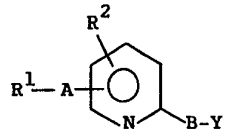
67 485
MHR/AW/11936
PATENTE Nº 87162

"Processo de preparação de composto de ácido piridilalcanóico contendo um grupo sulfonamido e de composições farmacêuticas contendo tais compostos"

para que
SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LIMITED, pretende obter privilégio de invenção em Portugal.

R E S U M O

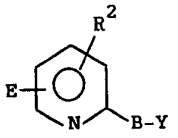
O presente invento refere-se ao processo de preparação de um composto de fórmula (I):



(I)

e sais deles derivados; em que

A é um grupo NR^3SO_2 ou SO_2NHR^3; B é um alquileno C_{1-6};
Y é CO_2H ou um grupo hidrolisável a CO_2H;
R^1 é um grupo fenilo opcionalmente substituído por um ou mais substituintes escolhidos de um grupo compreendendo halogéneos, alquil-C_{1-4}, acil-C_{1-6}, alcóxi-C_{1-4}, nitro e trifluorometilo, desde que quando R^1 é fenilo substituído por dois ou mais substituintes, apenas um substituinte pode ser meta-trifluoro-metilo;
R_2 é hidrogénio ou um ou mais substituintes alquil-C_{1-4} e R_3 é hidrogénio ou alquil-C_{1-6};
que compreende a reacção de um composto de fórmula (III):



(III)

com um composto de fórmula R^1M seguida, quando necessário de hidrólise de Y para dar CO_2H.

O invento refere-se ainda ao processo de preparação de composições farmacêuticas contendo os referidos compostos.

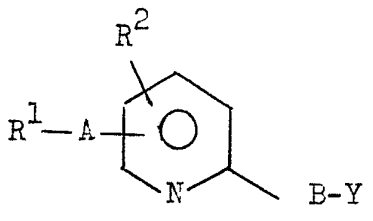
MEMÓRIA DESCRITIVA

O presente invento refere-se a uma classe compostos dos ácidos piridilalcanóicos contendo um grupo sulfonamido que possui actividade como antagonista do tromboxano A2 ao uso destes compostos em medicina, a composições farmacêuticas que os contenham e a métodos para a sua preparação.

O tromboxano A2 (TXA2) é um agente vasoconstritor e de agregação plaquetária potente que é formado nas plaquetas e outros tecidos como produto da "cascata do ácido araquidónico". O TXA2 é produzido pela conversão da prostaglandina H2 (PGH2) catalisada pela tromboxano sintetase, sendo aquela por sua vez produzida, através da prostaglandina G2 (PGG2) como intermediário, pela acção da ciclo-oxigenase sobre o ácido araquidónico. A potência do TXA2 é tal que quantidades muito pequenas podem despoletar consequências biológicas sérias e tem sido responsável por mediar acções patofisiclógicas em doenças graves tais como o choque circulatório e a isquémia miocárdica.

Um método de inibição dos efeitos do tromboxano A2 consiste no antagonismo selectivo do TXA2/PGH2 ao nível do receptor e têm sido referidos vários compostos antagonistas dos receptores de TXA2. Veja-se, por exemplo, as Patentes Americanas 4536510 e 4443477.

Foi agora descoberta uma classe de ácidos piridilalcanóicos sulfonamido-substituídos apresentando actividade biológica indicativa de uma capacidade de antagonizar a acção do TXA2 nos receptores de TXA2. O presente invento proporciona, num primeiro aspecto, compostos de fórmula (I):



(I)

e os seus sais; onde

A é um grupo NR^3SO_2 ou SO_2NR^3; B é um alquileno em C_{1-6}; Y é CO_2H ou um grupo hidrolisável a CO_2H;

R é um fenilo opcionalmente substituído por um ou mais substituintes escolhidos de entre um grupo que compreende halogéneo, alquilos em C_{1-4}, acilos em C_{1-6}, alcoxilos em C_{1-4}, azoto e trifluormetilo, desde que quando R^1 for fenilo substituído por dois ou mais substituintes, não mais que um substituinte possa ser meta-trifluormetilo;

R é hidrogénio ou um ou mais substituintes alquilo em C_{1-4}; e

R_3 é hidrogénio ou alquilo em C_{1-6}.

O grupo R^1-A pode ser orto, meta ou para relativamente ao átomo de azoto do anel piridínico, e é preferivelmente meta em relação ao átomo de azoto da piridina e em particular, preferivelmente, é também para em relação ao grupo B-Y.

O grupo Y hidrolisável a CO_2H é convenientemente, um nitrilo, amida ou éster, por exemplo um grupo alcoxi em C_{1-4} carbonilo tal como o etoxicarbonilo ou metoxicarbonilo, ou um carbamoilo, mono(alquil C_{1-6})carbamoilo ou di(alquil C_{1-6})carbamoilo tal como o N-metilaminocarbonilo e o N,N-dimetilaminocarbonilo.

Em particular R^1 representa um grupo fenilo não substituído ou um grupo fenilo com um ou dois substituintes, de preferência nas posições 3 e/ou 4 do anel fenílico.

Exemplos de substituintes acilo em C_{1-6} para o R^1 são os alcanoilos em C_{1-6}, alcoxicarbonilos em C_{1-6} e os carbamoilos.

Exemplos preferidos do grupo R^1 são os fenilos não substituídos ou os fenilos mono-substituídos em que o substituinte é um átomo ou grupo na posição 3 ou 4, de preferência na posição 4, escolhido de entre cloro, bromo, metilo, trifluormetilo e metoxi, sendo o exemplo mais preferido o fenilo substituído com o 4-cloro ou 4-bromo.

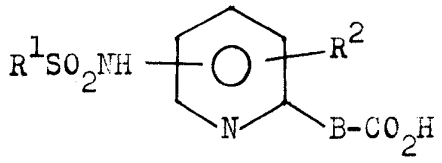
Exemplos do grupo R^2 são o hidrogénio, metilo e etilo, particularmente o hidrogénio.

Grupos R^3 adequados são o hidrogénio ou metilo, particularmente o hidrogénio.

O grupo B pode ser um grupo alquileno de cadeia linear ou ramificada, mas preferencialmente é um grupo alquileno de cadeia

linear, possuindo de dois a cinco átomos de carbono, particularmente três ou quatro átomos de carbono. Exemplos de grupos de cadeia linear são etano-1,2-diilo, propano-1,3-diilo butano-1,4 diilo e pentano-1,5-diilo. Exemplos de grupos alquilenos de cadeia ramificada são 2-metilbutano-2,4-diilo e 2-metilpentano--2,5-diilo, sendo o ponto de ligação do grupo Y na posição 2. Os grupos alquilenos preferidos são o propano-1,3-diilo e butano-1,4-diilo sendo particularmente preferido o grupo propano--1,3-diilo.

Um grupo particular de compostos do presente invento é representado pela fórmula geral (II):



(II)

e os seus sais, em que R^1, R^2 e B são definidos acima.

Grupos B, R^1 e R^2 particularmente preferidos para os compostos da fórmula (II) são os grupos definidos acima relativamente aos compostos da fórmula (I).

De preferência o grupo R^1SO_2NH está na posição meta em relação ao azoto do anel da piridina e em particular, preferivelmente está também na posição para em relação ao grupo $B\text{-}CO_2H$.

São compostos particulares do presente invento os seguintes:
ácido 4-(5-benzenossulfonamidopirid-2-il)butanoico
ácido 4-[5-(4-clorobenzenossulfonamido)pirid-2-il]butanoico
ácido 4-(5-benzenossulfonamido-3-metilpirid-2-il)butanoico
ácido 5-[5-(4-clorobenzenossulfonamido)pirid-2-il]pentanoico
ácido 4-[5-(3-clorobenzenossulfonamido)pirid-2-il]butanoico
ácido 4-[5-(3,4-diclorobenzenossulfonamido)pirid-2-il]butanoico
ácido 4-[5-(4-bromobenzenossulfonamido)pirid-2-il]butanoico,e
ácido 4-[5-(4-metilbenzenossulfonamido)pirid-2-il]butanoico

Os compostos da fórmula (I) podem formar vários tipos diferentes de sais, por exemplo sais de adição de ácido, formados por interacção do átomo de azoto do anel piridínico com um ácido protónico apropriado, e sais formados pela interacção do grupo

carboxílico e/ou do grupo sulfonamido com a base apropriada. Nos casos em que os compostos da fórmula (I) existem na forma zwitteriónica, eles fazem parte também do âmbito deste invento.

São exemplos de sais de adição de ácido aqueles formados por interacção de um composto de fórmula (I) com um ácido escolhido de entre os ácidos clorídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, metanossulfónico, etanossulfónico, isetiónico, glucorónico lactobiónico, toluenossulfónico, benzenossulfónico, naftalenossulfónico, bromídrico, tartárico, cítrico, maleico, láctico e canforssulfónico.

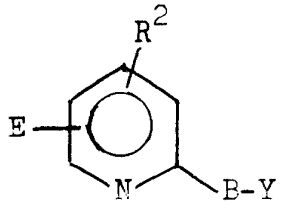
São exemplos de sais carboxilatos, os sais de metais alcalinos, de metais alcalino-terrosos e de amónio. Os sais de metais alcalinos e alcalino-terrosos são tipicamente formados por interacção de um ácido carboxílico com um alcóxido ou hidróxido metálico enquanto os sais de amónio são tipicamente formados por interacção do ácido carboxílico com a amina ou o hidróxido de amónio apropriados.

Prefere-se que os sais sejam farmaceuticamente aceitáveis embora os sais não farmacêuticos estejam também no âmbito deste invento. Estes sais podem ser convertidos em sais farmaceuticamente aceitáveis ou na base ou ácido livres correspondentes.

Nos casos em que os compostos da fórmula (I) existem como, por exemplo, solvatos, hidratos ou alcoolatos, estas formas estão também no âmbito deste invento.

Os compostos da fórmula (I) em que Y é CO_2H têm actividade como antagonistas dos receptores de tromboxano A_2. Os compostos da fórmula (I) em que Y é um grupo hidrolisável a CO_2H são úteis principalmente como intermediários químicos, a não ser que sejam metabolizados por mamíferos a compostos em que Y é CO_2H, caso em que podem funcionar como pró-drogas.

Os compostos da fórmula (I) podem ser preparados por reacção de um composto de fórmula (III):



(III)

em que E é amino ou um grupo SO_2L;

R^2 é definido acima; e

L é um grupo que se despede deslocável por amino;

com um composto de fórmula R^1M em que M é amino ou um grupo SO_2L, desde que um de E ou M seja SO_2L e o outro seja amino; seguindo-se, quando necessário a hidrólise de Y para dar CO_2H.

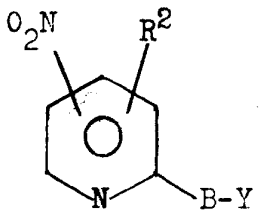
Exemplos de grupos L que se despedem, a substituir são os halogéneos, particularmente o cloro.

A reacção dos compostos de fórmula (III) com os compostos de fórmula R^1M pode ser conduzida sob condições conhecidas na preparação de sulfonamidas análogas. Assim, por exemplo, a reacção pode ser conduzida num solvente, por exemplo o benzeno, tolueno ou num solvente polar tal como a acetona, acetonitrilo, num hidrocarboneto halogenado tal como o diclorometano ou num solvente básico tal como a piridina, com aquecimento quando necessário, à temperatura de refluxo do solvente, por exemplo.

Quando o solvente é não básico à reacção é tipicamente conduzida na presença de uma base como a piridina ou numa trialquilamina como a trietilamina.

Alternativamente, a reacção pode ser conduzida sob condições de Schotten-Baumann, isto é, os reagentes são misturados e agitados na presença de um álcali aquoso tal como o hidróxido de sódio.

Os compostos de fórmula (III) em que E é amino podem ser preparados a partir de um composto de fórmula (IV):

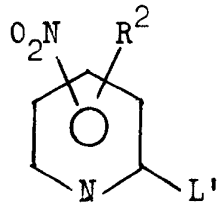


(IV)

por tratamento com um agente redutor apropriado, por exemplo através de uma hidrogenação sobre um catalisador de metal de transição tal como o paládio sobre carvão, ou por tratamento com hidrazina na presença de paládio sobre carvão. São solventes adequados para uso nestas reacções os alcanois em C_{1-4} tais como o metanol e o etanol e a reacção é conduzida aproximadamen-

te à temperatura ambiente.

Os compostos da fórmula (IV) podem ser preparados pela reacção de um composto de fórmula (V):



(V)

em que L' é um grupo que se despede, com um derivado metálico de um composto H-B^1-Y em que B^1 é um grupo B opcionalmente substituído por um ou mais grupos estabilizantes aniónicos, com posterior remoção dos grupos estabilizantes dos aniões. Os grupos que se despedem L' adequados são evidentes para os conhecedores do ramo e incluem, por exemplo, um halogénio, por exemplo o cloro.

Entende-se por grupo estabilizante aniónico um grupo removível adjacente ao átomo de carbono terminal do grupo H-B-Y o qual aumenta a acidez do grupo e que exerce subsequentemente uma influência estabilizadora num anião $^{\ominus}B^1$-Y. São exemplos de tais grupos removíveis os grupos alcoxicarbonilo tal como o etoxicarbonilo.

São exemplos de compostos de fórmula H-B^1-Y contendo grupos estabilizantes aniónicos os compostos de fórmula $HC(X)(X)-B^2$-Y em que X é ciano ou um alcoxi C_{1-4}carbonilo e B^2 é uma ligação ou um grupo alquileno em C_{1-5}. Um exemplo particular de um tal grupo é $HC(CO_2Et)_2B^2$-Y. O metal é tipicamente um metal alcalino tal como o lítio, sódio ou potássio e é normalmente o sódio.

A reacção de um composto de fórmula (V) com um derivado metálico do composto H-B^1-Y pode ser levada a cabo num solvente polar, por exemplo, éteres tais como o éter dietílico e o tetra-hidrofurano, ou dimetilssulfóxido, com aquecimento quando necessário; à temperatura de refluxo do solvente por exemplo. Os derivados metálicos dos compostos de fórmula H-B^1-Y podem ser formados por métodos convencionais, fazendo reagir por exemplo o composto com o metal na forma de elementos, ou com uma base

forte contendo o metal, tal como o hidreto metálico.

Os compostos da fórmula (III) em que é um grupo SO_2Cl podem ser preparados por diazotação do composto correspondente em que E é NH_2 com nitrito de sódio e ácido clorídrico seguida de tratamento com dióxido de enxofre em ácido acético na presença de um catalisador de cobre tal como o Cu(I)Cl ou Cu(II)Cl -ver para exemplo E.E. Gilbert, Synthesis,1969,6.

Quando o grupo Y é um grupo hidrolisável a CO_2H,as condições da hidrólise dependerão da natureza do grupo, mas geralmente a hidrólise e conseguida por tratamento com um ácido mineral aquoso tal como o ácido clorídrico ou sulfúrico ou com uma base tal como o hidróxido de sódio, com aquecimento como necessário.

Os compostos da fórmula (I) são úteis no tratamento de doenças em que o TXA_2 é um factor. Como tal eles podem ser úteis no tratamento de doenças em que a agregação das plaquetas sanguíneas e a vásoconstrição jogam um papel relevante.

As indicações clínicas de interesse particular dos compostos em questão incluem o tratamento ou controlo do pós enfarte do miocárdio, tromboses coronárias (por exemplo em combinação com um activador de plasminogénio tecidual e outros trombolíticos) angina instável, isquémia transitória, enxertos "by-pass" da artéria coronária, substituição de válvulas cardíacas e enxertos periféricos e vasculares incluindo por exemplo as transplantações renais.

Os compostos da fórmula (I) podem ser administrados como compostos puros mas é mais habitual administrá-los como parte de uma composição farmacêutica em associação com um veículo e um ou mais excipientes. Num outro aspecto a presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula (I) e um veículo farmaceuticamente aceitável.

As composições podem ser administradas de maneira habitual, por exemplo oralmente, parentericamente, transdermicamente, por via rectal, por inalação ou por via bucal.

Os compostos da fórmula (I) e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis são activos quando administrados oralmente e podem ser formulados como xaropes, comprimidos, cápsulas e trocis-cos. Os xaropes consistem geralmente em suspensões ou soluções

do composto ou sal num veículo líquido como por exemplo o etanol, glicerina ou água, com um agente corante ou aromatizante. Quando a composição está na forma de comprimidos, pode usar-se qualquer veículo farmaceuticamente aceitável, normalmente utilizado na preparação de formulações sólidas. Os exemplos de veículos deste tipo incluem o esterato de magnésio, amido, lactose e sacarose. Quando a composição está na forma de cápsulas, qualquer encapsulação de rotina é aceitável, como por exemplo o uso de qualquer dos veículos mencionados acima numa cápsula de gelatina dura. Quando a composição está na forma de uma cápsula de gelatina mole pode considerar-se qualquer veículo farmacêutico normalmente usado na preparação de dispersões ou suspensões, como por exemplo as gomas aquosas, celuloses, silicatos ou óleos e são incorporados numa cápsula de gelatina mole.

As composições parenterais típicas consistem em soluções ou suspensões do composto ou sal num veículo aquoso ou não aquoso estéril opcionalmente contendo um óleo parenteralmente aceitável, como por exemplo o polietileno-glicol, polivinilpirrolidona, lecitina, óleo de amendoim, ou óleo de sésamo. Estas composições podem ser administradas, por exemplo por injecção em bolus ou por infusão.

Uma formulação de supositório típica compreende um composto de fórmula (I) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável que seja activo quando administrado desta maneira, com um agente ligante e/ou lubrificante, como por exemplo os glicois poliméricos, gelatinas, manteiga de cacau ou outras ceras ou gorduras de baixo ponto de fusão.

As composições transdérmicas típicas compreendem um veículo aquoso ou não aquoso convencional, como por exemplo um creme, unguento, loção ou pasta ou têm a forma de uma ligadura, penso ou membrana medicadas.

As composições típicas para inalação têm a forma de solução, suspensão ou emulsão que pode ser administrada na forma de um aerosol usando um propulsor convencional tal como o diclorodifluorometano ou triclorofluorometano.

A composição tem preferencialmente a forma de unidades de dosagem, como por exemplo os comprimidos, cápsulas ou dose de

aerosol controlada de modo a que o doente possa administrar a si mesmo doses individuais.

Cada uma destas unidades de dosagem contém de 1 mg a 1 g, preferencialmente de 5 mg a 500 mg, por exemplo 100 mg a 200 mg, de um composto de fórmula (I) ou de um sal farmaceuticamente aceitável dele derivado, sendo as doses indicadas referentes ao composto tal qual.

Um regime diário típico é de 10 mg a 1 g para uma pessoa pesando em média 70 kg, administrada em 1 a 4 doses individuais, preferencialmente 1 ou 2.

As composições desta invenção podem ainda conter outros agentes para além dos compostos da fórmula (I): como por exemplo um ou mais agentes escolhidos de entre os inibidores da fosfodiesterase, agentes hipolipidémicos, inibidores da agregação plaquetária, vasodilatadores, bloqueadores dos receptores β-adrenérgicos, inibidores de ACE, activador de plasminogénio tecidual e outros trombolíticos, e antiarrítmicos.

As composições do presente invento são preparadas associando o constituinte activo com um veículo farmaceuticamente aceitável e opcionalmente com outros excipientes e ingredientes descritos acima.

Como indicado acima, os compostos da fórmula (I) têm uma actividade biológica indicativa de uma capacidade de antagonizar os receptores de TXA_2. A actividade TXA_2 foi demonstrada num ensaio de ligação de plaquetas humanas.

O ensaio de ligação de plaquetas usado consiste fundamentalmente no método descrito por Mais et al, J. Pharm. Exp. Ther., 1985, 235(3), 729-734, em que se usou [^{125}I]PTA-OH como ligante receptor.

Os valores IC_{50} representam a concentração que produz uma inibição de 50% da ligação específica [^{125}I]PTA-OH.

Os exemplos seguintes são ilustrativos do invento.

Nos exemplos, todas as temperaturas estão em °C. Os pontos de fusão não são corrigidos e foram obtidos num tubo capilar aberto usando um aparelho de medição de pontos de fusão Büchi 510.

Exemplo 1

a) 2-(2-cianoetil)-2-(5-nitropirid-2-il)malonato de dietilo

Lavou-se hidreto de sódio (disperso em óleo numa concentração de 53%) (30,71 g, 0,66 mole), por decantação, com xileno (2 × 150 ml), éter (150 ml), tetra-hidrofurano (THF)(150 ml) e finalmente suspenseu-se em THF (245 ml). Adicionou-se gota a gota 2-(2-cianoetil)malonato de dietilo (156 g, 0,73 mole) em THF (80 ml) durante 1 hora mantendo a temperatura reaccional entre 18°C a 22°C (com arrefecimento em banho de gelo). A suspensão resultante clarificou em 15 minutos quando se adicionou 2-cloro-5-nitropiridina (88,3 g, 0,55 mole) de modo a dar uma solução carmim. A solução foi submetida a refluxo durante 1 hora e o solvente removido num evaporador rotativo. O óleo resultante foi solubilizado em água (500 ml) e clorofórmio (800 ml), o pH foi ajustado a ~7 (ácido clorídrico concentrado) e o clorofórmio foi desprezado. A fase aquosa foi extraída com mais clorofórmio (2 × 250 ml), os extractos combinados. secos sobre sulfato de magnésio e o solvente removido de forma a dar um óleo âmbar (~245 g). Adicionou-se éter (150 ml) à solução que cristalizou para dar o composto do título (121,98 g, 65%), pf. 59,5-61°C.

(Encontrado C, 53,7; H, 5,05; N, 12,35%. $C_{15}H_{17}N_3O_6$ Requer C, 53,75; H, 5,1; N, 12,55%) RMN ($CDCl_3$, 60 MHz); δ 1,37 (6H, t); 2,65 (4H, m); 4,26 (4H, q); 7,84 (1H, dd); 8,49 (1H, dd); 9,32 (1H, dd).

b) Ácido 4-(5-nitropirid-2-il)butanóico

Uma solução de 2-(2-cianoetil)-2-(5-nitropirid-2-il)malonato de dietilo (50 g, 0,15 mole) em ácido bromídrico 48% p/v (200 ml) foi sujeita a refluxo durante 2 horas. O pH da solução foi ajustado a pH = 2 com uma solução 40% p/v de hidróxido de sódio. A solução resultante foi extraída com clorofórmio (3 × 200 ml). Os extractos de clorofórmio combinados foram secos sobre sulfato de magnésio, evaporados até à secura, o resí-

duo tratado com carvão em etanol e recristalizado de forma a dar o composto do título (24,94 g) na forma de agulhas brancas p.f. 108-110°C.

c) 4-(5-aminopirid-2-il)butanoato de metilo

Adicionou-se hidrato de hidrazina (10 ml) em etanol (20 ml) durante cerca de 30 minutos a uma suspensão agitada de ácido 4-(5-nitropirid-2-il) butanóico (7,5 g, 0,036 mole) e paládio 10% em carvão (1 g) em etanol (100 ml). A solução foi agitada durante 1 hora, filtrada através de "hyflo" e o filtrado evaporado até à secura. O resíduo foi dissolvido em metanol (250 ml) contendo ácido sulfúrico concentrado (20 ml), a solução resultante mantida sob refluxo durante 4 horas, arrefecida e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em água (100 ml), basificado e extraído com clorofórmio (3 × × 100 ml). Os extractos de clorofórmio foram combinados, secos sob sulfato de magnésio, e evaporados até à secura. O resíduo foi destilado num aparelho de Kugelrohr (temp. 145°C a 0,05mmHg) de modo a dar 3,84 g do composto do título na forma de um óleo cor de palha.

d) 4-(5-Benzenossulfonamidopirid-2-il) butanoato de metilo

Adicionou-se trietilamina (1 ml) em clorofórmio (10 ml) durante 10 minutos a uma solução de 4-(5-aminopirid-2-il)butanoato de metilo (1,5 g, 8,3 mole) e cloreto de benzenossulfonilo (2,2 g, 12 mmole) em clorofórmio (20 ml). A solução foi agitada durante 4 horas. O composto do título foi purificado por cromatografia em sílica gel com metanol 5% v/v em clorofórmio como eluente, e obteve-se na forma de um óleo cor de palha,

e) Ácido 4-(5-Benzenossulfonamidopirid-2-il)butanóico

Agitou-se durante uma hora uma solução de 4-(5-benzenossulfonamidopirid-2-il) butanoato de metilo (1,3 g, 4,2 mmole) em etanol (25 ml) e uma solução de hidróxido de sódio 10% p/v. A solução foi tratada com ácido clorídrico e o precipitado foi re-

colhido por filtração.

O composto do título foi recristalizado a partir do etanol na forma de agulhas brancas. P.f. 181-182°C.

(Encontrado; C, 56,18; H, 5,05; N, 8,74; S, 10,13%, $C_{15}H_{16}N_2O_4S$ requer C, 56,23; H, 5,03; N, 8,74; S, 10,0%).

Exemplo 2

a) Ácido 4-(5-aminopirid-2-il)butanóico.

Agitou-se uma mistura de ácido 4-(nitropirid-2-il)butanóico (15 g) e paládio a 10% em carvão (1,5 g) em metanol (250 ml) sob uma atmosfera de hidrogénio a 50 p.s.i. até ao consumo de hidrogénio ser completo. O catalisador foi removido por filtração e o filtrado evaporado até à secura. O resíduo foi recristalizado a partir de acetonitrilo de forma a dar o composto do título na forma de agulhas de cor creme (11,27 g). P.f. 101-102°C

b) Ácido 4-[5-(4-Clorobenzenossulfonamido)pirid-2-il]-butanóico

Adicionou-se cloreto de 4-clorobenzenossulfonilo a uma solução de ácido 4-(5-aminopirid-2-il) butanóico (1 g) em piridina (15 ml). A solução resultante foi deixada a decantar à temperatura ambiente durante uma noite sendo o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido numa solução de hidróxido de sódio (50 ml e extraído com clorofórmio (4 × 50 ml) sendo os extractos de clorofórmio rejeitados. A fase aquosa foi ajustada a pH = 4 e extraída com clorofórmio (3 × 100 ml). Os extractos de clorofórmio foram secos sobre sulfato de magnésio, o solvente foi removido e o resíduo recristalizado a partir de acetonitrilo/água 1:1 de forma a dar o composto do título (0,7g) na forma de placas brancas. P.f. 178-180°C

Encontrado: C = 50,97, H = 4,32, N = 7,82, Cl = 9,99, S = = 8,76%, $C_{15}H_{15}ClN_2O_4S$ requer:

C = 50,78, H = 4,26, N = 7,90, Cl = 9,99, S = 8,76%

RMN (250 MHz) (d^6-dimetilsulfoxido)

δ (ppm) 1,82 (2H, m), 2,19 (2H, m), 2,62 (2H, m) 7,15 (1H,d)

7,40 (1H, dd), 7,63 (1H, m), 7,66 (1H, m), 8,16 (1H, m)
Infra-vermelhos (nujol mull) ν (cm^{-1}) 3088, 2430, 1669,1608.

Exemplo 3

a) 5-Benzenossulfonamido-2-(3-cianopropil)-3-metilpiridina

Tratou-se uma solução de 5-amino-2-(3-cianopropil)-3-metilpiridina* (5 g) em clorofórmio (50 ml) com cloreto de benzenossulfonilo (7,35 ml) e trietilamina (3 ml) durante 96 horas. A fracção orgânica foi extraída com uma solução diluída de hidróxido de sódio (2 × 50 ml). A fase orgância foi rejeitada e os extractos aquosos combinados, o seu pH ajustado a 5 e extraídos com clorofórmio (3 × 50 ml). Os extractos combinados foram secos sob sulfato de magnésio, o solvente removido e o resíduo purificado por cromatografia em sílica gel com metanol 2% v/v em clorofórmio como eluente, de forma a dar o composto do título (3,28 g) na forma de prismas brancos. P.f. 119-120°C.

*Ver Exemplo 1 da patente americana 4 486 434

b) Ácido 4-(5-Benzenossulfonamido-3-metilpirid-2-il)butanóico

Manteve-se sob refluxo uma solução de 5-benzenossulfonamido-2-(3-ciano-propil)-3-metilpiridina (1,5 g) em etanol (100 ml) e uma solução de hidróxido de sódio 15% p/v (20 ml) durante 8 horas. O etanol foi removido sob pressão reduzida e o pH da fase aquosa ajustado a pH 4 com cristalização de um sólido branco. O sólido foi recolhido e recristalizado a partir do metanol de forma a dar o composto do título (0,7 g) na forma de agulhas brancas. P.f. 169-179°C.

Exemplo 4

a) 3-Benzenossulfonamido-2-(3-cianopropil)piridina.

Tratou-se uma solução de 3-amino-2-(3-cianopropil)piridina*

(5 g, 0,031 mole) em acetonitrilo (50 ml) com cloreto de benzenossulfonilo (4 ml) e piridina (6 ml). Deixou-se a solução decantar à temperatura ambiente durante a noite removendo-se então o solvente sob vácuo. Dissolveu-se o resíduo em hidróxido de sódio diluído (100 ml) e extraiu-se com clorofórmio (4×100ml) desprezando-se as fracções orgânicas. A fase aquosa foi ajustada a pH = 4 e extraída com clorofórmio (3 × 100 ml). Os extractos de clorofórmio combinados foram secos sob sulfato de magnésio, e o solvente removido de forma de dar o composto do título (7,12 g) na forma de um sólido da cor creme. P.f. 80-81°C

*ver exemplo 13 da Patente Americana 4 154 834

b) Ácido 4-(3-Benzenossulfonamido pirid-2-il)butanóico.

Manteve-se sob refluxo uma solução de 3-benzenossulfonamido-2-(3-cianopropil)piridina (5,22 g) em etanol (100 ml) e uma solução de hidróxido de sódio 15% p/v (50 ml) durante 6 horas. O pH da solução foi ajustado a pH = 4 precipitando então um sólido branco. Este foi recolhido por filtração e recristalizado a partir de etanol de modo a dar o composto do título (3,34g) na forma de agulhas brancas. P.f. 156-157°C.

Exemplo 5

Ácido 4-[5-(3-clorobenzenossulfonamida)pirid-2-il]butanóico

Dissolveu-se cloreto de 3-clorobenzenossulfonilo (1,17 g) em 5 ml de piridina e adicionou-se a solução gota a gota a uma solução de ácido 4-(5-aminopirid-2-il)butanóico (1 g) em piridina (10 ml). A solução resultante foi deixada a decantar à temperatura ambiente durante a noite, removendo-se então o solvente sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido numa solução de hidróxido de sódio diluída (4 ml) e extraído com clorofórmio (4 × 50 ml); os extractos de clorofórmio foram rejeitados. A fase aquosa foi ajustada a pH = 4 com ácido clorídri-

co, extraída com clorofórmio (3 × 100 ml) e depois com acetato de etilo (2 × 100 ml). Os extractos de clorofórmio e acetato de etilo foram secos sobre sulfato de magnésio, os solventes removidos e o resíduo recristalizado de uma solução acetonitrilo/água de forma a dar o composto do título (1,29 g) como um sólido branco. P.f. 141-142°C.

Exemplo 6

a) 2-(3-cianopropil)-2-(5-nitropirid-2-il)malonato de dietilo

Lavou-se hidreto de sódio (disperso a 50% em óleo) (5,85 g, 0,12 mole) por decantação com hexano (2 × 150 ml), tetra-hidrofurano (THF) (100 ml) e finalmente suspendeu-se em THF (160 ml). Adicionou-se 2-(3-cianopropil)malonato de dietilo (30 g, 0,13 mole) em THF (20 ml) gota a gota durante 45 minutos mantendo a temperatura reaccional entre 18°C e 22°C (com um banho de gelo) A suspensão resultante foi clarificada durante 30 minutos quando se adicionou 2-cloro-5-nitropiridina (16,1 g, 0,1 mole) de forma a dar uma solução de cor carmim escuro. A solução resultante foi refluxada durante 1 hora e o solvente removido num evaporador rotativo. O óleo resultante foi fraccionado entre água (100 ml) e clorofórmio (200 ml), o pH ajustado a ~7 (ácido clorídrico concentrado) e o clorofórmio rejeitado. A fracção aquosa foi extraída com mais clorofórmio (2 × 250 ml), os extractos foram combinados, secos sobre sulfato de magnésio e o solvente removido de modo a dar o composto do título na forma de um óleo âmbar (42,53 g) que foi usado sem mais purificação.

b) Ácido 5-(5-nitropirid-2-il)pentanóico

Manteve-se sob refluxo uma solução de 2-(3-cianopropil)-2-(5-nitropirid-2-il)malonato de dietilo (42,53 g, 0,1 mole) em ácido bromídrico 48% p/v (165 ml) durante 3 horas. O pH da solução foi ajustado a pH = 3 com uma solução 40% p/v de hidróxido de sódio. A solução resultante foi extraída com clorofórmio

(3 × 200 ml) Os extractos de clorofórmio combinados foram secos sobre sulfato de magnésio, evaporados até à secura e o resíduo tratado com carvão em etanol e recristalizado a partir do etanol para dar o composto do título (12,12 g) na forma de agulhas brancas. P.f. 105-107°C.

c) Ácido 5-(5-aminopirid-2-il)pentanóico

Agitou-se uma solução de ácido 5-(5-nitropirid-2-il)pentanóico (6,0 g) em etanol (140 ml) contendo paládio em 10% em carvão (0,6 g) sob uma atmosfera de hidrogénio a uma pressão de 3,4 atmosferas durante 1 hora. O catalisador foi removido por filtração, o filtrado evaporado até a secura e o resíduo recristalizado a partir de acetonitrilo de forma a dar o composto do título como um sólido de cor creme (4,04 g). P.f. 80 - 82°C.

d) Ácido 5-[5-(4-clorobenzenossulfonamido)-pirid-2-il]-pentanóico

Adicionou-se cloreto de 4-clorobenzenossulfonilo (1,09 g, 5,15 mmole) a uma solução de ácido 5-(5-aminopirid-2-il)pentanóico (1,00 g, 5,15 mmole) em piridina (15 ml), em fracções durante 10 minutos. A solução resultante foi agitada durante 18 horas, removendo-se então o solvente. O resíduo foi dissolvido numa solução de hidróxido de sódio diluída (30 ml). A solução foi extraída com acetato de etilo (4 × 50 ml) e os extractos desprezados. A fracção aquosa foi acidificada (pH 3) e extraída com acetato de etilo (4 × 100 ml). Os extractos de acetato de etilo combinados foram secos sobre sulfato de magnésio, evaporados até à secura e o resíduo recristalizado a partir de acetonitrilo de modo a dar o composto do título (1,21 g) na forma de um sólido amarelo pálido. P.f. 145-147°C.

Exemplo 7

Ácido 5-[5-(benzenossulfonamido)pirid-2-il]pentanóico

Substituindo por cloreto de benzenossulfonilo (0,91 g, 5,15 mmole) o cloreto de 4-clorobenzenossulfonilo no método descrito no exemplo 6 deu o composto do título (0,99 g). P.f. 136 - 138°C.

Exemplo 8

a) 2-(cianometil)-2-(5-nitropirid-2-il)malonato de dietilo

Lavou-se hidreto de sódio (disperso a 53% em óleo) (5,17 g, 0,1 mole) por decantação com hexano (2 × 150 ml), tetra-hidrofurano (THF) (150 ml) e suspenseu-se finalmente em THF (150 ml). Adicionou-se 2-(cianometil)malonato de dietilo (26,4 g, 0,11 mole) em THF (20 ml) gota a gota durante cerca de 45 minutos mantendo a temperatura reaccional entre 18 a 22°C (arrefecimento por banho de gelo). A suspensão resultante foi clarificada em 15 minutos quando se adicionou 2-cloro-5-nitropiridina (14,22 g, 0,09 mole) de forma a dar uma solução de côr carmim escura. A solução resultante foi mantida sob refluxo durante 3 horas e o solvente removido num evaporador rotativo. O óleo resultante foi fraccionado entre água (200 ml) e clorofórmio (200 ml), o pH ajustado a ~7 (ácido clorídrico concentrado), e o clorofórmio foi desprezado. A fase aquosa foi extraída com mais clorofórmio (2 × 250 ml), os extractos foram combinados, secos sobre sulfato de magnésio e o solvente removido para dar o composto do título na forma de um óleo âmbar. Adicionou-se éter (25 ml) e a solução foi sujeita a cristalização de modo a dar o composto do título (18,48 g). P.f. 66 - 68°C.

b) Ácido 3-(5-nitropirid-2-il)propiónico

Sujeitou-se a um refluxo de 3,5 horas uma solução de 2-(cianometil)-2-(5-nitropirid-2-il)malonato de dietilo (18,44 g,

0,057 mole) em ácido bromídrico 48% p/v (100 ml). O pH da solução foi ajustado a pH = 3 com uma solução de hidróxido de sódio 40% p/v. A solução resultante foi extraída com clorofórmio (3 × 200 ml) os extractos de clorofórmio combinados foram secos sobre sulfato de magnésio, evaporados à secura e o resíduo recristalizado a partir do etanol de forma a dar o composto do título (8,24 g). P.f. 126 - 128°C.

c) Ácido 3-(5-aminopirid-2-il)propiónico

Agitou-se uma solução de ácido 3-(5-nitropirid-2-il)propiónico (4,50 g) em etanol (140 ml) contendo paládio a 10% em carvão (0,45 g) sob uma atmosfera de hidrogénio à pressão de 3,4 atmosferas durante 1,5 horas. O catalisador foi removido por filtração e o filtrado evaporado até à secura. O resíduo foi recristalizado a partir do acetonitrilo de forma a dar o composto do título (3,43 g). P.f. 118-120°C.

d) Ácido 3-[5-(4-clorobenzenossulfonamido)pirid-2-il]propiónico

Agitou-se uma solução de ácido 3-(5-aminopirid-2-il)propiónico (1,00 g) e cloreto de 4-clorobenzenossulfonilo (1,27 g) em piridina (15 ml) à temperatura ambiente durante uma noite. O solvente foi removido e o resíduo dissolvido em hidróxido de sódio (30 ml) diluído e extraído com clorofórmio (4 × 50 ml). A fase aquosa foi acidificada com ácido clorídrico diluído (pH 3) e extraída com acetato de etilo (4 × 100 ml). Os extractos de acetato de etilo foram combinados, secos sobre sulfato de magnésio, o solvente removido e o resíduo recristalizado a partir de acetonitrilo de forma a dar o composto do título (1,30 g). P.f. 144-146°C.

Exemplo 9

a) 4-(5-clorossulfonilpirid-2-il)butanoato de metilo

Adicionou-se nitrito de sódio (6,08 g) em água (12 ml) du-

rante 20 minutos a uma solução de 4-(5-aminopirid-2-il)butanoato de metilo (7,48 g, 0,04 mole) em ácido acético glacial (20 ml) e ácido clorídrico concentrado (32 ml) com agitação e a -10°C. A solução foi agitada durante 15 minutos após o que foi adicionada durante 15 minutos a uma solução de cloreto cuproso (2 g) em ácido acético glacial saturado com dióxido de enxofre a 10°C. A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora e depois vertida sobre água gelada (250 ml) e extraída com clorofórmio (3 × 200 ml). Os extractos de clorofórmio foram secos sobre sulfato de magnésio e o solvente removido para dar o composto do título na forma de um óleo verde pálido que foi usado sem mais purificação.

b) 4-[5-(4-Clorofenil-sulfamoil)pirid-2-il]butanoato de metilo

Deixou-se decantar durante uma noite uma mistura de 4-(5-clorossulfonilpirid-2-il) butanoato de metilo (2,5 g), 4-cloroanilina (1,9 g) e piridina (10 ml) à temperatura ambiente. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo dissolvido em água, acidificado (pH 3) e extraído com clorofórmio (3 × 25 ml). Os extractos de clorofórmio foram secos sobre sulfato de magnésio, o solvente removido e o resíduo purificado por cromatografia em sílica gel, com clorofórmio como eluente e recristalizado a partir de clorofórmio/hexano de modo a dar o composto do título (1,26 g) na forma de agulhas brancas. P.f. 80-81°C.

c) Ácido 4-[5-(4-clorofenil-sulfamoil)pirid-2-il]-butanóico

Agitou-se uma solução de 4-[5-(4-clorofenil sulfamoil)pirid-2-il]butanoato de metilo (0,8 g), solução a 10% p/v de hidróxido de sódio (5 ml) em etanol (15 ml) durante 1 hora. A solução foi acidificada com ácido clorídrico diluído (pH 3) e arrefecida a 5°C. O precipitado branco foi recolhido e recristalizado a partir de etanol de modo a dar o composto do título (0,504 g) na forma de prismas. P.f. 150-152°C.

Análise

Encontrado, C = 50,78 H = 4,31, N = 7,88, Cl = 10,09,
S = 8,85%

$C_{15}H_{15}ClN_2O_4S$ requer C = 50,78, H = 4,26, N = 7,90,
Cl = 9,99, S = 9,04%.

Exemplo 10

a) 4-[5-Fenil-sulfamoil)pirid-2-il]butanoato de metilo

A substituição por anilina (1,4 g) no exemplo anterior deu o composto do título (1,17 g) na forma de agulhas a partir de clorofórmio/hexano. p.f. 79-80°C

b) Ácido 4-[5-(fenil-sulfamoil)pirid-2-il)butanóico

Agitou-se uma solução de 4-[5-(fenilssulfamoil)pirid-2-il] butanoato de metilo (0,7 g), solução a 10% p/v de hidróxido de sódio (5 ml) em etanol (10 ml) durante uma hora. A solução foi acidificada com ácido clorídrico diluído (pH = 3) e arrefecida. O precipitado foi recolhido e recristalizado a partir do etanol de modo a dar o composto do título na forma de prismas (0,56 g) P.f. 158-159°C.

Análise

Encontrado C = 56,02, H = 5,08, N = 8,67, S = 10,14%

$C_{15}H_{16}N_2O_4S$ requer C = 56,24, H = 5,03, N = 8,74, S = 10,01%

Exemplo 11

Ácido 4-[5-(4-metoxibenzenossulfonamido)-pirid-2-il]butanóico

Deixou-se decantar durante 18 horas uma solução de cloreto de 4-metoxibenzenossulfonilo (2,06 g) e de ácido 4-(5-aminopirid-2-il)butanóico (1,8 g) em piridina (15 ml) à temperatura ambiente. Removeu-se o solvente e o resíduo foi dissolvido em água e tratado com ácido clorídrico diluído de forma a dar uma

solução a pH 4,5. O precipitado resultante foi recolhido e cristalizado a partir do etanol de mdo a dar o composto do título (1,96 g) na forma de prismas. P.f. 129-130°C.

Análise
Encontrado: C = 55,06, H = 5,15, N = 8,06, S = 9,01%
$C_{16}H_{18}N_2O_5S$ requer: C = 54,84, H = 5,18, N = 8,00, S =9,15%

Exemplo 12

Ácido 4-[5-(3-trifluorometilbenzenossulfonamido)pirid-2-il]butanóico

Substituindo por cloreto de 3-trifluorometilbenzenossulfonilo (2,44 g) o reagente do exemplo 11 obteve-se o composto do título (2,37 g) na forma de prismas a partir de etanol/água. P.f. 157-159°C.

análise
Encontrado: C = 49,59, H = 3,95, N = 7,22, S = 8,33%
$C_{16}H_{15}F_3N_2O_4S$ requer: C = 49,48, H = 3,89, N = 7,21, S = 8,25%

Exemplo 13

Ácido 4-[5-(4-bromobenzenossulfonamido)-pirid-2-il]butanóico

Substituindo o reagente do exemplo 11 por cloreto de 4-bromobenzenossulfonilo (2,55 g) obteve-se o composto do título (2,27 g) na forma de prismas a partir do etanol. P.f. 188-190°C

Análise
Encontrado: C = 45,17, H = 3,89, N = 6,86, Br = 19,96, S = 7,78%
$C_{15}H_{15}N_2BrO_4S$ requer:
C = 45,12, H = 3,79, N = 7,02, Br = 20,01, S=8,03%

Exemplo 14

Ácido 4-[5-(4-metilbenzenossulfonamido)-pirid-2-il]butanóico

Substituido o reagente do exemplo 11 por cloreto de 4-toluenossulfonilo (1,90 g) obteve-se o composto do título (2,57 g) na forma de prismas a partir do etanol. P.f. 154-155°C.

Análise

Encontrado: C = 57,34, H = 5,42, N = 8,29, S = 9,43%

$C_{16}H_{18}N_2O_4S$ requer: C = 57,47, H = 5,43, N = 8,38, S = 9,59%

Exemplo 15

Ácido 4-[5-(3,4-diclorobenzenossulfonamido)pirid-2-il]-butanóico

Substituindo o reagente do exemplo 11 por cloreto de 3,4-diclorobenzenossulfonilo (1,47 g) no exemplo 11 obteve-se o composto do título (1,80 g) na forma de prismas. P.f. 193-194°C

Análise

Encontrado: C = 46,21, H = 3,58, N = 6,97, Cl = 18,09, S = = 7,78%

$C_{15}H_{14}N_2ClO_4S$ requer: C = 46,28, H = 3,60, N = 7,19, Cl = =18,22, S = 8,23%

Exemplo 16

Actividade biológica

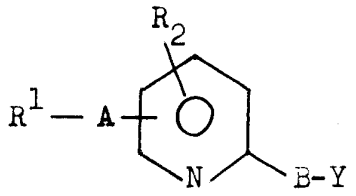
Os compostos dos exemplos 1 e 5 foram testados no ensaio de ligação de plaquetas humanas.

Os resultados obtidos são apresentados na tabela seguinte:

Composto do exemplo nº	Ligação de Plaquetas humanas IC_{50}(um)
1	1,3
2	0,36
3	2,6
4	102,0
5	1,2
6	1,0
7	4,0
8	251,0
9	21,0
10	28,0
11	5,2
12	16,0
13	0,2
14	0,6
15	2,1

- R E I V I N D I C A Ç Õ E S -

1ª. - Processo de preparação de um composto de fórmula (I):



(I)

e sais dele derivado; em que

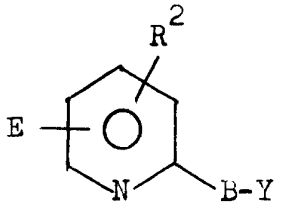
A é um grupo NR^3SO_2 ou SO_2NHR^3; B é um alquileno C_{1-6};

Y é CO_2H ou um grupo hidrolisável a CO_2H;

R_1 é um grupo fenilo opcionalmente substituído por um ou mais substituintes escolhidos de um grupo compreendendo halogénios, alquil-C_{1-4}, acil-C_{1-6}, alcóxi-C_{1-4}, nitro e trifluorometilo, desde que quando R^1 é fenilo substituído por dois ou mais substituintes, apenas um substituinte pode ser meta-trifluorometilo;

R^2 é hidrogénio ou um ou mais substituintes alquil-C_{1-4} e R^3 é hidrogénio ou alquil-C_{1-6};

processo que compreende a reacção de um composto de fórmula (III)



(III)

em que E é amino ou um grupo SO_2L;

R^2 é definido como acima; e

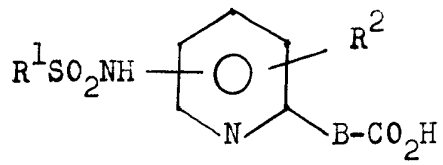
L é um grupo que se despede, deslocável pelo amino;

com um composto de fórmula R^1M em que M é amino ou um grupo SO_2L, desde que um de E ou M seja SO_2L e o outro seja amino; e, em seguida, quando necessário, a hidrólise de Y para dar CO_2H.

2ª. - Processo, de acordo com a reivindicação 1, de preparação de um composto em que Y é CO_2H.

3ª. - Processo, de acordo com as reivindicações 1 ou 2, de preparação de um composto em que R^3 é hidrogénio ou metilo.

4ª. - Processo, de acordo com a reivindicação 1, de preparação de um composto de fórmula (II):



(II)

e dos seus sais, em que R^1, R^2 e B são definidos como na reivindicação 1.

5ª. - Processo, de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4, de preparação de um composto em que R^1 é escolhido de entre o fenilo não substituído ou fenilo mono-substituido, em que o substituinte está ligado às posições 3 ou 4 do anel fenílico e é escolhido de entre cloro, bromo, metilo, trifluorometilo e metóxilo.

6ª. - Processo, de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 5, de preparação de um composto em que B é escolhido de entre o propano-1,3-diilo e o butano-1,4-diilo.

7ª. - Processo, de acordo com a reivindicação 6, de preparação de um composto em que B é o propano-1,3-diilo.

8ª. - Processo, de acordo com a reivindicação 1, de preparação de um dos seguintes compostos:

ácido 4-(5-benzenosulfonamidopirid-2-il)butanoico,

ácido 4-[5-(4-clorobenzenosulfonamido)pirid-2-il]butanóico,

ácido 4-(5-benzenossulfonamido-3-metilpirid-2-il)butanóico,

ácido 5-[5-(4-clorobenzenossulfonamido)pirid-2-il]pentanóico,

ácido 4-[5-(3-clorobenzenossulfonamido)pirid-2-il]butanóico,

ácido 4-[5-(3,4-diclorobenzenossulfonamido)pirid-2-il]-butanóico,

ácido 4-[5-(4-bromobenzenossulfonamido)pirid-2-il]butanóico, ou

ácido 4-[5-(4-metilbenzenossulfonamido)pirid-2-il]buta-

nóico.

9ª. - Processo de preparação de uma composição farmacêutica que compreende a associação de um composto preparado de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 8, com um veículo farmaceuticamente aceitável, que sob a forma de unidade de dosagem conterá de 1 mg a 1 g, de preferência de 5 mg a 500 mg, por exemplo 100 mg ou 200 mg, de ingrediente activo.

-5. ABR. 1983

Lisboa,

Pela SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES
LIMITED
- O AGENTE OFICIAL -