arrefecida até -78° é adicionado 0,9 mL (10,4 mmol) de 5,6-di-hidro-2H-piran-2-ona.

A mistura de reacção é agitada a -78° durante 30 min e a -20° durante 15 min. A reacção é extinta pela adição de cloreto de amónio aquoso saturado e agitada durante 1 h à temperatura ambiente. Os sais insolúveis são separados por filtração e lavados com água (1 x 20 mL) e éter (2 x 20 mL). As camadas são separadas e a fase aquosa é extractada com éter (2 x 30 mL).

Os extractos orgânicos combinados são secos (MgSO_4), filtrados e evaporados para dar um óleo amarelo que é purificado por cromatografia flash para se obter 4-eteniltetra-hidro-2H-piran-2-ona na forma de um óleo amarelo claro.

A uma solução de 0,879 g (7 mmol) de 4-eteniltetra-hidro-2H-piran-2-ona em 5 mL de trietilamina e 5 mL de acetonitrilo é adicionado 0,081 g (0,36 mmol) de acetato de paládio (II) seguido por 0,659 g (2,5 mmol) de tri-o-tolilfosfina e 0,75 mL



(7,9 mmol) de 3-bromopiridina e a mistura é aquecida a 125° durante 20 h num tubo selado. Isto é em seguida arrefecido, diluído com cloreto de metileno e lavado com água. A fase orgânica é seca (MgSO_4), filtrada e evaporada para dar um óleo avermelhado que é submetido a cromatografia flash utilizando acetato de etilo como eluente para se obter 4-[2-(3-piridil)-etenil]-tetra-hidro-2H-piran-2-ona na forma de um óleo.

Uma solução de 1,01 g (5 mmol) de 4-[2-(3-piridil)-etenil]-tetra-hidro-2H-piran-2-ona em 23 mL de cloreto de metileno é arrefecida até -78° e é adicionado 3,3 mL (5 mmol) de uma solução 5,33 M de hidreto de diisobutilaluminio em tolueno. A solução é aquecida até 0° e agitada durante 2 h. A reacção é extinta com 2,5 mL de metanol e a mistura é filtrada através de uma curta almofada de gel de sílica e eluída com metanol (10 x 10 mL). O filtrado é evaporado para dar 4-[2-(3-piridil)-etenil]-2-hidroxi-tetra-hidro-2H-pirano.

A uma solução de 0,993 g (4,8 mmol) de 4-[2-(3-piridil)-etenil]-2-hidroxi-tetra-hidro-2H-pirano em 12 mL de cloreto de metileno é adicionado 1,86 g (5,4 mmol) de (trifenilfosforanilideno)-acetato de metilo e a mistura de reacção é em seguida agitada à temperatura ambiente durante 16 h. O solvente é evaporado, o residuo é recebido em éter e a mistura é filtrada para remover o óxido de trifenilfosfina precipitado.

O filtrado é extractado com ácido clorídrico aquoso 1 N (1 x 10 mL, 2 x 5 mL). O extracto aquoso combinado é lavado com éter, ajustado até pH 8 e extractado com cloreto de metileno (3 x 20 mL). Os extractos orgânicos combinados são secos (MgSO_4), filtrados e evaporados para dar 7-hidroxi-5-[2-(3-piridil)-etenil]-hept-2-enoato de metilo.

Uma solução de 1,75 g de 7-hidroxi-5-[2-(3-piridil)-etenil]-hept-2-enoato de metilo em 50 mL de etanol é hidrogenada com 0,35 g de paládio a 10 % em carvão vegetal a 3 atmosferas (= 3,04 bar) de pressão de hidrogénio e à temperatura ambiente durante 21 h. O catalizador é separado por filtração e lavado com etanol (4 x 10 mL). O filtrado é evaporado para dar um óleo amarelo que é cromatografado para se obter 7-hidroxi-5-[2-(3-piridil)-etil]-heptanoato de metilo.

Uma solução de 0,8 g (3,0 mmol) de 7-hidroxi-5-[2-(3-piridil)-etil]-heptanoato de metilo em 3 mL de cloreto de metileno é arrefecida até 0° e é adicionado 0,52 mL (3,7 mmol) de trietilamina seguida por 0,26 mL (3,3 mmol) de cloreto de metil-sulfonilo. A mistura de reacção é agitada a 0° durante 30 min e em seguida é adicionado 1,65 g (25 mmol) de cianeto de potássio finamente pulverizado seguido por 15 mL de dimetilsulfóxido. Após agitação durante 30 min o banho frio é removido e a mistura é agitada à temperatura ambiente durante 18 h.

A mistura de reacção é vertida sobre solução aquosa saturada de cloreto de amónio e em seguida é extractada com acetato de etilo (3 x 70 mL). A fase orgânica combinada é lavada com água (4 x 60 mL), água salgada (60 mL) e seca (MgSO_4), filtrada e evaporada para dar um óleo que é purificado por cromatografia flash para dar não só o desejado 7-ciano-5-[2-(3-piridil)-etil]-heptanoato de metilo mas também o mesilato do álcool de partida. O mesilato é sujeito a condições de deslocamento de cianeto descritas anteriormente para se produzir um 7-ciano-5-[2-(3-piridil)-etil]-heptanoato de metilo adicional.

A uma solução de 0,1 g (0,37 mmol) de 7-ciano-5-[2-(3-piridil)-etil]-heptanoato de metilo em 20 mL de metanol saturado com amónia é adicionado 0,15 mL de níquel Raney e a mistura é



hidrogenada a 3 atm (= 3,04 bar) de pressão de hidrogénio e à temperatura ambiente durante 4 h. O catalizador é separado por filtração e lavado com metanol (4 x 20 mL). O filtrado é evaporado para dar 8-amino-5-[2-(3-piridil)-etil]-heptanoato de metilo.

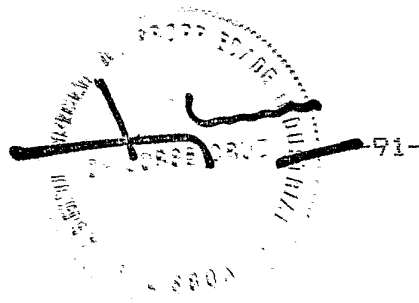
Exemplo 9

Uma mistura de 0,083 g (0,18 mmol) de 8-(p-clorofenil-sulfonamido)-5-[2-(3-piridil)-etil]-octanoato de metilo (Exemplo 8), 2 mL de dioxano e 0,4 mL (0,4 mmol) de hidróxido de sódio aquoso 1 N é agitada durante 16 h à temperatura ambiente. O solvente é evaporado e o resíduo é recebido em água e o pH é ajustado até 5. A mistura aquosa é em seguida extractada com cloreto de metileno (4 x 10 mL). Os extractos orgânicos combinados são secos (MgSO_4), filtrados e evaporados para dar um óleo que é cristalizado a partir de éter para dar o ácido 8-(p-clorofenilsulfonamido)-5-[2-(3-piridil)-etil]-octanóico, p.f. 83-85°.

Exemplo 10

São preparados substancialmente de acordo com os processos descritos nos Exemplos 8 e 9:

- (a) ácido 8- β -naftilsulfonamido-5-[2-(3-piridil)etil]-octanóico;
- (b) ácido 8-(p-trifluorometilfenilsulfonamido)-5-[2-(3-piridil)etil]-octanóico;
- (c) ácido 8-(fenilsulfonamido)-5-[2-(3-piridil)propil]-octanóico;
- (d) ácido 8-(p-fluorofenilsulfonamido)-5-[2-(3-piridil)etil]-octanóico.



Exemplo 11

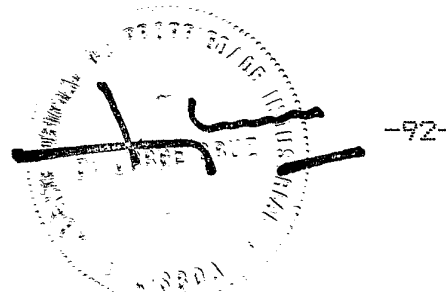
8-Amino-6-(3-piridilmetil)-octanoato de metilo (0,5 g) é dissolvido em 50 mL de cloreto de metileno e 3 mL de trietilamina. A esta solução é adicionado gota a gota uma solução de 0,5 g de cloreto de p-clorofenilsulfonilo em 10 mL de cloreto de metileno. A mistura de reação é agitada à temperatura ambiente durante 1 h, o solvente é evaporado e o resíduo assim obtido é purificado por cromatografia sobre gel de sílica, utilizando cloreto de metileno como eluente para se obter 8-(p-clorofenilsulfonamido)-6-(3-piridilmetil)-octanoato de metilo na forma de um óleo.

O material de partida é preparado como se segue:

A uma suspensão de 69 g de brometo de 5-carboxipentil-trifenilfosfônio numa mistura de 125 mL de DMSO e 250 mL de THF arrefecido a 20° é adicionado 130 mL de uma solução 2,4 M de n-butil-lítio gota a gota durante um período de 30 min. Após agitação durante 45 min, uma solução de 10,7 g de 3-piridina-carboxaldeído em 25 mL de THF é adicionado gota a gota, em seguida a solução é agitada durante 1 h antes da adição de água e acetato de etilo.

A camada aquosa é separada, acidificada até pH 6 e extractada com acetato de etilo. O extracto de acetato de etilo é seco sobre sulfato de magnésio, filtrado e concentrado para dar ácido 7-(3-piridil)-hept-6-enoico que é convertido para 7-(3-piridil)-hept-6-enoato de metilo por refluxo em ácido clorídrico metanólico.

É dissolvido 11 g de 7-(3-piridil)-hept-6-enoato de metilo numa mistura de 100 mL de acetona e 50 mL de água, a solução é arrefecida até 0° e é adicionado 13,5 g de



N-bromo-succinimida. A mistura de reacção é deixada a aquecer até à temperatura ambiente e é agitada durante 2 h. A mistura de reacção é diluída com 250 mL de água, extractada com acetato de etilo e em seguida com HCl aquoso 1 N.

A camada aquosa é tornada básica com hidróxido de amónio aquoso e extractada com acetato de etilo. O extracto de acetato de etilo é seco sobre sulfato de magnésio, filtrado e concentrado para dar 6-bromo-7-hidroxi-7-(3-piridil)-heptanoato de metilo.

16,3 g de 6-bromo-7-hidroxi-7-(3-piridil)-heptanoato de metilo é dissolvido em 200 mL de THF e é adicionado em porções 4,5 g de hidreto de sódio a 50 % em óleo mineral. Após agitação à temperatura ambiente durante 3 h, a mistura de reacção é diluída com acetato de etilo, filtrada e concentrada para dar o produto cru que é ainda purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel utilizando acetato de etilo como eluente para se produzir 2-(3-piridil)-3-(4-metoxycarbonilbutil)-oxirano.

O composto anterior (5 g) é dissolvido em 100 mL de tolueno, é-lhe adicionado 200 mg de ácido p-toluenossulfónico, mono-hidrato e a mistura de reacção é aquecida em refluxo durante 8 h. A mistura de reacção é arrefecida até à temperatura ambiente, é adicionada água e a mistura de reacção é neutralizada com bicarbonato de sódio. O produto é em seguida extractado com acetato de etilo, o extracto é seco sobre sulfato de magnésio, filtrado e concentrado para dar o produto cru que é ainda purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel utilizando acetato de etilo como eluente para se obter 7-(3-piridil)-6-oxo-heptanoato de metilo.



Uma solução do composto anterior (0,7 g) em 5 mL de tolueno é adicionada gota a gota a uma solução de um reagente preparado por adição de 0,2 g de hidreto de sódio a 50 % em óleo mineral a 0,7 g de cianometilfosfonato de dietilo em 50 mL de tolueno. Após agitação à temperatura ambiente durante 3 h, a mistura de reacção é vertida em água e extractada com acetato de etilo. A solução de acetato de etilo é seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada para dar o produto cru que é ainda purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel utilizando acetato de etilo como eluente para se produzir 7-(3-piridil)-6-(cianometilideno)-heptanoato de metilo.

O composto anterior (0,6 g) é dissolvido em 70 mL de tolueno saturado com gás de amónia, é adicionado catalizador de Níquel-Raney activado e a mistura de reacção é hidrogenada durante 6 h a 3 atmosferas (= 3,04 bar) de pressão. O catalizador é em seguida separado por filtração e o metanol é evaporado para dar o produto cru que é directamente dissolvido em 50 mL de metanol, tratado com 0,7 g de catalizador de paládio a 10 % em carvão vegetal e outra vez hidrogenado a 3 atmosferas (= 3,04 bar) de pressão durante 8 h. O catalizador é em seguida separado por filtração e o solvente é concentrado para dar 8-amino-6-(3-piridilmetil)-octanoato de metilo na forma de um óleo.

Exemplo 12

8-(p-Clorofenilsulfonamido)-6-(3-piridilmetil)-octanoato de metilo do Exemplo 11 (0,3 g) é dissolvido em 10 mL de metanol, é adicionado 20 mL de NaOH aquoso 1 N e a mistura de reacção é agitada à temperatura ambiente durante a noite. O metanol é separado por filtração, é adicionada água e a mistura de reacção é extractada com acetato de etilo.



A camada aquosa é acidificada até pH 6,1 e extractada com acetato de etilo. O extracto de acetato de etilo é seco sobre sulfato de magnésio, filtrado e concentrado para dar o ácido 8-(p-clorofenilsulfonamido)-6-(3-piridilmetil)-octanóico.

RMN (CDCl_3): δ 7,7 (d, 2H), 7,4 (d, 2H); 2,9 (m, 2H).

Exemplo 13

São preparados substancialmente de acordo com os processos descritos nos Exemplos 11 e 12:

(a) ácido 8-(β -naftilsulfonamido)-6-(3-piridilmetil)-octanóico;

(b) ácido 8-(p-trifluorometilfenilsulfonamido)-6(3-piridilmetil)-octanóico;

(c) ácido 8-(fenilsulfonamido)-6-(3-piridilpropil)-octanóico;

(d) ácido 8-(p-fluorofenilsulfonamido)-6-(3-piridilmetil)-octanóico.

Exemplo 14

A uma solução de 1,0 g de 8-amino-3-[4-(3-piridil)-butil]-octanoato de etilo em 100 mL de cloreto de metileno é adicionado 3 g de trietilamina seguido por adição gota a gota de uma solução de 1,5 g de cloreto de p-clorofenilsulfonilo em 15 mL de cloreto de metileno. A mistura de reacção é concentrada e em seguida directamente purificada por cromatografia sobre gel de sílica, utilizando acetato de etilo a 25 % em cloreto de metileno como eluente para se produzir 8-(p-clorofenilsulfonamido)-3-[4-(3-piridil)-butil]-octanoato de etilo.

O material de partida é preparado como se segue:

é adicionado gota a gota acetoacetato de metilo (34,8 g) a uma suspensão de 16,2 g de hidreto de sódio a 50 % em óleo mineral em 750 mL de tetra-hidrofurano anidro arrefecido até 0°. A esta solução é adicionado gota a gota 141 mL de uma solução 2,3 M de n-butil-lítio em hexano durante 40 min mantendo a temperatura da solução de tetra-hidrofurano a 0°. A esta solução é em seguida adicionado 36 g de uma solução de brometo de alilo em 150 mL de tetra-hidrofurano. Após 10 min a mistura de reacção é manipulada vertendo uma mistura de 60 mL de HCl concentrado, 150 mL de água e 500 mL de éter. A camada de éter é separada, lavada com água, seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada para dar o 3-oxo-hept-6-enoato de metilo.

O composto anterior (36 g) é combinado com 40 g de 3-bromopiridina, 1,8 g de tri-o-tolil-fosfina, 0,67 g de acetato de paládio, 150 mL de trietilamina e 300 mL de acetonitrilo e a mistura de reacção é aquecida em refluxo durante 20 h. A mistura de reacção é deixada a arrefecer até à temperatura ambiente, evaporada e o resíduo assim obtido é repartido entre acetato de etilo e água. A solução de acetato de etilo é seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada para dar o purificada por cromatografia sobre gel de sílica, utilizando éter como eluente para se obter 7-(3-piridil)-3-oxo-hept-6-enoato de metilo.

Uma solução do composto anterior (23,3 g) em 50 mL de dimetilformamida (DMF) é adicionada gota a gota a uma mistura de 5,5 g de hidreto de sódio a 50 % em óleo mineral em 500 mL de DMF mantida abaixo de 25°. Após 30 min é adicionado 19,4 g de 4-iodo-butironitrilo em 50 mL de DMF e a mistura de reacção é agitada à temperatura ambiente durante 18 h.

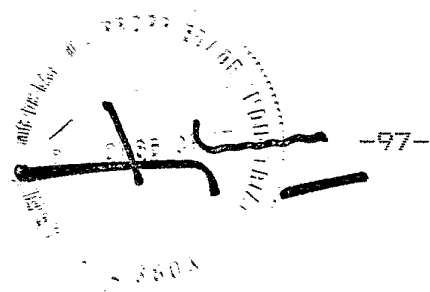
A mistura é vertida em 2000 mL de solução de água salgada fria e extractada com acetato de etilo. A solução de

acetato de etilo é seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada para dar o produto cru que é ainda purificado por cromatografia sobre 500 g de gel de sílica, utilizando éter como eluente para se produzir 2-(3-cianopropil)-7-(3-piridil)-3-oxo-hept-6-enoato de metilo.

O composto anterior (8,1 g) é dissolvido numa mistura de 75 mL de dimetilsulfóxido e 2,5 mL de água a que é adicionado 5 g de cloreto de sódio. A solução é aquecida em refluxo durante 14 h, é deixada a arrefecer até à temperatura ambiente, é adicionada água (200 mL) e a mistura de reacção é extractada com acetato de etilo.

A solução de acetato de etilo é seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada para dar o produto cru que é ainda purificado por cromatografia sobre gel de sílica, utilizando uma mistura de acetato de etilo/hexano (7:3) como eluente para se produzir o produto descarboxilado, 10-(3-piridil)-6-oxo-dec-9-enonitrilo.

Uma solução de 6,05 g do composto anterior em 30 mL de tolueno é adicionado ao reagente preparado por tratamento de uma solução de 6,7 g de fosfonoacetato de trietilo com 1,5 g de hidreto de sódio a 50 % em 130 mL de tolueno. A mistura de reacção é agitada à temperatura ambiente durante 72 h, em seguida vertida em água, ajustada até pH 6 com ácido acético e em seguida extractada com acetato de etilo. A solução de acetato de etilo é seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada para dar o produto cru que é ainda purificado por cromatografia sobre gel de sílica, utilizando éter como eluente, para se produzir 10-(3-piridil)-6-(etoxicarbonilmetilideno)-dec-9-enonitrilo.



A uma solução do composto anterior (5,2 g) em 150 mL de acetato de etilo, é adicionado 0,8 g de catalizador de paládio a 10 % sobre carvão vegetal e a mistura de reacção é hidrogenada à pa e temperatura ambiente durante 4 h. O catalizador é separado por filtração e a solução de acetato de etilo é evaporada até à secura para se produzir 10-(3-piridil)-6-(etoxicarbonilmetilideno)-decanonitrilo.

Uma solução de 5,0 g do composto anterior em 150 mL de metanol é saturada com gás de amónia e é hidrogenada a 3 atmosferas (= 3,04 bar) de pressão de hidrogénio utilizando níquel Raney como catalizador. O catalizador é em seguida separado por filtração e a solução de metanol é evaporada até à secura para se produzir 7-(3-piridil)-3-(5-aminopentil)-hept-2-enoato de etilo, também chamado 8-amino-3-[4-(3-piridil)-butil]oct-2-enoato de etilo.

A uma solução de 2,0 g do composto anterior em 50 mL de metanol é adicionado 2 g de catalizador de paládio a 10 % sobre carvão vegetal e a mistura de reacção é hidrogenada a 3 atmosferas (= 3,04 bar) de pressão de hidrogénio durante 120 h. O catalizador é separado por filtração e a solução de metanol é evaporada para dar 7-(3-piridil)-3-(5-aminopentil)-heptanoato de etilo, também chamado 8-amino-3-[4-(3-piridil)-butil]octanoato de etilo.

Exemplo 15

Uma solução de 0,7 g de 8-(p-clorofenilsulfonamido)-3-[4-(3-piridil)-butil]octanoato de etilo (Exemplo 14) numa mistura de 50 mL de metanol e 100 mL de NaOH 1 N aquoso é agitada à temperatura ambiente durante 18 h. A mistura de reacção é em seguida concentrada e é removido o metanol. O produto é

neutralizado com Ácido clorídrico aquoso diluído e a solução aquosa é extractada com acetato de etilo. O extracto de acetato de etilo é seco sobre sulfato de magnésio, filtrado e concentrado para dar o Ácido 8-(p-clorofenilsulfonamido)-3-[4-(3-piridil)-butil]-octanóico;

RMN (CDCl_3): δ 7,77 (d, 2H), 7,43 (d, 2H); 2,9 (t, 2H); 2,6 (m, 2H).

Exemplo 16

São preparados substancialmente de acordo com os processos descritos nos Exemplos 14 e 15:

(a) Ácido 8-(β -naftilsulfonamido)-3-[4-(3-piridil)-butil]-octanóico;

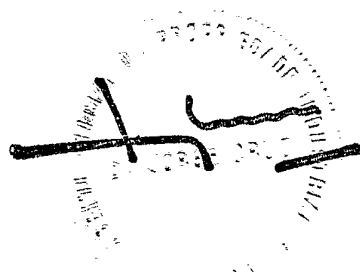
(b) Ácido 8-(p-trifluorometilfenilsulfonamido)-3-[4-(3-piridil)-butil]-octanóico;

(c) Ácido 8-(fenilsulfonamido)-3-[4-(3-piridil)-butil]-octanóico;

(d) Ácido 8-(p-fluorofenilsulfonamido)-3-[4-(3-piridil)-butil]-octanóico.

Exemplo 17

Hidrocloreto de 7-amino-6-(3-piridil)-heptanoato de metilo (8,0 g) é suspenso em 200 mL de acetato de etilo, é adicionado 15 mL de trietilamina e em seguida é adicionado gota a gota durante um período de 0,5 h uma solução de 10 g de cloreto de 4-p-clorofenilsulfonilo em 100 mL de acetato de etilo. A mistura de reacção é em seguida agitada durante 2 h e é extractada com hidróxido de sódio aquoso 1 N, lavada com cloreto de sódio aquoso saturado, seca sobre sulfato de magnésio e evaporada. O resíduo é cromatografado sobre Florisil (= silicato de magnésio



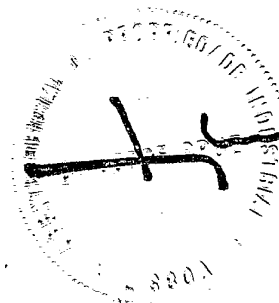
activado) e eluido com acetato de etilo para se produzir 7-(p-clorofenilsulfonilamido)-6-(3-piridil)-heptanoato de metilo na forma de um óleo.

O material de partida é preparado como se segue:

A uma suspensão de 8,6 g de hidreto de sódio (dispersão a 50 % em óleo mineral) em 200 mL de dimetilformamida durante um período de 0,5 h. A mistura de reacção é agitada durante mais 0,5 h à temperatura ambiente, em seguida arrefecida até -20° antes da adição de 30 g de 5-bromovalerato de metilo. A mistura de reacção é em seguida deixada aquecer até à temperatura ambiente durante um período de várias horas e deixada em repouso durante 18 h.

A mistura de reacção é em seguida vertida em 300 mL de água gelada e extractada com 300 mL de acetato de etilo. O extracto é lavado com três porções de 75 mL de ácido clorídrico 1 N e a solução aquosa é neutralizada com amónia aquosa e extractada com acetato de etilo. O extracto de acetato de etilo é seco sobre sulfato de magnésio, filtrado e concentrado para produzir 6-ciano-6-(3-piridil)-heptanoato de metilo.

Uma solução de 17,0 g do composto anterior em 100 mL de metanol e 30 mL de acetato de etilo saturado com gás de HCl é hidrogenada 0,8 g de catalizador de paládio a 10 % sobre carvão vegetal 3 atmosferas (= 3,04 bar) de pressão de hidrogénio e à temperatura ambiente até o hidrogénio cessar de ser captado. A mistura de reacção é em seguida filtrada e evaporada e o resíduo é triturado com acetato de etilo para se produzir hidrocloreto de 7-amino-6-(3-piridil)-heptanoato de metilo.



Exemplo 18

Uma solução de 8 g de 7-(p-clorofenilsulfonamido)-6-(3-piridil)-heptanoato de metilo em 100 mL de metanol e 100 mL de hidróxido de sódio aquoso 1 N é agitada à temperatura ambiente durante 24 h, é em seguida evaporada para remover o metanol e acidificada com ácido clorídrico 1 N. A mistura de reacção é em seguida extractada com acetato de etilo, o extracto de acetato de etilo é seco sobre sulfato de magnésio, filtrado e evaporado, e o residuo é tratado com gás de HCl em acetato de etilo para se obter o hidrocloreto do ácido 7-(p-clorofenilsulfonamido)-6-(3-piridil)-heptanóico, p. f. 169-172°.

Exemplo 19

São preparados substancialmente de acordo com os processos descritos nos Exemplos 17 e 18, a partir dos materiais de partida apropriados:

(a) ácido 8-(fenilsulfonamido)-7-(3-piridil)-octanóico, p.f. 158-160°;

(b) hidrocloreto do ácido 8-(p-clorofenilsulfonamido)-7-(3-piridil)-octanóico, p.f. 107-110°;

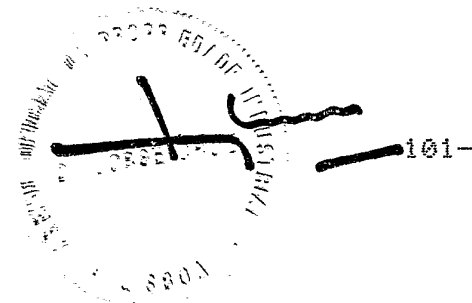
(c) hidrocloreto do ácido 8-(1-naftilsulfonamido)-7-(3-piridil)-octanóico, p.f. 186-189°;

(d) hidrocloreto do ácido 8-(p-clorofenilsulfonamido)-8-(3-piridil)-nonanóico, p.f. 98-102°;

(e) hidrocloreto do ácido 8-(2-naftilsulfonamido)-7-(3-piridil)-octanóico, p.f. 157-160°;

(f) hidrocloreto do ácido 8-(3,4-diclorofenilsulfonamido)-7-(3-piridil)-octanóico, p.f. 152-154°;

(g) hidrocloreto do ácido 7-(2-naftilsulfonamido)-6-(3-piridil)-heptanóico, p.f. 124-127°;



- (h) hidrocloreto do ácido 7-(5-isoquinolinilsulfonamido)-6-(3-piridil)-heptanóico, p.f. 167° (dec.);
- (i) hidrocloreto do ácido 8-(p-metoxifenilsulfonamido)-7-(3-piridil)-octanóico, p.f. 144-146°;
- (j) hidrocloreto do ácido 6-(2-naftilsulfonamido)-5-(3-piridil)-hexanóico, p.f. 88-91°;
- (k) hidrocloreto do ácido 6-(p-clorofenilsulfonamido)-5-(3-piridil)-hexanóico, p.f. 100-103°;
- (l) hidrocloreto do ácido 8-(p-metilfenilsulfonamido)-7-(3-piridil)-octanóico, p.f. 152-154°;
- (m) hidrocloreto do ácido 8-(p-nitrofenilsulfonamido)-7-(3-piridil)-octanóico, p.f. 155-158°;
- (n) hidrocloreto do ácido 8-(3-piridilsulfonamido)-7-(3-piridil)-octanóico, p.f. 105-107°;
- (o) hidrocloreto do ácido 8-(p-aminofenilsulfonamido)-7-(3-piridil)-octanóico, p.f. 134-137°;
- (p) hidrocloreto do ácido 8-(p-carboxifenilsulfonamido)-7-(3-piridil)-octanóico, p.f. 154-156°;
- (q) hidrocloreto do ácido 8-(p-trifluorometilfenilsulfonamido)-7-(3-piridil)-octanóico, p.f. 110-113°;
- (r) hidrocloreto do ácido 8-(o-metilfenilsulfonamido)-7-(3-piridil)-octanóico, p.f. 135-139°;
- (s) amida do ácido 8-(fenilsulfonamido)-7-(3-piridil)-octanóico, p.f. 106-108°; a partir do éster de metilo (Exemplo 19t) por tratamento com amônia em metanol sob pressão;
- (t) hidrocloreto do 8-(fenilsulfonamido)-7-(3-piridil)-octanoato de metilo, p.f. 110-112°;
- (u) ácido 8-(p-fluorofenilsulfonamido)-7-(3-piridil)-octanóico;
- (v) ácido 7-(8-quinolinilsulfonamido)-6-(3-piridil)-heptanóico, p.f. 193-196°.

Exemplo 20

Uma solução de 1,4 g de 8-(p-clorofenilsulfonamido)-2-[5-(3-piridil)-pentil]-2-(etoxicarbonil)-octanoato de etilo em 50 ml de HCl 6 N e 10 mL de ácido acético é aquecida em refluxo durante 23 h e é evaporada após este tempo para dar um óleo. Este é tratado com água, a solução é neutralizada com bicarbonato de sódio sólido até um pH de 6,4 e é extractada com acetato de etilo.

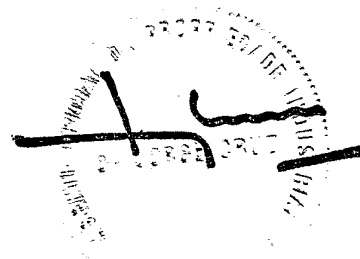
O extracto de acetato de etilo é seco sobre sulfato de magnésio, filtrado e concentrado para dar o produto cru que é ainda purificado por cromatografia sobre gel de sílica [(1) acetato de etilo como eluente, (2) cromatografia de camada fina preparativa com acetato de etilo/ácido acético 99,5:0,5] para dar ácido 8-(p-clorofenilsulfonamido)-2-[5-(3-piridil)-pentil]-octanóico na forma de um óleo;

RMN (CDCl_3): δ 7,77 (d, 2H); 7,4 (d, 2H); 2,85 (t, 2H); 2,55 (t, 2H).

O material de partida é preparado como se segue:

A 300 mL de etanol é adicionado 5 g de esferas de sódio e depois de se ter obtido uma solução límpida, é adicionado numa porção 32,1 g de malonato de dietilo. Após 1 h à temperatura ambiente, é adicionado 15 g de 5-bromopent-1-eno e a mistura de reacção é agitada à temperatura ambiente durante 16 h. A mistura de reacção é evaporada até à secura sob alto vácuo para se obter pent-4-enilmalonato de dietilo.

O composto anterior (16,0 g) é misturado com 15,8 g de 3-bromopiridina, 0,6 g de tri-o-tolilfosfina, 0,45 g de acetato de paládio, 50 mL de trietilamina e 75 mL de acetonitrilo, e a mistura é aquecida em refluxo durante 24 h. A mistura de reacção



é deixada a arrefecer, é evaporada até à secura e o resíduo é extractado com éter/água. A camada de éter é separada, seca sobre sulfato de magnésio, filtrado e concentrado para dar o produto cru que é ainda purificado por cromatografia sobre gel de sílica utilizando éter como eluente para se obter 7-(3-piridil)-2-etoxycarbonil-hept-6-enoato de etilo.

O composto anterior (14 g) é dissolvido em 100 mL de acetato de etilo, é adicionado 0,8 g de paládio a 10 % sobre carvão vegetal e em seguida a mistura é hidrogenada a 3 atmosferas (= 3,04 bar) de pressão durante 6 h. O catalizador é removido por filtração e a solução de acetato de etilo é evaporada até à secura para dar 7-(3-piridil)-2-etoxycarbonil-heptanoato de etilo.

O composto anterior (6 g) é adicionado gota a gota a uma suspensão de 1 g de hidreto de sódio em 200 mL de dimetilformamida. Depois da adição se completar, a mistura de reacção é agitada à temperatura ambiente durante 45 min e é adicionado 3,6 g de 6-bromocapronitrilo. A mistura de reacção é agitada durante 16 h à temperatura ambiente, vertida em água gelada e extractada com acetato de etilo. O extracto de acetato de etilo é seco sobre sulfato de magnésio, filtrado e concentrado para dar 7-(3-piridil)-2-etoxycarbonil-2-(5-cianopentil)-heptanoato de etilo.

O composto anterior (4 g) é dissolvido em 75 mL de metanol saturado com gás de amónia, é adicionado níquel Raney activado e a mistura é hidrogenada numa atmosfera de hidrogénio a 3 atmosferas (= 3,04 bar) de pressão durante 20 h. O catalizador é separado por filtração e a solução de metanol é evaporada para dar um resíduo que é recebido em acetato de etilo. A solução da

amina resultante é tratada com 5 mL de trietilamina e 3 g de cloreto de 4-clorofenilsulfonilo.

A mistura de reação é evaporada para dar um resíduo que é purificado por cromatografia sobre gel de sílica utilizando uma mistura de éter/hexano (7:3) como eluente para se produzir 7-(3-piridil)-2-etoxicarbonil-2-[6-(p-4-clorofenilsulfonamido)-h-exil]-heptanoato de etilo, também chamado 8-(p-4-clorofenilsulfonamido)-2-[5-(3-piridil)-pentil]-2-(etoxicarbonil)-octanoato de etilo.

Exemplo 21

São preparados substancialmente de acordo com os processos descritos no Exemplo 20, utilizando 5-bromovaleronitrilo em vez de 6-bromocapronitrilo:

(a) ácido 7-(p-clorofenilsulfonamido)-2-[5-(3-piridil)-pentil]-heptanóico;

RMN (CDCl_3): δ 7,75 (d, 2H); 7,43 (d, 2H); 2,88 (t, 2H); 2,57 (t, 2H);

(b) ácido 7-(2-naftilsulfonamido)-2-[5-(3-piridil)-pentil]-heptanóico;

RMN (CDCl_3): δ 7,53 (m, 3H); 2,9 (t, 3H); 2,55 (t, 2H).

Exemplo 22

(a) A uma solução de 0,15 g de (+)-4(R)-8-amino-4-[3-(3-piridil)-propil]-octanoato de t-butilo cru em 1 mL de cloreto de metileno é adicionado 0,15 mL de trietilamina seguida por 0,106 g (0,5 mmol) de cloreto de p-clorofenilsulfonilo e uma quantidade catalítica de 4-dietilaminopiridina. A mistura de reação é agitada durante 48 h à temperatura ambiente e em seguida é diluída com 50 mL de éter. A solução orgânica é lavada

duas vezes com 15 mL de água, 15 mL de água salgada, seca, filtrada e evaporada para dar um óleo que é sujeito a cromatografia flash utilizando acetato de etilo/éter de petróleo para se obter (+)-4(R)-8-(p-clorofenilsulfonamido)4-[3-(3-piridil)-propil]-octanoato de t-butilo;

RMN (CDCl_3): δ 7,9 (d, 2H); 7,52 (d, 2H); 1,45 (s, 9H).

O material de partida é preparado como se segue:

A uma solução de 20 mL (0,18 mmol) de ϵ -caprolactona em 100 mL de metanol é adicionado 36 mL de hidróxido de sódio aquoso 5 N e a mistura resultante é aquecida em refluxo durante 8 h. O solvente é evaporado e o resíduo é recebido em 200 mL de etanol. O precipitado é recolhido e o filtrado é evaporado. O resíduo é suspenso em 50 mL de etanol e é adicionado 300 mL de éter. O precipitado é separado por filtração e combinado com o precipitado obtido mais cedo para se obter o sal de sódio do ácido 6-hidroxi-hexanóico.

O sal de sódio preparado anteriormente é suspenso em 200 mL de dimetilformamida e é adicionado 14,1 g (0,21 mmol) de imidazole seguido de 56,5 g (0,37 mmol) de cloreto de t-butildimetilsililo. A mistura de reacção é agitada à temperatura ambiente durante 52 h. A mistura é em seguida vertida em 100 mL de água e a mistura resultante é extractada três vezes cada uma com 300 mL de éter. Os extractos orgânicos combinados são lavados três vezes com 500 mL de água, 300 mL de água salgada, secos, filtrada e evaporada para dar um óleo de cor bronze claro identificado como 6-t-butildimetilsililoxi-hexanoato de t-butildimetilsililo.

O éster de sililo anterior é dissolvido em 600 mL de metanol e 200 mL de tetra-hidrofurano e à solução é adicionado

77,65 g (0,56 mmol) de uma solução de carbonato de potássio em 200 mL de água. é obtido um sistema de duas fases que é tornado homogénio por adição de 750 mL de uma mistura de metanol, tetra-hidrofurano e água (3:1:1 respectivamente). Após 1 h de agitação, a mistura é concentrada até cerca de um quarto do volume total e em seguida vertida em gelo e ajustada a um pH de 6,3 por adição de di-hidrogenofosfato de dissódio aquoso. A fase aquosa é extractada três vezes com 500 mL de acetato de etilo e a fase orgânica combinada é lavada com 500 mL de água salgada. é em seguida seca, filtrada e evaporada para dar um óleo amarelo claro identificado como ácido 6-t-butildimetilsililoxi-hexanóico.

IV (CH_2Cl_2): 1709, 1096 cm^{-1} .

A uma solução de 2,71 g (11 mmol) de ácido 6-t-butildimetilsililoxi-hexanóico em 20 mL de tolueno é adicionado 2,0 mL de cloreto de oxalilo. A mistura de reacção é agitada à temperatura ambiente durante 1 h e em seguida é sujeita a evaporação sob vácuo para dar o cloreto de ácido na forma de um óleo amarelo claro.

A uma solução de 1,95 g (11 mmol) de (-)-(S)-4-benzil-2-oxazolidinona em 20 mL de tetra-hidrofurano seco a -78° é adicionado gota a gota 4,4 mL (11 mmol) de uma solução 2,5 M de n-butil-lítio em hexano e a mistura resultante é agitada a -78° durante 15 min. Em seguida o cloreto de ácido preparado anteriormente é adicionado à mistura de reacção na forma de uma solução em 5 mL de tetra-hidrofurano seco. O banho de arrefecimento a -78° é removido, a mistura de reacção é agitada à temperatura ambiente durante 1 h e é em seguida extinta utilizando 50 mL de cloreto de amónio aquoso saturado.

A mistura de reacção é extractada com 200 mL de éter e a camada orgânica resultante é lavada com 50 mL de água, 50 mL de água salgada, seca, filtrada e evaporada para dar um óleo amarelo

claro. A cromatografia em coluna utilizando acetato de etilo/éter de petróleo (15:85) produz um óleo espesso, límpido e incolor que é identificado como sendo (+)-(4S)-3-[1'-oxo-6'-(t-butildimetilsililoxi)-hexil]-4-benzil-2-oxazolidinona;

$$[\alpha]_D^{25} = +48,13^\circ \text{ (12 mg/mL em cloreto de metileno).}$$

A uma solução de 1,2 mL (8,5 mmol) de diisopropilamina em 25 mL de tetra-hidrofurano seco a 0° é adicionado gota a gota 2,8 mL (7,1 mmol) de uma solução 2,5 M de n-butil-lítio em hexano. A mistura de reacção é agitada a 0° e em seguida é arrefecida até -78°. É adicionado à mistura de reacção uma solução de 2,88 g (7,1 mmol) de (+)-(4S)-3-[1'-oxo-6'-(t-butildimetilsililoxi)-hexil]-4-benzil-2-oxazolidinona em 5 mL de tetra-hidrofurano seco que é em seguida agitada a -78° durante 30 min. Neste momento, é adicionado rapidamente 3,1 mL (36,15 mmol) de brometo de alilo e a mistura de reacção é colocada num banho a -10° e agitada durante 2 h.

A mistura de reacção é extinta utilizando cloreto de amónio aquoso saturado e em seguida é extractada com 200 mL de éter. A camada orgânica é lavada com 50 mL de água, 50 mL de água salgada, seca, filtrada e evaporada para dar um óleo amarelo claro, que é purificado por cromatografia para dar (+)-3-[1'-oxo-2'(R)-alil-6'-(t-butildimetilsililoxi)-hexil]-4(S)-benzil-2-oxazolidinona na forma de um óleo incolor;

$$[\alpha]_D^{25} = +52,37^\circ \text{ (8,98 mg/mL em cloreto de metileno).}$$

A uma solução de 0,1 g (0,225 mmol) de (+)-3-[1'-oxo-2'(R)-alil-6'-(t-butildimetilsililoxi)-hexil]-4(S)-benzil-2-oxazolidinona em 1 mL de tetra-hidrofurano seco a 0° é adicionado 0,16 mL de uma solução 2 M de boro-hidreto de lítio em tetra-hidrofurano e em seguida a mistura de reacção é agitada à temperatura ambiente durante 6 h. A reacção é extinta por adição lenta

de cloreto de amônio aquoso saturado. O pH da mistura é ajustado para 6,0 utilizando ácido clorídrico 1 N e em seguida a mistura é extractada com 100 mL de éter.

A camada orgânica é lavada com 25 mL de água, 25 mL de água salgada, e em seguida é seca, filtrada e evaporada para dar um óleo amarelo claro, que é purificado por cromatografia flash utilizando acetato de etilo/éter de petróleo (1:9) para se obter (-)-2(R)-alil-6-t-butildimetilsililoxi-hexan-1-ol;

$$[\alpha]_D^{25} = -2,38^\circ \text{ (7,5 mg/mL em cloreto de metileno)}.$$

Uma solução de 0,59 g (2,16 mmol) de (-)-2(R)-alil-6-t-butildimetilsililoxi-hexan-1-ol em 10 mL de cloreto de metileno seco é arrefecida até 0° e é adicionado 2 mL de trietilamina seguida por adição gota a gota de 0,25 mL de cloreto de metanosulfonilo. O banho de arrefecimento é removido e a mistura de reacção é deixada em agitação durante 2 h depois do que é diluída com 100 mL de éter, lavada duas vezes com 50 mL de água e 50 mL de água salgada. A camada orgânica é seca, filtrada e evaporada até dar um óleo âmbar, que é o mesilato derivado.

O mesilato cru é dissolvido em 10 mL de acetona sob azoto e são adicionadas quatro gotas de piridina seguidas por 2 g de iodeto de sódio. A mistura de reacção é refluxada durante 2 h e em seguida a mistura de reacção é diluída com 100 mL de éter, lavada com 50 mL de água, 50 mL de tiosulfato de sódio aquoso a 10 % e 50 mL de água salgada. A camada orgânica é em seguida seca, filtrada e evaporada até dar um óleo âmbar claro que é cromatografado utilizando acetato de etilo/éter de petróleo para se obter (+)-5(S)-alil-6-iodo-1-t-butildimetilsililoxi-hexano na forma de um óleo incolor límpido;

$$[\alpha]_D^{25} = +2,34^\circ \text{ (9,8 mg/mL em CH}_2\text{Cl}_2\text{)}.$$

A uma solução de 0,66 mL (4,0 mmol) de isopropilciclohexilamina em 2,5 mL de tetra-hidrofurano seco a 0° é adicionado gota a gota 1,2 mL (3,0 mmol) de uma solução 2,5 M de n-butil-lítio em hexano. A mistura de reação é agitada a 0° durante 15 min e em seguida é arrefecida até -78°; é adicionado 0,4 mL (3,0 mmol) de acetato de t-butilo e a mistura de reação é agitada a -78° durante 30 min. Em seguida uma solução de 0,58 g (1,5 mmol) de (+)-5(S)-alil-6-iodo-1-t-butildimetilsililoxi-hexano em 2,5 mL de triamida hexametilfosfórica (HMPA) e 1 mL de tetra-hidrofurano seco é adicionado e o recipiente de reação é colocado num banho a -25°.

A mistura de reação é deixada a aquecer até 0° no banho momento em que a reação é extinta utilizando 15 mL de cloreto de amônio aquoso saturado. A mistura em seguida é extrac-tada com 150 mL de éter e a camada orgânica é lavada duas vezes com 50 mL de água e 50 mL de água salgada. A camada orgânica é seca, filtrada e evaporada para dar um óleo que é cromatografado utilizando acetato de etilo/éter de petróleo (3:97) para se obter (+)-4(S)-8-t-butildimetilsililoxi-4-alil-octanoato de t-butilo;

EM: 371,315.

A uma solução de 0,37 g (1,0 mmol) de (+)-4(S)-8-t-butildimetilsililoxi-4-alil-octanoato de t-butilo em 1 mL de trietilamina e 1 mL de acetonitrilo é adicionado 0,014 g de acetato de paládio (II) seguido por 0,105 g (0,35 mmol) de tri-o-tolilfosfina e 0,12 mL (1,25 mmol) de 3-bromopiridina. A mistura é em seguida aquecida a 125° durante 36 h. A mistura de reação é diluída com 100 mL de éter e lavada com 15 mL de água e 15 mL de água salgada. A camada orgânica é seca, filtrada e evaporada para dar um óleo 3mbar que é cromatografado utilizando



éter/hexano (3:7) para se obter (+)-4(S)-8-t-butildimetilsililo-
xi-4-[3-(3-piridil)-prop-2-enil]-octanoato de t-butilo;

RMN (CDCl_3): δ 6,27 (m, 2H); 3,5 (t, 2H).

A uma solução de 0,381 g (+)-4(S)-8-t-butildimetilsililo-
loxi-4-[3-(3-piridil)-prop-2-enil]-octanoato de t-butilo em 15 mL
de acetato de etilo é adicionado 50 mg de paládio a 10 % sobre
carvão vegetal. A mistura é hidrogenada à temperatura ambiente e
3 atmosferas (= 3,04 bar) de pressão durante 18 h. Em seguida a
mistura de reação é filtrada, evaporada e cromatografada utili-
zando éter/hexano (4:6) para dar (+)-4(R)-8-t-butildimetilsilil-
oxi-4-[3-(3-piridil)-propil]-octanoato de t-butilo na forma de um
óleo incolor;

IV (CH_2Cl_2): 1722, 1461 cm^{-1} .

A um frasco de fundo redondo que contém 0,32 g (0,7 mmol)
de (+)-4(R)-8-t-butildimetilsililoxi-4-[3-(3-piridil)-propil]-
octanoato de t-butilo é adicionado 4 mL de uma solução 1 M de
fluoreto de tetra-n-butilamônio em tetra-hidrofurano e a solução
resultante é agitada à temperatura ambiente durante 3 h. A
reação é extinta utilizando 10 mL de cloreto de amônio aquoso
saturado e em seguida é extractada com 75 mL de acetato de etilo.
A camada orgânica é lavada com 10 mL de água, 10 mL de água
salgada e é filtrada e evaporada para dar um óleo amarelo claro
que é cromatografado utilizando acetato de etilo/éter de petróleo
(8:2) para dar (+)-4(R)-8-hidroxi-4-[3-(3-piridil)-propil]-octa-
noato de t-butilo na forma de um óleo incolor límpido;

$[\alpha]_D^{25} = +2,2^\circ$ (15 mg/mL em cloreto de metileno).

A uma solução de 0,225 g (0,67 mmol) de (+)-4(R)-8-hi-
droxi-4-[3-(3-piridil)-propil]-octanoato de t-butilo em 1 mL de
cloreto de metileno é adicionado 0,5 mL de trietilamina. A
solução é arrefecida até 0° e é adicionado 0,077 mL (1,0 mmol) de

cloreto de metilsulfonilo. A mistura é agitada durante 2 h. A mistura de reacção é diluída com 75 mL de éter e lavada duas vezes com 5 mL de água e 5 mL de água salgada. A camada orgânica é seca, filtrada e evaporada para dar um óleo amarelo que é identificado como sendo o 8-mesilato derivado e é utilizado como está.

A uma solução do mesilato anterior em 1 mL de dimetil-formamida é adicionado 0,13 g (2,0 mmol) de azida de sódio e a mistura de reacção é agitada à temperatura ambiente durante 15 h e a 60° durante 3 h. A mistura de reacção é diluída com 100 mL de éter e lavada duas vezes com 10 mL de água e 10 mL de água salgada. A camada orgânica é seca, filtrada e evaporada até se obter 0,2 g de um óleo que é cromatografado utilizando acetato de etilo/éter de petróleo (3:7) para dar (+)-4(R)-8-azido-4-[3-(3-piridil)-propil]-octanoato de t-butilo na forma de um óleo límpido e incolor;

IV (CH₂Cl₂): 2090, 1722 cm⁻¹.

A uma solução de 0,169 g (0,469 mmol) de (+)-4(R)-8-azido-4-[3-(3-piridil)-propil]-octanoato de t-butilo em 1,2 mL de tetra-hidrofurano é adicionado 0,135 g de trifenilfosfina e 0,020 mL de água. A mistura de reacção é agitada durante 18 h à temperatura ambiente. É adicionado mais 0,01 g de trifenilfosfina e 1 gota de água, e a mistura é agitada durante mais 6 h. O solvente é evaporado para se remover a trifenilfosfina e o óxido de trifenilfosfina. O produto é em seguida eluído utilizando metanol/trietilamina (10:1) para se obter (+)-4(R)-8-amino-4-[3-(3-piridil)-propil]-octanoato de t-butilo.

(b) O (-)-4(S)-8-(p-clorofenilsulfonamido)-4-[3-(3-piridil)-propil]-octanoato de t-butilo é preparado de modo semelhante.



(c) O 6-(p-clorofenilsulfonamido)-2-[3-(3-piridil)-propil]-hexanoato de metilo é preparado de modo semelhante.

O material de partida para o Exemplo 22 (c) é preparado como se segue:

é adicionado carbonato de potássio pulverizado seco (1944 g) a 11,54 L de acetona seguido por 1,0 kg de 2-oxo-ciclopentano-1-carboxilato de metilo. é adicionado brometo de alilo (936,2 g) durante 10 min. A mistura de reacção é agitada e aquecida sob refluxo durante 5 h. A mistura de reacção é evaporada até à secura e o resíduo é destilado sob pressão reduzida para se produzir 1-alil-2-oxociclopentano-1-carboxilato de metilo, p.e. 66-68° / 0,45 mmHg (= 0,60 mbar).

1-Alil-2-oxociclopentano-1-carboxilato de metilo (1,1 kg) é adicionado a 1100 mL de metanol previamente saturado com gás de amónia a uma temperatura de banho de gelo. A mistura de reacção é primeiramente agitada à temperatura de banho de gelo e em seguida à temperatura ambiente durante a noite com introdução constante de amónia. A mistura de reacção é evaporada até à secura para se produzir o material de partida e uma mistura de amida do Ácido 5-metoxycarbonil-oct-7-enóico e 5-metoxycarbonil-oct-7-enoato de metilo.

O resíduo é destilado sob pressão reduzida para se produzir uma mistura do diéster e da amida de éster. Uma porção (25 g) é adicionada gota a gota durante 40 min a 23,6 g de cloreto de tionilo e a mistura é aquecida a 80° durante 30 min. A mistura de reacção é evaporada até à secura sob vácuo de água e em seguida é destilada sob alto vácuo para se produzir 5-metoxycarbonil-oct-7-enonitrilo.

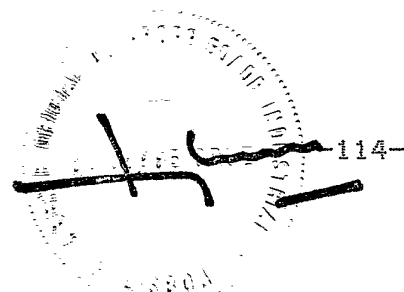
Uma mistura de 23,5 g de 5-metoxycarbonil-oct-7-enonitrilo, 20,07 g de 3-bromopiridina e 0,79 g de tri-o-tolilfosfina em 200 mL de acetonitrilo/trietilamina (2:1) é agitada à temperatura ambiente sob azoto durante 0,5 h. é adicionado acetato de paládio (0,27 g) e a mistura de reacção é agitada sob refluxo durante 40 h. é adicionado um adicional de 0,13 g de acetato de paládio e a mistura de reacção é outra vez aquecida sob refluxo durante 20 h.

A mistura de reacção é evaporada até à secura e o resíduo é recebido em acetato de etilo. A solução de acetato de etilo é lavada com água e em seguida com ácido clorídrico 3 N. O extracto ácido é lavado com acetato de etilo, tornado básico até pH 8-9 com amónia aquosa e re-extractada com acetato de etilo. O extracto de acetato de etilo é seco e evaporado até à secura para se produzir 5-metoxycarbonil-8-(3-piridil)-oct-7-enonitrilo.

Uma mistura de 8,7 g de 5-metoxycarbonil-8-(3-piridil)-oct-7-enonitrilo e 4,35 g de ródio a 5 % em alumina em 87 mL de metanol saturado com amónia (7,4 N) é hidrogenada à temperatura ambiente durante cerca de 6 h. é adicionado um adicional de catalizador, se necessário. A mistura de reacção é em seguida manipulada para se produzir 6-amino-2-[3-(3-piridil)-propil]-hexanoato de metilo.

Exemplo 23

(a) A uma solução de 0,136 g (0,26 mmol) de (+)-4(R)-8-(p-clorofenilsulfonamido)4-[3-(3-piridil)-propil]-octanoato de t-butilo em 1 mL de metanol é adicionado 0,6 mL de hidróxido de sódio 1 N e em seguida a solução é aquecida a 60° durante 52 h. A mistura de reacção é em seguida diluída com 15 mL de água e lavada com 10 mL de éter. A camada aquosa é acidificada até



pH 5,5 utilizando 0,6 mL de ácido clorídrico 1 N. O precipitado branco é extractado com 3 x 50 mL de acetato de etilo e a fase orgânica combinada é lavada com água salgada, seca, filtrada e evaporada para dar um óleo que é triturado com 15 mL de éter. O sólido incolor resultante é seco sob vácuo para dar o ácido (+)-4(R)-8-(p-clorofenilsulfonamido)4-[3-(3-piridil)-propil]-octanóico, p.f. 106-109°;

$$[\alpha]_D^{25} = +0,59^\circ \text{ (10 mg/mL em cloreto de metileno)}.$$

(b) O ácido (-)-4(S)-8-(p-clorofenilsulfonamido)4-[3-(3-piridil)-propil]-octanóico é preparado de modo semelhante;

RMN (CDCl_3): δ 7,83 (d, 2H); 7,43 (d, 2H) e 2,3 (t, 2H).

(c) O ácido 8-(p-clorofenilsulfonamido)4-[3-(3-piridil)-propil]-octanóico racémico, p.f. 114-116° (do Exemplo 5 (a)), é preparado de modo semelhante.

Exemplo 24

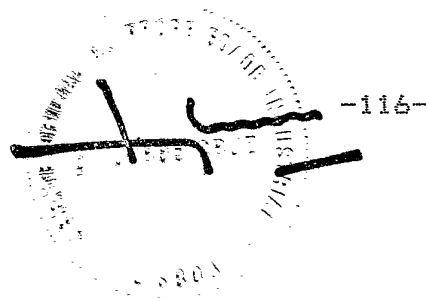
Uma mistura de 0,313 g do ácido 8-(p-clorofenilsulfonamido)4-[3-(3-piridil)-propil]-octanóico e 10 mL de cloreto de tionilo é refluxada durante 1 h, e o excesso de cloreto de tionilo é evaporado. O residuo é recebido em 20 mL de cloreto de metileno e a solução é arrefecida num banho de gelo e faz-se borbulhar amónia na solução durante 1 h. A suspensão é agitada sob amónia durante 2 h. A mistura de reacção é lavada com água, seca, filtrada e evaporada para dar um óleo âmbar. A cromatografia flash em coluna utilizando acetato de etilo/metanol (9:1) como eluente dá um óleo que é cristalizado a partir de éter para se produzir 8-(p-clorofenilsulfonamido)4-[3-(3-piridil)-propil]-octanamida, p.f. 100-102°.

Exemplo 25

A uma solução de 0,312 g de 8-(p-clorofenilsulfonamido)4-[3-(3-piridil)-propil]-octanoato de metilo (Exemplo 4 (a)) em 5 mL de isopropanol é adicionada uma solução de uma quantidade catalítica de hidreto de sódio em 1 mL de isopropanol. A mistura de reacção é refluxada durante 18 h e o solvente é evaporado. O residuo é dissolvido em cloreto de metileno e a solução é lavada com solução saturada de cloreto de amónio. A fase orgânica é seca, filtrada e evaporada para dar um óleo límpido que é purificado por cromatografia flash em coluna utilizando acetato de etilo/hexanol (2:3) como eluente para dar um óleo límpido de 8-(p-clorofenilsulfonamido)4-[3-(3-piridil)-propil]-octanoato de isopropilo.

Exemplo 26

A uma solução de 0,378 g de 2,2-dimetilpropanol em 3 mL de tetra-hidrofurano é adicionado 0,003 mL de n-butil-lítio 2,5 M em hexano. A esta solução é adicionado 0,332 g de 8-(p-clorofenilsulfonamido)4-[3-(3-piridil)-propil]-octanoato de metilo e a mistura é refluxada durante 20 h. A reacção é extinta por adição de 3 mL de solução saturada de cloreto de amónio. É em seguida extractada com cloreto de metileno (3 x 10 mL). Os extractos orgânicos combinados são secos, filtrados e evaporados até à secura para dar um óleo límpido que é purificado por cromatografia de camada fina preparativa para se obter 8-(p-clorofenilsulfonamido)-4-[3-(3-piridil)-propil]-octanoato de 2,2-dimetilpropilo na forma de um óleo amarelo.



-116-

Exemplo 27

(a) O tratamento de 8-amino-3-[4-(3-piridil)-butil]-oct-2-enoato de etilo (ver Exemplo 14 com cloreto de p-clorofenilsulfonilo de acordo com o processo do Exemplo 14 produz 8-(p-clorofenilsulfonamido)-3-[4-(3-piridil)-butil]-oct-2-enoato de etilo.

(b) A hidrólise de 8-(p-clorofenilsulfonamido)-3-[4-(3-piridil)-butil]-oct-2-enoato de etilo de acordo com o Exemplo 5 produz o ácido 8-(p-clorofenilsulfonamido)-3-[4-(3-piridil)-butil]-oct-2-ênico;

RMN (CDCl_3): δ 7,77 (d, 2H); 7,43 (d, 2H); 2,9 (t, 2H); 2,6 (t, 2H) e 2,2 (d, 2H).

Exemplo 28

A uma solução de 0,218 g de 8-(p-clorofenilsulfonamido)-4-(2-metilsulfoniloxi)etil)-octanoato de metilo em 2 mL de dimetilformamida é adicionado 0,101 g de imidazole e em seguida a solução é aquecida a 100° durante 8 h. A mistura é vertida em água e extractada com acetato de etilo. A fase orgânica é lavada com água (2 x 20 mL), seca, filtrada e evaporada para dar um óleo ambar que é purificado por cromatografia de camada fina preparativa utilizando acetato de etilo como eluente para dar 8-(p-clorofenilsulfonamido)-4-[2-(1-imidazolil)etil]-octanoato de metilo na forma de um óleo amarelo.

O material de partida é preparado como se segue:

é liquefeita amônia (75 mL) num frasco a -40° e é adicionada uma solução de 5 g (28 mmol) de p-(4-hidroxibutil)-anisole em 25 mL de etanol. É adicionado 2,76 g (0,12 mmol) de

sódio em pequenos bocados durante 1 h. A solução azul é em seguida agitada a -40° durante 10 min e durante este tempo a solução descora com a formação de um precipitado branco. A reacção é extinta utilizando 5,88 g de cloreto de amónio sólido seguido por 25 mL de água. O solvente é evaporado sob uma corrente de azoto e em seguida a mistura de reacção é vertida em água salgada e extractada com éter (4 x 100 mL). Os extractos orgânicos são combinados, secos, filtrados e sujeitos a evaporação para dar 1-metoxi-4-(4-hidroxibutil)-ciclo-hexa-1,4-dieno na forma de um óleo.

Uma suspensão de 4,76 g de 1-metoxi-4-(4-hidroxibutil)-ciclo-hexa-1,4-dieno em 75 mL de ácido sulfúrico 1 N é agitada à temperatura ambiente durante 1,5 h e extractada com cloreto de metileno (2 x 40 mL). Os extractos orgânicos combinados são lavados com bicarbonato de sódio saturado, secos (MgSO_4), filtrados e sujeitos a evaporação para se obter 4-(4-hidroxibutil)-ciclo-hex-3-eno-1-ona na forma de um óleo.

A uma solução de 4,63 g de 4-(4-hidroxibutil)-ciclo-hex-3-eno-1-ona em 130 mL de acetona é adicionado 0,46 g de paládio a 10 % sobre carbono e a suspensão é em seguida hidrogenada a 3 atmosferas (= 3,04 bar) de pressão durante 2 h. O catalizador é evaporado até à secura para dar 4-(4-hidroxibutil)-ciclo-hexanona na forma de um óleo.

A uma solução de 4,47 g de 4-(4-hidroxibutil)-ciclo-hexanona em 80 mL de cloreto de metileno é adicionado 6,81 g de ácido m-cloroperbenzóico a 80-85 % e a mistura de reacção é agitada à temperatura ambiente durante 3 h. A reacção é extinta por adição de solução aquosa saturada de sulfito de sódio. A mistura é em seguida vertida numa solução aquosa a 10 % de bicarbonato de sódio e as camadas são separadas. A fase orgânica



é seca, filtrada e evaporada até à secura para dar 4-(4-hidroxi-butil)-ε-caprolactona na forma de um óleo límpido.

A uma solução de 3,53 g de 4-(4-hidroxi-butil)-ε-caprolactona em 14 mL de cloreto de metileno e 14 mL de tetra-hidrofurano é adicionado 4,24 g de p-clorofenilsulfonamida seguida por 7,44 g de trifenilfosfina. A mistura de reacção é agitada à temperatura ambiente durante 0,5 h e em seguida é adicionado lentamente com arrefecimento 6,1 mL de azodicarboxilato de dietilo. Após a adição, o banho de arrefecimento é removido e a solução é agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reacção é evaporada até à secura para se produzir 4-[4-(p-clorofenilsulfonamido)-butil]-ε-caprolactona.

O resíduo anterior é dissolvido em 100 mL de metanol e é adicionado 60 mL de hidróxido de sódio 2 N. Após agitação durante a noite à temperatura ambiente, o solvente é evaporado e o resíduo é recebido em água. O precipitado branco é separado por filtração e lavado com água (3 x 10 mL). A camada aquosa combinada é lavada com éter e acetato de etilo (1:1, 3 x 50 mL). A fase aquosa é em seguida acidificada até pH 5 e extractada com cloreto de metileno (3 x 50 mL). Os extractos orgânicos combinados são lavados com água, água salgada, secos, filtrados e evaporados para se produzir o ácido 8-(p-clorofenilsulfonamido)-4-(2-hidroxietil)-octanóico na forma de um óleo.

O produto anterior (3,55 g) é dissolvido em 80 mL de metanol e é adicionado gota a gota 1,4 mL de cloreto de tionilo. Após duas horas, a mistura de reacção é vertida em água e é extractada com cloreto de metileno (1 x 300 mL, 2 x 100 mL). Os extractos orgânicos combinados são secos, filtrados e evaporados para dar um óleo que é purificado por cromatografia flash em coluna sobre gel de sílica para se obter um óleo amarelo

identificado como 8-(p-clorofenilsulfonamido)-4-(2-hidroxietil)-octanoato de metilo.

Uma solução de 0,174 g de 8-(p-clorofenilsulfonamido)-4-(2-hidroxietil)-octanoato de metilo em 2 mL de cloreto de metileno é arrefecida até 0° e é adicionado 0,1 mL de trietilamina seguida por 0,042 mL de cloreto de metilsulfonilo. Após 1 h, a mistura de reação é lavada com bicarbonato de sódio saturado e a camada orgânica é seca, filtrada e evaporada para se produzir o 8-(p-clorofenilsulfonamido)-4-(2-metilsulfoniloxietil)-octanoato de metilo na forma de um óleo.

Exemplo 29

Uma solução de 0,117 g de 8-(p-clorofenilsulfonamido)-4-[2-(1-imidazolil)etil]-octanoato de metilo em 3 mL de metanol é misturada com 0,55 mL de hidróxido de sódio 1 N aquoso. A mistura é aquecida a 50° durante 4 h. A mistura de reação é neutralizada com 0,55 mL de ácido clorídrico 1 N e o solvente é evaporado. O resíduo é triturado com cloreto de metileno e a camada orgânica é evaporada até à secura. O óleo amarelo é triturado com éter para se obter o ácido 8-(p-clorofenilsulfonamido)-4-[2-(1-imidazolil)etil]-octanóico sólido;

RMN (CDCl_3): δ 7,82 (d, 2H); 7,45 (d, 2H); 4,15 (m, 2H) e 2,35 (t, 2H).

Exemplo 30

A uma solução de 1,2 g de 8-(p-clorofenilsulfonamido)-4-(2-hidroxietil)-octanoato de metilo (Exemplo 28) em 12 mL de cloreto de metileno é adicionado 1,14 g de trifenilfosfina seguida por 0,336 g de 3-hidroxipiridina. Após agitação durante 5 min, é lentamente adicionado 0,55 mL de azodicarboxilato de

dietilo. Após 1 h, o solvente é evaporado e o resíduo é sujeito a cromatografia flash para se obter 8-(p-clorofenilsulfonamido)-4-[2-(3-piridiloxi)etil]-octanoato de metilo, p.f. 57-58°.

Exemplo 31

A uma solução de 0,815 g de 8-(p-clorofenilsulfonamido)-4-[2-(3-piridiloxi)etil]-octanoato de metilo em 13 mL de dioxano é adicionado 3,5 mL de hidróxido de sódio aquoso. A solução é agitada à temperatura ambiente durante 60 h e em seguida o solvente é evaporado. O resíduo é dissolvido em água, a solução é ajustada a pH = 6,5 e extractada com cloreto de metileno (3 x 20 mL). Os extractos orgânicos combinados são secos, filtrados e evaporados para se produzir um óleo que é cristalizado a partir de éter para se obter o ácido 8-(p-clorofenilsulfonamido)-4-[2-(3-piridiloxi)etil]-octanóico, p.f. 77-79°. Duas cristalizações adicionais a partir de acetonitrilo sobem o p.f. para 89-91°.

Exemplo 32

A uma suspensão de 0,545 g de cloreto de 3-piridilmetil-trifenilfosfónio em 6 mL de tetra-hidrofurano é adicionado lentamente 1,6 mL de t-butoxido de potássio 1,61 M em tetra-hidrofurano e a mistura de reacção é agitada à temperatura ambiente durante 1 h. é adicionado lentamente uma solução de 0,454 g de 8-(p-clorofenilsulfonamido)-4-(formiletil)-octanoato de metilo em 1 mL de tetra-hidrofurano e em seguida a mistura de reacção é agitada durante 18 h à temperatura ambiente.

A mistura de reacção é vertida em cloreto de amónio saturado e extractada com acetato de etilo (3 x 15 mL). Os extractos orgânicos combinados são secos, filtrados e evaporados para dar um resíduo escuro que é purificado por cromatografia

flash para se obter, na forma de um óleo âmbar claro, o 8-(p-clorofenilsulfonamido)-4-[3-(3-piridil)-2-propenil]-octanoato de metilo.

O produto é uma mistura de isômeros cis e trans, sendo o principal componente o isômero cis. O produto anterior é dissolvido em 5 mL de cloreto de metileno num cristalizador e a solução é irradiada durante 5 h por luz UV. A camada orgânica é diluída com cloreto de metileno e lavada com tiosulfato de sódio aquoso. A fase orgânica é seca, filtrada e evaporada. O resíduo é purificado por cromatografia de camada fina preparativa para se obter um óleo límpido identificado como uma mistura cerca de 1:1 dos isômeros cis e trans.

O material de partida é preparado como se segue:

Uma solução de 0,47 mL de dimetilsulfóxido em 19 mL de cloreto de metileno é arrefecida até -70° e é adicionado lentamente 0,41 mL de cloreto de oxalilo. A solução é agitada a -70° durante 15 min e é adicionado lentamente uma solução de 0,38 g de 8-(p-clorofenilsulfonamido)-4-(2-hidroxietil)-octanoato de metilo (Exemplo 28) em 1 mL de cloreto de metileno. A solução é agitada a -60° durante 15 min e é adicionado 1,9 mL de trietilamina.

A mistura é deixada aquecer até à temperatura ambiente, lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio e a fase orgânica é seca, filtrada e evaporada para se obter um óleo amarelo. Este óleo é recebido em éter e lavado com solução saturada de bicarbonato de sódio. A camada de éter é seca, filtrada e evaporada para se produzir o 8-(p-clorofenilsulfonamido)-4-(formilmetil)-octanoato de metilo.

Exemplo 33

Uma mistura de 0,097 g de 8-(p-clorofenilsulfonamido)-4-[3-(3-piridil)-2-propenil]-octanoato de metilo em 1 mL de dioxano e 0,45 mL de hidróxido de sódio 1 N aquoso é agitada à temperatura ambiente durante 18 h. A mistura é acidificada com 0,45 mL de ácido clorídrico 1 N e em seguida é sujeita a evaporação. O resíduo é tratado com cloreto de metileno e a fase orgânica é seca, filtrada e evaporada para se produzir um óleo âmbar claro.

O óleo é dissolvido em 1 mL de t-butanol e é adicionado um equivalente de t-butoxido de potássio em tetra-hidrofurano. A mistura é seca por congelação para se obter o sal de potássio do ácido 8-(p-clorofenilsulfonamido)-4-[3-(3-piridil)-2-propenil]-octanóico, 8-(p-clorofenilsulfonamido)-4-[3-(3-piridil)-2-propenil]-octanoato de potássio, na forma de uma mistura cerca de 1:1 dos isômeros cis e trans.

Exemplo 34

(a) A uma solução de 34 mg de ácido 8-(p-clorofenil-sulfonamido)-4-[3-(3-piridil)-2-propenil]-octanóico em 2 mL de etanol é adicionado 5 mg de paládio a 10 % em carbono. A mistura é hidrogenada a 1 atmosferas (= 1,01 bar) de pressão de hidrogénio à temperatura ambiente durante 48 h. A mistura é em seguida filtrada, lavada e evaporada para dar um óleo que é purificado por cromatografia de camada fina preparativa utilizando éter de petróleo / acetato de etilo / ácido acético (80:18:2) como solvente para se produzir o ácido 8-(p-clorofenilsulfonamido)-4-[3-(3-piridil)-propil]-octanóico do Exemplo 5 (a).

(b) O ácido 8-(p-clorofenilsulfonamido)-4-[3-(4-metil-3-piridil)-propil]-octanóico, p.f. 61-71°, é preparado de modo semelhante, seguindo os processos descritos nos Exemplos 32, 33 e 34(a).

Exemplo 35

(a) A uma solução de 0,34 g de 8-amino-2,2-dimetil-4-[3-(4-metil-3-piridil)-propil]-octanoato de metilo em 5 mL de cloreto de metileno seco é adicionada uma quantidade catalítica de 4-dimetilaminopiridina seguida por 0,2 mL de trietilamina e em seguida a mistura de reação é arrefecida até 0°; é adicionado 0,208 g (0,96 mmol) de cloreto de p-clorofenilsulfonilo, a mistura de reação é deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada durante 48 h.

A mistura é diluída com cloreto de metileno e lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio, água e água salgada. A fase orgânica é seca, filtrada e evaporada para se obter um óleo âmbar que é purificado por cromatografia flash utilizando acetato de etilo / hexano (1:1) para se produzir 8-(p-clorofenilsulfonamido)-2,2-dimetil-4-[3-(3-piridil)-propil]-octanoato de metilo;

IV (CH_2CH_2): 3381, 1729, 1164 cm^{-1} ;

RMN (CDCl_3): δ 3,57 (s, 3H); 2,9 (q, 2H); 2,53 (t, 2H) e 1,12 (s, 6H).

(b) O 8-(p-clorofenilsulfonamido)-2-metil-4-[3-(3-piridil)-propil]-octanoato de metilo é preparado de modo semelhante.

Os materiais de partida são preparados como se segue:

A uma solução de 8,77 g (47 mmol) de 4-(4-hidroxibutil)- ϵ -caprolactona (Exemplo 28) em 52 mL de dimetilformamida seca é adicionado 6,16 g (90 mmol) de imidazole seguido por 11,1 g (71 mmol) de cloreto de t-butildimetilsililo (97 % puro) e em seguida a mistura é agitada durante 16 h. A mistura de reação é vertida em água e extractada duas vezes com éter. Os extractos orgânicos combinados são lavados duas vezes com água, água salgada, secos, filtrados e concentrados para dar um óleo que é purificado por cromatografia flash utilizando éter de hexano / éter para se produzir 4-(4-t-butildimetilsililoxibutil)- ϵ -caprolactona na forma de um óleo;

RMN (CDCl_3): δ 4-4,3 (m, 2H); 3,6 (t, 2H) e 0,88 (s, 9H).

A uma solução de 14,3 mL (0,1 mol) de diisopropilamina em 170 mL de tetra-hidrofurano seco é adicionado gota a gota 37 mL de uma solução 2,5 M de n-butil-lítio em hexano. A solução é agitada durante 15 min e em seguida uma solução de 13,86 g (46,1 mmol) de 4-(4-t-butildimetilsililoxibutil)- ϵ -caprolactona em 68 mL de tetra-hidrofurano seco é adicionada lentamente. A solução amarela é agitada à temperatura ambiente durante 0,5 h e é adicionado rapidamente 19 mL (0,3 mol) de iodeto de metilo. A reação exotérmica é controlada por arrefecimento em banho de água.

A mistura de reação é agitada durante 3 h e extinta utilizando solução aquosa saturada de cloreto de amónio. A mistura é extractada com éter e a camada orgânica é lavada com água e água salgada. A fase orgânica é seca, filtrada, concentrada e purificada por cromatografia flash utilizando hexano/éter (3:2) como eluente para se produzir 2-metil-4-(4-t-butildimetilsililoxibutil)- ϵ -caprolactona;

RMN (CDCl_3): δ 4-4,4 (m, 2H); 3,6 (t, 2H); 1,2 (d, 3H) e 0,88 (s, 9H).

Esta é convertida para 8-amino-2-metil-4-[3-(3-piridil)-propil]-octanoato de metilo de uma maneira semelhante à descrita anteriormente para o análogo 2,2-dimetilo.

A uma solução de 10 mL (65 mmol) de diisopropilamina em 120 mL de tetra-hidrofurano é adicionado gota a gota 26 mL de uma solução 2,5 M de n-butil-lítio em hexano e a mistura é agitada durante 15 min. A esta solução é adicionada lentamente uma solução de 10,11 g (32 mmol) de 2-metil-4-(4-t-butildimetilsililoxibutil)- ϵ -caprolactona em 48 mL de tetra-hidrofurano seco. A mistura é agitada à temperatura ambiente durante 35 min e é adicionado rapidamente 14,0 mL (0,22 mol) de iodeto de metilo enquanto o frasco é arrefecido num banho de água. Após agitação durante 3,5 h, a reacção é extinta utilizando solução saturada de cloreto de amónio e é extractada com éter.

A fase orgânica é lavada com água e água salgada, e em seguida é seca, filtrada e concentrada para dar um óleo âmbar que é purificado por cromatografia sobre gel de sílica utilizando hexano/éter (3:2) como eluente para dar o produto impuro. Uma outra purificação por uma segunda cromatografia sobre gel de sílica utilizando hexano/éter (4:1) como eluente para se produzir 2,2-dimetil-4-(4-t-butildimetilsililoxibutil)- ϵ -caprolactona;

RMN (CDCl_3): δ 4,32 (t, 2H); 3,6 (t, 2H); 1,3 (d, 6H) e 0,88 (s, 9H).

A uma solução de 2,35 g (7,2 mmol) de 2,2-dimetil-4-(4-t-butildimetilsililoxibutil)- ϵ -caprolactona em 22 mL de metanol é adicionado 0,386 g (7,2 mmol) de metóxido de sódio e a mistura é agitada durante 2,5 h. A reacção é extinta com solução saturada de cloreto de amónio e extractada duas vezes com cloreto de metileno. Os extractos orgânicos combinados são lavados com água e água salgada, secos, filtrados e evaporados para se

produzir 2,2-dimetil-4-(2-hidroxietil)-8-(t-butildimetilsililoxi)-octanoato de metilo na forma de um óleo;

RMN (CDCl_3): δ 3,67 (s, 3H); 3,55-3,65 (m, 4H); 1,18 (s, 6H) e 0,89 (s, 9H).

A uma solução de 3,4 g (48 mmol) de dimetilsulfóxido em 140 mL de cloreto de metileno seco a -78° é adicionado gota a gota 3,0 mL (35 mmol) de cloreto de oxalilo. A solução é agitada durante 15 min e é adicionada lentamente uma solução de 2,57 g (7,1 mmol) de 2,2-dimetil-4-(2-hidroxietil)-8-(t-butildimetilsililoxi)-octanoato de metilo em 20 mL de cloreto de metileno seco. A solução é agitada durante 15 min a 60° e é adicionado 15 mL (0,11 mol) de trietilamina. A mistura de reacção é deixada aquecer até à temperatura ambiente e diluída com cloreto de metileno.

A camada orgânica é lavada com solução saturada aquosa de bicarbonato de sódio, água e água salgada. A fase orgânica é seca, filtrada e concentrada até à secura. O óleo é dissolvido em éter e a solução é levada com água. A fase orgânica é seca, filtrada e concentrada para se obter 2,2-dimetil-4-formilmetil-8-(t-butildimetilsililoxi)-octanoato de metilo;

RMN (CDCl_3): δ 9,8 (t, 1H); 3,67 (s, 3H); 1,2 (s, 6H) e 0,89 (s, 9H).

A uma solução de 8,8 g (22,6 mmol) de cloreto de 3-piridilmetil-trifenilfosfónio em 40 mL de tetra-hidrofurano seco a 0° é adicionado lentamente 9,0 mL (22,5 mmol) de uma solução 2,5 M de n-butil-lítio em hexano. Após agitação da solução vermelha escura resultante à temperatura ambiente durante 0,5 h, é lentamente adicionada uma solução de 3,23 g (9 mmol) de 2,2-dimetil-4-formilmetil-8-(t-butildimetilsililoxi)-octanoato de metilo em 10 mL de tetra-hidrofurano seco e a mistura de reacção

é em seguida agitada durante 16 h. A reacção é extinta por adição de solução saturada de cloreto de amónio e em seguida é extractada três vezes com éter.

Os extractos orgânicos combinados são lavados com água e água salgada, secos, filtrados e concentrados. O resíduo é recebido em éter e o precipitado resultante é removido por filtração. O filtrado é evaporado e o resíduo é purificado por cromatografia sobre gel de sílica utilizando hexano/éter (1:1) como eluente para dar o 2,2-dimetil-4-[3-(3-piridil)-2-propenil]-8-(t-butildimetilsililoxi)-octanoato de metilo;

RMN (CDCl_3): δ 5,7-6,4 (m, 2H); 3,63 e 3,60 (dois s, 3H); 1,2 e 1,15 (dois s, 6H).

A uma solução de 1,83 g de 2,2-dimetil-4-[3-(3-piridil)-2-propenil]-8-(t-butildimetilsililoxi)-octanoato de metilo em 50 mL de etanol é adicionado 0,18 g de paládio a 10 % em carbono. A mistura é hidrogenada a 3 atmosferas (= 3,04 bar) de pressão num aparelho de Parr durante 7,5 h. O catalizador é separado por filtração e lavado com etanol. O solvente é evaporado para dar 2,2-dimetil-4-[3-(3-piridil)-propil]-8-(t-butildimetilsililoxi)-octanoato de metilo na forma de um óleo;

RMN (CDCl_3): δ 3,58 (s, 3H); 3,55 (t, 2H); 2,57 (t, 6H) e 1,13 (s, 6H).

A uma solução de 1,85 g (4,2 mmol) de 2,2-dimetil-4-[3-(3-piridil)-propil]-8-(t-butildimetilsililoxi)-octanoato de metilo em 2 mL de tetra-hidrofurano seco é adicionado 4,8 mL (4,8 mmol) de fluoreto de tetra-n-butilamónio 1 M em tetra-hidrofurano e a mistura de reacção é agitada durante 1 h. A reacção é extinta por adição de solução saturada de cloreto de amónio e a mistura é em seguida extractada com acetato de etilo. A fase orgânica é lavada com água e água salgada, e é seca, filtrada e

concentrada. O resíduo é purificado por cromatografia sobre gel de sílica utilizando acetato de etilo/hexano (4:1) como eluente para se produzir 2,2-dimetil-4-[3-(3-piridil)-propil]-8-hidroxi-octanoato de metilo na forma de um óleo;

RMN (CDCl_3): δ 3,59 (s, 3H); 3,6 (m, 2H); 2,58 (t, 2H) e 1,21 (s, 6H).

A uma solução de 1,28 g (4 mmol) de 2,2-dimetil-4-[3-(3-piridil)-propil]-8-hidroxi-octanoato de metilo em 20 mL de cloreto de metileno a 0° é adicionado 0,9 mL (6,5 mmol) de trietilamina seguida por 0,4 mL (5,2 mmol) de cloreto de metil-sulfonilo. Após 1 h, a mistura de reacção é diluída com cloreto de metileno e lavada com bicarbonato de sódio saturado, água e água salgada. A fase orgânica é seca, filtrada e evaporada para dar o 8-metilsulfoniloxi-2,2-dimetil-4-[3-(3-piridil)-propil]-oc-tanoato de metilo na forma de um óleo.

O éster cru acima preparado é dissolvido em 20 mL de dimetilformamida, é adicionado 0,61 g (9,4 mmol) de azida de sódio e a mistura de reacção é aquecida a 60° durante 16 h. A mistura de reacção é arrefecida, vertida em água e extractada três vezes com éter. Os extractos orgânicos combinados são lavados com água e água salgada, secos, filtrados e concentrados para dar 8-azido-2,2-dimetil-4-[3-(3-piridil)-propil]-octanoato de metilo na forma de um óleo.

A azida crua (1,29 g) é dissolvida em 7 mL de tetra-hi-drofurano e é adicionado 0,82 g (3,1 mmol) de trifenilfosfina seguida por duas pedras ferventes e 0,08 mL (4,4 mmol) de água. A solução é agitada durante 14 h. é adicionado um adicional de 0,82 g de trifenilfosfina e 0,08 mL de água, e em seguida a mistura de reacção é agitada durante outras 5 h. A mistura de reacção é concentrada sob vácuo e em seguida é purificada por

cromatografia sobre gel de sílica utilizando primeiro acetato de etilo para remover impurezas não polares e óxido de trifenilfosfina. O eluente é em seguida mudado para metanol / trietilamina (9:1) para se obter 8-amino-2,2-dimetil-4-[3-(3-piridil)-propil]-octanoato de metilo na forma de um óleo;

RMN (CDCl_3): δ 3,59 (s, 3H); 2,67 (t, 2H); 2,54 (t, 2H) e 1,13 (s, 6H).

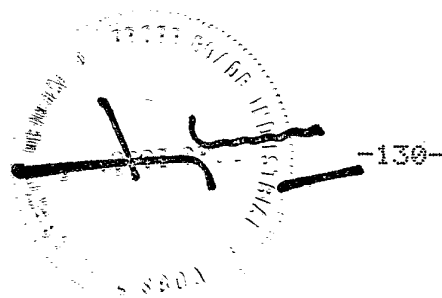
Exemplo 36

(a) A uma solução de 0,357 g (0,72 mmol) de 8-(p-clorofenilsulfonamido)-2,2-dimetil-4-[3-(3-piridil)-propil]-octanoato de metilo em 30 mL de metanol é adicionado 2,4 mL (2,4 mmol) de hidróxido de sódio aquoso 1 N e a mistura é refluxada durante 24 h. O solvente é evaporado e o resíduo é recebido em água e lavado com éter. A fase aquosa é ajustada até pH = 6,0 utilizando ácido clorídrico 1 N. A mistura resultante é extractada três vezes com cloreto de metileno e os extractos orgânicos combinados são lavados com água e água salgada, secos, filtrados e evaporados até à secura.

O ácido 8-(p-clorofenilsulfonamido)-2,2-dimetil-4-[3-(3-piridil)-propil]-octanóico resultante (p.f. 114-115°) é dissolvido em metanol e tratado com 1 equivalente de solução de hidróxido de sódio metanólico. O solvente é evaporado e a espuma resultante é triturada com hexano para se obter um sólido branco que é seco sob vácuo para se produzir o sal de sódio;

RMN (D_2O): δ 2,93 (t, 2H); 2,63 (t, 2H) e 1,15 (s, 6H).

(b) É preparado de modo semelhante o sal de sódio do ácido 8-(p-clorofenilsulfonamido)-2-metil-4-[3-(3-piridil)-propil]-octanóico, 8-(p-clorofenilsulfonamido)-2-metil-4-[3-(3-piridil)-propil]-octanoato de sódio;



RMN-¹H (CD₃OD): δ 7,8 (d, 2H); 7,55 (d, 2H); 2,82 (t, 2H); 2,6 (t, 2H); 2,32 (m, 1H) e 1,05 (d, 3H).

Exemplo 37

A uma solução de 0,219 g de 8-amino-4-[3-(3-piridil)-propil]-3-tiaoctanoato de etilo em 1,5 mL de cloreto de metileno são adicionados uns poucos de cristais de 4-dimetilaminopiridina seguido por 60 μ L de trietilamina e 0,068 g de cloreto de p-clorofenilsulfonilo. A mistura é agitada à temperatura ambiente durante 18 h, diluída com éter e lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado. A camada de éter é seca, filtrada e evaporada para deixar um óleo âmbar que é cromatografado utilizando acetato de etilo / hexano (3:2) como eluente para dar o 8-(p-clorofenil-sulfonamido)-4-[3-(3-piridil)-propil]-3-tiaoctanoato de etilo na forma de um óleo;

RMN (CDCl₃): δ 8,0 (d, 2H); 7,55 (d, 2H) e 3,15 (s, 2H); sendo estes os compostos de fórmula X em que X representa enxofre, Ar representa p-clorofenilo, Het representa 3-piridilo e R₁ representa etoxilo.

O material de partida é preparado como se segue:

A uma solução de 8,5 g de 5-hexen-1-ol em 100 mL de tetra-hidrofurano é adicionado 14 mL de di-hidropropano seguido por 0,5 g de cloreto de p-toluenossulfonilo. A mistura é agitada à temperatura ambiente durante 18 h e em seguida é diluída com éter. A mistura é em seguida lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado, seca, filtrada e evaporada. O óleo resultante é cromatografado sobre gel de sílica utilizando hexano / éter (18:1) como eluente para dar 6-(2-tetra-hidropiraniloxi)-hex-1-eno;

RMN (CDCl₃): δ 5,85 (m, 1H) e 4,6 (brs, 1H).

A uma solução de 11,57 g de 6-(2-tetra-hidropiraniloxi)-hex-1-eno em 200 mL de cloreto de metileno é adicionado 10,8 g de ácido m-cloroperbenzóico e a mistura é agitada à temperatura ambiente durante 18 h. A reacção é extinta pela adição de solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio seguida por solução aquosa saturada de sulfito de sódio. A fase orgânica é seca, filtrada e evaporada para dar um óleo límpido que é purificado por cromatografia sobre gel de sílica utilizando hexano / éter (4:1) como eluente para se obter 1,2-epoxi-6-(2-tetra-hidropiraniloxi)-hexano;

IV (CH_2CH_2): 1450, 1135 e 1033 cm^{-1} .

A uma solução de 9,95 g (50 mmol) de 1,2-epoxi-6-(2-tetra-hidropiraniloxi)-hexano em 50 mL de dimetilsulfóxido é adicionado 5,2 g (51 mmol) de complexo de acetilato de lítio a 90 % - etilenodiamina e a mistura resultante é agitada à temperatura ambiente durante 18 h. A reacção é extinta a 0° utilizando 100 mL de cloreto de amónio saturado e 100 mL de água salgada. É em seguida extractada três vezes com 100 mL de acetato de etilo. Os extractos orgânicos combinados são secos, filtrados e evaporados para deixar um óleo ambar que é purificado por cromatografia sobre gel de sílica utilizando hexano / éter (7:3) como eluente para se produzir 4-hidroxi-8-(2-tetra-hidropiraniloxi)-1-octino;

IV (CH_2CH_2): 3584, 3304 e 2114 cm^{-1} .

Uma mistura de 5,84 g (25,8 mmol) de 4-hidroxi-8-(2-tetra-hidropiraniloxi)-1-octino, 4,7 mL de dietilamina, 10 mL (100 mmol) de 3-bromopiridina, 0,032 g de iodeto de cobre (I) e 0,187 g de cloreto de bis-trifenilfosfina-paládio (II) agitada à temperatura ambiente durante 18 h. O solvente é evaporado e o resíduo é recebido em éter. A camada de éter é lavada com bicarbonato de sódio em solução aquosa saturada, água e água salgada e

em seguida é seca, filtrada e evaporada para dar 1-(3-piridil)-4-hidroxi-8-(2-tetra-hidropirani-loxi)-1-octino;

RMN (CDCl_3): δ 4,6 (brs, 1H) e 2,6 (d, 2H).

Uma mistura de 7,36 g (24 mmol) de 1-(3-piridil)-4-hidroxi-8-(2-tetra-hidropirani-loxi)-1-octino, 100 mL de etanol e 0,74 g de paládio a 10 % em carbono é hidrogenada a 3 atmosferas (= 3,04 bar) de pressão num aparelho de Parr, à temperatura ambiente, durante 8 h. O catalizador é separado por filtração e lavado com etanol. O filtrado combinado é evaporado para dar 5-hidroxi-8-(3-piridil)-1-(2-tetra-hidropirani-loxi)-1-octano;

RMN (CDCl_3): δ 4,4 (brs, 1H) e 2,67 (d, 2H).

A uma solução de 0,405 g (1,3 mmol) de 5-hidroxi-8-(3-piridil)-1-(2-tetra-hidropirani-loxi)-1-octano em 8 mL de cloreto de metileno são adicionados uns poucos de cristais de 4-dimetilaminopiridina seguido por 0,5 mL (3,6 mmol) de trietilamina e 0,5 g de cloreto de p-toluenossulfonilo. A mistura de reação é agitada à temperatura ambiente durante 18 h e em seguida é diluída com éter. A camada de éter é lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado, seca, filtrada e evaporada para dar um óleo âmbar que é purificado por cromatografia sobre gel de sílica utilizando éter / acetato de etilo (4:1) como eluente para se produzir 5-tosiloxi-8-(3-piridil)-1-(2-tetra-hidropirani-loxi)-1-octano;

RMN (CDCl_3): δ 7,9 (d, 2H); 7,4 (d, 2H) e 2,45 (s, 3H).

A uma solução de 0,125 mL (1,1 mmol) de 2-mercaptoacetato de etilo em 2,4 mL de dimetilformamida é adicionado 0,68 mL (1,1 mmol) de t-butoxido de potássio 1,61 M em tetra-hidrofurano. A solução é agitada à temperatura ambiente durante 30 min e em seguida é adicionada uma solução de 0,402 g (0,87 mmol) de 5-tosiloxi-8-(3-piridil)-1-(2-tetra-hidropirani-loxi)-1-octano em

1 mL de dimetilformamida. A mistura de reacção é agitada à temperatura ambiente durante 18 h, vertida em água e em seguida extractada com acetato de etilo.

A fase orgânica é lavada com água e água salgada, e é seca, filtrada e evaporada para dar um óleo de cor laranja que é purificado por cromatografia de camada fina preparativa utilizando éter / hexano (4:1) como eluente para dar 8-(2-tetra-hidropirani-oxi)-4-[3-(3-piridil)-propil]-3-tiaoctanoato de etilo

IV (CH_2CH_2): 1729 e 1134 cm^{-1} .

A uma solução de 0,241 g (0,59 mmol) de 8-(2-tetra-hidropirani-oxi)-4-[3-(3-piridil)-propil]-3-tiaoctanoato de etilo em 1 mL de tetra-hidrofurano é adicionado 1 mL de ácido clorídrico 1 N. Após agitação durante 1 h à temperatura ambiente, a cromatografia de camada fina indica que a conversão está completa. Outros 0,35 mL de ácido clorídrico 6 N são adicionados e a mistura de reacção é agitada durante 1 h. O pH da mistura de reacção é em seguida ajustado até 8,0 e a solução resultante é extractada com cloreto de metileno.

A camada orgânica é lavada com água e água salgada, e é seca, filtrada e evaporada para dar um óleo amarelo que é purificado por cromatografia de camada fina preparativa sobre gel de sílica utilizando éter / acetato de etilo (4:1) como eluente para dar 8-hidroxi)-4-[3-(3-piridil)-propil]-3-tiaoctanoato de etilo;

IV (CH_2CH_2): 3679 e 1730 cm^{-1} .

Uma solução de 0,094 g (0,29 mmol) de 8-hidroxi)-4-[3-(3-piridil)-propil]-3-tiaoctanoato de etilo em 1,5 mL de cloreto de metileno é arrefecida até 0° e em seguida é adicionado 0,1 mL de trietilamina seguida por 0,027 mL de cloreto de metilsulfonilo. A mistura de reacção é agitada a 0° durante 1 h e diluída com

éter. A camada de éter é lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado, água e água salgada, e em seguida é seca, filtrada e evaporada para dar 8-metilsulfoniloxi-4-[3-(3-piridil)-propil]-3-tiaoctanoato de etilo;

RMN (CDCl_3): δ 3,2 (s, 2H) e 3,1 (s, 3H).

Uma mistura de 0,12 g (0,3 mmol) de 8-metilsulfoniloxi-4-[3-(3-piridil)-propil]-3-tiaoctanoato de etilo, 1,5 mL de dimetilformamida e 0,062 g (0,95 mmol) de azida de sódio é aquecida até 60° durante 18 h. A mistura é em seguida vertida em água e extractada com éter. A fase orgânica é lavada com água e água salgada saturada, e é seca, filtrada e evaporada para dar 8-azido-4-[3-(3-piridil)-propil]-3-tiaoctanoato de etilo;

IV (CH_2CH_2): 2099 e 1732 cm^{-1} .

A uma solução de 0,1 g (0,28 mmol) de 8-azido-4-[3-(3-piridil)-propil]-3-tiaoctanoato de etilo em 0,7 mL de tetra-hidrofurano é adicionado 0,082 g de trifenilfosfina seguida por 0,01 mL de água. A mistura de reacção é agitada à temperatura ambiente durante 52 h e em seguida é evaporada para dar 8-amino-4-[3-(3-piridil)-propil]-3-tiaoctanoato de etilo;

RMN (CDCl_3): δ 4,2 (q, 2H) e 3,2 (s, 2H).

Exemplo 38

O 8-(p-clorofenilsulfonamido)-4-[3-(3-piridil)-propil]-3-oxa-octanoato de metilo é preparado de modo semelhante ao processo descrito no Exemplo 37.

O intermediário 8-hidroxi-4-[3-(3-piridil)-propil]-3-oxa-octanoato de metilo é preparado como se segue:

A uma solução de 4,17 g de (13,8 mmol) de 5-hidroxi-8--(3-piridil)-1-(2-tetra-hidropirani-oxi)-1-octano (Exemplo 37) em 30 mL de dimetilformamida seca é adicionado 17 mL (27,6 mmol) de t-butoxido de potássio em tetra-hidrofurano e a solução vermelha resultante é agitada durante 0,5 h. A mistura de reação é em seguida arrefecida até 10° e é adicionado 4,9 g (30,4 mmol) de bromoacetato de sódio seguido por 40 mL de dimetilformamida e a mistura de reação é agitada à temperatura ambiente durante 18 h. A mistura de reação é diluída com éter e água.

A camada de éter é separada e a fase aquosa é ajustada até pH = 6,5 utilizando ácido clorídrico aquoso 1 N. A solução resultante é extractada três vezes com acetato de etilo. A fase aquosa é ajustada de novo até pH = 6,5 e extractada outra vez. A fase orgânica combinada é lavada com água salgada, e é seca, filtrada e concentrada para dar o ácido 8-hidroxi-4-[3-(3-piridil)-propil]-3-oxa-octanóico.

O ácido acima obtido é dissolvido em 50 mL de metanol e é adicionado gota a gota 1 mL de cloreto de tionilo. A mistura de reação é agitada à temperatura ambiente durante 18 h e em seguida é concentrada para se remover o metanol. O resíduo é recebido em 10 mL de água e o pH da solução é ajustado até 7,0 utilizando hidróxido de sódio aquoso 1 N. A mistura resultante é extractada três vezes com acetato de etilo e a fase orgânica é lavada com água salgada, e é seca, filtrada e evaporada para dar 8-hidroxi-4-[3-(3-piridil)-propil]-3-oxa-octanoato de metilo.

O álcool é em seguida convertido para o produto final de acordo com a metodologia descrita no Exemplo 37.

Exemplo 39

(a) Uma mistura de 0,07 g (0,14 mmol) de 8-(p-clorofenilsulfonamido)-4-[3-(3-piridil)-propil]-3-tia-octanoato de etilo, 1 mL de dioxano e 0,3 mL de hidróxido de sódio aquoso 1 N é agitada durante 18 h à temperatura ambiente. O solvente é evaporado e o resíduo é recebido em 0,5 mL de água e 0,3 mL de ácido clorídrico. O produto precipitado é extractado três vezes com cloreto de metileno. Os extractos orgânicos combinados são secos, filtrados e evaporados para dar 65 mg de um óleo que é cristalizado a partir de éter para se obter o ácido 8-(p-clorofenilsulfonamido)-4-[3-(3-piridil)-propil]-3-tia-octanóico, p.f. 78-80°.

(b) O ácido 8-(p-clorofenilsulfonamido)-4-[3-(3-piridil)-propil]-3-oxa-octanóico, p.f. 101-104°.

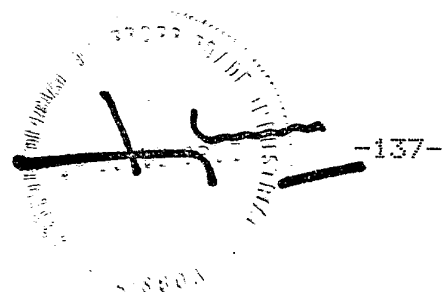
Exemplo 40

A uma solução de 0,32 g (0,57 mmol) de 8-(p-clorofenilsulfonamido)-4-(3-iodopropil)-octanoato de t-butilo em 3mL de dimetilformamida seca é adicionado 0,116 g (1,7 mmol) de imidazole e a mistura é em seguida refluxada com acetato de etilo e em seguida sujeita a cromatografia utilizando acetato de etilo como eluente para se produzir 8-(p-clorofenilsulfonamido)-4-[3-(1-imidazolil)propil]-octanoato de t-butilo;

IV (nítido): 1718, 1337 e 1164 cm^{-1} ;

RMN (CDCl_3): δ 7,5 (br, 1H); 7,1 (s, 1H); 6,9 (s, 1H) e 4,2 (t, 2H).

O material de partida é preparado como se segue:



Uma mistura de 2,0 g (12,8 mmol) de 2-oxociclopentano-carboxilato de etilo, 5,71 g (25,6 mmol) de 1-(tetra-hidropirani-loxi)-3-bromopropano, 7,08 g (52,2 mmol) de carbonato de potássio em pó e 60 mL de acetona é aquecida a 60° sob azoto com agitação durante 8 h. A mistura de reacção é arrefecida até à temperatura ambiente, filtrada e evaporada para dar um líquido amarelo-alaranjado que é purificado por cromatografia flash utilizando acetato de etilo / hexano (1:9) para se produzir 2-[3-(tetra-hidropirani-loxi)-propil]-2-etoxycarbonilciclopentano-na;

IV (nítido): 1750 e 1724 cm^{-1} ;

Uma mistura de 0,5 g (1,67 mmol) de 2-[3-(tetra-hidro-pirani-loxi)-propil]-2-etoxycarbonilciclopentanona e 5 mL de etanol é saturada com gás de amónia a 5° num tubo de paredes espessas. O tubo é selado e aquecido até 80° durante 17 h. A mistura de reacção é arrefecida e em seguida sujeita a evapora-ção. O óleo resultante é cromatografado utilizando acetato de etilo / hexano (4:1) + amónia aquosa a 1 % para se produzir 5-etoxycarbonil-5-[3-(tetra-hidropirani-loxi)-propil]-valeramida;

IV (nítido): 3413, 3349, 1727 e 1668 cm^{-1} ;

Uma solução de 1,0 g (3,17 mmol) de -etoxycarbonil-5-[3-(tetra-hidropirani-loxi)-propil]-valeramida em 5 mL de tetra-hidrofurano é adicionada gota a gota a uma suspensão de 0,481 g (12,68 mmol) de hidreto de alumínio e lítio em 20 mL de tetra-hidrofurano. A mistura de reacção é refluxada durante 2,5 h, arrefecida num banho de gelo e extinta pela adição de 0,5 mL de água, 0,5 mL de hidróxido de sódio aquoso a 15 % seguido por 1,5 mL de água. A mistura é agitada durante 15 min e em seguida é filtrada, lavada e em seguida sujeita a evaporação para dar 6-amino-2-[3-(tetra-hidropirani-loxi)-propil]-hexan-1-ol.

O tratamento da amina anterior com cloreto de p-clorofenilsulfonilo na presença de trietilamina à temperatura ambiente durante a noite em cloreto de metileno / tetra-hidrofurano produz, após purificação por cromatografia utilizando acetato de etilo / hexano (1:1), 6-(p-clorofenilsulfonamido)-2-[3-(tetra-hidropirani-loxi)-propil]-hexan-1-ol;

IV (nítido): 3679, 3617, 1336 e 1164 cm^{-1} ;

O tratamento do álcool anterior com cloreto de metil-sulfonilo e trietilamina em cloreto de metileno à temperatura ambiente produz 6-(p-clorofenilsulfonamido)-2-[3-(tetra-hidropi-rani-loxi)-propil]-1-(metilsulfonilo-xi)-hexano;

RMN (CDCl_3): δ 3,0 (s, 3H); 4,0 (d, 2H) e 5,4 (t, 1H).

A 1,17 g do mesilato anterior é adicionado 20 mL de acetona, 3,37 g (22,5 mmol) de iodeto de sódio e seis gotas de piridina, e a mistura de reacção é refluxada durante 5 h. A mistura é arrefecida, recebida em éter e lavada com solução de tiosulfato de sódio a 10 %, água e água salgada. A camada orgânica é seca, filtrada e concentrada para dar um óleo âmbar que é cromatografado utilizando acetato de etilo / hexano (1:4) para se produzir 6-(p-clorofenilsulfonamido)-2-[3-(tetra-hidro-pirani-loxi)-propil]-1-iodo-hexano;

RMN (CDCl_3): δ 3,3 (s, 2H).

A uma solução de 0,11 mL de ciclo-hexil-isopropilamina (0,68 mmol) em 1 mL de tetra-hidrofurano seco a 0° é adicionado gota a gota 0,23 mL (0,57 mmol) de uma solução 2,5 M de n-butil-lítio em hexano. A mistura é deixada em agitação durante 15 min a 0°. A mistura de reacção é em seguida arrefecida até -78° e é adicionado 0,077 mL (0,57 mmol) de acetato de t-butilo e a mistura é agitada a -78° durante 0,5 h. Em seguida uma solução de

0,12 g (0,22 mmol) de 6-(p-clorofenilsulfonamido)-2-[3-(tetra-hidropirani-loxi)-propil]-1-iodo-hexano em 0,5 mL de triamida hexametilfosfórica é adicionada seguida por 1 mL de tetra-hidro-furano seco. A temperatura de reacção sobe até -23° e a mistura de reacção é deixada aquecer até 0° durante um periodo de 1 h.

A reacção é em seguida extinta pela adição de 5 mL de solução aquosa saturada de cloreto de amónio e é extractada com éter. A camada orgânica é lavada com água (3 x 25 mL) e água salgada, e é seca, filtrada e concentrada para dar um óleo amarelo que é cromatografado utilizando acetato de etilo / hexano (3:7) para se produzir 8-(p-clorofenilsulfonamido)-4-[3-(tetra-hidropirani-loxi)-propil]-octanoato de t-butilo;

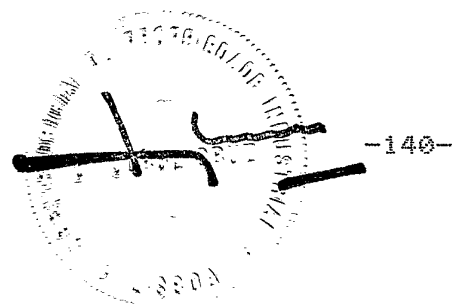
RMN (CDCl_3): δ 2,2 (t, 2H) e 1,6 (s, 9H).

IV (nítido): 1721 cm^{-1} ;

A uma solução de 0,453 g de 8-(p-clorofenilsulfonamido)-4-[3-(tetra-hidropirani-loxi)-propil]-octanoato de t-butilo em 7 mL de tetra-hidrofurano é adicionado 5 mL de ácido clorídrico 1 N e a solução é deixada em agitação durante 18 h. A mistura de reacção é diluída com água e extractada com acetato de etilo para dar um óleo amarelo que é cromatografado sobre gel de sílica utilizando acetato de etilo / hexano (1:4) como eluente para se produzir 8-(p-clorofenilsulfonamido)-4-(3-hidroxipropil)-octanoato de t-butilo;

RMN (CDCl_3): δ 3,65 (m, 2H); 3,0 (q, 2H) e 2,2 (t, 2H).

De modo análogo ao processo utilizado no passo anterior, 8-(p-clorofenilsulfonamido)-4-(3-hidroxipropil)-octanoato de t-butilo é tratado em primeiro lugar com cloreto de metanossulfonilo e em seguida com iodeto de sódio para se produzir, após purificação por cromatografia sobre gel de sílica utilizando



acetato de etilo / hexano (1:4) como eluente, 8-(p-clorofenilsulfonamido)-4-(3-iodopropil)-octanoato de t-butilo

IV (CH_2CH_2): 1722 e 1164 cm^{-1} ;

RMN (CDCl_3): δ 3,2 (t, 2H); 3,0 (q, 2H); 2,2 (t, 2H).

Exemplo 41

(a) A uma solução de 0,17 g (0,34 mmol) de 8-(p-clorofenilsulfonamido)-4-[3-(1-imidazolil)propil]-octanoato de t-butilo em 5 mL de cloreto de metileno é adicionado 1 mL de ácido trifluoroacético e a solução é agitada à temperatura ambiente durante 1,5 h. O solvente é evaporado e o resíduo é recebido em 5 mL de água. O pH da solução é ajustado até 6,5 utilizando hidróxido de sódio aquoso 1 N. A solução aquosa é em seguida extractada duas vezes com acetato de etilo.

A camada orgânica combinada é lavada com água e água salgada, e é seca, filtrada e concentrada para dar um óleo amarelo. O produto é triturado cinco vezes com 2 mL de éter de cada vez e finalmente é seco para se produzir o ácido 8-(p-clorofenilsulfonamido)-4-[3-(1-imidazolil)propil]-octanóico, p.f. 136-138°.

De um modo semelhante, são preparados de acordo com os Exemplos 40 e 41 (a):

(b) Ácido 8-(β -naftilsulfonamido)-4-[3-(1-imidazolil)propil]-octanóico;

(c) Ácido 8-(p-trifluorometilfenilsulfonamido)-4-[3-(1-imidazolil)propil]-octanóico;

(d) Ácido 8-(fenilsulfonamido)-4-[3-(1-imidazolil)propil]-octanóico;



- (e) ácido 8-(3,4-diclorofenilsulfonamido)-4-[3-(1-imidazolil)propil]-octanóico;
- (f) ácido 8-(p-metoxifenilsulfonamido)-4-[3-(1-imidazolil)propil]-octanóico;
- (g) ácido 8-(p-metilfenilsulfonamido)-4-[3-(1-imidazolil)propil]-octanóico;
- (h) ácido 8-(p-carboxifenilsulfonamido)-4-[3-(1-imidazolil)propil]-octanóico;
- (i) ácido 8-(p-fluorofenilsulfonamido)-4-[3-(1-imidazolil)propil]-octanóico.

Exemplo 42

De acordo com o processo descrito nos Exemplos anteriores, o 7-amino-3-[3-(3-piridil)-propil]-heptanoato de etilo é tratado com cloreto de p-clorofenilsulfonilo na presença de trietilamina para se produzir, após purificação por cromatografia utilizando acetato de etilo / hexano (1:1), 7-(p-clorofenilsulfonamido)-3-[3-(3-piridil)-propil]-heptanoato de etilo;

RMN (CDCl_3): δ 7,8 (d, 2H); 7,5 (d, 2H); 6,0 (t, 1H) e 2,9 (q, 2H).

O material de partida é preparado como se segue:

Uma solução de 1,62 mL (22,73 mmol) de dimetilsulfóxido em 60 mL de cloreto de metileno seco é arrefecida até -78° e é adicionado gota a gota 1,44 mL (16,53 mmol) de cloreto de oxalilo. A mistura é agitada durante 0,5 h a -78° e é adicionado uma solução de 1,0 g de (3,31 mmol) de 1-(3-piridil)-4-hidroxi-8-(2-tetra-hidropiraniloxi)-octano [= 5-hidroxi-8-(3-piridil)-1-(2-tetra-hidropiraniloxi)-1-octano, ver Exemplo 37] em 15 mL de cloreto de metileno seco e em seguida a

mistura é agitada durante 10 min a -78° . A mistura é aquecida até -60° e mantida durante 15 min a esta temperatura.

A reacção é extinta pela adição de 6,9 mL de trietila-
mina. O banho frio é removido e a mistura é deixada a aquecer até
à temperatura ambiente. A mistura de reacção é extractada com
150 mL de cloreto de metileno e lavada com solução saturada de
bicarbonato de sódio. A fase orgânica é seca, filtrada, concen-
trada e cromatografada utilizando acetato de etilo / hexano (3:2)
como eluente para se produzir 1-(3-piridil)-4-oxo-8-(2-tetra-hi-
dropirani-loxi)-octano;

RMN (CDCl_3): δ 2,6 (d, 2H) e 2,4 (t, 4H).

A uma solução de 5,74 mL (93,33 mmol) de hexametildi-
silazano de potássio 0,50 M em tolueno é adicionado gota a gota
0,66 mL de fosfonoacetato de trietilo numa mistura gelatinosa
amarela. A mistura de reacção é agitada à temperatura ambiente
durante 25 min, é sda uma solução de 0,5 g (1,66 mmol) de 1-(3-
-piridil)-4-oxo-8-(2-tetra-hidropirani-loxi)-octano em 3 mL de
tolueno e a mistura é refluxada durante 15 h.

A mistura de reacção é arrefecida até à temperatura
ambiente, extinta com 5 mL de solução aquosa saturada de cloreto
de amónio e extractada duas vezes com acetato de etilo. A fase
orgânica combinada é lavada com água e água salgada, e é seca,
filtrada e concentrada para dar um óleo castanho que é purificado
por cromatografia utilizando acetato de etilo / hexano (1:1) como
eluente para se produzir 3-[3-(3-piridil)-propil]-7-(2-tetra-hi-
dropirani-loxi)-hept-2-enoato de etilo na forma de uma mistura dos
isómeros cis e trans;

RMN (CDCl_3): δ 5,7 (d, 2H); 4,2 (q, 2H) e 1,3 (t, 3H).

Uma solução de 1,385 g de 3-[3-(3-piridil)-propil]-7--(2-tetra-hidropirani-loxi)-hept-2-enoato de etilo em 30 mL de acetato de etilo é hidrogenada a 3 atmosferas (= 3,04 bar) de pressão num aparelho de Parr e à temperatura ambiente na presença de catalizador de Pd a 5 % / C durante 13 h para se produzir 3-[3-(3-piridil)-propil]-7-(2-tetra-hidropirani-loxi)-heptanoato de etilo;

RMN (CDCl_3): δ 2,2 (ddd, 2H).

O tratamento com 12 mL de ácido clorídrico 1 N em tetra-hidrofurano à temperatura ambiente durante 3 h produz 7-hidroxi-3-[3-(3-piridil)-propil]-heptanoato de etilo;

IV (nítido): 3616 e 1725 cm^{-1} .

O produto é purificado por cromatografia utilizando acetato de etilo como eluente.

O 7-hidroxi-3-[3-(3-piridil)-propil]-heptanoato de etilo é convertido via azida utilizando processos análogos aos do Exemplo 22 (a), para se produzir 7-amino-3-[3-(3-piridil)-propil]-heptanoato de etilo;

RMN (CDCl_3): δ 3,3 (q, 2H).

Exemplo 43

A hidrólise do 7-(p-clorofenilsulfonamido)-3-[3-(3-piridil)-propil]-heptanoato de etilo em 3 mL de metanol com 5,2 mL (5,2 mmol) de hidróxido de sódio aquoso 1 N de acordo com os processos descritos nos Exemplos anteriores produz o ácido 7-(p-clorofenilsulfonamido)-3-[3-(3-piridil)-propil]-heptanóico, p.f. 95-97°.

Exemplo 44

Uma mistura de 7-(p-clorofenilsulfonamido)-3-[3-(3-piridil)-propil]-octanonitrilo e 1,04 mL de azida de tributil-estanho em 5 mL de tetra-hidrofurano é aquecida a 120° durante 64 h. O solvente é evaporado e sujeito a cromatografia flash sobre gel de sílica utilizando cloreto de metileno / hexano / metanol / ácido acético (45:25:5:0,8) como eluente para dar um óleo que é de novo purificado por cromatografia de camada fina preparativa utilizando cloreto de metileno / hexano / metanol / ácido acético (45:25:5:0,8) como eluente para se produzir um óleo que é triturado com éter e hexano para dar o hemi-hidrato de 5-{7-(p-clorofenilsulfonamido)-3-[3-(3-piridil)-propil]-heptil}-1H-tetrazole, p.f. 56-81°.

O material de partida é preparado como se segue:

Uma mistura de 1,44 g de 8-(p-clorofenilsulfonamido)-4-[3-(3-piridil)-propil]-octanamida (Exemplo 24) e 0,52 mL de piridina em 5,8 g de dioxano é arrefecida a 0° e é adicionado durante um período de 1 h 0,51 mL de anidrido trifluoroacético. A mistura é em seguida agitada à temperatura ambiente durante 3 h. A reacção é extinta pela adição de solução saturada de bicarbonato de sódio e extractada com cloreto de metileno (2 x 20 mL). Os extractos orgânicos combinados são secos, filtrados e evaporados para dar 8-(p-clorofenilsulfonamido)-4-[3-(3-piridil)-propil]-octanonitrilo.

Exemplo 45

(a) A uma solução de 0,144 g (0,44 mmol) de 8-amino-4-[m-(3-piridil)-fenil]-octanoato de metilo em 2 mL de cloreto de



metileno é adicionada uma quantidade catalítica (0,02 g) de 4-dimetilaminopiridina seguida por 0,08 mL (0,57 mmol) de trietilamina e 0,098 g (0,5 mmol) de cloreto de p-fluorofenilsulfonilo. A mistura é agitada à temperatura ambiente durante 18 h, diluída com cloreto de metileno, lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio, água e água salgada, e é seca, filtrada e evaporada para dar um óleo esverdeado que é purificado por cromatografia sobre gel de sílica utilizando acetato de etilo / hexano (3:2) como eluente para se obter 8-(p-fluorofenilsulfonamido)-4-[m-(3-piridil)-fenil]-octanoato de metilo na forma de um óleo;

RMN (CDCl_3): δ 3,63 (s, 3H); 2,9 (q, 2H); 8,95 (d, 1H) e 8,67 (dd, 2H).

O material de partida é preparado como se segue:

Uma solução de 2,52 g (14 mmol) de m-hidroxifenilacetato de etilo em 36 mL de cloreto de metileno é arrefecida até 0° e é adicionado 5,0 g (14 mmol) de N-fenil-bis-(trifluorometanosulfonamida) (= N-feniltriflimida) seguida por 2,1 mL (15 mmol) de trietilamina. A solução é deixada em agitação à temperatura ambiente durante 16 h, diluída com cloreto de metileno e lavada com hidróxido de sódio aquoso 1 N e solução aquosa semi-saturada de carbonato de potássio. A camada orgânica é seca sobre carbonato de potássio anidro, filtrada e evaporada para se produzir m-(trifluorometilsulfoniloxi)-fenilacetato de etilo, na forma de um óleo;

IV (CH_2CH_2): 1734, 1421, 1220 e 1141 cm^{-1} .

A 3-(trifluorometilsulfoniloxi)-piridina é preparada de modo semelhante a partir de 3-hidroxipiridina;

IV (CH_2CH_2): 1428, 1219 e 1139 cm^{-1} .

A uma solução de 2,04 g (6,5 mmol) de *m*-(trifluorometilsulfonilo)-fenilacetato de etilo em 33 mL de dióxano é adicionado 1,33 mL (6,5 mmol) de hemetil-diesterano seguido por 1,49 g (6,6 mmol) de 3-(trifluorometilsulfonilo)-piridina, 0,827 g (19,5 mmol) de cloreto de lítio e 0,15 g (0,13 mmol) de tetraquis-(trifenilfosfina)-paládio (0). A mistura é em seguida aquecida a 90° durante 62 h, diluída com éter e lavada com amônia aquosa a 10 % seguida por água e água salgada. A camada orgânica é seca, filtrada e evaporada e o é purificado por cromatografia flash utilizando éter / hexano (1:1) como eluente para dar *m*-(3-piridil)-fenilacetato de etilo;

IV (CH_2CH_2): 1731 cm^{-1} .

A uma solução de 0,363 g (1,5 mmol) de *m*-(3-piridil)-fenilacetato de etilo em 5,4 mL de dimetilformamida seca a 5° é adicionado 1,56 mL de uma solução 1 M de hexametil-dissililazida de sódio em tetra-hidrofurano. A camada orgânica é evaporada até à secar e a solução de cor laranja resultante é agitada durante 10 min e é rapidamente adicionado 0,54 mL (4,7 mmol) de 1-bromo-4-clorobutano. A mistura de reacção é agitada a 5° durante 2 h e em seguida é vertida em água e extractada três vezes com éter.

A camada orgânica é evaporada até à secar e o óleo resultante é purificado por cromatografia flash utilizando éter / hexano (1:1) como eluente para se obter 6-cloro-2-[*m*-(3-piridil)-fenil]-hexanoato de etilo;

IV (CH_2CH_2): $1728, 1278, 1184, 1165$ e 1023 cm^{-1} .

A uma solução de 0,54 g (1,6 mmol) de 6-cloro-2-[*m*-(3-piridil)-fenil]-hexanoato de etilo em 10 mL de cloreto de metileno a -78° é lentamente adicionado 2,2 mL (3,4 mmol) de uma solução 1,5 M de hidreto de diisobutilalumínio em hexano. A mistura de reacção é agitada a -78° durante 5 min e é adicionado

1,6 mL de metanol seguido por 50 mL de éter. A mistura é aquecida até 0° e é adicionado 1,6 mL de água salgada e 1,11 g de sulfato de sódio finamente pulverizado. A mistura é agitada e em seguida filtrada. O bolo do filtro é lavado com cloreto de metileno e a camada orgânica combinada é evaporada para dar 6-cloro-2-[m-(3-piridil)-fenil]-hexanal na forma de um óleo;

IV (CH_2CH_2): 1724 e 1682 cm^{-1} .

A uma solução de 0,55 g (1,9 mmol) de 6-cloro-2-[m-(3-piridil)-fenil]-hexanal em 10 mL de cloreto de metileno é adicionado 0,66 g (1,9 mmol) de trifenilfosforanilideno-acetato de metilo e a mistura é agitada à temperatura ambiente durante 16 h. O solvente é evaporado e o resíduo é purificado por cromatografia flash utilizando éter / hexano (3:7) como eluente para se obter 8-cloro-4-[m-(3-piridil)-fenil]-oct-2-enoato de metilo;

IV (CH_2CH_2): 1718, 1280 e 896 cm^{-1} .

A uma mistura de 0,422 g (1,2 mmol) de 8-cloro-4-[m-(3-piridil)-fenil]-oct-2-enoato de metilo, 0,097 g (0,41 mmol) de cloreto de cobalto (II) e 8 mL de metanol a 0° é lentamente adicionado 0,105 g (2,8 mmol) de boro-hidreto de sódio. A suspensão negra resultante é agitada durante 30 min e em seguida é filtrada através de silicato de magnésio activado (Florisil) e o bolo do filtro é lavado várias vezes com metanol. O solvente é evaporado para se obter 8-cloro-4-[m-(3-piridil)-fenil]-octanoato de metilo;

IV (CH_2CH_2): 1732 cm^{-1} .

O tratamento de 8-cloro-4-[m-(3-piridil)-fenil]-octanoato de metilo com azida de sódio e iodeto de sódio de acordo com os Exemplos anteriores (e. g. Exemplo 1) produz 8-azido-4-[m-(3-piridil)-fenil]-octanoato de metilo na forma de um óleo;

IV (CH_2CH_2): 2099 e 1732 cm^{-1} .



A redução da azida com trifenilfosfina em tetra-hidro-furano de acordo com os Exemplos anteriores produz 8-amino-4-[m-(3-piridil)-fenil]-octanoato de metilo;

IV (CH_2CH_2): 1732 cm^{-1} .

(b) O 8-(p-clorofenilsulfonamido)-4-[m-(3-piridil)-fenil]-octanoato de metilo é preparado de modo semelhante.

(c) O 8-(p-clorofenilsulfonamido)-4-[p-(3-piridil)-fenil]-octanoato de metilo é preparado de modo semelhante.

(d) O 8-(p-fluorofenilsulfonamido)-4-[p-(3-piridil)-fenil]-octanoato de metilo é preparado de modo semelhante.

Exemplo 46

(a) De modo semelhante ao processo descrito nos Exemplos anteriores o 8-(p-fluorofenilsulfonamido)-4-[m-(3-piridil)-fenil]-octanoato de metilo é hidrolisado para o ácido 8-(p-fluorofenilsulfonamido)-4-[m-(3-piridil)-fenil]-octanóico, p.f. 61-63°.

(b) É preparado de modo semelhante o ácido 8-(p-clorofenilsulfonamido)-4-[m-(3-piridil)-fenil]-octanóico, p.f. 157-158°.

(c) É preparado de modo semelhante o ácido 8-(p-clorofenilsulfonamido)-4-[p-(3-piridil)-fenil]-octanóico;

RMN (CDCl_3): δ 7,76 (d, 2H); 7,2 (d, 2H); 2,2 (t, 2H) e 2,6 (m, 1H).

(d) É preparado de modo semelhante o ácido 8-(p-fluorofenilsulfonamido)-4-[p-(3-piridil)-fenil]-octanóico.

Exemplo 47

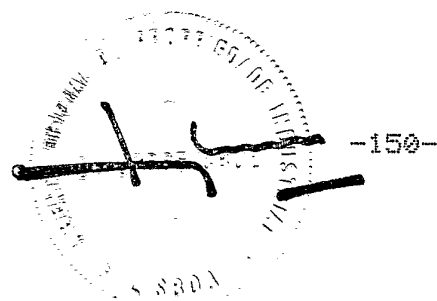
A uma solução de 2200 g de 8-amino-4-[3-(3-piridil)-propil]-octanoato de etilo em 28,8 L de diclorometano é adicionado 1377 g de trietilamina. A solução é arrefecida até 0° e é adicionado uma solução de 1435 g de cloreto de p-clorofenilsulfonilo em 14,3 L de diclorometano durante um período de 45 min, mantendo a temperatura abaixo dos 5°. A mistura de reação é deixada aquecer lentamente até à temperatura ambiente durante a noite.

A mistura de reação é lavada três vezes com 15 L de solução aquosa de bicarbonato de sódio e em seguida com água, e é seca sobre sulfato de sódio e evaporada até à secura para se produzir 8-(p-clorofenilsulfonamido)-4-[3-(3-piridil)-propil]-octanoato de etilo (composto do Exemplo 4 (b)) na forma de um óleo.

O material de partida é preparado como se segue:

É arrefecido cloreto de tionilo (1,125 L; 1,835 kg; 15,42 mol) até 0° e é-lhe adicionado gota a gota dimetilformamida (1,199 L; 1,132 kg; 15,50 mol) durante um período de 2 h, mantendo a temperatura abaixo dos 10°. Após a adição estar completa, a mistura de reação é deixada subir até à temperatura ambiente durante 2 h. é em seguida adicionada amida do ácido 5-metoxycarbonil-oct-7-enóico (ver Exemplo 22 (c), 2,671 kg; 13,42 mol) durante um período de 3 h.

A mistura de reação é deixada em agitação à temperatura ambiente durante 18 h e é combinada com o material proveniente de uma sequência semelhante e em seguida é diluído com éter dietílico (35 L). A solução é arrefecida até 0° e é misturada com 8 kg de gelo e com 12 L de água. A mistura é agitada durante



30 min e em seguida é basificada com amônia aquosa (12 L; 2,5 M). As camadas são separadas e a fase orgânica é lavada com água (12 L) e água salgada (12 L), e é seca sobre sulfato de sódio anidro (7,5 kg).

É em seguida filtrada e evaporada para se produzir um óleo cru que é redissolvido em éter dietílico (24 L) e esta solução é agitada sobre 7 kg de gel de sílica durante várias horas. Após filtração e evaporação obtém-se um material parcialmente purificado que é em seguida destilado para se obter 5-metoxicarbonil-oct-7-enonitrilo, p.f. 118-120° / 0,15 mmHg (= 0,20 mbar).

É adicionado metanol (4136 mL) gota a gota durante cerca de três horas a uma mistura de 2054 g de 5-metoxicarbonil-oct-7-enonitrilo, 1286 g de boro-hidreto de sódio e 20,5 L de 1,2-dimetoxietano aquecido a 75°. A mistura de reação é aquecida até 95° durante 3,5 h, agitada à temperatura ambiente durante a noite e arrefecida até 8° num banho de gelo. É adicionada lentamente água (21,0 L), a mistura é agitada de novo à temperatura ambiente durante 1,5 h e, em seguida, é extractada com acetato de etilo (2 x 20 L).

O extracto combinado é lavado com água salgada, seco sobre sulfato de sódio evaporado até à secura a 65-70° / 3 mmHg (= 4,00 mbar). O resíduo é destilado para se produzir 6-hidroxi-5-(2-propenil)-hexanonitrilo, p.f. 113-116° / 0,8 mmHg (= 1,07 mbar).

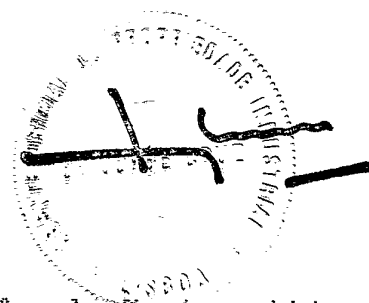
A uma solução de 2679 g de 6-hidroxi-5-(2-propenil)-hexanonitrilo em 25 L de cloreto de metileno é adicionado 2681 mL de trietilamina. A mistura de reação é arrefecida até -5° num banho de sal e gelo e uma solução de 2103 g de cloreto de

metanossulfonilo em 2 L de cloreto de metileno é adicionada gota a gota durante 3 h mantendo a temperatura a -5° . Após a adição estar completa, a mistura é agitada durante 3 h num banho de sal e gelo e em seguida durante a noite a 10° . A mistura é lavada com água, solução saturada de bicarbonato de sódio, água e em seguida água salgada, e é seca sobre sulfato de sódio, evaporada até à secura e seca a $45^{\circ} / 3 \text{ mmHg}$ ($= 4,00 \text{ mbar}$) para se produzir 6-metilsulfoniloxi-5-(2-propenil)-hexanonitrilo.

Uma solução de 5410 g de malonato de dietilo em 2000 mL de tetra-hidrofurano é adicionada a uma mistura de 1351 g de hidreto de sódio a 60° em óleo mineral em 36 mL de tetra-hidrofurano durante um período de 4 h, mantendo a temperatura abaixo de 26° , e a mistura é agitada durante 0,5 h. Uma solução de 3705 g de 6-metilsulfoniloxi-5-(2-propenil)-hexanonitrilo em 200 mL de tetra-hidrofurano é rapidamente adicionada e a mistura de reacção é aquecida sob refluxo durante 24 h e deixada a arrefecer durante a noite.

A mistura é neutralizada, $\text{pH}=7$, com ácido acético glacial (cerca de 1 L) e evaporada até à secura. Uma solução do resíduo em 30 L de éter é lavada consecutivamente com água, solução saturada de bicarbonato de sódio, água e em seguida água salgada, e é evaporada até à secura. O óleo mineral é separado num funil separatório e o produto remanescente é lavado três vezes com heptano, concentrado a $80^{\circ} / 0,01 \text{ mmHg}$ ($= 0,013 \text{ mbar}$) e destilado a 150° para se remover o malonato de dietilo e obter-se o [5-ciano-2-(2-propenil)-pentil]-malonato de dietilo cru.

O éster de malonato anterior (2169 g) é adicionado a uma solução de 622,9 g de cloreto de lítio numa mistura de 10 845 mL de dimetilformamida e 1085 mL de água. A mistura é aquecida em refluxo durante 27 h e deixada a arrefecer até à



temperatura ambiente durante a noite. A solução é vertida em 22 L de gelo/água, extractada com éter, e o extracto é em seguida lavado com solução saturada de bicarbonato de sódio, água e em seguida água salgada, seca sobre sulfato de sódio e evaporada até à secura. O resíduo é destilado para se produzir 4-(3-cianopropil)-heptanoato de etilo, p.f. 136-138° / 0,2 mmHg (= 0,27 mbar).

Uma mistura de 1300 g de 4-(3-cianopropil)-heptanoato de etilo, 6397 mL de acetonitrilo, 3190 mL de trietilamina e 920,9 g de 3-bromopiridina é desgaseada e em seguida é aquecida até refluxar. É adicionado catalizador de acetato de paládio (II) (13 g) e 36,42 g de tri-*o*-tolilfosfina e a mistura de reacção é aquecida sob refluxo durante a noite. É adicionado mais catalizador (13 g) e a mistura de reacção é aquecida de novo sob refluxo durante 7 h. É novamente adicionado mais catalizador (6,5 g) e a mistura de reacção é aquecida de novo sob refluxo durante a noite.

A mistura é arrefecida, diluída com 6 L de cloreto de metileno e evaporada até à secura. O resíduo é repartido entre éter e água. A camada de éter é separada e a camada aquosa é extractada mais duas vezes com éter. Os extractos de éter combinados são extractados com 2 x 8 L de ácido clorídrico 1 N. O extracto de ácido é arrefecido e tornado básico com 1200 mL de amónia aquosa concentrada até pH 10, e em seguida é extractado com éter (3 x 8 L). O extracto de éter é seco sobre sulfato de sódio e evaporada até à secura para se produzir 4-(3-cianopropil)-7-(3-piridil)-6-heptanoato de etilo.

Uma solução de 125 g de 4-(3-cianopropil)-7-(3-piridil)-6-heptanoato de etilo em 825 mL de amónia etanólica a 9,53 % é adicionada a uma lama de ródio a 5 % sobre carbono (molhado em água a 50 %) em 300 mL de amónia etanólica a 9,53 %. A mistura é



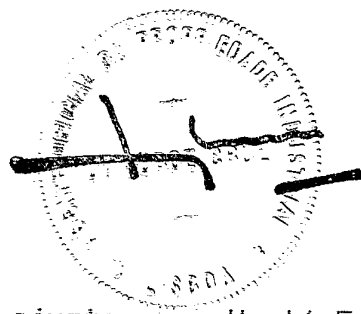
hidrogenada a cerca de 3 atmosferas (50 psi = 3,45 bar) de pressão até se obter uma captação teórica de hidrogénio (4 mol) para a saturação do nitrilo e da dupla ligação (cerca de 12 h). O catalizador é em seguida separado por filtração, lavado com cloreto de metileno e etanol, e o filtrado é evaporado até à secura para se produzir um residuo que é redissolvido em tolueno. A evaporação até à secura produz 8-amino-4-[3-(3-piridil)-propil]-octanoato de etilo.

Exemplo 48

Uma solução de 130,15 g de metóxido de sódio em 2,4 L de metanol é adicionada à temperatura ambiente a uma solução de 5469 g de 8-(p-clorofenilsulfonamido)-4-[3-(3-piridil)-propil]-octanoato de etilo em 52,3 l de metanol. A mistura de reacção é agitada durante 40 h sob azoto. É adicionado ácido acético glacial (145,5 g) e a mistura de reacção é evaporada até à secura a 60° e 3 mmHg (= 4,00 mbar). O residuo é dissolvido em 40 L de acetato de etilo, a solução é lavada com solução diluída de bicarbonato de sódio e em seguida com bissulfito de sódio a 5 %, seco sobre sulfato de sódio, tratado com carvão vegetal e evaporado até à secura para se produzir o 8-(p-clorofenilsulfonamido)-4-[3-(3-piridil)-propil]-octanoato de metilo cru (composto do Exemplo 4(a)).

Exemplo 49

Uma mistura de 3046 g de 8-(p-clorofenilsulfonamido)-4-[3-(3-piridil)-propil]-octanoato de metilo, 10 L de acetoni-trilo e 6701 mL de hidróxido de lítio 2 M é agitada à temperatura ambiente durante a noite e em seguida é diluída com 20 L de água.



é adicionado ácido acético (1 L) para ajustar o pH até 5,5 e é adicionada mais água (12 L). O produto precipitado é recolhido e ressuspense em 50 L de água. A suspensão é agitada e o precipitado é recolhido, lavado com água e seco a 60° / 3 mmHg (= 4,00 mbar) durante 48 h. O produto é recristalizado duas vezes a partir de acetato de etilo e uma vez a partir de acetonitrilo para se produzir o ácido 8-(p-clorofenilsulfonamido)-4-[3-(3-piridil)-propil]-octanóico, p.f. 116,5-118°.

Exemplo 50

(a) 8-Amino-4-[3-(3-piridil)-propil]-octanoato de etilo é condensado com cloreto de p-clorofenilsulfonilo de acordo com a metodologia previamente descrita para se produzir 8-(p-clorofenilsulfonamido)-5-(3-piridiloxi)-octanoato de etilo que é purificado por cromatografia sobre gel de sílica utilizando acetato de etilo / hexano (7:3) como eluente;

RMN-¹H (CDCl₃): δ 8,26 (br, 1H); 8,20 (br, 4H); 5,23 (t, 1H); 4,28 (m, 1H) e 4,08 (q, 2H).

O material de partida é preparado como se segue:

A uma solução de hexametildissilazida de potássio (66 mL; 60 mmol) em tetra-hidrofurano seco (140 mL) a -70° é lentamente adicionado ácido 5-oxo-hexanóico (36 mL; 30 mmol). A suspensão resultante é agitada a -70° durante 1 h e é lentamente adicionado bromoacetonitrilo (2,2 mL; 32 mmol). A mistura de reacção é agitada a -70° durante 1 h e em seguida à temperatura ambiente durante 0,5 h.

A reacção é extinta pela adição de ácido clorídrico aquoso 1 N (100 mL). A camada aquosa é extractada duas vezes com éter. A camada orgânica combinada é seca, filtrada e evaporada

até se obter um óleo escuro que é purificado por cromatografia sobre gel de sílica utilizando acetato de etilo / hexano (9:1) com ácido acético a 1 % como eluente para dar o ácido 7-ciano-5-oxo-heptanóico na forma de um óleo.

O ácido anterior é dissolvido em 20 mL de cloreto de metileno a 0°, é adicionado um excesso de uma solução de diazometano em éter e a mistura de reacção é agitada durante 0,25 h. O excesso de diazometano é destruído pela adição de umas gotas de ácido acético e a camada orgânica é lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. A camada orgânica é seca, filtrada e sujeita a evaporação para se produzir o 7-ciano-5-oxo-heptanoato de metilo na forma de um óleo;

RMN-¹H (CDCl₃): δ 3,63 (s, 3H); 2,78 (t, 2H); 2,55 (m, 4H); 2,33 (t, 2H) e 1,91 (q, 2H).

A uma solução de 7-ciano-5-oxo-heptanoato de metilo (1,32 g; 7,2 mmol) em 30 mL de etanol a 0° é adicionado boro-hidreto de sódio (0,28 g; 7,3 mmol) em pequenas porções. A solução é deixada aquecer até à temperatura ambiente e é agitada durante 1 h. A reacção é extinta utilizando cloreto de amónio aquoso saturado e é extractada com acetato de etilo. O extracto orgânico combinado é lavado com água salgada, seco, filtrado e sujeito a evaporação rotativa até se obter um óleo que é identificado como sendo 7-ciano-5-hidroxi-heptanoato de etilo;

RMN-¹H (CDCl₃): δ 4,1 (q, 2H); 3,67 (m, 1H); 2,49 (t, 2H); 2,33 (t, 2H); 1,4-1,9 (m, 6H) e 1,22 (t, 3H).

A uma mistura de trifenilfosfina (2,42 g; 9,2 mmol) e 3-hidroxipiridina (0,7 g; 7,3 mmol) em cloreto de metileno (20 mL) é adicionado o 7-ciano-5-hidroxi-heptanoato de etilo obtido acima. A mistura de reacção é agitada durante 5 min e em seguida é adicionado gota a gota azodicarboxilato de dietilo



(1,0 mL; 6,3 mmol). A mistura de reacção é agitada durante a noite e o solvente é evaporado. O resíduo é cromatografado sobre gel de sílica utilizando éter como eluente para se obter um óleo âmbar. O óleo é dissolvido em 10 mL de éter, arrefecido até 0° e o precipitado de óxido de trifenilfosfina é separado por filtração. O filtrado é evaporado para dar o 7-ciano-5-(3-piridiloxi)-heptanoato de etilo;

IV (CH_2CH_2): 2239, 1729, 1576, 1229, 1167 e 1120 cm^{-1} .

Uma solução do 7-ciano-5-(3-piridiloxi)-heptanoato de etilo cru (1,74 g) em 50 mL de metanol saturado com amónia é sujeito a hidrogenação durante 5 h a 3 atmosferas de pressão de hidrogénio utilizando Niquel Raney (1,0 mL de suspensão aquosa) como catalizador. O catalizador é separado por filtração e lavado com metanol. O filtrado é evaporado e o resíduo é filtrado através de uma almofada de gel de sílica para remover o óxido de trifenilfosfina remanescente. O composto é eluído do gel de sílica utilizando metanol / trietilamina (95:5). O solvente é evaporado para se produzir 8-amino-5-(3-piridiloxi)-heptanoato de etilo;

RMN- ^1H (CDCl_3): δ 8,28 (br, 1H); 8,19 (br, 1H); 4,39 (m, 1H) e 4,08 (q, 2H).

(b) O 8-(p-clorofenilsulfonamido)-5-(3-piridiloxi)-octanoato de etilo é hidrolisado com hidróxido de sódio aquoso 1 N e dioxano e o produto é purificado utilizando cromatografia de camada fina preparativa sobre gel de sílica utilizando acetato de etilo / hexano (4:1) com ácido acético a 1 % como eluente para dar o ácido 8-(p-clorofenilsulfonamido)-5-(3-piridiloxi)-octanóico;

RMN- ^1H (CDCl_3): δ 8,16 (brs, 1H); 8,08 (d, 1H); 4,39 (m, 1H) e 2,86 (t, 2H).

Exemplo 51

Uma solução de 2,9 g (5 mmol) de 8-[N-(p-clorofenil-sulfonil)-N-(t-butoxicarbonil)-amino]-4-[2-(3-piridiloxi)etil]-octanoato de etilo em 30 mL de ácido trifluoroacético é agitada à temperatura ambiente. Após 18 h, a mistura de reação é evaporada até à secura. O resíduo é dissolvido em cloreto de metileno e a solução é lavada com solução saturada de NaHCO_3 , seca e evaporada. O resíduo é cromatografado sobre gel de sílica utilizando acetato de etilo / cloreto de metileno (1:1) como eluente para se obter 8-(p-clorofenilsulfonamido)-4-[2-(3-piridiloxi)-etil]-octanoato de etilo.

O material de partida é preparado como se segue:

A 4-(4-hidroxibutil)-ε-caprolactona (ver Exemplo 28) é, de acordo com a metodologia previamente descrita, convertida em primeiro lugar para 4-(4-azidobutil)-ε-caprolactona que em seguida é hidrogenada em acetato de etilo utilizando catalizador de paládio a 5 % sobre carbono para a amina, que por sua vez é convertida para 4-[4-(p-clorofenilsulfonamido)butil]-ε-caprolactona, p.f. 90-93°.

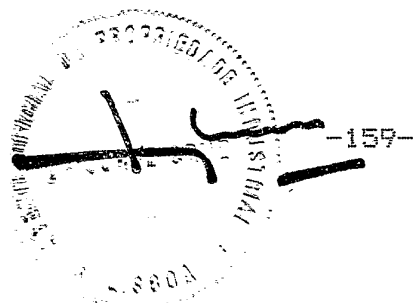
A uma solução de 3,60 g (10 mmol) da lactona em 36,0 mL de cloreto de metileno a 0° sob uma atmosfera inerte é adicionado gota a gota 4,40 g (22 mmol) de iodotrimetilsilano. Após 20 h à temperatura ambiente a mistura de reação é reaquecida até 0° e é adicionado gota a gota, durante 15 min, 2,52 g (55 mmol) de etanol (anidro). Após 24 h à temperatura ambiente a mistura de reação é lavada com solução fria aquosa a 10 % de Na_2SO_3 , seca e evaporada para se produzir 8-(p-clorofenilsulfonamido)-4-(2-iodoetil)-octanoato de etilo.

A uma solução de 2,6 g (5 mmol) do 8-(p-clorofenilsulfonamido)-4-(2-iodoetil)-octanoato de etilo em 30 mL de tetra-hidrofurano é adicionado 1,63 g (7,5 mmol) de dicarbonato de di-t-butilo e uma quantidade catalítica de 4-dimetilaminopiridina. Após 20 h à temperatura ambiente, o solvente é evaporado. O resíduo é dissolvido em acetato de etilo e a solução é lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio e água salgada, e em seguida é seca e evaporada. O resíduo é cromatografado sobre gel de sílica utilizando éter / cloreto de metileno (1:40) como eluente para se produzir 8-[N-(p-clorofenilsulfonil)-N-(t-butoxicarbonil)-amino]-4-(2-(iodoetil)-octanoato de etilo.

A uma solução de 3,1 g (5 mmol) do 8-[N-(p-clorofenilsulfonil)-N-(t-butoxicarbonil)-amino]-4-(2-(iodoetil)-octanoato de etilo em 10 mL de dimetilformamida a 0° sob uma atmosfera inerte é adicionada gota a gota uma solução de 0,62 g (6,5 mmol) de 3-hidroxipiridina e 0,73 g de t-butóxido de potássio em 20 mL de dimetilformamida. Após 24 h à temperatura ambiente a mistura de reação é evaporada até à secura. O resíduo é dissolvido em acetato de etilo e a solução é lavada com solução aquosa a 5 % de Na_2CO_3 e água salgada, seca e evaporada para se produzir 8-[N-(p-clorofenilsulfonil)-N-(t-butoxicarbonil)-amino]-4-[2-(3-piridiloxi)etil]-octanoato de etilo.

Exemplo 52

A uma solução de 1,3 g (2,7 mmol) do 8-(p-clorofenilsulfonamido)-4-[2-(3-piridiloxi)etil]-octanoato de etilo em 8,1 mL de acetonitrilo é adicionado 2,7 mL (5,4 mmol) de solução 2 M de LiOH em água. Após 18 h à temperatura ambiente, a mistura de reação é diluída com 9,5 mL de água e é filtrada para remover uma pequena quantidade de sólido insolúvel. O filtrado é acidificado com 0,36 g (5,94 mmol) de ácido acético e é agitado num



banho de gelo. Depois de 2 h o sólido é filtrado, lavado com água e seco.

A recristalização a partir de acetonitrilo dá o composto de Exemplo 31 puro, nomeadamente o ácido 8-(p-clorofenilsulfonamido)-4-[2-(3-piridiloxi)etil]-octanóico, p.f. 86-88°; uma recristalização adicional dá um p.f. 89-91°. O composto forma o sal de potássio na forma de um hidrato (contendo 1,5 moles de água)

Exemplo 53

Preparação de 1000 cápsulas contendo cada uma 50 mg do ingrediente activo:

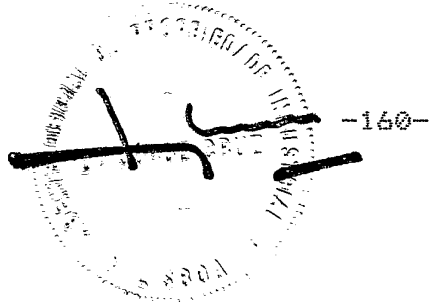
Fórmula:

Acido 8-(p-clorofenilsulfonamido)- -4-[3-(3-piridil)propil]-octanóico	50,0 g
Lactose	167,0 g
Amido modificado	80,0 g
Estearato de magnésio	3,0 g

Processo:

Todos os pós passam através de um peneiro com aberturas de 0,6 mm. Em seguida a substância da droga é colocada num misturador adequado e é misturada em primeiro lugar com o estearato de magnésio e em seguida com a lactose e o amido até ficar homogénea. São em seguida cheias cápsulas de gelatina de dureza N° 2 cada uma com 300 mg da referida mistura, utilizando uma máquina de enchimento de cápsulas.

Analogamente, as cápsulas podem ser preparadas contendo outros compostos aqui revelados e exemplificados, e.g. o ácido 8-(p-clorofenilsulfonamido)-4-[2-(3-piridiloxi)etil]-octanóico.



Exemplo 54

Preparação de uma formulação injectável que contém 10 mg do ingrediente activo por 5 mL de solução:

Fórmula:

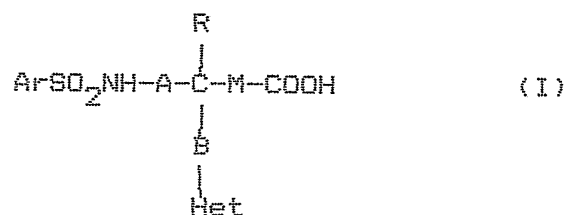
8-(p-Clorofenilsulfonamido)-	
-4-[3-(3-piridil)propil]-	
-octanoato de sódio	10,0 g
Propilparabeno	0,5 g
Água para injeção q.s.p.	5000,0 mL

O ingrediente activo e o conservante são dissolvidos em 3500 mL de água para injeção e a solução é diluída até 5000 mL. A solução é filtrada através de um filtro estéril e introduzida em frascos de injeção sob condições de esterilidade, contendo cada frasco 5 mL da solução.

Analogamente, podem ser preparada uma formulação injectável contendo outros compostos aqui revelados e exemplificados, e.g. o ácido 8-(p-clorofenilsulfonamido)-4-[2-(3-piridiloxi)etil]-octanóico.

Reivindicações

1a. - Processo para a preparação dos compostos de fórmula de estrutura I:



em que A representa alquileno inferior;

B representa oxigénio, enxofre, alquileno inferior, alquile-
no inferior interrompido por oxigénio, enxofre, sulfinilo ou
sulfonilo, (oxi-, sulfinil-, sulfonil- ou tio-)-alquileno infe-
rior, alcenileno inferior, fenileno ou uma ligação directa;

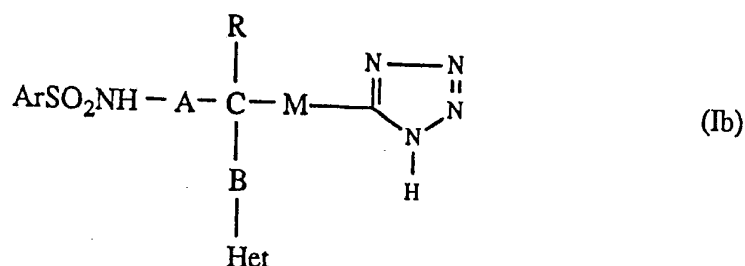
M representa alquileno inferior, alquileno inferior inter-
rompido por oxigénio, enxofre, sulfinilo ou sulfonilo, (oxi-,
sulfinil-, sulfonil- ou tio-)-alquileno inferior, alcenileno
inferior ou uma ligação directa;

ou um de entre A, B e M representa alquilidenileno inferior
e os outros dois representam, independentemente, alquileno
inferior;

R representa hidrogénio, a menos que A, B ou M represente
alquilidenileno inferior, caso em que R representa a segunda
ligação ao átomo de carbono insaturado do alquilidenileno adja-
cente;

Het representa 1-imidazolilo ou 3-piridilo, ou 1-imidazolilo ou 3-piridilo substituído por alquilo inferior;

Ar representa arilo carboxílico ou heterocíclico; dos seus derivados ésteres e amidas farmacêuticamente aceitáveis, dos N-óxidos dos compostos referidos em que Het representa piridilo facultativamente substituído; dos seus sais; e dos seus derivados tetrazole de fórmula de estrutura Ib



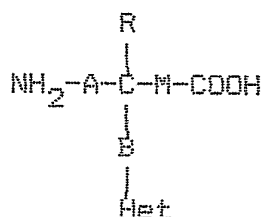
em que Ar, A, R, B, M e Het têm o significado definido para a fórmula I anterior; dos N-óxidos dos compostos referidos em que Het representa piridilo facultativamente substituído, e dos seus sais,

caracterizado por compreender:

(a) a condensação de um ácido sulfónico de fórmula de estrutura XI



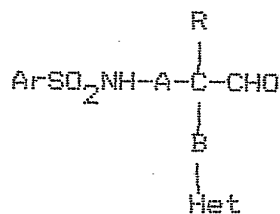
em que Ar tem o significado anteriormente definido, ou um seu derivado funcional reactivo, com uma amina de fórmula de estrutura XII



(XII)

em que A, B, M, Het e R têm o significado anteriormente definido e o grupo carboxilo está em forma livre ou protegida; ou

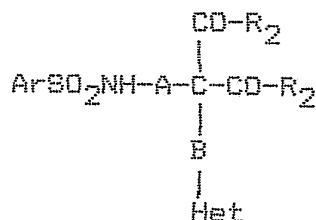
(b) a condensação de um composto de fórmula de estrutura XIII



(XIII)

em que Ar, R, A, B e Het têm o significado anteriormente definido, com um reagente de Wittig para um composto correspondente de fórmula I em que M representa alcenileno inferior; ou

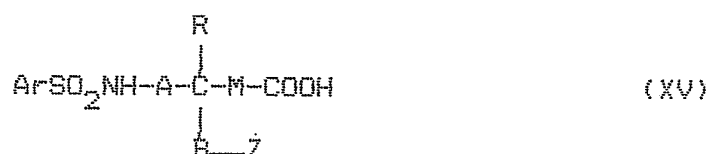
(c) para compostos de fórmula I em que M representa uma ligação directa e R representa hidrogénio, a hidrólise e descarboxilação de um diéster de um composto de fórmula de estrutura XIV



(XIV)

em que Ar, A, B e Het têm o significado anteriormente definido, e COR_2 representa carboxilo esterificado; ou

(d) para compostos de fórmula I em que B representa alquilenos inferior e em que Het representa 1-imidazolilo facultativamente substituído por alquilo inferior, a condensação de um composto de fórmula de estrutura XV



em que Ar, A, R e M têm o significado anteriormente definido, B representa alquilenos inferior, o grupo carboxilo está em forma livre ou protegida, ArSO_2NH está em forma livre ou protegida e Z representa hidroxilo esterificado reactivo, com imidazole ou imidazole substituído por alquilo inferior; ou

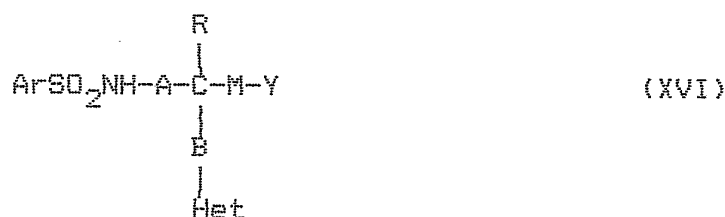
(e) para compostos de fórmula I em que Het representa 3-piridilo facultativamente substituído por alquilo inferior e B representa O, S, oxi-alquilenos inferior ou tio-alquilenos inferior, a condensação de um composto de fórmula XV em Z representa hidroxilo ou hidroxilo esterificado reactivo, o grupo carboxilo está em forma livre ou protegida e ArSO_2NH está em forma livre ou protegida, quer com 3-hidroxipiridina quer com 3-mercaptopiridina facultativamente substituída por alquilo inferior; ou

(f) para compostos de fórmula I em que Het representa 3-piridilo facultativamente substituído por alquilo inferior e B representa alcenilenos inferior, a condensação de um aldeído em que na fórmula XV o combinado B-Z representa formil-alquilenos inferior, com um reagente de Wittig derivado de um derivado

reactivo de 3-hidroximetilpiridina facultativamente substituída por alquilo inferior; ou

(g) para compostos de fórmula I em que Het representa 3-piridilo facultativamente substituído por alquilo inferior e B representa alcenileno inferior, a condensação de um alceno em que na fórmula XV o combinado B-Z representa alcenileno inferior terminal, com um derivado reactivo de 3-hidroxipiridina ou de 3-hidroxipiridina substituída por alquilo inferior sob condições de uma reacção de Heck; ou

(h) a conversão para um composto do invento de um composto de fórmula de estrutura XVI



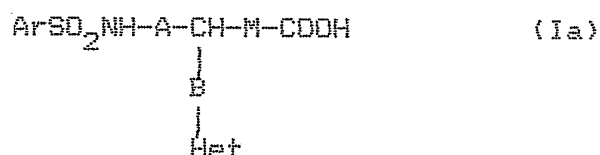
em que Ar, R, A, B, Het e M têm o significado anteriormente definido, e Y é um grupo que difere de carboxilo ou de derivado de carboxilo e é convertível nestes; ou

(i) para compostos do invento em que na fórmula I COOH é substituído por 5-tetrazolilo (= compostos de fórmula Ib), a condensação de um composto de fórmula XVI, em que Ar, R, A, B e M têm o significado anteriormente definido e Y representa ciano, com ácido hidrazóico ou um composto que serve como fonte de ácido hidrazóico;

e, se necessário, levando a cabo qualquer dos processos anteriores com materiais de partida em forma protegida e, em seguida,

removendo os grupos de protecção do produto resultante; e, se necessário, a conversão de um composto resultante de fórmula I noutro composto de fórmula I; e se desejado, a conversão de um composto livre resultante num sal ou de um sal resultante num composto livre ou noutro sal; e, se desejado, a separação de qualquer mistura de isómeros ou racematos obtidos nos isómeros isolados ou racematos e, se desejado, a resolução de um racemato nos antípodas ópticos.

2a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar os compostos de fórmula de estrutura Ia



em que A representa alquileno inferior;

B representa oxigénio, enxofre, (oxi-, sulfinil-, sulfonil- ou tio-)-alquileno inferior, alquileno inferior, alcenileno inferior, fenileno ou uma ligação directa;

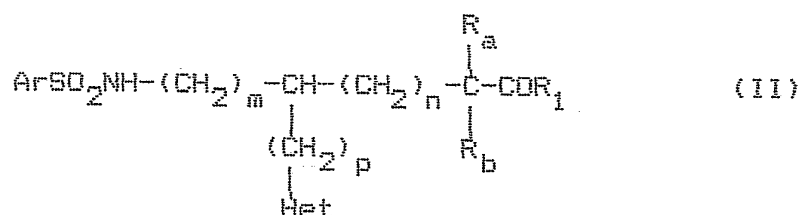
M representa alquileno inferior, alquileno inferior interrompido por oxigénio, enxofre, sulfinilo ou sulfonilo, (oxi-, sulfinil-, sulfonil- ou tio-)-alquileno inferior, alcenileno inferior ou uma ligação directa;

Het representa 1-imidazolilo, 3-piridilo ou 1-imidazolilo ou 3-piridilo substituído por alquilo inferior;

Ar representa arilo heterocíclico ou carboxílico;

os ésteres e amidas seus derivados farmacêuticamente aceitáveis, os N-óxidos dos compostos referidos em que Het representa piridilo facultativamente substituído e os seus sais.

32. - Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por se preparar os compostos de fórmula de estrutura II



em que Ar representa arilo carboxílico;

Het representa 1-imidazolilo, 3-piridilo ou 1-imidazolilo ou 3-piridilo substituído por alquilo inferior;

m representa um inteiro desde 1 até 5 inclusive;

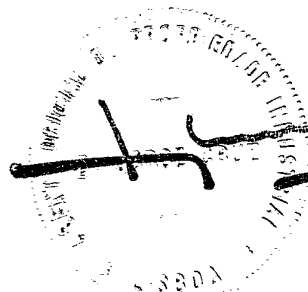
n representa zero ou um inteiro desde 1 até 4 inclusive;

p representa zero ou um inteiro desde 1 até 5 inclusive;

COR_1 representa carboxilo ou derivado de carboxilo na forma de um éster ou amida farmacêuticamente aceitável;

R_a e R_b representam independentemente hidrogénio ou alquilo inferior;

os N-óxidos dos compostos referidos em que Het representa piridilo facultativamente substituído;
e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.



4a. - Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por se preparar os compostos de fórmula de estrutura II em que

R_a , R_b , Ar e Het têm o significado que foi definido na reivindicação 3;

m representa o inteiro 2, 3 ou 4;

n representa o inteiro 1, 2 ou 3;

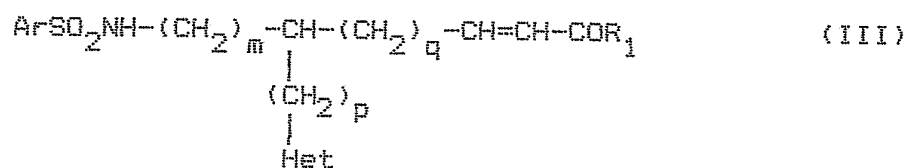
p representa o inteiro 1, 2 ou 3;

COR_1 representa carboxilo ou derivado de carboxilo na forma de um éster ou amida farmacologicamente aceitável; e os seus sais farmacologicamente aceitáveis.

5a.- Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por se preparar os compostos de fórmula de estrutura II em que

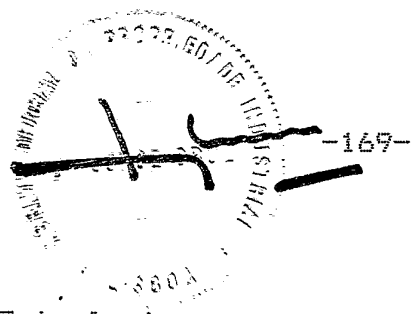
m representa 4, n representa 1 e p representa 3.

6a. - Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por se preparar os compostos de fórmula de estrutura III



em que Ar representa anilo carboxílico;

Het representa 1-imidazolilo, 3-piridilo, ou 1-imidazolilo ou 3-piridilo substituído por alquilo inferior;



m representa um inteiro desde 1 até 5 inclusive;

q representa zero ou um inteiro desde 1 até 3 inclusive;

p representa zero ou um inteiro desde 1 até 5 inclusive;

COR₁ representa carboxilo ou derivado de carboxilo na forma de um éster ou amida farmacêuticamente aceitável;
os N-óxidos dos compostos referidos em que Het representa piridilo facultativamente substituído;
e os seus sais.

7a. - Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por se preparar os compostos de fórmula de estrutura III em que

m representa o inteiro 2, 3 ou 4;

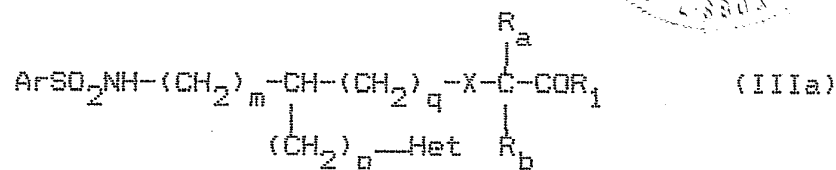
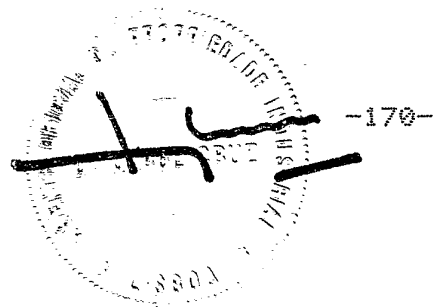
q representa zero ou o inteiro 1;

p representa o inteiro 1, 2 ou 3;

Ar e Het têm o significado que foi definido para a reivindicação 6;

COR₁ representa carboxilo ou derivado de carboxilo na forma de um éster ou amida farmacêuticamente aceitável;
e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

8a. - Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por se preparar os compostos de fórmula de estrutura IIIa



em que Ar representa arilo carboxílico;

Het representa 1-imidazolilo, 3-piridilo, ou 1-imidazolilo ou 3-piridilo substituído por alquilo inferior;

X representa oxigênio ou enxofre;

m representa um inteiro desde 1 até 5;

q representa zero ou um inteiro desde 1 até 3;

p representa zero ou um inteiro desde 1 até 5;

COR_1 representa carboxilo ou derivado de carboxilo na forma de um éster ou amida farmacêuticamente aceitável;

R_a e R_b representam independentemente hidrogênio ou alquilo inferior;

os N-óxidos dos compostos referidos em que Het representa piridilo facultativamente substituído;

e os seus sais.

93. - Processo de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por se preparar os compostos de fórmula de estrutura IIIa em que

m representa o inteiro 2, 3 ou 4;

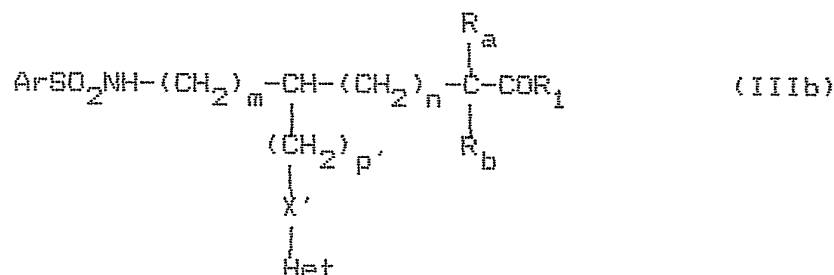
q representa zero ou o inteiro 1;

p representa o inteiro 1, 2 ou 3;

Ar, Het, X, R_a e R_b têm o significado que foi definido na reivindicação 8;

COR₁ representa carboxilo ou derivado de carboxilo na forma de um éster ou amida farmaceuticamente aceitável; e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

10a. - Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por se preparar os compostos de fórmula de estrutura IIIb



em que Ar representa arilo carboxílico;

Het representa 3-piridilo, 1-imidazolilo, ou 1-imidazolilo ou 3-piridilo substituído por alquilo inferior;

X' representa oxigénio ou enxofre;

m representa um inteiro desde 1 até 5;

n representa zero ou um inteiro desde 1 até 4;

p representa zero ou um inteiro desde 1 até 4.

COR₁ representa carboxilo ou derivado de carboxilo na forma de um éster ou amida farmacologicamente aceitável;

R_a e R_b representam independentemente hidrogénio ou alquilo inferior;

os N-óxidos dos compostos referidos em que Het representa piri-
dilo facultativamente substituído;

e os seus sais farmacologicamente aceitáveis.

11a. - Processo de acordo com a reivindicação 10, caracterizado por se preparar os compostos de fórmula de estrutura IIIb em que

m representa o inteiro 2, 3 ou 4;

n representa o inteiro 1, 2 ou 3;

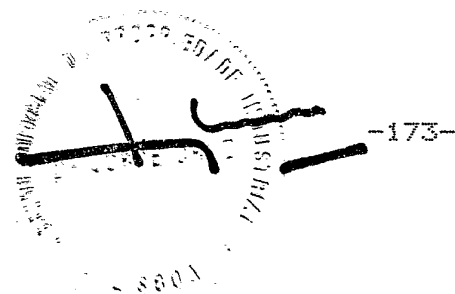
p' representa zero ou o inteiro 1, 2 ou 3;

Ar, Het, X', R_a e R_b têm o mesmo significado que foi definido anteriormente;

CDR₁ representa carboxilo ou derivado de carboxilo na forma de um éster ou amida farmacologicamente aceitável;

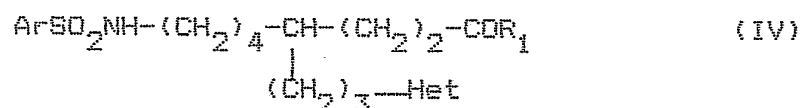
dos seus sais farmacologicamente aceitaveis.

12a. - Processo de acordo com a reivindicação 10, caracterizado por se preparar dos compostos de fórmula de estrutura IIIb em que



m representa 4, n representa 1 e p' representa 2.

132. - Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por se preparar os compostos de fórmula de estrutura IV



em que Ar representa arilo carboxílico;

CDR_1 representa carboxilo ou derivado de carboxilo na forma de um éster ou amida farmacologicamente aceitável;

Het representa 1-imidazolilo ou 3-piridilo, ou 1-imidazolilo ou 3-piridilo substituído por alquilo inferior; ou os seus piridil-N-óxidos; e os seus sais farmacologicamente aceitáveis.

142. - Processo de acordo com a reivindicação 13, caracterizado por se preparar os compostos de fórmula de estrutura IV em que

Ar representa 1- ou 2-naftilo, fenilo ou fenilo substituído por um ou dois substituintes escolhidos de entre halogénio, trifluorometilo, hidroxilo, alquil-(tio, sulfinilo ou sulfonilo) inferior, alcoxilo inferior, alquilo inferior, nitro, azido, amino, ciano, carboxilo e alcóxicarbonilo inferior;

Het representa 3-piridilo ou 3-piridilo substituído por alquilo inferior, ou os seus N-óxidos;



COR_1 representa carboxilo ou derivado de carboxilo na forma de um éster ou amida farmaceuticamente aceitável, ou COR_1 representa carbamóilo;

e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

15a. - Processo de acordo com a reivindicação 13, caracterizado por se preparar os compostos de fórmula de estrutura IV em que

Ar representa 2-naftilo, fenilo ou fenilo substituído por alquilo inferior, halogénio, ciano ou trifluorometilo;

Het representa 3-piridilo;

R_1 representa hidroxilo, alcoxilo inferior ou amino; e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

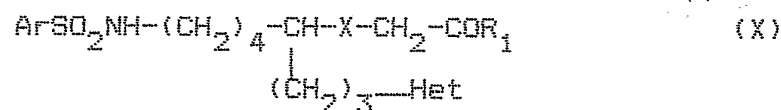
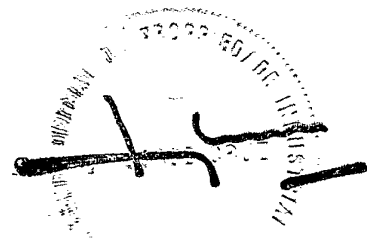
16a. - Processo de acordo com a reivindicação 13, caracterizado por se preparar os compostos de fórmula de estrutura IV em que

Ar representa fenilo, clorofenilo, fluorofenilo, tolilo ou trifluorometilfenilo;

Het representa 3-piridilo;

R_1 representa hidroxilo, alcoxilo inferior; e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

17a. - Processo de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por se preparar os compostos de fórmula de estrutura X



em que Ar representa arilo carboxílico;

COR_1 representa carboxilo ou derivado de carboxilo na forma de um éster ou amida farmacêuticamente aceitável;

Het representa 1-imidazolilo, 3-piridilo, ou 1-imidazolilo ou 3-piridilo substituído por alquilo inferior; ou os seus piridil-N-óxidos;

X representa oxigénio ou enxofre;
e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

182. - Processo de acordo com a reivindicação 17, caracterizado por se preparar os compostos de fórmula de estrutura X em que

Ar representa 1- ou 2-naftilo, fenilo ou fenilo substituído por um ou dois substituintes escolhidos de entre halogénio, trifluorometilo, hidroxilo, alquil-(tio, sulfinilo ou sulfonilo) inferior, alcoxilo inferior, alquilo inferior, nitro, azido, amino, ciano, carboxilo e alcóxicarbonilo inferior;

Het representa 3-piridilo ou 3-piridilo-N-óxido;

X representa oxigénio ou enxofre;

COR_1 representa carboxilo, carboxilo esterificado na forma de um éster farmacêuticamente aceitável ou carbamóilo;
e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.



-176-

19a. - Processo de acordo com a reivindicação 17, caracterizado por se preparar os compostos de fórmula de estrutura X em que

Ar representa fenilo, clorofenilo, fluorofenilo, tolilo ou trifluorometilfenilo;

Het representa 3-piridilo;

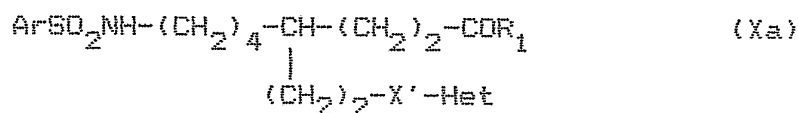
R₁ representa hidroxilo, alcóxido inferior;

X representa oxigénio ou enxofre;
e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

20a. - Processo de acordo com a reivindicação 19, caracterizado por se preparar os compostos de fórmula de estrutura X em que

X representa enxofre.

21a. - Processo de acordo com a reivindicação 10, caracterizado por se preparar os compostos de fórmula de estrutura Xa



em que Ar representa arilo carboxílico;

COR₁ representa carboxilo ou derivado de carboxilo na forma de um éster ou amida farmacêuticamente aceitável;

Het representa 3-piridilo ou 3-piridilo substituído por alquilo inferior, ou os seus N-óxidos;

X' representa oxigénio ou enxofre;

e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

228. - Processo de acordo com a reivindicação 21, caracterizado por se preparar os compostos de fórmula de estrutura Xa em que

Ar representa 1- ou 2-naftilo, fenilo ou fenilo substituído por um ou dois substituintes escolhidos de entre halogénio, trifluorometilo, hidroxilo, alquil-(tio, sulfinilo ou sulfonilo) inferior, alcóxido inferior, alquilo inferior, nitro, azido, amino, ciano, carboxilo e alcóxicarbonilo inferior;

Het representa 3-piridilo ou 3-piridil-N-óxido;

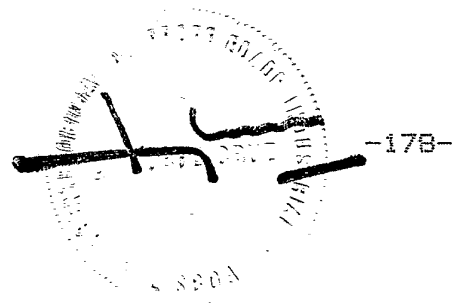
X' representa oxigénio ou enxofre;

COR₁ representa carboxilo, carboxilo esterificado na forma de um éster farmacêuticamente aceitável ou carbamoilo; e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

232. - Processo de acordo com a reivindicação 21, caracterizado por se preparar os compostos de fórmula de estrutura Xa em que

Ar representa 2-naftilo, fenilo ou fenilo substituído por alquilo inferior, halogénio, ciano ou trifluorometilo;

Het representa 3-piridilo;



X' representa oxigénio ou enxofre;

R₁ representa hidroxilo, alcoxilo inferior ou amino;

e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

24a. - Processo de acordo com a reivindicação 21, caracterizado por se preparar os compostos de fórmula de estrutura Xa em que

Ar representa fenilo, clorofenilo, fluorofenilo, toliolo ou trifluorometilfenilo;

Het representa 3-piridilo;

R₁ representa hidroxilo ou alcoxilo inferior;

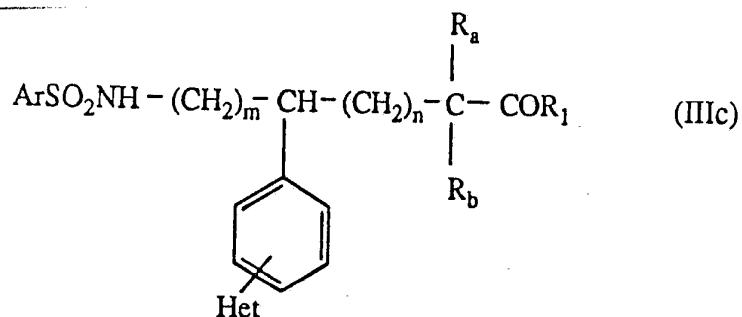
X' representa oxigénio ou enxofre;

e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

25a. - Processo de acordo com a reivindicação 21, caracterizado por se preparar os compostos de fórmula de estrutura Xa em que

X' representa oxigénio.

26a. - Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por se preparar os compostos de fórmula de estrutura IIIC



em que Ar representa arilo carboxílico;

Het está localizado na posição meta ou para e representa 3-piridilo ou 3-piridilo substituído por alquilo inferior;

m representa um inteiro desde 1 até 5;

n representa zero ou um inteiro desde 1 até 4;

COR_1 representa carboxilo ou derivado de carboxilo na forma de um éster ou amida farmacêuticamente aceitável;

R_a e R_b representam independentemente hidrogénio ou alquilo inferior;

e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

27a. - Processo de acordo com a reivindicação 26, caracterizado por se preparar os compostos de fórmula de estrutura IIIc em que

m representa o inteiro 4;

n representa o inteiro 1;

Ar representa 2-naftilo, fenilo ou fenilo substituído por alquilo inferior, halogénio, ciano ou trifluorometilo;

Het representa 3-piridilo;

COR₁ representa carboxilo alcóxicarbonilo inferior ou carbamóilo;

R_a e R_b representam hidrogénio;

e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

28a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar os compostos de fórmula de estrutura I em que

um de entre A, B e M representa alquilidenileno inferior e os outros dois representam alquilenos inferiores;

Ar representa arilo carboxílico;

Het representa 3-piridilo ou 3-piridilo substituído por alquilo inferior;

R representa a segunda ligação ao átomo de carbono insaturado do alquilidenileno adjacente;

os seus ésteres ou amidas farmacêuticamente aceitáveis;
e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

29a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar os compostos de fórmula de estrutura Ib em que

R é hidrogénio,

A representa alquileno inferior;

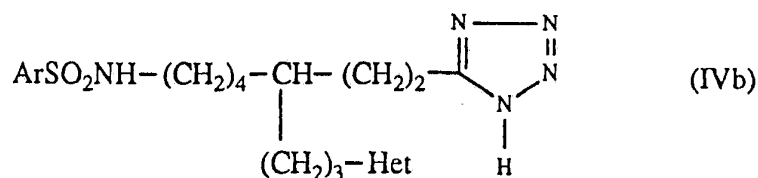
B representa oxigénio, enxofre, (oxi-, sulfinil-, sulfonil- ou tio-)-alquileno inferior, alquileno inferior, alcenileno inferior, fenileno ou uma ligação directa;

M representa alquileno inferior, alquileno inferior interrompido por oxigénio, enxofre, sulfinilo ou sulfonilo, (oxi-, sulfinil-, sulfonil- ou tio-)-alquileno inferior, alcenileno inferior ou uma ligação directa;

Het representa 1-imidazolilo, 3-piridilo ou 1-imidazolilo ou 3-piridilo substituído por alquilo inferior;

Ar representa arilo heterocíclico ou carboxílico; os N-óxidos dos compostos referidos em que Het representa piridilo facultativamente substituído e dos seus sais; e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

30a. - Processo de acordo com a reivindicação 29, caracterizado por se preparar os compostos de fórmula de estrutura IVb



em que Ar representa 1- ou 2-naftilo, fenilo ou fenilo substituído por um ou dois substituintes escolhidos de entre halogénio,

trifluorometilo, hidroxilo, alquil-(tio, sulfinilo ou sulfonilo) inferior, alcoxilo inferior, alquilo inferior, nitro, azido, amino, ciano, carboxilo e alcóxicarbonilo inferior; e

Het representa 3-piridilo ou 3-piridilo substituído por alquilo inferior ou os seus N-óxidos; e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

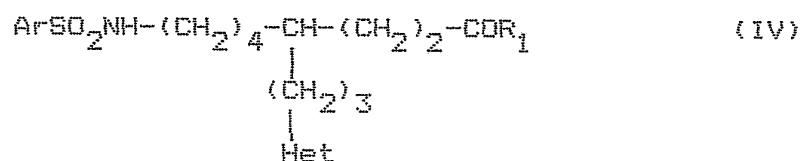
31a. - Processo de acordo com a reivindicação 30, caracterizado por se preparar os compostos de fórmula de estrutura IVb em que

Ar representa fenilo, clorofenilo, fluorofenilo, toliho ou trifluorometilfenilo;

Het representa 3-piridilo;

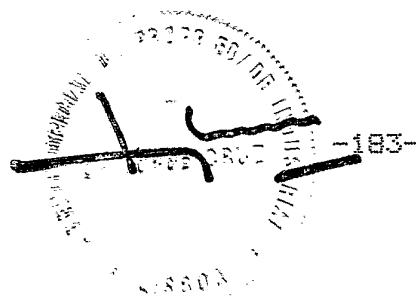
e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

32a. - Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por se preparar os compostos de fórmula de estrutura IV



em que Ar representa arilo carboxílico;

COR_1 representa carboxilo ou derivado de carboxilo na forma de um éster ou amida farmacêuticamente aceitável;



Het representa 1-imidazolilo ou 1-imidazolilo substituído por alquilo inferior;

e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

33a. - Processo de acordo com a reivindicação 32, caracterizado por se preparar os compostos de fórmula de estrutura IV em que

Ar representa fenilo, clorofenilo, fluorofenilo, tolilo ou trifluorometilfenilo;

Het representa 1-imidazolilo;

R₁ representa hidroxilo ou alcoxilo inferior;

e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

34a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar os compostos de fórmula de estrutura Ic



em que A representa alquileno inferior;

B representa oxigénio, enxofre, alquileno inferior, alquile-
no inferior interrompido por oxigénio, enxofre, sulfinilo ou



sulfonilo, (oxi-, sulfinil-, sulfonil- ou tio-)-alquileno inferior, alcenileno inferior, fenileno ou uma ligação directa;

M representa alquileno inferior, alquileno inferior interrompido por oxigénio, enxofre, sulfinilo ou sulfonilo, (oxi-, sulfinil-, sulfonil- ou tio-)-alquileno inferior, alcenileno inferior ou uma ligação directa;

ou um de entre A, B e M representa alquilidenileno inferior e os outros dois representam, independentemente, alquileno inferior;

R representa hidrogénio, a menos que A, B ou M represente alquilidenileno inferior, caso em que R representa a segunda ligação ao átomo de carbono insaturado do alquilidenileno adjacente;

Het representa 1-imidazolilo, 3-piridilo ou 1-imidazolilo ou 3-piridilo substituído por alquilo inferior, 3-piridil-N-óxido substituído por alquilo inferior;

Ar representa 1- ou 2-naftilo, fenilo; ou 1- ou 2-naftilo ou fenilo substituído por um ou dois substituintes escolhidos de entre halogénio, trifluorometilo, hidroxilo, alquil-(tio, sulfinilo ou sulfonilo) inferior, alcoxilo inferior, alquilo inferior, nitro, azido, amino, ciano, carboxilo, alcóxicarbonilo inferior e carbamoilo; ou tienilo, piridilo, quinolinilo ou isoquinolinilo sendo cada um deles não substituídos ou substituídos num átomo de carbono do anel por alquilo inferior ou halogénio; e

W representa carboxilo, alcóxicarbonilo inferior, alcanoíloxi inferior-alcóxicarbonilo inferior, dialquilamino inferior-alcóxicarbonilo inferior,

biciclo[2,2,1]-heptiloxicarbonil-metoxicarbonilo, carbamoilo, mono-alquilcarbamoilo inferior ou 5-tetrazolilo;

e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

35A. - Processo de acordo com a reivindicação 34, caracterizado por se preparar os compostos de fórmula de estrutura Ic em que

A representa alquilenos inferior;

B representa oxigénio, alquilenos inferior, oxi-alquilenos inferior em que o oxigénio está ligado ao grupo Het, alcenilenos inferior, fenilenos ou uma ligação directa;

M representa alquilenos inferior, oxi ou tio-alquilenos inferior em que o oxigénio, ou o enxofre, está ligado ao carbono central, alcenilenos inferior ou uma ligação directa;

ou M representa alquilidenilenos inferior e A e B representam, independentemente, alquilenos inferior;

R representa hidrogénio, a menos que M represente alquilidenilenos inferior, caso em que R representa a segunda ligação ao átomo de carbono insaturado do alquilidenilenos adjacente;

Het representa 1-imidazolilo, 3-piridilo, 3-piridilo substituído por alquilo inferior, 3-piridil-N-óxido;

Ar representa 1- ou 2-naftilo, fenilo, ou fenilo substituído por um ou dois substituintes escolhidos de entre halogénio, trifluorometilo, alquilsulfonilo inferior, alcóxido inferior, alquilo inferior, nitro, amino e carboxilo; piridilo, quinolinilo ou isoquinolinilo; e

W representa carboxilo, alcóxicarbonilo inferior, carbamoilo ou 5-tetrazolilo;

e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

36a. - Processo de acordo com a reivindicação 13, caracterizado por se preparar o ácido 8-(p-clorofenilsulfonamido)-4-[3-(3-piridil)propil]-octanóico ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

37a. - Processo de acordo com a reivindicação 13, caracterizado por se preparar o ácido 8-(p-fluorofenilsulfonamido)-4-[3-(3-piridil)propil]-octanóico ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

38a. - Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por se preparar o ácido 8-(p-clorofenilsulfonamido)-4-[3-(3-piridil)propil]-oct-2-enóico ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

39a. - Processo de acordo com a reivindicação 10, caracterizado por se preparar o ácido 8-(p-clorofenilsulfonamido)-4-[2-(3-piridiloxi)etil]-octanóico ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

40a. - Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por se preparar o ácido 8-(p-clorofenilsulfonamido)-2-metil-4-[3-(3-piridil)propil]-octanóico ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

41a. - Processo de acordo com a reivindicação 17, caracterizado por se preparar o ácido

8-(p-clorofenilsulfonamido)-4-[3-(3-piridil)propil]-3-tia-octanóico ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

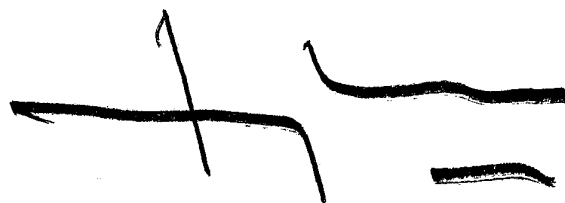
42a. - Processo de acordo com a reivindicação 32, caracterizado por se preparar o ácido 8-(p-clorofenilsulfonamido)-4-[3-(1-imidazolil)propil]-octanóico ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

43a. - Processo de acordo com a reivindicação 30, caracterizado por se preparar o 5-[7-(p-clorofenilsulfonamido)-3-[3-(3-piridil)propil]-heptil]-1H-tetrazole ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

44a. - Processo para a preparação de uma preparação farmacêutica, caracterizado por compreender a incorporação de um composto obtenível de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 até 43 nessa preparação com uma percentagem de 0,1 até 75 %.

45a. - Método para a utilização de um composto obtenível de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 até 43 para o tratamento terapêutico do corpo humano, caracterizado por compreender a administração do composto activo numa dosagem diária desde 25 até 250 mg.

Lisboa, 26 de Junho de 1970



J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR GORDON, 10-A, 1.º
1200 LISBOA