

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 98 438

REQUERENTE: RHÔNE-POULENC RORER S.A., francesa, com sede
em 20, avenue Raymond Aron, 92160 Antony,
França

EPÍGRAFE: "Processo de preparação de compostos bis-aril
bicíclicos substituídos e de composições farma-
cêuticas que os contêm"

INVENTORES: Norbert Dereu, Richard Labaudiniere e Wolfram
Hendel

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

França em 24 de Julho de 1990 sob o nº 90 09543



PATENTE Nº. 98 438

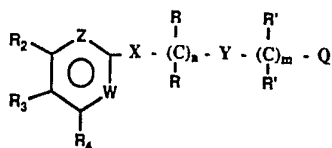
"Processo de preparação de compostos bis-
-aril bicíclicos substituídos e de com-
posições farmacêuticas que os contêm"

para que

RHÔNE-POULENC RORER S.A., pretende ob-
ter privilégio de invenção em Portugal

R E S U M O

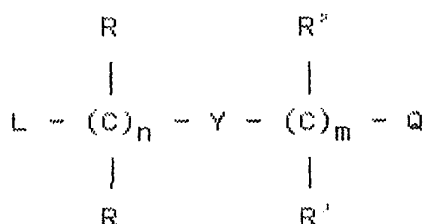
O presente invento refere-se ao processo de preparação de compostos possuindo propriedades antagonistas de LTB_4 selectivas e compreendendo um anel arilo ou heteroarilo mono- ou bicíclico, o qual possui ligados, pelo menos, dois substituintes: (1) um anel arilo ou heteroarilo mono- ou bicíclico e (2) uma cadeia substituinte possuindo ligado um grupo funcional ácido carboxílico terminal ou um seu derivado, sendo os referidos compostos descritos pela fórmula geral



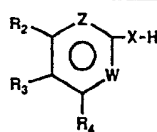
bem como dos seus sais.

O processo compreende:

A - a reacção, em meio básico, de um composto de fórmula

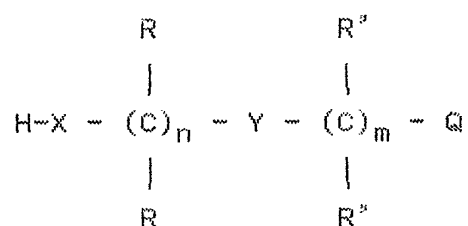


com um composto de fórmula

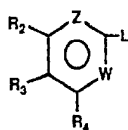


ou

B - a reacção de um composto hidroxí, tiol ou amino de fórmula

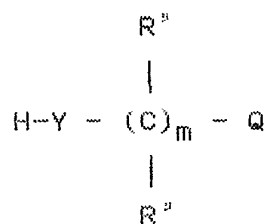


com um composto de fórmula

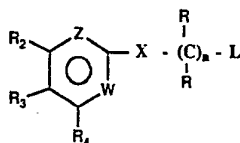


ou

C - a reacção, em meio básico, de um composto de fórmula



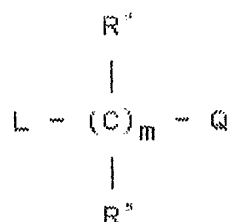
com um composto de fórmula



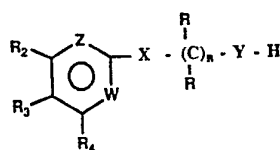
ou

-3-

D - a reacção de um composto de fórmula

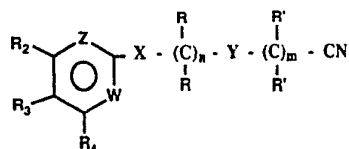


com um composto hidroxil, tiol ou amino de fórmula



e quando se deseja que Q no composto preparado seja carboxi, a conversão do ester obtido em A, B, C ou D num ácido e/ou, quando necessário, num sal; ou

E - a conversão de um nitrilo de fórmula



num radical ácido, amida ou 5-tetrazolilo; ou

F - a conversão de um composto de fórmula 1 no qual R_2 e/ou R_4 contém um substituinte nitro noutro no qual o(s) referido(s) radical(is) contém um substituinte amino por redução do radical nitro sem afectar o resto da molécula; ou

G - a conversão de um composto de fórmula 1 no qual R_2 e/ou R_4 contém um substituinte amino noutro no qual o(s) referido(s) radical(is) contém um substituinte alquilamino ou dialquilamino por alquilação do radical amino sem afectar o resto da molécula e opcionalmente converter o produto obtido em F ou G num sal; ou

H - a conversão de um composto de fórmula 1 no qual R_1 e/ou R_2 contém um substituinte amino noutro no qual o(s) referido(s) radical(is) contém um substituinte benzoilamino ou trifluoroace-

72 878

ST 90 058

-4-

tamido por acilação do radical amino sem afectar o resto da molé-
cula.

O invento refere-se ainda ao processo de preparação de com-
posições farmacêuticas contendo aqueles compostos.



MEMÓRIA DESCRITIVA

Campo do invento

O presente invento refere-se a uma nova classe de compostos úteis no tratamento de uma variedade de doenças que envolvem respostas inflamatórias ou de hipersensibilidade indesejáveis em diversos tecidos de animais. As abordagens ao tratamento destas doenças têm sido tão variadas como os tecidos nas quais estas respostas ocorrem, e incluem a administração de anti-histaminas, de analgésicos, tais como a aspirina, alcatrão tópico, bem como muitos outros.

Uma abordagem mais recente à moderação de respostas inflamatórias e de hipersensibilidade tem sido dirigida ao bloqueamento da acção dos metabolitos do ácido araquidónico (incluindo as prostaglandinas), das lipoxigenases e dos leucotrienos. Os metabolitos dos leucotrienos (LT) são formados por oxidação de uma lipoxigenase (ácido 5-hidroperoxi-tetranóico (5-HPETE)) que é formada pela oxidação específica da posição C-5 do ácido araquidónico. O primeiro leucotrieno formado no percurso metabólico é o intermediário epóxido, instável, leucotrieno A_4 (LTA_4) que é o precursor da família dos péptido-leucotrienos, sendo o primeiro do percurso o LTC_4 que é formado pela adição de glutathione. Subsequentemente, o LTC_4 é transformado em LTD_4 e LTE_4 pela eliminação sucessiva de um resíduo glutamilo e de um resíduo glicina. Os péptido-leucotrienos actuam principalmente nas células do músculo liso e noutras células que possuem a capacidade de se contrair, desempenhando também um papel chave em reacções de hipersensibilidade. Adicionalmente, os péptido-leucotrienos são espasmogénios. Aumentam a permeabilidade vascular, activam o músculo liso respiratório, estimulam a secreção de muco e estão envolvidos na patogénese de certas doenças inflamatórias tais como a bronquite, o eczema, ectópico e atópico, e a psoríase. Os leucotrienos parecem estar envolvidos na patogénese da asma, tal como em desordens pulmonares alérgicas da asma, febre dos fenos e rinite alérgica. Adicionalmente, o LTC_4 , o LTD_4 e o LTE_4 podem também diminuir a pressão sanguínea por uma acção no coração, uma vez que reduzem a

contractibilidade do miocárdio e o fluxo sanguíneo coronário.

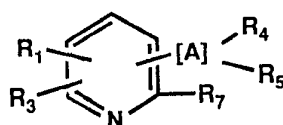
Outra família de leucotrienos, o LTB_4 , é derivada do LTA_4 pela adição de água, catalisada por hidrolase. Este derivado de 5,12-di-hidroxilo provoca a adesão e o movimento quimiotactico dos leucócitos, estimula a agregação, a libertação de enzima e a geração de superóxido em neutrófilos. Adicionalmente, o LTB_4 é um agente quimiotáctico e quimiocinetico potente para os eosinófilos, macrófagos e monócitos, estimula os linfócitos T supressores e potencia a actividade de células citotóxicas naturais. O LTB_4 é também um broncoconstritor potente (indirecto), mas em contraste com os peptido-leucotrienos C_4 , D_4 , e E_4 não estimula apreciavelmente a produção de muco e induz edema das vias respiratórias por aumento da permeabilidade vascular.

Tem sido sugerido que os compostos que antagonizam a actividade do LTB_4 podem ser valiosos no tratamento de doenças inflamatórias provocadas por enzimas que degradam os tecidos e por produtos químicos reactivos libertados por leucócitos polimorfonucleares que se infiltram e agregam nos tecidos. Estes estados de doença incluem a doença inflamatória do colon, lesões de reperfusão, doenças de pulmões crónicas, várias condições artríticas, condições inflamatórias associadas com a asma (tais como hipersensibilidade de fase tardia) e psoríase.

Desenvolvimentos conhecidos

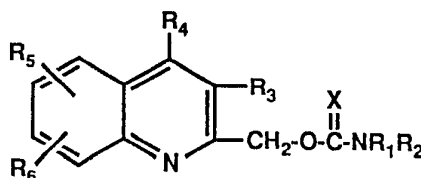
Descrevem-se seguidamente os compostos que se conhece terem propriedades anti-inflamatórias e/ou estruturas heterocíclicas relevantes, em relação aos compostos no âmbito do presente invento.

Na Patente Belga nº 724 667 descrevem-se derivados da piridina com a estrutura:



na qual R_1 é um átomo de hidrogénio ou, entre outros, fenilo, R_3 é hidrogénio ou um alquilo, R_4 e R_5 são, em particular, hidrogénio, um alquilo ou fenilo, R_7 é um radical com a estrutura $-OR_8$ ou $-SR_8$, para a qual R_8 é, em particular, um alquilo de cadeia curta, opcionalmente substituída por um nitro, um amino ou um halogéneo, ou um benzilo, e $[A]$ é um anelo heterocíclico ou carbocíclico. Estes produtos são úteis na área dos agentes anti-inflamatórios.

Na Patente dos E.U.A. nº 3391146 descrevem-se agentes anti-inflamatórios com a fórmula geral:



na qual X é O ou S , R_1 e R_2 são, entre outros, um alquilo de cadeia curta, R_3 , R_4 , R_5 e R_6 são, entre outros, radicais alcoxilo, alquiltio ou fenilo.

Têm sido referidos vários compostos que exibem actividade antagonista do leuotrieno B_4 . Estes incluem compostos possuindo estruturas químicas que mimetizam as estruturas de leucotrieno, tais como o SM 9064 da Sumitomo, o U-75360 e o U75302 de UpJohn, e o CGS 23113 da Ciba Geigy. Têm sido referidos outros compostos, alguns dos quais incluem estruturas de anel monocíclico e que estão descritos nas Patentes Europeias EP 276064, EP 276065 e EP 292977, que exibem propriedades antagonistas de LTD_4 e de LTB_4 .

As publicações seguintes descrevem compostos relacionados com os do presente invento mas que nem são aqui descritos, nem são referidos como úteis para os propósitos que aqui se descrevem.

A Publicação da Patente Europeia nº 0090353 descreve derivados de piridona-2 que possuem uma cadeia lateral com 2-3 átomos, possuindo um grupo éster na cadeia lateral e uma substituição de um anel 2- ou 3-tienilo na posição 6. Estes compostos são agentes

anti-flogísticos.

A publicação da Patente Europeia nº 0210084 descreve que arilo biciclico e N-heteroaril-amidas di-substituídas são úteis como agentes ansiolíticos.

A Patente Japonesa Kokai Tokkyo Koho JP 8258666 descreve que compostos de piridina e de pirimidina possuindo uma cadeia lateral de carboxi-tioalquilo são agentes anti-úlceras.

A Publicação Internacional PCT nº W089/11279 descreve compostos heteropolíciclicos não condensados que interactuam com o ácido nucleico, que inibem a produção e que interferem com os processos de replicação viral, tais como a replicação do HIV.

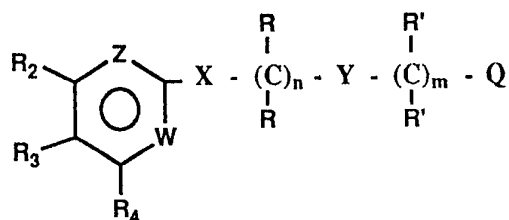
O presente invento refere-se a uma classe de novos compostos contendo um anel mono e/ou biciclico, bis-arilo e/ou heteroarilo, substituídos, que exibem actividade selectiva antagonista de LTB₄.

Sumário do invento

O presente invento descreve compostos que possuem propriedades antagonistas de LTB₄ selectivas e que compreendem um anel, mono ou biciclico, arilo ou heteroarilo, que possui pelo menos dois substituintes a ele ligados; (1) um anel mono ou biciclico, arilo ou heteroarilo, substituído ou não substituído e (2) uma cadeia de substituinte possuindo um grupo funcional ácido carboxílico terminal, ou um seu derivado, ligado à cadeia. O presente invento refere-se ao processo de preparação destes compostos e de composições terapêuticas compreendendo estes compostos e descreve métodos para o tratamento de desordens, envolvendo actividade mediada por agonista de LTB₄, que utilizam as referidas composições.

Mais especificamente, os compostos do presente invento são descritos pela Fórmula I:

(segue fórmula)



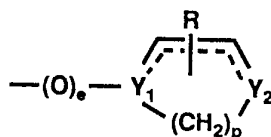
Formula I

na qual

m é 1-8, n é 0-8 e m+n é 2-9;

X é S, O, NR'', CR'R'', CR'=CR'', CO-NR'', NR''-CO ou uma ligação;

Y é S, O, NR'', CR'R'', CR'=CR'', CO-NR'', NR''-CO, CO, CR'-OH, fenileno, naftileno ou um grupo cicleno contendo azoto com a fórmula:



na qual Y₁ e Y₂ são, independentemente, CR'' ou N, p é 1-3, e é 0 ou 1 e e é 0 quando Y₁ é N;

W e Z são, independentemente, CR'' ou N desde que, quando W e Z são ambos N, n+m seja 2-7;

R e R' são, independentemente, R₁ ou R₁-alquilo de cadeia curta- ou grupos R e/ou R'' vicinais, em conjunto, ou grupos R' e R'' vicinais, em conjunto, podem ser -(CH₂)_y- onde y é 2-4, formando assim um anel de 4-6 membros e os grupos geminais R e/ou R' podem formar, em conjunto, um substituinte espiro, -CH₂-(CH₂)_z-CH₂-, onde z é 0-4 ou um substituinte alquilidenilo, =CHR₅, onde R₅ é hidrogénio ou alquilo;

R'' pode ser também hidrogénio, alquilo ou arilalquilo;

R₁ é hidrogénio, alquilo, alcenilo, cicloalquilo, arilalquilo, arilo, hidroxilo, alcóxilo, ariloxilo, arilalcóxilo, acilo, halo, amino, mono- e dialquilamino, arilalquilamino, acilamino, carboxilo, carbalcoxilo, carbamilo ou mono e dialquilcarbamilo;

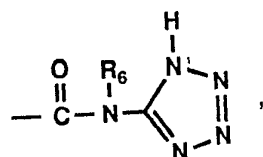
R₂, R₃ e R₄ são, independentemente, R₁, R₁-alquilo de cadeia curta- ou um grupo arilo ou heteroarilo, mono- ou biciclico, opcionalmente substituído, contendo de cerca de 5 a cerca de 12 átomos, no qual cada anel que constitui o referido grupo contém

0-2 heteroátomos seleccionados de entre N, O ou S, desde que os referidos heteroátomos não sejam átomos de oxigénio e/ou de enxofre vicinais e desde que pelo menos um dos grupos R_2 , R_3 e R_4 seja um dos referidos grupos arilo ou heteroarilo.

R_2 e R_3 ou R_3 e R_4 , em conjunto com o anel ao qual estão ligados, podem formar um sistema de anel condensado bicíclico [5,6], [6,6] ou [7,6], opcionalmente substituído, que pode conter 0-2 heteroátomos, em cada anel, seleccionados de entre N, O e S, desde que os referidos heteroátomos não sejam átomos de oxigénio e/ou de enxofre vicinais;

R_4 pode ser também $X_1-(CH_2)_t-R_3$ desde que R_3 seja o referido sistema de anel arilo, mono- ou bicíclico, X_1 é S, O, NR'' , $CR'R'$ ou CO e t é 1-4; e

Q é $COOR_6$, $COOM$, $CONR_7R_7$, CN, $CONHSO_2R_6$, tetrazolilo ou tetrazolilo substituído com alquilo, carboxialquilo ou carbalcoxialquilo e



onde R_6 é hidrogénio, alquilo ou arilalquilo, R_7 é hidrogénio, alquilo, arilalquilo ou cicloalquilo, M é um metal ou um sal de amoníaco e R_7 e R_7 formam, em conjunto, um anel de 3-6 membros, desde que R_7 seja hidrogénio quando R_2 e R_3 , em conjunto, e R_3 e R_4 em conjunto, formam um anel condensado, e os seus sais farmacologicamente aceitáveis.

Descrição detalhada e concretização preferidas

Tal como foram anteriormente utilizados e como se utilizarão ao longo da descrição, os termos seguintes, a não ser onde se indique ser de outro modo, deverão ser entendidos como tendo os significados seguintes:

"Arilo bicíclico" designa um sistema de anel bicíclico composto por dois anéis condensados que podem ser anéis

carbocíclicos e/ou heterocíclicos parcial ou totalmente insaturados. Mais especificamente, preferem-se os sistemas de anel arilo bicíclico 6,6; 6,5 e 6,7, incluindo naftaleno, quinazolinas, benzazepinas, quinolina, isoquinolina e purina.

"Arilo monocíclico" designa um anel carbocíclico ou heterocíclico parcial ou totalmente insaturado. Os monociclos preferidos incluem benzeno, tiofeno, piridina, furano e pirimidina.

"Arilo" designa um anel aromático, carbocíclico ou heterocíclico, parcial ou totalmente insaturado.

"Alquilo", quer sozinho quer com vários substituintes aqui definidos, designa um hidrocarboneto alifático saturado, de cadeia linear ou ramificada. Prefere-se um "alquilo de cadeia curta" possuindo de cerca de 1 a cerca de 6 átomos de carbono. Exemplos de grupos alquilo incluem metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, t-butilo, amilo e hexilo.

"Alcoxilo" designa um grupo alquilo de cadeia curta -O-.

"Alcenilo" designa um hidrocarboneto possuindo pelo menos um ponto de insaturação e pode ser de cadeia ramificada ou linear. Os grupos alcenilo preferidos possuem 2 a cerca de 6 átomos de carbono. Exemplos de grupos alcenilo incluem vinilo, alilo, etenilo e isopropenilo.

O grupo ariloxilo preferido é o fenoxilo.

"Arilalquilo" designa um grupo alquilo substituído por um radical arilo. Os grupos arilalquilo preferidos são o benzilo ou o feniletilo.

Os grupos arilalcoxilo preferidos são o benziloxilo e o fenilettoxilo.

"Halo" designa um halogéneo. Os halogeneos preferidos inclu-

em cloreto, brometo e flureto. O grupo haloalquilo preferido é o trifluorometilo.

Ainda mais especificamente, os compostos do presente invento podem ser descritos, de acordo com a Formula I anterior, pela concretizações preferidas (A)-(H) seguintes:

(A) quando m é 1 e n é 1-7

X é S ou O;

Y é O ou CH₂;

Z é N e W é CRⁿ;

R e R' são, independentemente, hidrogénio ou alquilo;

R₂ e R₄ são, independentemente, hidrogénio ou um grupo arilo, seleccionado de entre fenilo, tienilo ou furilo, que pode estar substituído com 1-2 substituintes seleccionados, independentemente, de entre alquilo, alcoxilo, metilenodioxilo, halo, haloalquilo, alquiltio, nitro, amino, mono- e dialquilamino, acetamido, trifluoroacetamido ou benzamido desde que pelo menos um dos grupos R₂ e R₄ seja o referido grupo arilo;

R₃ é hidrogénio ou, em conjunto com R₂ pode formar um anel benzeno condensado, o qual pode estar adicionalmente substituído com halo, alquilo ou alcoxilo; e

Q é COOR₆, COONa, CONR₇R₇ ou tetrazolilo, onde R₆ é hidrogénio ou alquilo e R₇ é hidrogénio.

(B) quando m é 2-7 e n é 0

X é uma ligação;

Y é S ou O;

W e Z são N;

R é hidrogénio;

R' é, independentemente, hidrogénio ou (CH₂)_x-R₁, onde x é 0-2 e onde R₁ é hidrogénio, alquilo, arilalquilo, arilo ou halo;

R₂, R₃ e R₄ são, independentemente, hidrogénio ou um grupo arilo, seleccionado de entre fenilo, tienilo ou furilo, que pode estar substituído com 1-2 substituintes seleccionados, independentemente, de entre alquilo, alcoxilo, hidroxilo, acetoxilo, benzoiloxilo, metilenodioxilo, etilenodioxilo, aminometilenoxilo, aminovinileno, halo, haloalquilo, alquiltio, nitro, amino, mono- e

dialquilamino, acetamido, ureído, trifluoroacetamido ou benzamido ou um grupo arilo, seleccionado de entre imidazolilo, tiazolilo ou piridilo, que pode estar substituído com 1-2 substituintes seleccionados, independentemente, de entre alquilo, alcoxilo, hidroxilo, acetoxilo, benzoiloxilo, halo, haloalquilo, alquiltio, nitro, amino, mono- e dialquilamino, acetamido, trifluoroacetamido ou benzamido, desde que pelo menos um dos grupos R_2 , R_3 e R_4 seja o referido grupo arilo;

R_3 é hidrogénio ou alquilo ou, em conjunto com R_2 , pode formar um anel de benzeno condensado que pode estar adicionalmente substituído com halo, alquilo ou alcoxilo; e

Q é COOR_6 , COONa , CONR_7R_7 ou tetrazolilo, onde R_6 é hidrogénio ou alquilo e R_7 é hidrogénio.

(C) quando m é 2-7 e n é 0;

X é uma ligação;

Y é S ou O;

Z é N e W é CR^1 ;

R é hidrogénio;

R^1 é, independentemente, hidrogénio ou $(\text{CH}_2)_x\text{-R}_1$, onde x é 0-2 e onde R_1 é hidrogénio, alquilo, arilalquilo, arilo ou halo;

R_2 , R_3 e R_4 são, independentemente, hidrogénio, alquilo ou um grupo arilo, seleccionado de entre fenilo, tienilo, ou furilo, que pode estar substituído com 1-2 substituintes seleccionados, independentemente, de entre alquilo, alcoxilo, hidroxilo, acetoxilo, benzoiloxilo, metilenodioxilo, etilenodioxilo, aminoetilenó, aminometilenoxilo, aminovinileno, halo, haloalquilo, alquiltio, nitro, amino, mono- e dialquilano, acetamido, ureído, trifluoroacetamido ou benzamido ou um grupo arilo, seleccionado de entre imidazolilo, tiazolilo, ou piridilo, que pode estar substituído com 1-2 substituintes seleccionados, independentemente, de entre alquilo, alcoxilo, hidroxilo, acetoxilo, benzoiloxilo, halo, haloalquilo, alquiltio, nitro, amino, mono- e dialquilamino, acetamido, trifluoroacetamido ou benzamido, desde que pelo menos um dos grupos R_2 , R_3 e R_4 seja o referido grupo arilo e mais do que um dos referidos grupos arilo estejam na posição orto um em relação ao outro; e

Q é COOR_6 , COONa , CONR_7R_7 ou tetrazolilo, onde R_6 e R_7 são,

independentemente, hidrogénio ou alquilo.

(D) quando m é 2-7 e n é 0;

X é S ou O;

Y é uma ligação;

Z é N e W é CR^* ;

R é hidrogénio;

R^* é, independentemente, hidrogénio ou $(CH_2)_x-R_1$, onde x é 0-2 e R_1 é hidrogénio, alquilo, arilalquilo, arilo ou halo;

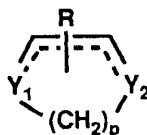
R_2 , R_3 e R_4 são, independentemente, hidrogénio, R^* ou um grupo arilo, seleccionado de entre fenilo, tienilo ou furilo, que pode estar substituído com 1-2 substituintes seleccionados independentemente, de entre alquilo, alcoxilo, metilenodioxilo, halo, haloalquilo, alquiltio, nitro, amino, mono- e dialquilamino, acetamido, trifluoroacetamido ou benzamido, desde que pelo menos um dos grupos R_2 , R_3 e R_4 seja o referido grupo arilo; e

Q é $COOR_6$, $COONa$, $CONR_7R_7$ ou tetrazolído, onde R_6 e R_7 são, independentemente, hidrogénio ou alquilo.

(E) quando n é 0-4, m é 1-5 e $n+m$ 2-6;

X é S, O, $CR^*=CR^*$ ou CHR^*-O ;

Y é fenilo ou um anel heterocíclico com a fórmula;



onde Y_1 e Y_2 são, independentemente, CR^* ou N e p é 1-3;

Z é N e W é CR^* ;

R e R^* são, independentemente, hidrogénio ou $(CH_2)_x-R_1$, onde x é 0-2;

R_1 é hidrogénio, alquilo, arilalquilo, arilo ou halo;

R_2 é hidrogénio, cicloalquilo ou um grupo arilo, seleccionado de entre fenilo, tienilo ou furilo, que pode estar substituído com 1-2 substituintes seleccionados, independentemente, de entre alquilo, alcoxilo, metilenodioxilo, halo, haloalquilo, alquiltio, nitro, amino, mono- e dialquilamino, acetamido, trifluoroacetamido ou benzamido;

R_3 é hidrogénio;

R_4 é hidrogénio ou um grupo arilo, seleccionado de entre fenilo, tienilo ou furilo, que pode estar substituído com 1-2 substituintes seleccionados, independentemente, de entre alquilo, alcoxilo, metilenodioxilo, halo, haloalquilo, alquiltio, nitro, amino, mono- e dialquilamino, acetamido, trifluoroacetamido ou benzamido, desde que pelo menos um dos grupos R_2 e R_4 seja o referido grupo arilo; e

Q é COOR_6 , COONa , CONR_7R_7 ou tetrazolilo, onde R_6 e R_7 são, independentemente, hidrogénio ou alquilo.

(F) quando m é 1-4 e n é 1-5;

X é S ou O;

Y é $\text{CO-NR}''$, $\text{NR}''\text{-CO}$, CO ou $\text{CR}''\text{OH}$;

Z é N e W é CR'' ;

R é hidrogénio;

R'' é, independentemente, hidrogénio ou $(\text{CH}_2)_x\text{-R}_1$, onde x é 0-2;

R'' é hidrogénio, alquilo ou arilalquilo;

R_1 é hidrogénio, alquilo, arilalquilo, arilo ou halo;

R_2 é hidrogénio, alquilo, cicloalquilo ou um grupo arilo, seleccionado de entre fenilo, tienilo ou furilo, que pode estar substituído com 1-2 substituintes seleccionados, independentemente, de entre alquilo, alcoxilo, metilenodioxilo, halo, haloalquilo, alquiltio, nitro, amino, mono- e dialquilamino, acetamido, trifluoroacetamido ou benzamido;

R_3 é hidrogénio;

R_4 é hidrogénio ou um grupo arilo, seleccionado de entre fenilo, tienilo ou furilo, que pode estar substituído com 1-2 substituintes seleccionados, independentemente, de entre alquilo, alcoxilo, metilenodioxilo, halo, haloalquilo, alquiltio, nitro, amino, mono- e dialamino, acetamido, trifluoroacetamido ou benzamido, desde que pelo menos um dos grupos R_2 e R_4 seja o referido grupo arilo; e

Q é COOR_6 , COONa , CONR_7R_7 ou tetrazolilo, onde R_6 e R_7 são, independentemente, hidrogénio ou alquilo.

(G) quando $m+n = 2-8$;

X é S, O, $CR'R''$ ou $CR'=R''$;

Y é $CR'R''$;

Z e W são CR'' ;

R é, independentemente, hidrogénio ou alquilo;

R' é, independentemente, hidrogénio, alquilo, arilalquilo, arilo ou halo;

R₂ é hidrogénio, alquilo, cicloalquilo ou um grupo arilo, seleccionado de entre fenilo, tienilo ou furilo que pode estar substituído com 1-2 substituintes seleccionados, independentemente, de entre alquilo, alcóxido, metilenodioxido, halo, haloalquilo, alquiltio, nitro, amino, mono- e dialquilamino, acetamido, trifluoroacetamido, ou benzamido;

R₃ é hidrogénio ou alquilo;

R₂ e R₃ podem, em conjunto, formar um anel de benzeno condensado que pode estar substituído com um anel arilo, mono- ou bicitriclo, R₁, substituído ou não substituído, e/ou adicionalmente substituído com halo, alquilo, alcóxido ou arilalcóxido;

R₄ é hidrogénio ou um grupo arilo, seleccionado de entre fenilo, tienilo ou furilo, que pode estar substituído com 1-2 substituintes seleccionados, independentemente, de entre alquilo, alcóxido, metilenodioxido, halo, haloalquilo, alquiltio, nitro, amino, mono- e dialquilamino, acetamido, trifluoroacetamido ou benzamido, desde que pelo menos um dos grupos R₂ e R₄ seja o referido grupo arilo; e

Q é COOR₆, COONa, CONR₇R₇ ou tetrazolido, onde R₆ é hidrogénio ou alquilo e R₇ é hidrogénio.

(H) quando $m+n = 2-7$;

X é S, O, $CR'R''$ ou $CR''=CR''$;

Y é $CR'R''$;

Z é N ou CR'' e W é CR'' ;

R é hidrogénio;

R' é, independentemente, hidrogénio, alquilo, arilalquilo, arilo ou halo;

R'' é hidrogénio ou alquilo;

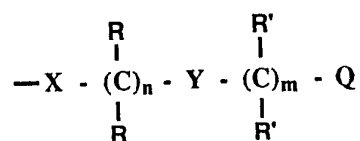
R₂ é hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, halo ou um grupo

arilo, seleccionado de entre fenilo, tienilo ou furilo, que pode estar substituído com 1-2 substituintes seleccionados, independentemente, de entre alquilo, alcoxilo, metilenodioxilo, halo, haloalquilo, alquitio, nitro, amino, mono- e dialquilamino, acetamido, trifluoroacetamido ou benzamido;

R_3 é hidrogénio ou um grupo arilo, seleccionado de entre fenilo, tienilo ou furilo, que pode estar substituído com 1-2 substituintes seleccionados, independentemente, de entre alquilo, alcoxilo, metilenodioxilo, halo, haloalquilo, alquitio, nitro, amino mono- e dialquilamino, acetamido, trifluoroacetamido ou benzamido, desde que pelo menos um dos grupos R_2 e R_4 seja o referido grupo arilo;

R_4 é $X_1-(CH_2)_q-R_3$ onde X_1 é O, NR'' , $CR'R'$ ou CO e q é 1-4; e Q é $COOR_6$, $COONa$, $CONR_7R_7$ ou tetrazolido onde R_6 e R_7 são, independentemente, hidrogénio ou alquilo.

Descrever-se-ão seguidamente os dois substituintes que estão ligados ao sistema de anel, mono- ou bicíclico, arilo ou heteroarilo, descrito pela Fórmula I. O primeiro substituinte preferido é um anel, mono ou bicíclico, arilo ou heteroarilo, substituído ou não substituído, e que será aqui designado neste caso por segunda função arilo. O segundo substituinte preferido é uma cadeia possuindo um grupo funcional ácido carboxílico terminal, ou um seu derivado, que é descrito pela fórmula



onde X, Y, Q, R, R', n e m são definidos como anteriormente.

É essencial que o anel arilo descrito pela fórmula I tenha a ele ligado, pelo menos um dos segundos grupos de função arilo. Este pode estar ligado como na Fórmula I, como pelo menos um dos grupos R_2 , R_3 e R_4 , ou quando R_2 e R_3 em conjunto, ou R_3 e R_4 em conjunto, são um anel condensado, ele pode estar ligado ao anel condensado formado. Esta segunda função arilo pode estar

opcionalmente substituída por alquilo, alcóxido, hidróxido, metilenedióxido, halo, haloalquilo, tio, alquiltio, nitro, amino, mono- e dialquilamino, cicloalquilamino, acetamido, trifluoroacetamido, benzamido, carboxilo, carbalcoxilo, carbarilalcóxido, carbamilo, mono- e dialquilcarbamilo ou arilcarbamilo.

A posição preferida para a ligação da segunda função arilo é meta em relação à cadeia possuindo um grupo funcional ácido carboxílico terminal ou um seu derivado.

De entre as cadeias mais preferidas possuindo um grupo funcional ácido carboxílico terminal incluem-se:

$-(CH_2)_{m+n}-CR^pR^q-Q$ onde $m+n$ é 3-7,

$-(CH_2)_n-CH=CH-(CH_2)_m-CR^pR^q-Q$ onde $m+n$ é 1-5,

$-O-(CH_2)_{m+n}-CR^pR^q-Q$ onde $m+n$ é 3-7,

$-O-(CH_2)_n-CH=CH-(CH_2)_m-CR^pR^q-Q$ onde $m+n$ é 1-5, e

onde R^p é hidrogénio ou alquilo de cadeia curta e Q é tetrazolido, $-COOR_6$, onde R_6 é hidrogénio ou alquilo, $COOM$ ou $CONR_7R_7$ onde M é um metal alcalino, R_7 é hidrogénio ou alquilo, ou R_7 e R_7 , em conjunto com o azoto ao qual se ligam, formam um anel contendo azoto com 5-6 membros.

Para além dos dois substituintes ligados ao sistema de anel mono- ou biciclico, arilo ou heteroarilo, descrito anteriormente, é muitas vezes desejável que esteja presente um terceiro substituinte. Este pode ser igual ou diferente dos substituintes já presentes na molécula. Prefere-se também que este terceiro substituinte seja um dos já anteriormente descritos como segundo substituinte arilo. Este pode ser o mesmo ou diferente dos já presentes e prefere-se, ainda, que este substituinte esteja também na posição meta em relação à função da cadeia ácida. Nas fórmulas nas quais Z e/ou W são azoto, refere-se que ambos os grupos R_2 e R_4 sejam uma segunda função arilo.

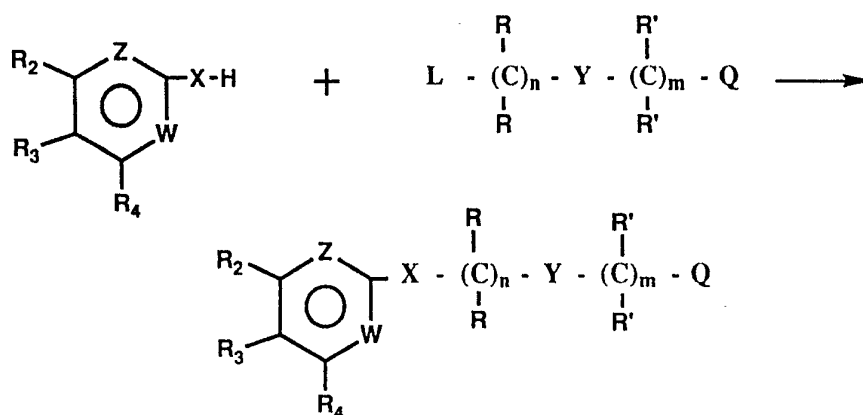
Os compostos do presente invento podem ser preparados utilizando os procedimentos reconhecidos na arte a partir de compostos conhecidos ou a partir de intermediários facilmente preparáveis.

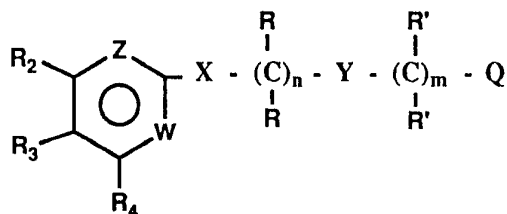
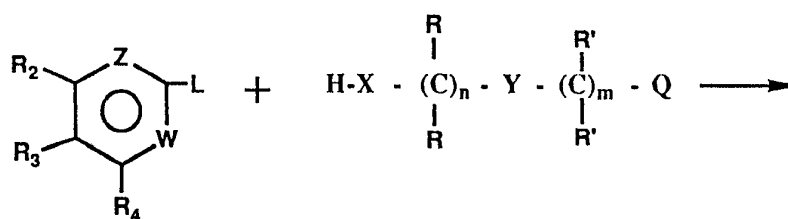
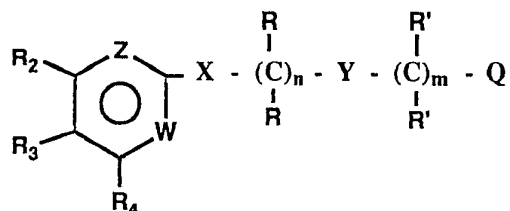
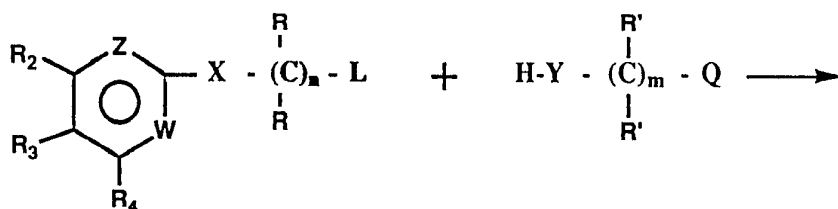
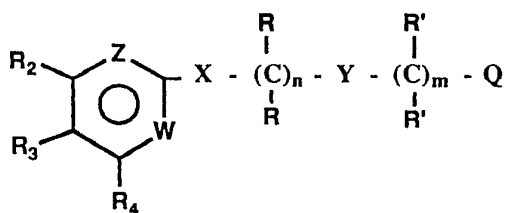
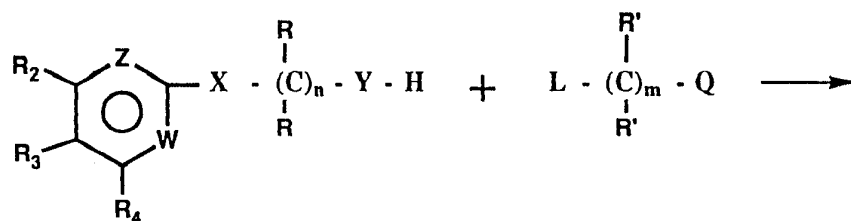
Descrevem-se em seguida exemplos de procedimentos gerais:

Uma vez que os compostos do presente invento possuem, pelo menos, dois substituintes a introdução de cada substituinte no sistema de anel arilo está, obviamente, dependente dos substituintes específicos envolvidos e da química necessária para a sua formação. Assim, a consideração de como é que um substituinte será afectado por uma reacção química quando se forma um segundo substituinte, envolverá técnicas familiares para os peritos na arte. Isto estará, adicionalmente, dependente do sistema de anel bicíclico envolvido.

É conveniente sintetizar estas moléculas utilizando reacções de condensação nos sítios reactivos X e Y da molécula. Descrevem-se em seguida exemplos de procedimentos gerais que são básicos para o desenvolvimento de moléculas que possuem os substituintes requeridos. Os padrões de substituição para cada um dos anéis mono e bicíclico dependerá da química do anel particular. Qualquer um destes ajustamentos à química do anel particular será familiar a um perito na arte.

Deste modo, para preparar aqueles compostos nos quais X ou Y é O, S ou NR', podem-se usar reacções ou a combinação de reacções seguintes:





Quando X ou Y é O ou S, os compostos podem ser preparados por condensação de um álcool ou tiol de arilo ou heteroarilo com

um composto com as fórmulas $L-(CRR)_n-Y-(CR'R')_m-Q$ ou $L-(CR'R')_m-Q$, onde Q é, preferivelmente, um nitrilo, éster ou tetrazole e L é um grupo rejeitável tal como halo (preferivelmente, bromo), tosilato ou mesilato.

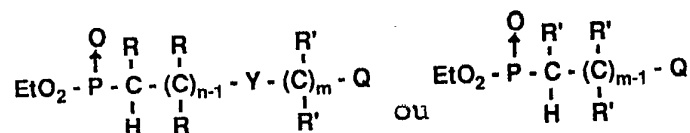
A reacção é realizada, geralmente, na presença de qualquer meio básico normalmente utilizado para desprotonar um álcool ou um tiol, em particular, um alcoolato alcalino, um hidreto alcalino ou um carbonato (por exemplo, tercbutilato de potássio, etilato de sódio, hidreto de sódio, hidróxido de sódio, trietilamina, carbonato de prata, carbonato de potássio, carbonato de sódio, di-isopropil/etilamina ou halogenetos de metilmagnésio) num solvente orgânico tal como um álcool (por exemplo, etanol, i-propanol, etc.), um hidrocarboneto aromático (por exemplo tolueno), uma amida (por exemplo, dimetilformamida) ou um óxido (por exemplo, dimetilsulfóxido), durante um tempo de reacção compreendido entre 30 minutos e 96 horas dependendo dos substituintes presentes. A reacção é realizada usualmente, num solvente que dissolva ambos os reagentes e que também seja inerte em relação a ambos os reagentes. Exemplos de solventes incluem, mas não estão limitados a éter etílico, THF, N,N-dimetilformamida, dimetil-sulfóxido, dioxano e similares.

Entenda-se que, quando R_1 , R_2 , R_3 e R_4 contêm um radical amino ou um radical alquilamino, ou quando se deixa reagir um produto com a fórmula geral I para o qual Q é um radical 5-tetrazolido, é necessário proteger os radicais amino por qualquer método que não modifique o resto da molécula. A protecção é realizada por qualquer método conhecido para a protecção de amins e no qual a introdução do radical e a sua remoção não afecta o resto da molécula. Em particular, usam-se os métodos descritos por T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis, A. Wiley-Interscience Publication (1981), ou por Mc Omie, "Protective Groups in Organic Chemistry". Como exemplo, os radicais protectores podem ser escolhidos de entre metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, t-butoxycarbonilo, aliloxycarbonilo, viniloxycarbonilo, benziloxycarbonilo ou os seus derivados substituídos, tricloroetoxycarbonilo, formilo, acetilo,

tricloroacetilo, trifluoroacetilo, cloroacetilo, tritilo, benzidrilo, benzilo ou alilo.

Quando X é um grupo alquilo, é conveniente preparar estes compostos por alquilação de Friedel Crafts ou pela reacção Wittig seguida por redução.

Aqueles compostos para os quais X e/ou Y são $CR'=CR'$ são preparados por reacção do aldeído ou da cetona apropriados com um reagente de Wittig apropriado ou com um reagente de Wittig modificado com a fórmula



onde Q é ciano ou carbalcoxilo.

Uma referência para a reacção de Wittig e para a reacção de Wittig modificada, para controlar a formação da configuração trans e cis na ligação dupla e a isomerização dos isómeros cis e trans, pode ser encontrada em A. Maercher, Organic Reactions, 14, 270, (1985).

Os compostos de aldeído intermediários podem ser preparados da maneira usual a partir do ácido carboxílico correspondente com um reagente de alquil-lítio, ou a partir da oxidação do álcool correspondente. O aldeído pode também ser obtido por acilação ou formilação de de Friedel-Crafts (POCl_3/DMF).

Quando X e/ou Y são $\text{NR}''-\text{CO}$ ou $\text{CO}-\text{NR}''$, então a condensação de um ácido ou de um halogeneto de ácido com a arilamina apropriada conduzirá ao composto desejado.

Quando se deseja preparar um produto para o qual Q é um radical carboxilo, a condensação é realizada no éster que é depois convertido num ácido. A hidrólise do éster é realizada de acordo

com os métodos usuais, em particular, em meio básico pela acção de uma base de metal alcalino, tal como hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio, em solução alcoólica ou hidroalcoólica (por exemplo, em meio de etanol-água ou de metanol-água), a uma temperatura compreendida entre 20°C e a temperatura de refluxo da mistura reaccional. Também é possível realizar a reacção na presença de um halogeneto de lítio em colidina, preferivelmente, sob uma atmosfera inerte, à temperatura de refluxo da mistura reaccional.

Quando se deseja obter um produto para o qual Q é um radical alcoxicarbonilo, o ácido obtido é convertido num éster. A reacção é realizada num meio básico, por exemplo, na presença de uma base tal como um alcoolato de metal alcalino, um hidreto de metal alcalino ou um carbonato, num solvente orgânico tal como um álcool (por exemplo, etanol ou isopropanol), uma amida (por exemplo, dimetilformamida), um hidrocarboneto aromático (por exemplo, tolueno) ou um óxido (dimetilsulfóxido), a uma temperatura compreendida entre 50 e 120°C.

A conversão de um nitrilo num ácido é realizada por hidrólise ácida ou básica, por exemplo, com ácido sulfúrico num meio aquoso, à temperatura de refluxo da mistura reaccional, ou com hidróxido de potássio em meio aquoso ou hidro-alcoólico, à temperatura de refluxo da mistura reaccional.

A conversão do nitrilo num radical 5-tetrazolido é realizada por tratamento de um nítreto de metal alcalino, por exemplo, nítreto de sódio. A reacção é realizada na presença de cloreto de amónio num solvente orgânico tal como uma amida (por exemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida), a uma temperatura compreendida entre 80 e 150°C.

A conversão do nitrilo numa amida é realizada por hidratação em meio ácido, por exemplo, por tratamento em meio de ácido fórmico/ácido clorídico, a uma temperatura de cerca de 20°C.

Os tetrazoles podem ser formados a partir do nitrilo em

várias etapas da síntese por tratamento de um nitreto de metal alcalino, por exemplo, nitreto de sódio. A reacção é realizada na presença de cloreto de amónio num solvente orgânico tal como uma amida (por exemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida), a uma temperatura compreendida entre 80 e 150°C. Os tetrazoles podem também ser formados com ácido hidrazóico formado *in situ* a partir de azida de sodio e de um ácido.

Os varios substituintes dos novos compostos do presente invento, p. e., tais como os definidos em R_1 e na substituição dos anéis arilo ou heteroarilo de R_1 , R_2 ou R_3 ou quando R_2 e R_3 em conjunto ou R_3 e R_4 em conjunto, podem estar presentes nos compostos de partida, podem ser adicionadas a qualquer um dos intermediários ou podem ser adicionados após a formação dos produtos finais por métodos conhecidos de reacções de substituição ou de conversão. Se os substituintes são, eles próprios, reactivos, então os substituintes podem eles próprios ser protegidos de acordo com as técnicas conhecidas na arte. Podem ser utilizados vários grupos protectores conhecidos na arte. Exemplos de muitos destes grupos possiveis podem ser encontrados em "Protective Groups in Organic Synthesis" por T.W. Green, John Wiley and Sons, 1981. Por exemplo, podem-se adicionar grupos nitro por nitração e o grupo nitro pode ser convertido noutros grupos, tais como amino, por redução, e halo, por diazotação do grupo amino e substituição do grupo diazo. Podem-se adicionar grupos acilo por acilação de Friedel-Crafts. Os grupos acilo podem depois ser transformados nos grupos alquilo correspondentes por vários métodos, incluindo a redução de Wolff-Kishner e a redução de Clemmenson. Os grupos amino podem ser alquilos para formar grupos mono- e di-alquilamino; e os grupos mercapto e hidroxilo podem ser alquilados para formar éteres correspondentes. Os álcoois primários podem ser oxidados, por agentes oxidantes conhecidos na arte, para formar ácidos carboxílicos ou aldeídos, e os álcoois secundários podem ser oxidados para formar cetonas. Assim, podem-se, utilizar reacções de substituição ou de alteração para proporcionar uma variedade de substituintes ao longo da molécula do material de partida, dos intermediários ou do produto final.

Mais especificamente, quando se deseja obter um produto que contém um substituinte amino, este pode ser obtido a partir do derivado nitro correspondente por qualquer método conhecido para a redução de um radical nitro sem afectar o resto da molécula. A reacção é realizada, vantajosamente, por redução com cloreto estânico, num solvente orgânico tal como um álcool, por exemplo, etanol, à temperatura de refluxo da mistura reaccional.

De acordo com o invento, os produtos com a fórmula geral I que contém um substituinte mono- ou dialquilamino, benzoilamino ou trifluoroacetamido podem também ser obtidos a partir do derivado correspondente que contém um substituinte amino, por qualquer método conhecido para a alquilação ou acilação de uma amina sem afectar o resto da molécula. A reacção de alquilação pode ser implementada pela acção de ortoformato de etilo ou do derivado de carbonilo correspondente, num meio ácido ou neutro, seguida por redução, por exemplo, com boro-hidreto de sódio. A reacção de acilação é realizada, em particular, pela acção de um derivado reactivo do ácido, por exemplo, o cloreto de ácido, o anidrido, um anidrido misto ou um éster reactivo, num solvente orgânico tal como um solvente clorado (por exemplo, diclorometano, dicloroetano, clorofórmio), uma amida (por exemplo, dimetilacetamida, dimetilformamida), na presença de um aceitador de ácido tal como uma base orgânica azotada (por exemplo, trietilamina, dimetilaminopirina, N-metilmorfolina), a uma temperatura compreendida entre -40 e +40°C. A reacção é realizada num solvente orgânico tal como, por exemplo, tolueno, à temperatura de refluxo da mistura reaccional.

Os materiais de partida para o presente invento, ou são conhecidos ou podem ser preparados por processos conhecidos na arte. Por exemplo, os tio-alcoois podem ser preparados pela acção de penta-sulfureto de fósforo sobre o derivado de hidroxilo correspondente seguida pela reacção de condensação como anteriormente.

Os materiais de álcool heterocíclico de partida podem ser preparados pela acção de uma cetona α -etilénica com a fórmula ge-

ral $R_2CO-CH=CHR_4$, na qual R_1 e R_4 são definidos como anteriormente, sobre um sal de N-carbamoilmetilpiridínio [preparado de acordo com o processo descrito por O. ALBRECHT et al., Helv. Chim. Acta 24, 241E (1941)], na presença de uma base tal como, por exemplo, hidróxido de sódio, seguida por tratamento em meio ácido, a uma temperatura de 20°C.

Os materiais de álcool heterocíclico de partida nas quais R_2 forma com R_3 um anel benzeno, opcionalmente substituído, podem ser preparados a partir de uma cetoamida substituída com a fórmula geral $R_4-CO-CH_2-CONH-Ph$, na qual R_4 é definido como anteriormente, e a sua substituição pode ser halogéneo ou um radical alquilo ou alcoilo, por tratamento em meio ácido. A reacção pode ser realizada em ácido sulfúrico, preferivelmente, ácido sulfúrico aquoso, a uma temperatura de cerca de 100°C.

Outros materiais de partida que são nitrilos ou alcoois podem ser preparados por processos análogos aos descritos para a preparação dos produtos de acordo com o invento.

Os produtos de acordo com o invento podem ser purificados por métodos físicos conhecidos tais como cristalização, destilação ou cromatografia.

Certos compostos do invento podem possuir pelo menos um átomo de carbono assimétrico, tal como nos compostos que possuem grupos R ou R' geminais diferentes. Adicionalmente, certos compostos do presente invento podem existir na sua configuração cis ou trans tais como aqueles compostos nos quais X e/ou Y é $CR''=CR'''$. Como resultado, esses compostos do presente invento podem ser obtidos como misturas racémicas, como misturas diastereoisoméricas ou como enantiômeros individuais. O produto pode ser sintetizado na forma de uma mistura de isômeros e, depois, pode-se separar o isômero desejado por técnicas convencionais tais como cromatografia ou cristalização fraccionada pelas quais se pode resolver cada diastereómero. Por outro lado, a síntese pode ser realizada por processos estereo-específicos conhecidos usando a forma desejada do intermediário, o que,

resultará na obtenção da estereo-especificidade desejada.

Uma referência para a separação dos isômeros cis e trans por cromatografia pode ser encontrada em W.K. Chan, et al., J. Am. Chem. Soc. 96, 3642, (1974).

Deve ser entendido que o âmbito do presente invento abrange, não só os vários isômeros que podem existir, mas também as várias misturas de isômeros que se podem formar. A resolução dos compostos do presente invento e dos seus materiais de partida pode ser realizada por procedimentos conhecidos. A incorporação por referência é assim aqui feita ao quarto volume do compêndio de Optical Resolution Procedures for Chemical Compounds: Optical Resolution Information Center, Manhattan College, Riverdale, New York, E.U.A.. Estes procedimentos são úteis na prática do invento. Uma outra referência útil é Enantiomers, Racemates and Resolutions: Jean Jacques, Andre Collet e Samuel H. Wilen; John Wiley & Sons, inc., New York, 1981. Basicamente, a resolução dos compostos é baseada nas diferenças de propriedades físicas dos diastereómeros. A conversão dos racematos numa mistura de diastereómeros por ligação de uma porção enantiomericamente pura resulta em formas que são separáveis por cristalização fraccionada, destilação ou cromatografia.

Os presentes compostos formam sais com ácidos quando está presente uma função amino básica e sais com bases quando está presente uma função ácida, i. e., carboxilo. Todos estes sais são úteis no isolamento e/ou purificação dos novos produtos. De valor particular são os sais farmacêuticamente aceitáveis tanto com ácidos como com bases.

Quando Q representa um radical carboxilo, os produtos de acordo com o presente invento podem ser convertidos em sais de metal ou em sais de adição como uma base azotada, de acordo com métodos conhecidos per se. Estes sais podem ser obtidos pela acção de uma base metálica (por exemplo, uma base de metal alcalino ou de metal alcalino-terroso), de amoníaco ou de uma amina, sobre um produto de acordo com o invento, num solvente adequado,

ou por reacção de permuta com um sal de ácido orgânico. O sal assim formado precipita após concentração opcional da solução e é separado por filtração, decantação ou liofilização. Como exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis, podem-se mencionar os sais de metais alcalinos (sódio, potássio, lítio) ou de metais alcalino-terrosos (magnésio, cálcio), sais de amónio e sais de bases azotadas (etanolamina, dietanolamina, trietilamina, trimetilamina, metilamina, propilamina, di-isopropilamina, N,N-dimetiletanolamina, benzilamina, díciclo-hexilamina, N-benzil-β-feniletilamina, N,N'-dibenziletilenodiamina, difenilenodiamina, benzidrilamina, quinina, colina, arginina, lisina, leucina, dibenzilamina). Quando o produto com a fórmula geral I contém radicais amino ou alquilamino, este pode ser convertido em sais de adição com os ácidos. Como exemplos de sais de adição de ácidos farmaceuticamente aceitáveis, podem-se mencionar sais formados com ácidos inorgânicos (hidrocloretos, hidrobrometos, nitratos, sulfatos, fosfatos) ou com ácidos orgânicos, (succinatos, fumaratos, tartaratos, acetatos, propionatos, maleatos, citratos, metanossulfonatos, para-toluenossulfonatos, isotionatos ou com derivados de substituição destes compostos).

Quando Q representa um radical 5-tetrazolilo, os produtos de acordo com o presente invento podem ser convertidos em sais de metal com bases fortes. Estes sais podem ser obtidos pela acção de uma base de metal forte sobre um produto de acordo com o invento, num solvente adequado. Como exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis podem-se mencionar os sais de metais alcalinos (sódio, potássio, lítio).

Os exemplos seguintes são apresentados sem a implicação de qualquer limitação e são representativos para ilustrar o presente invento.

Nos exemplos seguintes, as cromatografias sob pressão foram realizadas sob uma pressão de cerca de 50 kPa; as evaporações de solvente foram realizadas sob pressão de cerca de 3,3 kPa.

Exemplo 1

4,6-difenil-2-piridona

A uma solução de benzilidenoacetofenona (41,6 g) e de cloreto de N-carbamoilmetilpiridínio (34,4 g) (preparado de acordo com o processo de O. ALBRECHT et al., Helv. Chim. Acta 24, 241E (1941)) em metanol (600 cm³), adiciona-se, à temperatura ambiente, uma solução aquosa 1N de hidróxido de sódio (200 cm³). A solução inicialmente amarela toma uma cor cor-de-laranja e precipita um sólido amarelo. Agita-se a mistura à temperatura ambiente durante 15 minutos e, depois, adiciona-se ácido acético (400 cm³). Agita-se a solução verde obtida durante 1 hora à temperatura ambiente. Depois, destila-se o solvente durante 4 horas sob pressão atmosférica. Retoma-se o resíduo sólido obtido, em água destilada (500 cm³). Após agitação durante 1 hora à temperatura ambiente, separa-se o sólido por filtração, lava-se com água destilada (3X100 cm³) e seca-se sob pressão reduzida a 60°C (sólido esbranquiçado; p. f. = 209-212°C).

Exemplo 2

4-(4-clorofenil)-6-fenil-2-piridona

Segue-se o procedimento do Exemplo 1 mas usando 3-(4-clorofenil)-1-fenil-2-propen-1-ona (10 g), cloreto de N-carbamoilmetilpiridínio (7,1 g), metanol (150 cm³), uma solução aquosa 1N de hidróxido de sódio (40 cm³) e ácido acético (80 cm³). O produto é purificado por cromatografia sob pressão em sílica gel (30-60 mm, eluente: cloreto de metileno-metanol: 95-5) (sólido amarelado; p. f. = 241-243°C).

Quando se segue o procedimento do Exemplo 2 e se substitui a 3-(4-clorofenil)-1-fenil-2-propen-1-ona pelos compostos da tabela I seguinte, obtêm-se os produtos correspondentes da tabela II seguinte.

(Segue Tabela)

Tabela I

3-(4-metoxifenil)-1-fenil-2-propen-1-ona
1-(4-metoxifenil)-3-fenil-2-propen-1-ona
1-(4-trifluorometilfenil)-3-fenil-2-propen-1-ona
1,3-di(4-clorofenil)-2-propen-1-ona
1-(4-metilfenil)-3-fenil-2-propen-1-ona
1-(4-clorofenil)-3-(4-metoxifenil)-2-propen-1-ona
3-(4-clorofenil)-1-(4-metoxifenil)-2-propen-1-ona
3-(2-fluorofenil)-1-fenil-2-propen-1-ona
1-fenil-3-(4-trifluorometilfenil)-2-propen-1-ona
3-(3-metoxifenil)-1-fenil-2-propen-1-ona
1,3-di(4-metoxifenil)-2-propen-1-ona
3-(4-fluorofenil)-1-fenil-2-propen-1-ona
1-(4-fluorofenil)-3-fenil-2-propen-1-ona
1-(2-fluorofenil)-3-fenil-2-propen-1-ona
1-(3-metoxifenil)-3-fenil-2-propen-1-ona
3-(3,4-diclorofenil)-1-fenil-2-propen-1-ona
3-(4-metilfenil)-1-fenil-2-propen-1-ona
3-(3-clorofenil)-1-fenil-2-propen-1-ona
1-(2-clorofenil)-3-fenil-2-propen-1-ona
3-(2-clorofenil)-1-fenil-2-propen-1-ona
1-(3-fluorofenil)-3-fenil-2-propen-1-ona
4-(3-fluorofenil)-6-fenil-2-piridona
3-(4-fluorofenil)-1-(2-fluorofenil)-2-propen-1-ona
3-(4-metiltiofenil)-1-fenil-2-propen-1-ona
3-(3,4-metilenodioxifenil)-1-fenil-2-propen-1-ona
3-(3-metilfenil)-1-fenil-2-propen-1-ona
3-(4-dimetilaminofenil)-1-fenil-2-propen-1-ona
3-(4-nitrofenil)-1-fenil-2-propen-1-ona
3-(3-nitrofenil)-1-fenil-2-propen-1-ona
3-fenil-1-(2-tienil)-2-propen-1-ona
3-fenil-1-(3-tienil)-2-propen-1-ona
1-(2-clorofenil)-3-(3,4-metilenodioxifenil)-2-propen-1-ona
3-(4-clorofenil)-propenal
2,2-dimetil-5-fenil-4-penten-3-ona
4-fenil-3-buten-2-ona
1-ciclo-propil-3-fenil-2-propen-1-ona

1-fenil-3-(3,4-dimetoxifenil)-2-propen-1-ona
1-fenil-3-(4-cianofenil)-2-propen-1-ona
1-fenil-3-(3,5-dimetoxifenil)-2-propen-1-ona

Tabela II

4-(4-metoxifenil)-6-fenil-2-piridona
(sólido amarelado; p.f.=227-229°C.)
6-(4-metoxifenil)-4-fenil-2-piridona
(sólido esbranquiçado; p.f.=243-245°C.)
6-(4-trifluorometilfenil)-4-fenil-2-piridona
(sólido esbranquiçado)
4,6-di(4-clorofenil)-2-piridona (sólido branco; p.f.=297-298°C.)
6-(4-metilfenil)-4-fenil-2-piridona (sólido esbranquiçado)
6-(4-clorofenil)-4-(4-metoxifenil)-2-piridona (p.f.=264°C.)
4-(4-clorofenil)-6-(4-metoxifenil)-2-piridona (p.f.=270°C.)
4-(2-fluorofenil)-6-fenil-2-piridona (p.f.=211-213°C.)
6-fenil-4-(4-trifluorometilfenil)-2-piridona (p.f.=228-229°C.)
4-(3-metoxifenil)-6-fenil-2-piridona (p.f.=187-188°C.)
4,6-di-(4-metoxifenil)-2-piridona (p.f.=260-262°C.)
4-(4-fluorofenil)-6-fenil-2-piridona (p.f.=215°C.)
6-(4-fluorofenil)-4-fenil-2-piridona (p.f.=220°C.)
6-(2-fluorofenil)-4-fenil-2-piridona (p.f.=224-225°C.)
6-(3-metoxifenil)-4-fenil-2-piridona (p.f.=202-203°C.)
4-(3,4-dioclorofenil)-6-fenil-2-piridona (p.f.=247°C.)
4-(4-metilfenil)-6-fenil-2-piridona (p.f.=248°C.)
4-(3-clorofenil)-6-fenil-2-piridona (p.f.=209-210°C.)
6-(2-clorofenil)-4-fenil-2-piridona (p.f.=213°C.)
4-(2-clorofenil)-6-fenil-2-piridona (p.f.=238°C.)
6-(3-fluorofenil)-4-fenil-2-piridona (p.f.=248°C.)
4-(3-fluorofenil)-6-fenil-2-piridona (p.f.=201°C.)
4-(4-fluorofenil)-6-(2-fluorofenil)-2-piridona (p.f.=225-226°C.)
4-(4-metiltiofenil)-6-fenil-2-piridona (p.f.=228°C.)
4-(3,4-metilenodioxifenil)-6-fenil-2-piridona (p.f.=254-255°C.)
4-(3-metilfenil)-6-fenil-2-piridona (p.f.=211°C.)
4-(4-dimetilaminofenil)-6-fenil-2-piridona (p.f.=254-256°C.)
4-(4-nitrofenil)-6-fenil-2-piridona (p.f.=284-285°C.)
4-(3-nitrofenil)-6-fenil-2-piridona (p.f.=210°C.)

4-fenil-6-(2-tienil)-2-piridona (p.f.=212-215°C.)
4-fenil-6-(3-tienil)-2-piridona (p.f.=192-195°C.)
6-(2-clorofenil)-4-(3,4-metilenodioxifenil)-2-piridona
(p.f.>260°C.)
4-(4-clorofenil)-2-piridona (sólido esbranquiçado)
6-tercbutil-4-fenil-2-piridona (p.f.=215-217°C.)
6-metil-4-fenil-2-piridona (p.f.=199-201°C.)
6-ciclo-propil-4-fenil-2-piridona (p.f.=207-209°C.)
6-fenil-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-piridona (p.f.=233°C.)
6-fenil-4-(4-cianofenil)-2-piridona (p.f.=262°C.)
6-fenil-4-(3,5-dimetoxifenil)-2-piridona (p.f.=256°C.)

Exemplo 3

4-fenil-2-quinolinona

Aquece-se benzoilacetanilida (150 g) (preparada de acordo com o processo de Brown et al., J. Am. Chem. Soc., 79, 2919, (1957) em ácido sulfúrico concentrado (76 %) (130 cm³), durante 4 horas a 100°C. Adiciona-se a mistura reaccional, lentamente, com agitação, a água destilada (3150 cm³). Filtra-se o precipitado obtido, lava-se com água e, depois, com acetona e seca-se a 40°C sob pressão reduzida. O resíduo obtido é recristalizado em etanol (sólido branco; p.f.=268-269°C).

Quando se segue o procedimento do Exemplo 3 e se substitui a benzoilacetanilida pelos compostos da tabela III seguinte obtêm-se os produtos correspondentes da tabela IV seguinte.

Tabela III

(4-clorobenzoil)acetanilida
(3-clorobenzoil)acetanilida
(2-fluorobenzoil)acetanilida
(4-fluorobenzoil)acetanilida
(3,4-diclorobenzoil)acetanilida
(4-clorobenzoil)acetanilida
(3-clorobenzoil)acetanilida
(4-nitrobenzoil)acetanilida
(3-metoxibenzoil)acetanilida

(4-metoxibenzoil)acetanilida
(4-metiltiobenzoil)acetanilida
(3-toluoil)acetanilida
(4-toluoil)acetanilida
(3-metilbenzoil)acetanilida
(4-trifluorometilbenzoil)acetanilida
(4-dimetilaminobenzoil)acetanilida
2-metil-3-oxo-3-fenil-propanilida
benzoil-p-acetoluidida
(2-metoxibenzoil)acetanilida
benzoil-4-metoxi-acetanilida

Tabela IV

4-(4-clorofenil)-2-quinolinona (p.f.=247-250°C.)
4-(3-clorofenil)-2-quinolinona (p.f.=233°C.)
4-(2-fluorofenil)-2-quinolinona (p.f.=258°C.)
4-(4-fluorofenil)-2-quinolinona (p.f.=253-254°C.)
4-(3,4-diclorofenil)-2-quinolinona (p.f.=255°C.)
6-cloro-4-fenil-2-quinolinona (p.f.=258°C.)
7-cloro-4-fenil-2-quinolinona (p.f.=269°C.)
4-(4-nitrofenil)-2-quinolinona (p.f.=302-303°C.)
4-(3-metoxifenil)-2-quinolinona (sólido branco)
4-(4-metoxifenil)-2-quinolinona (sólido branco)
4-(4-metiltiofenil)-2-quinolinona (p.f.=226°C.)
4-(3-tolil)-2-quinolinona (p.f.=209-210°C.)
4-(4-tolil)-2-quinolinona (p.f.=238-240°C.)
7-metil-4-fenil-2-quinolinona (p.f.=267°C.)
4-(4-trifluorometilfenil)-2-quinolinona (p.f.>350°C.)
4-(4-dimetilaminofenil)-2-quinolinona (p.f.=290-293°C.)
4-fenil-3-metil-2-quinolinona (p.f.=240-241°C.)
4-fenil-6-metil-2-quinolinona (p.f.=247°C.)
4-(2-metoxifenil)-2-quinolinona (p.f.=241°C.)
6-metoxi-4-fenil-2-quinolinona (p.f.=253°C.)

Exemplo 4

6-[(4,6-difenil-2-piridil)oxil]hexanoato de etilo

Aquece-se ao refluxo, protegido da luz, durante 24 horas,

uma suspensão obtida por mistura de 4,6-difenil-2-piridona (2,5 g), 6-bromo-hexanoato de etilo (3,4 g) e de carbonato de prata (1,4 g) em tolueno (100 cm³). Após filtração da mistura reaccional, concentra-se o filtrado até à sua secura, a 40°C sob pressão reduzida. O resíduo oleoso obtido é purificado por cromatografia sob pressão, em sílica gel (30-60 µm; eluente:n-hexano-acetato de etilo 92-8) (óleo amarelado).

Quando se segue o procedimento do Exemplo 4 e se substitui o 6-bromo-hexanoato de etilo pelos compostos da tabela V seguinte, obtém-se o produto correspondente.

Tabela V

6-bromo-2,2-dimetil-hexanoato de metilo
7-bromo-heptanoato de etilo
4-bromobutanoato de etilo
6-bromo-hexanoato de etilo
6-bromo-hexanoato de etilo
6-bromo-2-metil-hexanoato de etilo
6-bromo-2,2-dimetil-hexanoato de metilo
6-bromo-2-etil-2-metil-hexanoato de etilo
7-bromo-heptanoato de etilo
6-bromo-2-etil-hexanoato de metilo
8-bromo-octanoato de etilo

Quando se segue o procedimento do Exemplo 4 e se substitui a 4,6-difenil-2-piridona pelos compostos da tabela VI seguinte, obtém-se o produto correspondente.

Tabela VI

4-(4-clorofenil)-6-fenil-2-piridona
6-(4-clorofenil)-4-fenil-2-piridona
4-(4-metoxifenil)-6-fenil-2-piridona
6-(4-metoxifenil)-4-fenil-2-piridona (p.f.=243-245°C)
6-(4-trifluorometilfenil)-4-fenil-2-piridona
4,6-di(4-clorofenil)-2-piridona

6-(4-metilfenil)-4-fenil-2-piridona
6-(4-clorofenil)-4-(4-metoxifenil)-2-piridona
4-(4-clorofenil)-6-(4-metoxifenil)-2-piridona
6-fenil-4-(4-trifluorometilfenil)-2-piridona
6-fenil-4-(3,4-metilenodioxifenil)-2-piridona
4-(3-metoxifenil)-6-fenil-2-piridona
4,6-di(4-metoxifenil)-2-piridona
4-(4-fluorofenil)-6-fenil-2-piridona
6-(4-fluorofenil)-4-fenil-2-piridona
6-(2-fluorofenil)-4-fenil-2-piridona
6-(3-metoxifenil)-4-fenil-2-piridona
4-(4-metilfenil)-6-fenil-2-piridona
4-(3-clorofenil)-6-fenil-2-piridona
6-(2-clorofenil)-4-fenil-2-piridona
4-(3-clorofenil)-6-fenil-2-piridona
4-(4-clorofenil)-6-fenil-2-piridona
4-fenil-2-quinolinona
4-(4-clorofenil)-2-quinolinona
4-(3-clorofenil)-2-quinolinona
4-(2-fluorofenil)-2-quinolinona
4-(4-fluorofenil)-2-quinolinona
4-(3,4-diclorofenil)-2-quinolinona
6-cloro-4-fenil-2-quinolinona
7-cloro-4-fenil-2-quinolinona
(4-nitrofenil)-2-quinolinona
4-(3-metoxifenil)-2-quinolinona
4-(4-metoxifenil)-2-quinolinona
4-(4-tolil)-2-quinolinona
4-(3-tolil)-2-quinolinona
7-metil-4-fenil-2-quinolinona
4-(4-trifluorometilfenil)-2-quinolinona
4-(4-dimetilaminofenil)-2-quinolinona
metil-4-(2-tienil)-2-quinolinona
4-fenil-2-piridona
5,6-difenil-2-piridona
5,6-bis-(4-metoxifenil)-2-piridona
6-fenil-2-piridona
4,5-bis-(4-clorofenil)-2-pirimidona

4,5-difenil-2-pirimidona
7-metoxi-3-fenil-2-quinolinona
4,5-bis-(4-metoxifenil)-2-pirimidona

Quando se segue o procedimento do Exemplo 4 e se substituem a 4,6-difenil-2-piridona e o 6 bromo-hexanoato de etilo pelos compostos das tabelas V e VI anteriores obtêm-se o produto correspondente. Na tabela VII seguinte mostra-se uma lista representativa dos compostos assim preparados.

Tabela VII

2,2-dimetil-6-[(4,6-difenil)-2-piridil]oxi]hexanoato de metilo
(óleo castanho)
5-[(4,6-difenil-2-piridil)oxi]pentanoato de etilo
(óleo amarelado)
4-[(4,6-difenil-2-piridil)oxi]butanoato de etilo (óleo amarelado)
6-[(4,6-difenil-2-piridil)oxi]hexanoato de metilo (p.f.=57-58°C)
6-{[4-(4-clorofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}hexanoato de etilo
(óleo amarelado)
6-{[6-(4-clorofenil)-4-fenil-2-piridil]oxi}hexanoato de etilo
(p.f.=84-85°C)
6-{[4-(4-metoxifenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}hexanoato de etilo
(sólido amarelado)
6-{[6-(4-metilfenil)-4-fenil-2-piridil]oxi}hexanoato de etilo
(óleo amarelado)
6-{[6-(4-fluorofenil)-4-fenil-2-piridil]oxi}hexanoato de etilo
(óleo amarelado)
6-[(4-fenil-2-quinolil)oxi]hexanoato de etilo
2-metil-6-[(4-fenil-2-quinolil)oxi]hexanoato de etilo
2,2-dimetil-6-[(4-fenil-2-quinolil)oxi]hexanoato de metilo
2-etil-2-metil-6-[(4-fenil-2-quinolil)oxi]hexanoato de etilo
7-[(4-fenil-2-quinolil)oxi]heptanoato de etilo
6-[4-(4-clorofenil)-2-quinolil]oxi}hexanoato
2-metil-6-{[4-(4-clorofenil)-2-quinolil]oxi}hexanoato de etilo
2-etil-6-{[4-(4-clorofenil)-2-quinolil]oxi}hexanoato de etilo
2,2-dimetil-6-{[4-(4-clorofenil)-2-quinolil]oxi}hexanoato de metilo

- 2,2-dimetil-6-[[4-(3-clorofenil)-2-quinolil]oxi]hexanoato de metilo
- 2,2-dimetil-6-[[4-(2-fluorofenil)-2-quinolil]oxi]hexanoato de etilo
- 2,2-dimetil-6-[[4-(4-fluorofenil)-2-quinolil]oxi]hexanoato de metilo
- 2,2-dimetil-6-[[4-(3,4-diclorofenil)-2-quinolil]oxi]hexanoato de metilo
- 2,2-dimetil-6-[(6-cloro-4-fenil-2-quinolil)oxi]hexanoato de metilo
- 2,2-dimetil-6-[(7-cloro-4-fenil-2-quinolil)oxi]hexanoato de metilo
- 2,2-dimetil-6-[[4-(4-nitrofenil)-2-quinolil]oxi]hexanoato de metilo (p.f.=111-112°C)
- 2,2-dimetil-6-[[4-(3-metoxifenil)-2-quinolil]oxi]hexanoato de metilo
- 2,2-dimetil-6-[[4-(4-metoxifenil)-2-quinolil]oxi]hexanoato de metilo (p.f.=66-67,5°C)
- 2-metil-6-[[4-(4-metoxifenil)-2-quinolil]oxi]hexanoato de etilo
- 2,2-dimetil-6-[[4-(4-tolil)-2-quinolil]oxi]hexanoato de metilo
- 2,2-dimetil-6-[(7-metil-4-fenil-2-quinolil)oxi]hexanoato de metilo
- 2,2-dimetil-6-[[4-(4-trifluorometilfenil)-2-quinolil]oxi]hexanoato de metilo
- 2,2-dimetil-6-[[4-(2-tienil)-2-quinolil]oxi]hexano de metilo
- 2,2-dimetil-6-[[4-(4-aminofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi]hexanoato de metilo (óleo castanho-amarelado)
- 2,2-dimetil-6-[[4-(4-aminofenil)-2-quinolil]oxi]hexanoato de metilo (óleo amarelo)
- 6-[(4-fenil-2-piridil)oxi]hexanoato de etilo (óleo)
- 6-[(4,6-difenil)-2-pirimidil]oxi]hexanoato de etilo (sólido amarelo)
- 6-[(5,6-difenil-2-pirimidil)oxi]hexanoato de etilo
- 6-[(5,6-difenil-2-piridil)oxi]-2,2-dimetil-hexanoato de metilo (p.f.=85-87°C)
- 8-[(5,6-difenil-2-piridil)oxi]octanoato de etilo (óleo)
- 6-[[5,6-bis-(4-metoxifenil)-2-piridil]oxi]hexanoato de etilo (óleo)
- 8-[[5,6-bis-(4-metoxifenil)-2-piridil]-]oxi]octanoato de etilo

-38-

(óleo)

6-[(6-fenil-2-piridil)oxi]hexanoato de etilo (óleo)

7-[(6-fenil-2-piridil)oxi]hexanoato de etilo (óleo)

6-[(6-fenil-2-piridil)oxi]-2,2-dimetil-hexanoato de metilo
(óleo)

8-[(6-fenil-2-piridil)oxi]octanoato de etilo (óleo)

6-[4,5-bis-(4-clorofenil)-2-pirimidiloxi]hexanoato de etilo
(óleo)

8-(4,5-difenil)-2-pirimidiloxi]octanoato de etilo
(óleo amarelo)

6-[4,5-bis-(4-metoxifenil)-2-pirimidiloxi]hexanoato de etilo
(óleo)

7-[(4,6-difenil-2-piridil)oxi]heptanoato de etilo
(óleo amarelado)

7-(4,5-difenil-2-pirimidiloxi)heptanoato de etilo (óleo)

6-(4,5-difenil-2-pirimidiloxi)hexanoato de metilo
(sólido amarelo)

8-(7-metoxi-3-fenil-2-quinoliloxi)octanoato de etilo
(óleo incolor)

Exemplo 5

2,2-dimetil-7-[(4,6-difenil-2-piridil)oxi]heptanoato de metilo

Aquece-se a suspensão obtida por mistura de 4,6-difenil-2-piridona (4 g), de 7-bromo-2,2-dimetil-heptanoato de metilo (8,1 g) (preparado de acordo com o processo descrito na Patente dos E.U.A. nº 4 714 762) e de carbonato de prata (2,2 g), em dimetil-formamida (150 cm³), a 100°C, protegida da luz, durante 4 dias. Concentra-se a mistura reaccional até à secura a 40°C sob pressão reduzida. Destila-se o excesso de 7-bromo-2,2-di-metil-heptanoato de metilo sobre pressão reduzida (destilador de bolas, 100°C, 10 Pa. O resíduo oleoso obtido é purificado por cromatografia sob pressão em sílica gel (30-60 µm; eluente:n-hexano-acetato de etilo 9-1). (óleo amarelado).

Quando se segue o procedimento do Exemplo 5 e se substitui o 7-bromo-2,2-dimetil-heptanoato de metilo pelos compostos da tabela VIII seguinte, obtém-se o produto correspondente.

Tabela VIII

6-bromo-2-metil-hexanoato de etilo
6-bromo-2-etil-hexanoato de metilo
6-bromo-2-etil-2-metil-hexanoato de etilo
8-bromo-2,2-dimetil-octanoato de metilo
8-bromo-2,2-dimetil-octanoato de metilo
6-bromo-2,2-dimetil-hexanoato de metilo
6-bromo-hexanoato de etilo
6-bromo-2,2-dimetil-hexanoato de metilo
6-bromo-2-metil-hexanoato de etilo
8-bromo-octanoato de etilo
6-bromo-2-metil-hexanoato de etilo
6-bromo-2,2-dimetil-hexanoato de etilo
6-bromo-hexanoato
6-bromo-2-metil-hexanoato de etilo
3-bromometilbenzoato de metilo
4-bromometilbenzoato de metilo
6-bromo-2,2-dimetil-hexanoato de metilo

Quando se segue o procedimento do Exemplo 5 e se substitui a 4,6-difenil-2-piridona pelos compostos da tabela IX seguinte, obtém-se o produto correspondente.

Tabela IX

6-(4-trifluorometilfenil)-4-fenil-2-piridona
4-(4-clorofenil)-6-(4-metoxifenil)-2-piridona
4-(2-fluorofenil)-6-fenil-2-piridona
6-fenil-4-(4-trifluorometilfenil)-2-piridona
4-(3-metoxifenil)-6-fenil-2-piridona
4,6-di(4-metoxifenil)-2-piridona
4-(4-fluorofenil)-6-fenil-2-piridona
6-(2-fluorofenil)-4-fenil-2-piridona
6-(3-metoxifenil)-4-fenil-2-piridona
4-(3,4-diclorofenil)-6-fenil-2-piridona
4-(4-metilfenil)-6-fenil-2-piridona
4-(3-clorofenil)-6-fenil-2-piridona

6-(2-clorofenil)-4-fenil-2-piridona
4-(2-clorofenil)-6-fenil-2-piridona
4-(3-clorofenil)-6-fenil-2-piridona
4-(4-clorofenil)-6-fenil-2-piridona
6-(4-clorofenil)-4-fenil-2-piridona
4-(3-clorofenil)-6-fenil-2-piridona
6-(2-fluorofenil)-4-fenil-2-piridona
6-(3-fluorofenil)-4-fenil-2-piridona
4-(3-fluorofenil)-6-fenil-2-piridona
4-(4-fluorofenil)-6-fenil-2-piridona
4-(4-fluorofenil)-6-(2-fluorofenil)-2-piridona
4-(3-metoxifenil)-6-fenil-2-piridona
4-(4-metiltiofenil)-6-fenil-2-piridona
4-(3,4-metilenodioxifenil)-6-fenil-2-piridona
4-(3-metilfenil)-6-fenil-2-piridona
4-(4-metilfenil)-6-fenil-2-piridona
4-(4-dimetilaminofenil)-6-fenil-2-piridona
4-(4-nitrofenil)-6-fenil-2-piridona
4-fenil-6-(2-tienil)-2-piridona
4-fenil-6-(3-tienil)-2-piridona
4-(3-tolil)-2-quinolinona
4-(4-nitrofenil)-6-fenil-2-piridona
4-(3-nitrofenil)-6-fenil-2-piridona
6-(2-clorofenil)-4-(3,4-metilenodioxifenil)-2-piridona
4-fenil-3-metil-2-quinolinona
4-(4-clorofenil)-2-piridona
6-tercbutil-4-fenil-2-piridona
6-metil-4-fenil-2-piridona
6-ciclo-propil-4-fenil-2-piridona
6-ciclo-propil-4-fenil-2-piridona
6-metil-4-fenil-2-quinolinona
4-(2-metoxifenil)-2-quinolinona
6-metoxi-4-fenil-2-quinolinona
6-fenil-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-piridona

Quando se segue o procedimento do Exemplo 5 e se substitui a 4,6-difenil-2-piridona por um composto seleccionado da tabela VI ou da tabela IX e se substitui o 7-bromo-2,2-dimetil-heptanoato

de metilo por um composto seleccionado da tabela V ou da tabela VIII, obtém-se o produto correspondente. Na tabela X seguinte identificam-se alguns compostos representativos assim preparados.

Tabela X

2-metil-6-[(4,6-difenil-2-piridil)oxi]hexanoato de etilo
(óleo avermelhado)
2-etil-6-[(4,6-difenil-2-piridil)oxi]hexanoato de metilo
(óleo amarelo)
2-etil-2-metil-6-[(4,6-difenil-2-piridil)oxi]hexanoato de etilo
(óleo amarelo)
2,2-dimetil-8-[(4,6-difenil-2-piridil)oxi]octanoato de metilo
(óleo amarelo)
2,2-dimetil-6-{[4-(4-clorofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}hexanoato
de metilo (óleo amarelado)
2,2-dimetil-6-{[4-(4-metoxifenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}hexanoato
de metilo (óleo incolor)
2-metil-6-{[4-(4-metoxifenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}hexanoato de
etilo (óleo indicador)
6-{[4-(2-fluorofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}hexanoato de etilo
(óleo amarelo)
6-{[6-fenil-4-(4-trifluorometilfenil)-2-piridil]oxi}hexanoato de
etilo (óleo amarelado)
6-{[4-(3-metoxifenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}hexanoato de etilo
(óleo incolor)
2,2-dimetil-6-{[4-(3-metoxifenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}hexanoato
de metilo (óleo amarelo)
6-{[4-(4-fluorofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}hexanoato de etilo
(óleo amarelo)
2,2-dimetil-6-{[4-(4-fluorofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}hexanoato
de metilo (óleo amarelado)
6-{[6-(2-fluorofenil)-4-fenil-2-piridil]oxi}hexanoato de etilo
(óleo incolor)
6-{[4-(4-metilfenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}hexanoato de etilo
(óleo amarelado)
6-{[4-(3-clorofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}hexanoato de etilo
(óleo amarelado)

- 6-[[6-(2-clorofenil)-4-fenil-2-piridil]oxi}hexanoato de etilo
(óleo amarelado)
- 6-[[4-(2-clorofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}hexanoato de etilo
(óleo côr de laranja)
- 2-metil-6-[[4-(3-clorofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}hexanoato de
etilo (óleo amarelo)
- 2-metil-6-[[4-(4-clorofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}hexanoato de
etilo (óleo amarelo)
- 6-[[4-(4-clorofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}hexanoato de metilo
(p.f.=97-98°C)
- 2-metil-6-[[6-(2-fluorofenil)-4-fenil-2-piridil]oxi}hexanoato de
etilo (óleo amarelo)
- 2,2-dimetil-6-[[6-(2-fluorofenil)-4-fenil-2-piridil]oxi}hexanoato
de metilo (óleo amarelo)
- 6-[[6-(3-fluorofenil)-4-fenil-2-piridil]oxi}hexanoato de etilo
(óleo incolor)
- 6-[[4-(3-fluorofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}hexanoato de etilo
(óleo amarelo)
- 2-metil-6-[[4-(4-fluorofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}hexanoato de
etilo (óleo amarelo)
- 6-[[4-(4-fluorofenil)-6-(2-fluorofenil)-2-piridil]oxi}hexanoato
de etilo (óleo amarelo)
- 2-metil-6-[[4-(3-metoxifenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}hexano de
etilo (óleo de amarelo)
- 6-[[4-(4-metiltiofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}hexanoato de etilo
(p.f.=55°C)
- 6-[[4-(3,4-metilenodioxifenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}hexanoato de
etilo (sólido branco)
- 2-metil-6-[[4-(3,4-metilenodioxifenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}he-
xanoato etilo (óleo amarelado)
- 6-[[4-(3-metilfenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}hexanoato de etilo
(óleo amarelado)
- 2-metil-6-[[4-(4-metilfenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}hexanoato de
etilo (óleo amarelado)
- 6-[[4-(4-dimetilaminofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}hexanoato de
etilo (sólido amarelo)
- 6-[[4-(4-nitrofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}hexanoato de etilo
(p.f.=75-76°C)

- 6-[[4-fenil-6-(2-tienil)-2-piridil]oxi]hexanoato de etilo
(óleo amarelo)
- 2,2-dimetil-6-[[4-fenil-6-(2-tienil)-2-piridil]oxi]hexanoato de
metilo (óleo amarelado)
- 6-[[4-fenil-6-(3-tienil)-2-piridil]oxi]hexanoato de etilo
(óleo amarelo)
- 2,2-dimetil-6-[[4-fenil-6-(3-tienil)-2-piridil]oxi]hexanoato de
metilo (óleo amarelado)
- 8-[(4-fenil-2-quinolil)oxi]octanoato de etilo
- 2,2-dimetil-6-[[4-(3-tolil)-2-quinolil]oxi]hexanoato de metilo
- 2,2-dimetil-6-[[4-(4-dimetilaminofenil)-2-quinolil]oxi]hexanoato
de metilo
- 6-[[4-(4-nitrofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi]hexanoato de etilo
- 6-[[4-(4-aminofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi]hexanoato de etilo
- 2-metil-6-[[4-(4-nitrofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi]hexanoato de
etilo (óleo amarelo)
- 2-metil-6-[[4-(4-aminofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi]hexanoato de
etilo (óleo amarelo)
- 2,2-dimetil-6-[[4-(4-nitrofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi]hexanoato
de metilo (p.f.=90-91°C)
- 2,2-dimetil-6-[[4-(4-nitrofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi]hexanoato
de metilo (p.f.=90-91°C)
- 6-[[4-(3-nitrofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi]hexanoato de etilo
(óleo amarelo)
- 6-[[6-(2-clorofenil)-4-(3,4-metilenodioxifenil)-2-piridil]oxi]-2-
-metil-hexanoato (óleo)
- 6-[[6-(2-clorofenil)-4-fenil-2-piridil]oxi]-2-metil-hexanoato de
etilo (óleo)
- 2,2-dimetil-6-[(3-metil-4-fenil-2-quinolil)oxi]hexanoato de meti-
lo (óleo)
- 6-[(4-fenil-2-piridil)oxi]2,2-dimetil-hexanoato de metilo
(óleo)
- 6-[[4-(4-clorofenil)-2-piridil]oxi]-2,2-dimetil-hexanoato de me-
tilo (óleo)
- 6-[(6-terc-butil-4-fenil-2-piridil)oxi]hexanoato de etilo (óleo)
- 6-[(terc-butil-4-fenil-2-piridil)oxi]-2,2-dimetil-hexanoato de
metilo (óleo)
- 6-[(6-metil-4-fenil-2-piridil)oxi]hexanoato de etilo (óleo)

6-[(6-metil-4-fenil-2-piridil)oxi]-2,2-dimetil-hexanoato de metilo (óleo)

6-[(6-ciclopropil-4-fenil-2-piridil)oxi]hexanoato de etilo (óleo)

6-[(6-ciclopropil-4-fenil-2-piridil)oxi]-2,2-dimetil-hexanoato de metilo (óleo)

6-[(6-metil-4-fenil-2-quinolil)oxi]-2,2-dimetil-hexanoato de metilo (óleo)

6-{[4-(2-metoxifenil)-2-quinolil]oxi}-2,2-dimetil-hexanoato de metilo (óleo)

6-[(6-metoxi-4-fenil-2-quinolil)oxi]hexanoato de etilo (óleo)

6-{[6-fenil-4-(4,3-dimetoxifenil)-2-piridil]oxi}hexanoato de etilo (óleo)

4-[(4,6-difenil-2-piridil)oximetil]benzoato (p.f.=150°C)

3-[(4,6-difenil-2-piridil)oximetil]benzoato de metilo (óleo)

6-[(4,6-difenil-2-pirimidil)oxi]-2,2-dimetil-hexanoato de metilo (sólido amarelo)

Exemplo 6

ácido 6-[(4,6-difenil-2-piridil)oxi]hexanóico

A uma solução de 6-[(4,6-difenil-2-piridil)oxi]hexanoato de etilo (3,7 g) em etanol (100 cm³) adicionam-se pelotas de hidróxido de sódio (0,6 g). Aquece-se a mistura reaccional ao refluxo durante 1 hora e, depois, concentra-se até à secura sob pressão reduzida. Dissolve-se o resíduo obtido em água destilada (150 cm³). Ajusta-se o pH da fase aquosa até cerca de 5, pela adição de uma solução aquosa 2N de ácido clorídrico. Depois extracta-se com cloreto de metileno (3X50 cm³). Combinam-se as fases orgânicas, lavam-se com água destilada (3X50 cm³), secam-se sobre sulfato de sódio e concentram-se até à secura a 40°C sob pressão reduzida. O resíduo sólido obtido é purificado por recristalização numa mistura de n-hexano-acetato de etilo (10-1) (55 cm³). (Cristais brancos; p.f.=87-88°C).

Quando se segue o procedimento do Exemplo 6 e se substitui o 6-[(4,6-difenil-2-piridil)oxi]hexanoato de etilo por um composto seleccionado da tabela VII ou da tabela X, obtém-se o produto correspondente.

Na tabela XI seguinte identificam-se alguns compostos representativos assim preparados.

Tabela XI

ácido 2,2-dimetil-6-[(4,6-difenil-2-piridil)oxi]hexanóico
(p.f.=109-111°C.)
ácido 7-[(4,6-difenil-2-piridil)oxi]heptanóico
(cristais brancos; p.f.=104-106°C.)
ácido 5-[(4,6-difenil-2-piridil)oxi]pentanóico (p.f.=160-163°C.)
ácido 4-[(4,6-difenil-2-piridil)oxi]butanóico (p.f.=125-128°C.)
ácido 2,2-dimetil-7-(4,6-difenil-2-piridil)oxi]heptanóico
(p.f.=98-99°C.)
ácido 2-metil-6-[(4,6-difenil-2-piridil)oxi]hexanóico
(p.f.=87-88°C.)
ácido 2-etil-6-[(4,6-difenil-2-piridil)oxi]hexanóico
(p.f.=115°C.)
ácido 2-etil-2-metil-6-[(4,6-difenil-2-piridil)oxi]hexanóico
(p.f.=119-120°C.)
ácido 2,2-dimetil-8-[(4,6-difenil-2-piridil)oxi]octanóico
(p.f.=80°C.)
ácido 6-{[4-(4-clorofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}hexanóico
(p.f.=108-110°C.)
ácido 2,2-dimetil-6-{[4-(4-clorofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}hexanóico (p.f.=101-103°C.)
ácido 6-{[6-(4-clorofenil)-4-fenil-2-piridil]oxi}hexanóico
(p.f.=103-105°C.)
ácido 6-{[4-(4-metoxifenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}hexanóico
(p.f.=74-76°C.)
ácido 2,2-dimetil-6-{[4-(4-metoxifenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}hexanóico (p.f.=108,5°C.)
ácido 2-metil-6-{[4-(4-metoxifenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}hexanóico (p.f.=86°C.)
ácido 6-{[6-(4-metoxifenil)-4-fenil-2-piridil]oxi}hexanóico
(p.f.=89-90°C.)
ácido 6-{[6-(4-trifluorometil)-4-fenil-2-piridil]oxi}hexanóico
(p.f.=113-114°C.)

- ácido 6-[[4,6-di(4-clorofenil)-2-piridil]oxi]hexanóico
(p.f.=84-86°C.)
- ácido 6-[[6-(4-metilfenil)-4-fenil-2-piridil]oxi]hexanóico
(p.f.=76-78°C.)
- ácido 6-[[6-(4-clorofenil)-4-(4-metoxifenil)-2-piridil]oxi]hexanóico (p.f.=110-112°C.)
- ácido 6-[[4-(4-clorofenil)-6-(4-metoxifenil)-2-piridil]oxi]hexanóico (p.f.=129-130°C.)
- ácido 6-[[4-(2-fluorofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi]hexanóico
(p.f.100-101°C.)
- ácido 6-[[6-fenil-4-(4-trifluorometilfenil)-2-piridil]oxi]hexanóico (p.f.=90-91°C.)
- ácido 6-[[4-(3-metoxifenil)-6-fenil-2-piridil]oxi]hexanóico
(p.f.=115-116°C.)
- ácido 2,2-dimetil-6-[[4-(3-metoxifenil)-6-fenil-2-piridil]oxi]-hexanóico (p.f.=89°C.)
- ácido 6-[[4,6-di(4-metoxifenil)-2-piridil]oxi]hexanóico
(p.f.=118°C.)
- ácido 6-[[4-(4-fluorofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi]hexanóico
(p.f.=95-96°C.)
- ácido 2,2-dimetil-6-[[4-(4-fluorofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi]hexanóico (p.f.=119-121°C.)
- ácido 6-[[6-(4-fluorofenil)-4-fenil-2-piridil]oxi]hexanóico
(p.f.=94-95°C.)
- ácido 6-[[6-(2-fluorofenil)-4-fenil-2-piridil]oxi]hexanóico
(p.f.=86-87°C.)
- ácido 6-[[6-(3-metoxifenil)-4-fenil-2-piridil]oxi]hexanóico
(p.f.=91°C.)
- ácido 6-[[4-(3,4-diclorofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi]hexanóico
(p.f.=101°C.)
- ácido 6-[[4-(4-metilfenil)-6-fenil-2-piridil]oxi]hexanóico
(p.f.=101-102°C.)
- ácido 6-[[4-(3-clorofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi]hexanóico
(p.f.=61-63°C.)
- 6-[[6-(2-clorofenil)-4-fenil-2-piridil]oxi]hexanoato de sódio
(p.f.=255°C.dec.)
- ácido 6-[[4-(2-clorofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi]hexanóico
(p.f.=73°C.dec.)

ácido 2-metil-6-[[4-(3-clorofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi]hexanóico
(p.f.=55-57°C.)

ácido 2-metil-6-[[4-(4-clorofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi]hexanóico
(p.f.=97-98°C.)

ácido 2,2-dimetil-6-[[4-(3-clorofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi]hexanóico
(p.f.=118°C.)

ácido 2-metil-6-[[6-(2-fluorofenil)-4-fenil-2-piridil]oxi]hexanóico
(p.f.=87°C.)

ácido 2,2-dimetil-6-[[6-(2-fluorofenil)-4-fenil-2-piridil]oxi]hexanóico
(p.f.=133°C.)

ácido 6-[[6-(3-fluorofenil)-4-fenil-2-piridil]oxi]hexanóico
(p.f.=93°C.)

ácido 6-[[4-(3-fluorofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi]hexanóico
(p.f.=101°C.)

ácido 2-metil-6-[[4-(4-fluorofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi]hexanóico
(p.f.=101°C.)

ácido 6-[[4-(4-fluorofenil)-6-(2-fluorofenil)-2-piridil]oxi]hexanóico
(p.f.=86°C.)

ácido 2-metil-6-[[4-(3-metoxifenil)-6-fenil-2-piridil]oxi]hexanóico
(p.f.=103°C.)

ácido 6-[[4-(4-metiltiofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi]hexanóico
(p.f.=104,5°C.)

ácido 6-[[4-(3,4-metilenodioxifenil)-6-fenil-2-piridil]oxi]hexanóico
(p.f.=124-126°C.)

ácido 2-metil-6-[[4-(3,4-metilenodioxifenil)-6-fenil-2-piridil]oxi]hexanóico
(p.f.=123-125°C.)

ácido 6-[[4-(3-metilfenil)-6-fenil-2-piridil]oxi]hexanóico
(p.f.=67°C.)

ácido 2,2-dimetil-6-[[4-(3,4-metilenodioxifenil)-6-fenil-2-piridil]oxi]hexanóico
(p.f.=166-167°C.)

ácido 2-metil-6-[[4-(4-metilfenil)-6-fenil-2-piridil]oxi]hexanóico
(p.f.=83-85°C.)

ácido 6-[[4-(4-dimetilaminofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi]hexanóico
(p.f.=159°C.)

ácido 6-[[4-(4-nitrofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi]hexanóico
(p.f.=118-119°C.)

ácido 6-[[4-fenil-6-(2-tienil)-2-piridil]oxi]hexanóico
(p.f.=71-73°C.)

ácido 2,2-dimetil-6-[[4-fenil-6-(2-tienil)-2-piridil]oxi]hexanóico
(p.f.=121-122°C.)

ácido 6-[[4-fenil-6-(3-tienil)-2-piridil]oxi]hexanóico
(p.f.=109-110°C.)

ácido 2,2-dimetil-6-[[4-fenil-6-(3-tienil)-2-piridil]oxi]hexanóico
(p.f.=104-106°C.)

ácido 6-[(4-fenil-2-quinolil)oxi]hexanóico (p.f.=80-81°C.)

ácido 2-metil-6-[(4-fenil-2-quinolil)oxi]hexanóico (p.f.=81°C.)

ácido 2,2-metil-6-[(4-fenil-2-quinolil)oxi]hexanóico
(p.f.=118-120°C.)

ácido 2-etil-2-metil-6-[(4-fenil-2-quinolil)oxi]hexanóico
(óleo incolor; I.V. (KBr): 1697 cm^{-1} .)

ácido 7-[(4-fenil-2-quinolil)oxi]heptanóico (p.f.=62-65°C.)

ácido 8-[(4-fenil-2-quinolil)oxi]octanóico (p.f.=68°C.)

ácido 6-[[4-(4-clorofenil)-2-quinolil]oxi]hexanóico
(p.f.=75-77°C.)

ácido 2-metil-6-[[4-(4-clorofenil)-2-quinolil]oxi]hexanóico
(p.f.=103-104°C.)

ácido 2-etil-6-[[4-(4-clorofenil)-2-quinolil]oxi]hexanóico
(p.f.=122-123°C.)

ácido 2,2-dimetil-6-[[4-(4-clorofenil)-2-quinolil]oxi]hexanóico
(p.f.=110-111°C.)

ácido 2,2-dimetil-6-[[4-(3-clorofenil)-2-quinolil]oxi]hexanóico
(p.f.=115°C.)

ácido 2,2-dimetil-6-[[4-(2-fluorofenil)-2-quinolil]oxi]hexanóico
(p.f.=91°C.)

ácido 2,2-dimetil-6-[[4-(4-fluorofenil)-2-quinolil]oxi]hexanóico
(p.f.=78-79°C.)

ácido 2,2-dimetil-6-[[4-(3,4-diclorofenil)-2-quinolil]oxi]-
-hexanóico (p.f.=163-164°C.)

ácido 2,2-dimetil-6-[(6-cloro-4-fenil-2-quinolil)oxi]hexanóico
(p.f.=141°C.)

ácido 2,2-dimetil-6-[(7-cloro-4-fenil-2-quinolil)oxi]hexanóico
(p.f.=102°C.)

ácido 2,2-dimetil-6-[[4-(4-nitrofenil)-2-quinolil]oxi]hexanóico
(p.f.=85-92°C.)

ácido 2,2-dimetil-6-[[4-(3-metoxifenil)-2-quinolil]oxi]hexanóico
[óleo amarelado; I.V. (KBr) 1699 cm^{-1}]

ácido 2,2-dimetil-6-[[4-(4-metoxifenil)-2-quinolil]oxi]hexanóico
(p.f.=108-109°C.)

ácido 2-metil-6-[[4-(4-metoxifenil)-2-quinolil]oxi]hexanóico
(p.f.=80-81°C.)

ácido 2,2-dimetil-6-[[4-(3-tolil)-2-quinolil]oxi]hexanóico
(p.f.=78-79°C.)

ácido 2,2-dimetil-6-[[4-(4-tolil)-2-quinolil]oxi]hexanóico
(p.f.=93-94°C.)

ácido 2,2-dimetil-6-[(7-metil-4-fenil-2-quinolil)oxi]hexanóico
(óleo incolor)

ácido 2,2-dimetil-6-[[4-(4-trifluorometilfenil)-2-quinolil]oxi]-
hexanóico (p.f.=128-129°C.)

ácido 2,2-dimetil-6-[[4-(4-dimetilaminofenil)-2-quinolil]oxi]he-
xanóico (p.f.=121-122°C.)

ácido 2,2-dimetil-6-[[4-(2-tenil)-2-quinolil]oxi]hexanóico
(p.f.=132-134°C.)

ácido 2-metil-6-[[4-(4-aminofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi]hexanói-
co (p.f.=134-136°C.)

ácido 6-[[4-(4-aminofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi]hexanóico
(p.f.=131-133°C.)

ácido 2,2-dimetil-6-[[4-(4-aminofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi]he-
xanóico (p.f.=123-125°C.)

ácido 6-[[4-(4-metilaminofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi]hexanóico
(p.f.=115-117°C.)

ácido 6-[[4-(4-isopropilaminofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi]hexa-
nóico (p.f.=101°C.)

ácido 6-[[4-(4-metilaminofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi]-2,2-dime-
til-hexanóico (p.f.=144°C.)

ácido 6-[[6-(2-clorofenil)-4-(3,4-metilenodioxifenil)-2-piridil]-
-oxi]-2-metil-hexanóico (p.f.=109°C.)

ácido 6-[[6-(2-clorofenil)-4-fenil-2-piridil]oxi]-2-metil-hexa-
nóico ((p.f.=89°C.)

ácido 2,2-dimetil-6-[(3-metil-4-fenil-2-quinolil)oxi]hexanóico
(p.f.=148-149°C.)

ácido 2,2-dimetil-6-[(4-fenil-2-quinolil)amino]hexanóico
(p.f.=176-177°C.)

ácido 2,2-dimetil-6-[(4-fenil-2-quinolil)tio]hexanóico
(p.f.=99-100°C.)

- ácido 6-[(4-fenil-2-piridil)oxi]hexanóico (p.f.=54-56°C.)
ácido 6-[(4-fenil-2-piridil)oxi]-2,2-dimetil-hexanóico
(p.f.=121,5°C.)
ácido 6-{[4-(4-clorofenil)-2-piridil]oxi}-2,2-dimetil-hexanóico
(p.f.=88-90°C.)
ácido 6-[(6-terc-butil-4-fenil-2-piridil)oxi]hexanóico
(p.f.=71-73°C.)
ácido 6-[(6-terc-butil-4-fenil-2-piridil)oxi]2,2-dimetil-
hexanóico (p.f.=82-84°C.)
ácido 6-[(6-metil-4-fenil-2-piridil)oxi]hexnóico (p.f.=67-69°C.)
ácido 6[(6-metil-4-fenil-2-piridil)oxi]-2,2-dimetil-hexanóico
(p.f.=114-116°C.)
ácido 6-[(6-ciclopropil-4-fenil-2-piridil)oxi]hexanóico
(p.f.=86-88°C.)
ácido 6-[(6-cicloropropil-4-fenil-2-piridil)oxi]-2,2-dimetil-
hexanóico (p.f.=90°C.)
ácido 6-[(6-metil-4-fenil-2-quinolil)oxi]-2,2-dimetil-hexanóico
(p.f.= 149°C)
ácido 6-{[4-(2-metoxifenil)-2-quinolil]oxi}2,2-dimetil-hexanóico
(p.f.=152°C.)
ácido 6-[(6-metoxi-4-fenil-2-quinolil)oxi]hexanóico
(p.f.=108-110°C.)
ácido 6-{[6-fenil-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-piridil]oxi}hexanóico
(p.f.=103°C.)
ácido 6-{[6-fenil-4-(4-carboxifenil)-2-piridil-]oxi}hexanóico
(p.f.=166-168°C.)
ácido 6-{[6-fenil-4-(3,5-dimetoxifenil)-2-piridil]oxi}hexanóico
(p.f.=99°C.)
ácido 4-[(4,6-difenil-2-piridil)oximetil]benzóico (p.f.=203°C.)
ácido 3-[(4,6-difenil-2-piridil)oximetil]benzóico (p.f.=174°C.)
N-[4-(4,6-difenil-2-piridiloxi)butanoil]glicina (p.f.=182°C.)
ácido 6-(4,6-difenil-2-pirimidil)oxi]hexanóico (p.f.=104-105°C.)
ácido 6-[(4,6-difenil-2-pirimidil)oxi]-2,2-dimetil-hexanóico
(p.f.=127-129°C.)
ácido 6[(5,6-difenil-2-piridil)oxi]hexanóico (p.f.=141-142°C.)
ácido 6-[(5,6-difenil-2-piridil)oxi]-2]-2,2-dimetil-hexanóico
(p.f.=116-117°C.)
8-[(5,6-difenil-2-piridil)oxi]octanoato de sódio (IV: 1562 cm⁻¹)

- ácido 6-[[5,6-bis-(4-metoxifenil)-2-piridil]oxi]hexanóico
(p.f.=98°C.)
- ácido 8-[[5,6-bis-(4-metoxifenil)-2-piridil]oxi]octanóico
(p.f.=107°C.)
- ácido 6-[(6-fenil-2-piridil)oxi]hexanóico (p.f.=63°C.)
- ácido 7-[(6-fenil-2-piridil)oxi]heptanóico (p.f.=55°C.)
- ácido 6-[(6-fenil-2-piridil)oxi]2,2-dimetil-hexanóico
(p.f.=74-75°C.)
- 8-[(6-fenil-2-piridil)oxi]octanato de sódio (IV: 1563 cm⁻¹)
- ácido 6-[4,5-bis-(4-clorofenil)-2-pirimidiloxi]hexanóico
(p.f.=153°C.)
- ácido 2,2-dimetil-8-(4,5-difenil-2-pirimidiltio)octanóico
(p.f.=109°C.)
- ácido 9-(4,5-difenil-2-pirimidiltio)nonanóico (p.f.=90-92°C.)
- ácido 8-(4,5-difenil-2-pirimidiloxi)octanóico (p.f.=106°C.)
- ácido 6-[4,5-bis-(4-metoxifenil)-2-pirimidiloxi]hexanóico
(p.f.=142-143°C.)
- ácido 7-(4,5-difenil-2-pirimidiloxi)heptanóico (p.f.=178-80°C.)
- ácido 6-(4,5-difenil-2-pirimidiloxi)hexanóico (p.f.=141-142°C.)
- ácido 6-(4,5-difenil-2-pirimidiltio)hexanóico (p.f.=103-105°C.)
- 8-(4,5-difenil-2-pirimidiltio)octanoato de sódio (IV: 1562 cm⁻¹)
- 8-(7-metoxi-3-fenil-2-quinoliltio)octanoato de sódio
(IV: 1562 cm⁻¹)
- 8-(7-metoxi-3-fenil-2-quinoliloxi)octanoato de sódio
(IV: 1564 cm⁻¹)
- 8-(4-fenil-2-quinazolitio)octanoato de sódio (IV: 1563 cm⁻¹)
- 8-[(4-fenil-2-quinolil)tio]octanoato de sódio (IV: 1563 cm⁻¹)

Exemplo 7

6-[(4,6-difenil-2-piridil)oxi]hexanonitrilo

Segue-se o procedimento do Exemplo 4 usando 4,6-difenil-2-piridona (6,18 g) e 6-bromo-hexanonitrilo (6,60 g) em vez do 6-bromo-hexanoato de etilo, carbonato de prata (6,89 g) e tolueno (300 cm³) e aquece-se a mistura reaccional ao refluxo durante 72 horas. O material assim formado é purificado por cromatografia sob pressão em sílica gel (30-60 µm; eluente: n-hexano-acetato de etilo 9,5-0,5), obtendo-se o 6-[(4,6-difenil-2-piridil)oxi]hexanonitrilo na forma de um sólido branco que é usado directamente

nas reacções subsequentes..

Quando se segue o procedimento do Exemplo 7 e se substitui a 4,6-difenil-2-piridona por um composto seleccionado da tabela VI ou da tabela II, obtém-se o composto correspondente.

Similarmente, como se descreve no Exemplo 7, quando se segue o procedimento do Exemplo 4 e se usam o 6-bromo-hexanonitrilo ou o 6-bromo-2,2-dimetil-hexanonitrilo em vez do éster de etilo e se fazem reagir com compostos seleccionados da tabela VI, obtém-se o composto correspondente. Na tabela XIA descrevem-se a seguir compostos representativos assim preparados.

Tabela XIA

2,2-dimetil-6-[(4,6-difenil-2-piridil)oxi]hexanonitrilo
(p.f.=71°C.)
6-[(4-fenil-2-quinolil)oxi]hexanonitrilo (óleo amarelado)
2,2-dimetil-6-[(4-fenil-2-quinolil)oxi]hexanonitrilo (p.f.=35°C.)
2,2-dimetil-6-{[4-(4-clorofenil)2-quinolil]oxi}hexanonitrilo
(p.f.=29°C.)
6-{[4-(4-clorofenil)2-quinolil]oxi}hexanonitrilo (p.f.=32°C.)
6-{[6-fenilo-4-(3,4-metilenodioxifenil)2-piridil]oxi}hexanonitrilo
(p.f.=108°C.)
6-{[6-fenil-4-(3,4-metilenodioxifenil)2-piridil]oxi-2,2-dimetil-
-hexanonitrilo (p.f.=108°C.)

Exemplo 8

6-[(4,6-difenil-2-piridil)oxi]hexanamida

Faz-se borbulhar ácido clorídrico seco durante 4 horas numa solução de 6-[(4,6-difenil-2-piridil)oxi]hexanonitrilo (2,5 g) em ácido fórmico (98-100 %), (1,1 cm³). Depois, retoma-se a mistura reaccional em acetato de etilo (100 cm³). Lava-se a fase orgânica com solução de hidróxido de sódio 1N, seca-se sobre sulfato de sódio e concentra-se até à secura a 40°C sob pressão reduzida. O resíduo sólido obtido é purificado por recristalização em tolueno

obtendo-se a 6-[(4,6-difenil-2-piridil)oxi]hexanamida na forma de cristais brancos (p.f.=118-120°C).

Quando se segue o procedimento do Exemplo 8 e se substitui o 6-[(4,6-difenil-2-piridil)oxi]hexanonitrilo por um composto preparado de acordo com o Exemplo 7, tal como um dos identificados na tabela XIA, obtém-se o produto correspondente.

Exemplo 9

5-{[5-(4,6-difenil-2-piridil)oxi]pentil}-[1H]-tetrazole

A uma solução de 6-[(4,6-difenil-2-piridil)oxi]hexanonitrilo (5 g) em em dimetil-formamida (50 cm³), adiciona-se nitrato de sódio (3,8 g) e cloreto de amônio (3,1 g). Aquece-se a mistura reaccional a 120°C durante 96 horas e, depois, retoma-se em água destilada (100 cm³). Após extracção com acetato de etilo (100 cm³), lava-se a fase orgânica com água destilada (2X50 cm³), seca-se sobre sulfato de sódio e concentra-se até à secura, a 40°C, sob pressão reduzida. O resíduo assim obtido é purificado por cromatografia sob pressão em sílica gel (30-60 µm; n-hexano-acetato de etilo 1-1) e, depois, por recristalização em tolueno obtendo-se o 5-{[5-(4,6-difenil-2-piridil)oxi]pentil}-[1H]-tetrazole na forma de cristais brancos. (p.f.=144-145°C).

Quando se segue o procedimento do Exemplo 9 e se substitui o 6-[(4,6-difenil-2-piridil)oxi]hexanonitrilo por um composto preparado de acordo com o Exemplo 7, obtém-se os compostos representativos da tabela XII seguinte.

Tabela XII

5-{1,1-dimetil-5-[(4,6-difenil-2-piridil)oxi]pentil}-[1H]-tetrazole (p.f.=160-162°C.)

5-{5-[(4-fenil-2-quinolil)oxi]pentil}-[1H]-tetrazole
(p.f.=134°C.)

5-{1,1-dimetil-5-[(4-fenil-2-quinolil)oxi]pentil}-[1H]-tetrazole
(p.f.=170-172°C.)

5-{1,1-dimetil-5-{[4-(4-clorofenil)-2-quinolil]oxi}pentil}-[1H]-

-tetrazole (p.f.=165-167°C.)

5-{5-{[4-(4-clorofenil)-2-quinolil]oxi}pentil}-[1H]-tetrazole
(p.f.=92-94°C.)

Exemplo 10

5-{5-{[6-fenil-4-(3,4-metilenodioxifenil)-2-piridil]oxi}pentil}-1H-tetrazole

Usando um procedimento similar ao que se descreve no Exemplo 9, mas usando 2,4 g de 6-{[6-fenil-4-(3,4-metilenodioxifenil)-2-piridil]oxi}hexanonitrilo, 1,65 g de azida de sódio, 1,3 g de hidrocloreto de trietilamina (em vez de cloreto de amônio) e 90 cm³ de N-metilpirrolidona (em vez de dimetilformamida) como materiais de partida (70 horas; 150°C), e após purificação por cromatografia "flash" em sílica gel (30-60 µm; eluente: acetato de etilo) e recristalização em 18 cm³ de acetonitrilo, obtém-se o 5-{5-{[6-fenil-4-(3,4-metilenodioxifenil)-2-piridil]oxi}pentil}-1H-tetrazole (p.f.=150°C).

Quando se segue o procedimento do Exemplo 10 mas usando o 5-{[6-fenil-4-(3,4-metilenodioxifenil)-2-piridil]oxi}-2-metil-2-hexanonitrilo então o produto preparado é o 5-{6-{[6-fenil-4-(3,4-metilenodioxifenil)-2-piridil]oxi}-2-metil}-1H-tetrazole. (p.f.=198°C).

Exemplo 11

3-{[(4,6-difenil-2-piridil)oxi]-1-propanol}

Segue-se o procedimento do Exemplo 4 mas usando 4,6-difenil-2-piridona (15 g), 3-bromo-1-propanol (16,5 cm³) recentemente destilado, carbonato de prata (8,4 g) e tolueno (600 cm³). Aquece-se a mistura reaccional ao refluxo durante 144 horas. O produto é purificado por cromatografia sob pressão em sílica gel (30-60 µm; eluente: n-hexano-acetato de etilo 7-3). (sólido branco; p.f.=94°C).

Exemplo 12

2-{3-{[(4,6-difenil-2-piridil)oxi]propiloxi}acetato de sódio}

A uma solução de terc-butilato de potássio (5,52 g) em terc-butanol (60 cm³), aquecida a 100°C, adiciona-se, na forma de

um sólido homogêneo, uma mistura de 3-[(4,6-difenil-2-piridil)oxil]-1-propanol (5 g) e de 2-bromoacetato de potássio (4,35 g). A adição é realizada durante 1 hora. Depois, aquece-se a mistura reaccional durante 48 horas a 100°C e adiciona-se depois a água-gelo (100 g). Ajusta-se o pH da fase aquosa a 5, pela adição de ácido clorídrico 1N. Depois, extracta-se a mistura com dicloreto (3X50 cm³), após se ter saturado a fase aquosa com cloreto de sódio. Secam-se as fases orgânicas combinadas sobre sulfato de sódio e concentram-se até à secura, a 40°C, sob pressão reduzida. O resíduo oleoso obtido é purificado por cromatografia sob pressão em sílica gel (30-60 µm; eluente: n-hexano-éter etílico, 65-35, depois, 40-60 e, depois, éter etílico-metanol 9-1). Trata-se o sólido branco obtido, retomado em acetona (5 cm³), com pelotas de hidróxido de sódio (0,19 g) e com água destilada (1 cm³). Agita-se a mistura durante 60 horas à temperatura ambiente. Filtra-se o precipitado obtido, lava-se com éter etílico e seca-se, a 40°C sob pressão reduzida. (sólido branco; p.f.=285-288°C).

Exemplo 13

6-{[4-(4-aminofenil)-6-fenil-2-piridil]oxil}hexanoato de etilo

Aquece-se a suspensão amarela obtida por mistura de 6-{[4-(4-nitrofenil)-6-fenil-2-piridil]oxil}hexanoato de etilo (5,3 g), cloreto estanoso (11,6 g) em etanol (100 cm³), a 70°C, durante 2 horas e 30 minutos sob uma atmosfera inerte. Concentra-se a solução castanha-clara, assim obtida, até à secura sob pressão reduzida. Retoma-se o resíduo assim obtido em água destilada (100 cm³). Ajusta-se o pH desta fase aquosa até 6 pela adição de hidrogenocarbonato de sódio. Depois extracta-se a solução com acetato de etilo (3X200 cm³). Combinam-se as fases orgânicas, lavam-se com água destilada (3X50 cm³) secam-se sobre sulfato de sódio e concentram-se até à secura a 40°C sob pressão reduzida. O resíduo obtido é purificado por cromatografia sob pressão em sílica gel (30-60 µm; eluente: n-hexano-acetato de etilo 7-3). (óleo amarelado).

Quando se segue o procedimento do Exemplo 13 e se substitui

o 6-[[4-(4-nitrofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}hexanoato de etilo por um composto seleccionado da tabela XIII seguinte, obtém-se o composto correspondente da tabela XIV seguinte.

Tabela XIII

2-metil-6-[[4-(4-nitrofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}hexanoato de etilo (óleo amarelo)
2-metil-6-[[4-(3-nitrofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}hexanoato de etilo
2,2-dimetil-6-[[4-(4-nitrofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}hexanoato de metilo (p.f. = 90-91°C.)
2,2-dimetil-6-[[4-(4-nitrofenil)-2-quinolil]oxi}hexanoato de metilo
6-[[4-(3-nitrofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}hexanoato de metilo (óleo amarelo)

Tabela XIV

2-metil-6-[[4-(4-aminofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}hexanoato de etilo (óleo amarelo)
2-metil-6-[[4-(3-aminofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}hexanoato de etilo
2,2-dimetil-6-[[4-(4-aminofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}hexanoato de metilo (óleo castanho-amarelado)
2,2-dimetil-6-[[4-(4-aminofenil)-2-quinolil]oxi}hexanoato de metilo (sólido amarelo)
6-[[4-(3-aminofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}hexanoato de metilo (óleo amarelo)

Exemplo 14

Ácido 6-[[4-(4-aminofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}hexanóico

Segue-se o procedimento do Exemplo 4 mas usando 6-[[4-(4-aminofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}hexanoato de etilo (3,9 g), bolas de hidróxido de potássio (0,81 g) dissolvidas em água destilada (10 cm³), e etanol (150 cm³). Aquece-se a mistura reaccional ao refluxo durante 2 horas. O produto é purificado por recristalização em tolueno (70 cm³) obtendo-se o ácido 6-[[4-(4-

-aminofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}-hexanóico na forma de cristais amarelados; (p.f.=131-133°C).

Quando se segue o procedimento do Exemplo 14 e se substitui o 6-[[4-(4-aminofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}hexanoato de etilo por um composto seleccionado das tabelas XIII ou XIV, obtém-se o composto correspondente da tabela XV.

Tabela XV

ácido 2-metil-6-[[4-(4-nitrofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}hexanóico

ácido 2-metil-6-[[4-(3-nitrofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}hexanóico

ácido 2,2-dimetil-6-[[4-(4-nitrofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}hexanóico

ácido 2,2-dimetil-6-[[4-(4-nitrofenil)-2-quinolil]oxi}hexanóico
(p.f.=150-151°C.)

ácido 6-[[4-(3-nitrofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}hexanóico

ácido 2-metil-6-[[4-(4-aminofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}hexanóico (p.f.=134-136°C.)

ácido 2-metil-6-[[4-(3-aminofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}hexanóico

ácido 2,2-dimetil-6-[[4-(4-aminofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}hexanóico (p.f.=123-125°C.)

ácido 2,2-dimetil-6-[[4-(4-aminofenil)-2-quinolil]oxi}hexanóico
(p.f.=150-151°C)

ácido 6-[[4-(3-aminofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}hexanóico
(p.f.=101°C)

Exemplo 15

2-metil-6-[[4-(4-aminofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}hexanoato de etilo

Segue-se o procedimento do Exemplo 12 mas usando 2-metil-6-[[4-(4-nitrofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}hexanoato de etilo (2,5 g), cloreto estanoso (5,3 g) e etanol (100 cm³). O resíduo, após extração e concentração das fases orgânicas até à secura, é usado tal e qual na etapa seguinte (óleo amarelo).

Exemplo 16

6-[[4-(4-metilaminofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi]hexanoato de etilo

Aquece-se ao refluxo uma mistura compreendendo (3 g) de 6-[[4-(4-aminofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi]hexanoato de etilo do Exemplo 13, tabela XIII, ortoformato de etilo (5,5 cm³) e 25 gotas de ácido trifluoroacético, durante 17 horas. Depois concentra-se a mistura reaccional até à secura, a 80°C, sob pressão reduzida (0,13 kPa). O resíduo oleoso obtido (3,5 g) é retomado em etanol (40 cm³). A suspensão amarela assim obtida, arrefecida a 5°C num banho de gelo, adiciona-se, lentamente, boro-hidreto de sódio (1,1 g). Depois, aquece-se a mistura reaccional ao refluxo durante 1 hora. Adiciona-se a solução obtida a água-gelo (100 cm³) e extracta-se com éter etílico (100 cm³). Lavam-se as fases orgânicas combinadas com água destilada até à neutralidade, secam-se sobre sulfato de sódio e concentram-se até à secura, a 40°C, sob pressão reduzida. O resíduo oleoso obtido é purificado por cromatografia sob pressão em sílica gel (30-60 µm; eluente:n-hexano-acetato de etilo) (óleo amarelo).

Quando se segue o procedimento do Exemplo 16 e se substitui o 6-[[4-(4-aminofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi]hexanoato de etilo pelo 6-[[4-(4-aminofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi]-2,2-dimetil-hexanoato de metilo, o composto preparado é o 6-[[4-(4-metilaminofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi]-2,2-dimetil-hexanoato de metilo (p.f.=77°C).

Exemplo 17

6-[[4-(4-isopropilaminofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi]hexanoato de etilo

A uma solução de 6-[[4-(4-aminofenil)-6-fenil-2-piridil]-oxi]hexanoato de etilo (3 g) e de acetona (0,54 cm³) em ácido acético (45 cm³), arrefecida até 15°C, adiciona-se, lentamente, boro-hidreto de sódio (1,14 g) de modo a manter a temperatura abaixo dos 22°C. Depois, agita-se a mistura à temperatura ambiente durante 4 horas. Depois, adiciona-se a mistura reaccional a água destilada (150 cm³) e extracta-se com éter etílico (2X100 cm³). Lavam-se as fases orgânicas combinadas com água destilada

até à neutralidade, secam-se sobre sulfato de sódio e concentram-se até à secura a 40°C sob pressão reduzida. O resíduo oleoso obtido é purificado por cromatografia sob pressão em sílica gel (30-60 μ m; eluente: n-hexano-acetato de etilo 9-1) (óleo amarelo).

Exemplo 18

ácido 6-[[4-(4-benzamidofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi]hexanóico

A uma solução de 6-[[4-(4-aminofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi]hexanoato de etilo (4 g), trietilamina (1,7 cm^3) e uma ponta de espátula de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) em clorofórmio (40 cm^3), adiciona-se, lentamente, à temperatura ambiente, cloreto de benzoílo (1,38 cm^3) em solução de clorofórmio (20 cm^3). A temperatura sobe até 33°C. Depois, agita-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 21 horas e, depois, hidrolisa-se com água destilada (50 cm^3). Decanta-se a fase orgânica. Extracta-se a fase aquosa com diclorometano (2X50 cm^3). Lavam-se as fases orgânicas combinadas com água destilada até à neutralidade, seca-se sobre sulfato de sódio e concentra-se até à secura, a 40°C, sob pressão reduzida. O produto é usado directamente na reacção seguinte, após purificação por recristalização numa mistura de n-hexano-acetato de etilo (1-1) (100 cm^3). Depois, segue-se o procedimento do Exemplo 3 mas usando o 6-[[4-(4-benzamidofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi]hexanoato de etilo anteriormente obtido, perlotas de hidróxido de potássio (0,7 g) dissolvidas em água destilada (15 cm^3) e etanol (150 cm^3). Aquece-se a mistura reaccional ao refluxo durante 2 horas. O produto é purificado por recristalização em acetato de etilo (50 cm^3), (cristais esbranquiçados; p.f.=167-169°C).

Exemplo 19

ácido 6-[[4-(4-trifluoroacetamidofenil)-6-fenil-2-piridil]-oxi]hexanóico

A uma solução de ácido 6-[[4-(4-aminofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi]hexanóico (1 g) em tetra-hidrofurano (15 cm^3), adiciona-se, lentamente, a 0°C, anidrido trifluoroacético (0,5 cm^3). Agita-se a mistura reaccional, durante 1 hora à temperatura ambiente

e, depois, adiciona-se a gelo. Evapora-se depois o tetra-hidrofurano, a 25°C, sob pressão reduzida, e, depois extracta-se a fase aquosa restante com clorofórmio. Lava-se a fase orgânica com água destilada até à neutralidade, seca-se sobre sulfato de sódio e concentra-se depois até à secura, a 40°C sob pressão reduzida. O resíduo sólido obtido é purificado por cromatografia sob pressão em sílica gel (30-60 µm; eluente: n-hexano-acetato de etilo 4-6) e, depois, por duas recristalizações sucessivas, a primeira numa mistura de n-hexano-acetato de etilo (3-5) (40 cm³), a segunda em tolueno (20 cm³), (cristais amarelados; p.f.=178-180°C).

Exemplo 20

ácido 8-[(4-fenil-2-quinolil)oxi]octanóico

A uma suspensão de terc-butilato de potássio (26 g) em dime-tilformamida anidra (800 cm³), adiciona-se 4-fenil-2-quinolinona (44,3 g). Aquece-se a mistura durante 1 hora a 120°C. Depois, adiciona-se 8-bromo-octanoato de etilo (50,2 g) em dimetilforma-mida (250 cm³). Aquece-se a mistura ao refluxo durante 1 hora, arrefece-se num banho de gelo, filtra-se e concentra-se até à se-cura sob pressão reduzida. Retoma-se o resíduo em água (1 litro). Acidifica-se a fase aquosa até pH 4 com ácido acético e extracta-se com diclorometano (3X250 cm³). Lavam-se as fases orgânicas combinadas com água destilada até à neutralidade, secam-se sobre sulfato de sódio e concentram-se até à secura sob pressão reduzida. Após purificação por cromatografia sob pressão em sílica gel (30-60 µm; eluente: n-hexano-acetato de etilo 9-1), trata-se o éster assim obtido, como no Exemplo 4, mas com pelotas de hidróxido de sódio (3 g) dissolvidas em água destilada (50 cm³) e etanol (500 cm³). O produto é purificado por cromatografia sob pressão em sílica gel (30-60 µm; n-hexano-acetato de etilo 1-1) (sólido branco; p.f.=68°C).

Exemplo 21

ácido 2,2-dimetil-6-[[4-(4-nitrofenil)-2-quinolil]oxi]hexa-nóico

Aquece-se ao refluxo, sob uma atmosfera inerte, uma mistura compreendendo 2,2-dimetil-6-[[4-(4-nitrofenil)-2-quinolil]oxi]he-

xanoato de metilo (2,95 g) e iodeto de lítio seco (6,1 g) em 2,4,6-colidina (115 cm³), durante 1 hora e 30 minutos, e, depois, adiciona-se a uma solução 2N de ácido crorídrico (150 cm³) a 0°C. Extracta-se a fase aquosa com éter etílico (3X50 cm³). Lavam-se as fases orgânicas combinadas com água destilada até à neutralidade, secam-se sobre sulfato de sódio e, depois, concentram-se até à secura sob pressão reduzida. O resíduo obtido é purificado por cromatografia em sílica gel (30-60 µm; n-hexano-acetato de etilo 1-1) (sólido branco; p.f.=85-92°C).

Exemplo 22

ácido 2,2-dimetil-6-[[4-(4-metiltiofenil)-2-quinolil]oxi]hexanóico

Aquece-se, a 100°C durante 90 horas, a suspensão obtida por mistura de 4-(4-metiltiofenil)-2-quinolinona (5 g), 6-bromo-2,2-dimetil-hexanoato de metilo (6,6 g) e carbonato de potássio (2,6 g) em dimetilformamida (50 cm³). depois adiciona-se a mistura reaccional a água destilada (400 cm³). Filtra-se a fase aquosa e, depois, extracta-se com éter etílico (150 cm³). Lava-se a fase orgânica com água destilada, seca-se sobre sulfato de sódio e concentra-se até à secura sob pressão reduzida. O excesso de 6-bromo-2,2-dimetil-hexanoato de metilo é destilado sob pressão reduzida (destilador de bolas; 100°C; 10 Pa). Após purificação por cromatografia em sílica gel (50-200 mm; diclorometano), o éster obtido é tratado tal como no Exemplo 20, mas com iodeto de lítio (4,1 g) e com 2,4,6-colidina (80 cm³). Aquece-se a mistura reaccional ao refluxo durante 3 horas. O produto é purificado por cromatografia em sílica gel (50-200 µm; diclorometano-metanol (98-2) e recristalização numa mistura de diclorometano-éter de petróleo. (cristais amarelados; p.f.=106-107°C).

Exemplo 23

1-[6-(4-fenil-2-quinoliloxi)hexanoil]pirrolidina

A uma solução de 5 g de ácido 6-[(4-fenil-2-quinolil)oxi]hexanóico em 120 cm³ de tetra-hidrofurano, adicionam-se 2,9 g de 1,1'-carbonildiimidazole. Agita-se a mistura durante 2 horas a 50°C. Após arrefecimento, adicionam-se 1,3 g de pirrolidina e agita-se a mistura à temperatura ambiente de um dia para o outro.

O tetra-hidrofurano é removido in vacuo e o resíduo é submetido a partição entre acetato de etilo e água. Lava-se a solução de acetato de etilo com água, seca-se (Na_2SO_4), filtra-se e concentra-se in vacuo. O resíduo resultante é depois purificado por cromatografia "flash" em sílica gel (30-60 μm ; eluente: ciclo-hexano/acetato de etilo 3:7) obtendo-se a 1-[6-(4-fenil-2-quinoliloxi)hexanoil]pirrolidina na forma de um sólido branco (p.f.=52-54°C)

Quando se segue o procedimento do Exemplo 23 e se usa o ácido 4-[(4,6-difenil-2-piridil)oxi]butanóico em vez do ácido 6-[(4-fenil-2-quinolil)oxi]hexanóico e se usa anilina em vez de pirrolidina, o produto preparado é a 4-[(4,6-difenil-2-piridil)oxi]butanilida (p.f.=158°C).

Quando se segue o procedimento do Exemplo 23 e se usa o ácido 4-[(4,6-difenil-2-piridil)oxi]butanóico em vez do ácido 6-[(4-fenil-2-quinolil)oxi]hexanóico e se usam DBV e hidrocloreto do éster de etilo da glicina em vez de pirrolidina, o produto é o N-[4-(4,6-difenil-2-piridiloxi)butanoil]glicinato de etilo (p.f.=93°C).

Exemplo 24

ácido 7-(4-fenil-2-quinolil)-6-hepten-1-óico

A uma suspensão de 47,6 g de iodeto de (6-carboxi-hexil)tri-fenilfosfônio em 600 cm^3 de tolueno adicionam-se 21,2 g de t-butilato de potássio. Aquece-se a mistura a 90°C durante 2 horas sob uma atmosfera de azoto. Após arrefecimento, a suspensão cor-de-laranja resultante, adiciona-se uma solução de 10 g de 4-fenil-2-quinolil-carboxaldeído (preparado de acordo com processo de E.A. Fehnel, J.O.C. (1966, 31, 2899) em 150 cm^3 de tolueno. Agita-se a mistura durante duas horas à temperatura ambiente e, depois, adiciona-se a 800 cm^3 de água e rejeita-se a fase orgânica. Acidifica-se a fase aquosa até o pH 5 com ácido clorídrico 1N e extracta-se com diclorometano (3X200 cm^3). Lavam-se os extratos combinados com água, secam-se (Na_2SO_4) e evaporam-se in vacuo. Submete-se o resíduo a cromatografia "flash" em sílica gel (30-60 μm ; eluente: n-hexano/acetato de etilo 92:8) e recristaliza-se em

80 cm³ de acetona obtendo-se o ácido 7-(4-fenil-2-quinolil)-6-hepten-1-óico na forma de um sólido esbranquiçado (p.f.=152-154°C).

Exemplo 25

ácido 7-(4-fenil-2-quinolil)heptanóico

Hidrogena-se uma mistura de 1,75 g de ácido 7-(4-fenil-2-quinolil)-6-hepten-1-óico, 0,18 g de paládio sobre carvão activado (10 % p/p) e 100cm³ de tetra-hidrofurano sob pressão normal, durante 1 hora à temperatura ambiente. Após filtração e concentração *in vacuo*, agita-se o resíduo sólido em 100 cm³ de éter etílico e, depois, recristaliza-se em 40 cm³ de acetona obtendo-se o ácido 7-(4-fenil-2-quinolil)heptanóico na forma de um sólido esbranquiçado. (p.f.=137-139°C).

Quando se segue o procedimento do Exemplo 25 e se usa o ácido 7-(3-benzilfenil)-6-heptenóico em vez do ácido 7-(4-fenil-2-quinolil)-6-hepten-1-óico, o produto preparado é ácido 7-(3-benzilfenil)heptanóico. (p.f.=39°C).

Exemplo 26

2,2-dimetil-6-[(4-fenil-2-quinolil)amino]hexanoato de metilo

Aquece-se uma mistura de 3,2 g de 2-cloro-4-fenilquinolína (preparada de acordo com o processo de S. Kwno e K. Isagawa, Yoki Gosei Kagaku Shi, (1973), 31, 313) e 5,9 g de 6-amino-2,2-dimetil-hexanoato de metilo, a 100°C durante 8 horas. Após arrefecimento, o resíduo é purificado por cromatografia em sílica gel (eluente: diclorometano/metanol 98:2) obtendo-se o 2,2-dimetil-6-[(4-fenil-2-quinolil)amino]-hexanoato de metilo na forma de um óleo.

Exemplo 27

ácido 2,2-dimetil-6-[(4-fenil-2-quinolil)-tio]hexanóico

2,2-dimetil-6-[(4-fenil-2-quinolil)tio]hexanóico de metilo.

A uma solução de 4 g de 2,2-dimetil-6-mercapto-hexanoato de metilo em 100 cm³ de dimetilformamida, adicionam-se 0,55 de hidreto de sódio (dispersão a 50 % p/p em óleo mineral). Agita-se a

mistura durante 2 horas até parar a efervescência. Adiciona-se então uma solução de 5 g de 2-cloro-4-fenilquinolina em 50 cm³ de dimetilformamida. A mistura obtida é aquecida a 60°C durante 8 horas. Após arrefecimento, adicionam-se 10 cm³ de metanol e evapora-se a mistura. O resíduo resultante é purificado por cromatografia "flash" em sílica gel (30-60 µm; eluente: hexano/acetato de etilo 8:2) obtendo-se o 2,2-dimetil-6-[(4-fenil-2-quinolil)tio]hexanoato de metilo na forma de um óleo.

Quando se segue o procedimento do Exemplo 27 e se usam os compostos da tabela XVI seguinte em vez de 2-cloro-4-fenilquinolina e se usam os compostos da tabela XVII seguinte em vez de 2,2-dimetil-6-mercaptopentanoato de metilo, obtêm-se os produtos correspondentes. Na tabela XVIII seguinte identificam-se compostos representativos assim preparados.

Tabela XVI

2-cloro-4,5-difenilpirimidina
2-cloro-7-metoxi-3-fenilquinolina
2-cloro-4-fenilquinazolina
2-cloro-4-fenilquinolina

Tabela XVII

2,2-dimetil-8-mercaptopentanoato de metilo
9-mercaptosanoato de etilo
6-mercaptopentanoato de etilo
8-mercaptopentanoato de etilo
8-mercaptopentanoato de metilo

Tabela XVIII

2,2-dimetil-8-(4,5-difenil-2-pirimidiltio)octanoato
(óleo incolor)
9-(4,5-difenil-2-pirimidiltio)sanoato de etilo (óleo incolor)
6-(4,5-difenil-2-pirimidiltio)pentanoato de etilo (óleo incolor)
8-(4,5-difenil-2-pirimidiltio)octanoato de etilo (óleo incolor)

8-(7-metoxi-3-fenil-2-quinoliltio)octanoato de etilo
(óleo incolor)

8-[(4-fenil-2-quinolil)tio]octanoato de metilo (óleo)

Exemplo 28

4-(2-tienil)-2-quinolinona

A uma solução de 2-(2-acetilaminobenzoil)tiofeno (4,8 g) em etanol (60 cm³) adiciona-se etilato de sódio (3,2 g). Aquece-se a mistura reaccional ao refluxo durante 9 horas, trata-se de novo com etilato de sódio (0,5 g) e, depois, deixa-se ao refluxo durante 10 horas. Adiciona-se a mistura a água-gelo (200 cm³). Filtra-se o precipitado formado, lava-se com água destilada até à neutralidade e, depois, com acetona (3X50 cm³) e seca-se a 40°C sob pressão reduzida. O resíduo assim obtido é recristalizado em etanol obtendo-se o produto na forma de um sólido amarelo (p.f.=262-264°C).

Exemplo 29

ácido 6-(3,5-difenilfenoxi)hexanóico

A. 3,5-difenilanisole

A uma mistura de 150 cm³ de tetra-hidrofurano e de 34 cm³ de uma solução 3M de brometo de fenilmagnésio em éter etílico, a 40°C sob uma atmosfera de árgon, adicionaram-se 15 g de 3,5-dicloroanisole e 5,5 g de cloreto de bis(trifenilfosfina)níquel (II). Aquece-se a mistura preta resultante durante 6 horas a 65°C e, depois, adiciona-se a 400 cm³ de uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio. Após extracção com acetato de etilo (3X150 cm³), lavam-se os estratos orgânicos combinados com água, secam-se (MgSO₄) e concentram-se in vacuo. Submete-se o resíduo resultante a cromatografia "flash" em sílica gel (30-60 µm; eluente: n-hexano/acetato de etilo 20:0,1) e recristalizou-se em 20 cm³ de metanol obtendo-se o 3,5-difenilanisole na forma de um sólido branco. (p.f.=93-94°C).

B. 3,5-difenilfenol

Aquece-se uma mistura de 4,7 g de 3,5-difenilanisole e de 5,3 g de hidrocloreto de piridínio, a 185°C durante 5 horas. Após arrefecimento, submete-se o resíduo a partição entre 100 cm³ de

éter etílico e 120 cm³ de água. Depois, lava-se a fase orgânica com água, seca-se (Na₂SO₄) e evapora-se. Suspende-se o resíduo resultante em 50 cm³ de n-hexano e filtra-se obtendo-se 3,75 g (85 %) de 3,5-difenilfenol na forma de um sólido branco. (p.f.=97°C).

C. 6-(3,5-difenilfenoxi)hexanoato de etilo

A uma suspensão de 0,78 g de hidreto de sódio (dispersão a 55 % p/p em óleo mineral) em 300 cm³ de dimetilformamida adiciona-se uma solução de 2 g de 3,5-difenilfenol em 10 cm³ de dimetilformamida. Agita-se a mistura durante 5 horas à temperatura ambiente até parar a efervescência. Adicionam-se depois 2,2 g de 6-bromo-hexanoato de etilo e agita-se a mistura resultante até à temperatura ambiente de um dia para o outro. Depois, aquece-se a mistura durante 20 horas a 40°C. Após arrefecimento, adiciona-se a mistura resultante a 100 cm³ de água fria e extracta-se com acetato de etilo (3X100 cm³). Lavam-se os extratos combinados com água, secam-se (Na₂SO₄) e concentram-se in vacuo. Submete-se o resíduo resultante a cromatografia "flash" em sílica gel (30-60 µm; eluente: n-hexano/acetato de etilo 92-8) obtendo-se 1 g de 6-(3,5-difenilfenoxi)hexanoato de etilo, na forma de um óleo, que foi usado sem qualquer outra purificação no passo seguinte.

D. ácido 6-(3,5-difenilfenoxi)hexanóico

Usando um procedimento similar ao que se descreve no Exemplo 1 mas usando 1 g de 6-(3,5-difenilfenoxi)hexanoato de etilo, 0,22 g de hidróxido de potássio em pelotas, 5 cm³ de etanol, como material de partida (2 horas; ao refluxo), e, após recristalização numa mistura de 10 cm³ de n-hexano e de 2 cm³ de acetato de etilo, obtém-se 0,5 g (54 %) do ácido 6-(3,5-difenilfenoxi)hexanóico na forma de um sólido branco (p.f.=104°C).

Exemplo 30

ácido 6-(4-fenil-2-quinazoliniloxi)hexanóico

A uma suspensão de 1,74 g de 6-hidroxi-hexanoato de potássio (preparado a partir de ε-caprolactona) em 35 cm³ de sulfolano a 60°C, adicionam-se 0,64 g de hidreto de sódio (dispersão a 55 % p/p em óleo mineral). Agita-se a mistura durante 30 minutos 140°C

até parar a efervescência. Depois, adicionam-se 3 g de 2-cloro-4-fenilquinazolina e aquece-se a mistura resultante durante mais 2 horas a 140°C. Adiciona-se a mistura a 500 cm³ de água, neutraliza-se com ácido acético e extracta-se com diclorometano (3X300 cm³). Lavam-se os extratos combinados com água, secam-se (Na₂SO₄) e evaporam-se. Submete-se o resíduo a cromatografia em sílica gel (50-200 µm; eluente: éter etílico/metanol 95:5), depois, lava-se com n-hexano e filtra-se obtendo-se 0,4 g (10 %) do ácido 6-(4-fenil-2-quinazoliniloxi)hexanóico na forma de um sólido esbranquiçado (p.f.=112-114°C).

Exemplo 31

ácido 7-(3-benzilfenil)-6-heptenóico

Usando um procedimento similar ao que se descreve no Exemplo 24 mas usando 1 g de 3-benzilbenzaldeído, 5,5 g de iodeto de (6-carboxi-hexil)trifenilfosfónio, 2,5 g terc-butilato de potássio e 40 cm³ de tolueno, como material de partida (1 hora; 50°C), e após purificação por cromatografia "flash" em sílica gel (30-60 µm; eluente: n-hexano/acetato de etilo/ácido acético 8:2:0,05), obtém-se o ácido 7-(3-benzilfenil)-6-heptenóico. (p.f.=68°C).

O 3-benzilbenzaldeído de partida é preparado de uma forma análoga à que se descreve para o 3,5-difenilanisole no Exemplo 29 mas usando 23 g de 2-(3-bromofenil)-1,3-dioxolano em vez do 3,5-dicloroanisole, 62 cm³ de uma solução 3M de brometo de benzil-magnésio em tetra-hidrofurano em vez de uma solução 3M de brometo de fenilmagnésio em éter etílico, 0,87 g de cloreto de bis(trifenilfosfina)níquel (II) e 200 cm³ de tetra-hidrofurano, como material de partida, a que se segue um passo de desprotecção com uma mistura de 46 g de sílica gel (50-200 µm), 4,6 cm³ de uma solução aquosa a 10 % de ácido oxálico em 250 cm³ de diclorometano, obtendo-se 3-benzilbenzaldeído. (sólido-óleo esbranquiçado).

Exemplo 32

2,2-dimetil-6-[(4,6-difenil-2-piridil)oxil]-hexanoato de metilo

Segue-se o procedimento do Exemplo 4 mas usando 4,6-difenil-2-piridinona (4 g), 6-bromo-2,2-dimetil-hexanoato de metilo (5,8

g) (preparado de acordo com o processo que se descreve na Patente EP 108 592), carbonato de prata (2,3 g) e tolueno (150 cm³). O produto é purificado por cromatografia sob pressão em sílica gel (30-60 µm; eluente: n-hexano-acetato de etilo 95-5). (óleo castanho).

Exemplo 33

ácido 2,2-dimetil-6-[(4,6-difenil-2-piridil)oxi]hexanóico

Segue-se o procedimento do Exemplo 6 mas usando 2,2-dimetil-6-[(4,6-difenil-2-piridil)oxi]hexanoato de metilo (5 g), pelotas de hidróxido de potássio (1,1 g) e etanol (100 cm³). Aquece-se a mistura reaccional ao refluxo durante 24 horas. O produto é purificado por cromatografia sob pressão em sílica gel (30-60 µm; eluente: n-hexano-acetato de etilo 8-2), (cristais brancos; p.f.≈115°C).

Exemplo 34

2-etil-6-[(4,6-difenil-2-piridil)oxi]hexanoato de metilo

Segue-se o procedimento do Exemplo 5, mas usando 4,6-difenil-2-piridinona (2,8 g) (preparado por analogia como o processo que se descreve na Patente EP 108 592 a partir de butanoato de metilo), 6-bromo-2-etil-hexanoato de metilo (5,4 g), carbonato de prata (1,6 g) e dimetilformamida (100 cm³). Aquece-se a mistura reaccional a 100°C durante 31 horas e, depois, a 120°C durante 40 horas. O produto é purificado por cromatografia sob pressão em sílica gel (30-60 µm; eluente: n-hexano-acetato de etilo 9-1). (óleo amarelo).

Exemplo 35

ácido 2-etil-6-[(4,6-difenil-2-piridil)oxi]-hexanóico

Segue-se o procedimento do Exemplo 6, mas usando 2-etil-6-[(4,6-difenil-2-piridil)oxi]hexanoato de metilo (3,15 g), pelotas de hidróxido de potássio (0,9 g), dissolvidos em água destilada (20 cm³), e etanol (100 cm³). Aquece-se a mistura reaccional ao refluxo durante 8 horas. O produto é purificado por recristalização numa mistura de n-hexano-acetato de etilo (2-1) (40 cm³), (cristais brancos; p.f.≈115°C).

Exemplo 36

2-etil-2-metil-6-[(4,6-difenil-2-piridil)oxil]-hexanoato de etilo

Segue-se o procedimento do Exemplo 5 mas usando 4,6-difenil-2-piridinona (3 g), 6-bromo-2-etil-2-metil-hexanoato de etilo (6,44 g) [preparado de acordo com o processo de K.E. Moeller, Brenstoff-Chem., 47, 10 (1986)], carbonato de prata (1,68 g) e dimetilformamida (110 cm³). Aquece-se a mistura reaccional a 100°C durante 121 horas. O produto é purificado por cromatografia sob pressão em sílica gel (30-60 µm; eluente: n-hexano-acetato de etilo 9-1). (óleo amarelo).

Exemplo 37

ácido 2-etil-2-metil-6-[(4,6-difenil-2-piridil)oxil]hexanóico

Segue-se o procedimento do Exemplo 6 mas usando 2-etil-2-metil-6-[(4,6-difenil-2-piridil)oxil]hexanoato de etilo (3,6 g), pelotas de hidróxido de potássio (0,95 g), dissolvidas em água destilada (20 cm³) e etanol (50 cm³). Aquece-se a mistura reaccional ao refluxo durante 120 horas. O produto é purificado por cromatografia sob pressão em sílica gel (30-60 µm; eluente: n-hexano-acetato de etilo 75-25) e, depois, por recristalização numa mistura de n-hexano-acetato de etilo (2-1) (40 cm³), cristais brancos (p.f.=119-120°C).

Exemplo 38

2-metil-6-{[4-(3,4-metilenodioxifenil)-6-fenil-2-piridil]-oxil}hexanoato de etilo

Segue-se o procedimento do Exemplo 5 mas usando 4-(3,4-metilenodioxifenil)-6-fenil-2-piridinona (2,5 g), 6-bromo-2-metil-hexanoato de etilo (4 g), carbonato de prata (1,2 g) e dimetilformamida (100 cm³). Aquece-se a mistura reaccional a 100°C durante 72 horas. O produto é purificado por cromatografia sob pressão em sílica gel (30-60 µm; eluente: n-hexano-acetato de etilo 9-1). (óleo amarelado).

Exemplo 39

ácido 2-metil-6-[[4-(3,4-metilenodioxifenil)-6-fenil-2-piridil]oxil]hexanóico

Segue-se o procedimento do Exemplo 6, mas usando 2-metil-6-[[4-(3,4-metilenodioxifenil)-6-fenil-2-piridil]oxil]hexanoato de etilo (2,6 g), pelotas de hidróxido de potássio (0,5 g), dissolvidas em água destilada (10 cm³) e etanol (150 cm³). Aquece-se a mistura reaccional ao refluxo durante 4 horas. O produto é purificado por recristalização numa mistura de n-hexano-acetato de etilo (5-3) (80 cm³) (cristais brancos; p.f.=123-125°C).

Exemplo 40

2,2-dimetil-6-[(4,6-difenil-2-piridil)oxil]hexanonitrilo

Segue-se o procedimento do Exemplo 4, mas usando 4,6-difenil-2-piridinona (6,3 g), 6-bromo-2,2-dimetil-hexanonitrilo (2,60 g) (preparado de acordo com o processo de M. Larchevêque et al., Bull. Soc. Chim. Fr., 1710 (1974)), carbonato de prata (3,5 g) e tolueno (300 cm³). O produto é purificado por cromatografia sob pressão reduzida em sílica gel (30-60 µm; eluente: n-hexano-acetato de etilo 9,5-0,5) (sólido amarelado; p.f.=71°C).

Exemplo 41

5-{1,1-dimetil-5-[(4,6-difenil-2-piridil)oxil]pentil}-[1H]-tetrazole

Segue-se o procedimento do Exemplo 9 mas usando 2,2-dimetil-6-[(4,6-difenil-2-piridil)oxil]hexanonitrilo (3,5 g), nitreto de sódio (2,4 g), cloreto de amónio (2 g) e dimetilformamida (40 cm³). Aquece-se a mistura reaccional a 120°C durante 96 horas. O produto é purificado por cromatografia sob pressão em sílica gel (30-60 µm; eluente: n-hexano-acetato de etilo 9-1). O resíduo sólido obtido é retomado em éter etílico (100 cm³). Após agitação durante 1 hora à temperatura ambiente, separa-se o sólido por filtração, lava-se com éter etílico (3X30 cm³) e, depois, seca-se sob pressão reduzida (sólido branco; p.f.=160-162°C).

Exemplo 42

Em alguns casos, podem existir vários produtos estereoisoméricos. O presente invento não está limitado a qualquer estereo-

isómero particular mas inclui todos os isómeros individuais possíveis e as suas misturas. Os estereoisómeros dos compostos do presente invento podem ser separados de acordo com os métodos padrão conhecidos na arte, por exemplo, directamente por cromatografia em suporte quiral ou por separação de precursores diastereoméricos puros. Por exemplo, a N-[6-(4,6-difenil-2-piridiloxi)-2-metil-hexanoil]-(1R,5S)-10,2-canforsultama pode ser obtida adicionando, gota a gota, uma solução de 1,8 g de cloreto de 6-(4,6-difenil-2-piridiloxi)-2-metil-hexanoilo em 10 cm³ de tolueno, a uma mistura de 2 g de (+)-10,2-canforsultama e de 0,44 g de hidreto de sódio (dispersão a 50 % p/p em óleo mineral, em 20 cm³ de tolueno. Agita-se a mistura obtida de um dia para o outro. Após a adição de 70 cm³ de água, extracta-se a mistura com tolueno (3X70 cm³). Secam-se os extratos combinados sobre sulfato de magnésio, filtram-se e evaporam-se, obtendo-se 0,7 g de mistura diastereoisomérica esperada (50/50). Os diastereoisómeros podem ser separados por cromatografia líquida de alta pressão no suporte quiral CHIRACEL OD; 1 ml/minuto; P=4,9X10³ kPa; eluente: heptano/etanol 95:5; tempos de retenção: 9,84 e 12,01 minutos, respectivamente). Os ácidos 6-(4,6-difenil-2-piridiloxi)-2-metil-hexanóicos estereoisoméricos puros podem ser preparados a partir dos diastereoisómeros puros, anteriormente descritos, por saponificação, de acordo com o processo de W. PPolzer et al., Tetrahedron Letters, (1989), 30, 5603 e 6009.

Os compostos do âmbito do presente invento possuem uma potente actividade como antagonistas de leucotrieno B₄ e como tal, possuem valor terapêutico no tratamento de condições inflamatórias e de respostas de hipersensibilidade. O LTB₄ está implicado em doenças tais como a artrite reumatoide, a gota, a psoríase e a doença inflamatória do colon e, deste modo, os compostos que demonstrem propriedades antagonistas de LTB₄ são úteis no controlo destes estados de doença. Os compostos com a fórmula geral I e os seus sais são também particularmente úteis no campo osteoarticular. Em virtude da sua actividade pelos receptores de leucotrieno B₄, eles interferem com este antagonista bloqueando a sua acção ao nível do receptor.

A sua afinidade pelos receptores de leucotrieno B₄ tem sido demonstrada com sucesso medindo o seu efeito na ligação ao leucotrieno B₄, marcado com trítio, usando membranas de baço de cobaia, de acordo com o método inspirado pelo método de J.B. Cheng, J. of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 236, 126 (1986). Nesta técnica, os compostos de acordo com o invento são activos em concentrações compreendidas entre cerca de 0,5 e cerca de 5000 nM (CI₅₀). Adicionalmente, mostrou-se que os compostos do presente invento são antagonistas do leucotrieno B₄ na técnica do antagonismo, introduzido por LTB₄, da contracção do parenquima pulmonar da cobaia, descrita por P. Sirois et al., Pharmacology, 31, 225-236 (1985). Nesta técnica os produtos são activos em concentrações compreendidas entre cerca de 1 e cerca de 10000 nM. Quando se usam os compostos do presente invento nestes testes, pode-se mostrar que estes são considerados activos como antagonistas do leucotrieno B₄. Na tabela XIX seguinte mostram-se os resultados obtidos para os compostos representativos assim testados.

Tabela XIX

composto	CI ₅₀ /nM	
	ligação	Parenquima Pulm.
ácido 6-[(4,6-difenil-2-piridil)- -oxi]hexanóico	3	300
ácido 2,2-dimetil-6-[(4,6-difenil-2- -piridil)oxi]hexanóico	5	10
ácido 7-[(4,6-difenil-2-piridil)- -oxi]heptanóico	25	1300
ácido 5-[(4,6-difenil-2-piridil)- -oxi]pentanóico	50	2000
ácido 4-[(4,6-difenil-2-piridil)- -oxi]butanóico	300	
ácido 2,2-dimetil-7-[(4,6-difenil-2- -piridil)oxi]heptanóico	15	30

composto	CI ₅₀ /nM	
	ligação	Parenquina Pulm.
ácido 2-metil-6-[(4,6-difenil-2- -piridil)oxi]hexanóico	4	10
ácido 2-etil-6-[(4,6-difenil-2- -piridil)oxi]hexanóico	3	70
ácido 2-etil-2-metil-6-[(4,6-difenil- -2-piridil)oxi]hexanóico	17	30
ácido 2,2-dimetil-8-[(4,6-difenil-2- -piridil)oxi]octanóico	22	
6-[(4,6-difenil-2-piridil)oxi]hexanoa- to de metilo	40	>10000
ácido 6-{[4-(4-clorofenil)-6-fenil-2- -piridil]oxi}hexanóico	10	1000
ácido 2,2-dimetil-6-{[4-(4-clorofe- nil)-6-fenil-2-piridil]oxi}hexanóico	100	
6-{[6-(4-clorofenil)-4-fenil-2-piri- dil]oxi}hexanoato de etilo	5000	
ácido 6-{[6-(4-clorofenil)-4-fenil-2- -piridil]oxi}hexanóico	1000	
ácido 6-{[4-(4-metoxifenil)-6-fenil-2- -piridil]oxi}hexanóico	15	1100
ácido 2,2-dimetil-6-{[4-(4-metoxife- nil)-6-fenil-2-piridil]oxi}hexanóico	50	170
ácido 2-metil-6-{[4-(4-metoxifenil)-6- -fenil-2-piridil]oxi}hexanóico	4	20
ácido 6-{[6-(4-metoxifenil)-4-fenil-2- -piridil]oxi}hexanóico	1000	
ácido 6-{[6-(4-trifluorometilfenil)-4- -fenil-2-piridil]oxi}hexanóico	1200	
ácido 6-{[4,6-di(4-clorofenil)-2-piri- dil]oxi}hexanóico	1200	
ácido 6-{[6-(4-metilfenil)-4-fenil-2- -piridil]oxi}hexanóico	300	
ácido 6-{[6-(4-clorofenil)-4-(4-meto- xifenil)-2-piridil]oxi}hexanóico	1200	>10000

composto	CI ₅₀ /nM	
	ligação	Parenquima Pulm.
ácido 6-[[4-(4-clorofenil)-6-(4-metoxifenil)-2-piridil]oxi}hexanóico	1700	
ácido 6-[[4-(2-fluorofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}hexanóico	10	1700
ácido 6-[[6-fenil-4-(4-trifluorometilfenil)-2-piridil]oxi}hexanóico	110	
ácido 6-[[4-(3-metoxifenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}hexanóico	8	200
ácido 2,2-dimetil-6-[[4-(3-metoxifenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}hexanóico	2	30
ácido 6-[[4,6-di(4-metoxifenil)-2-piridil]oxi}hexanóico	3000	
ácido 6-[[4-(4-fluorofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}hexanóico	3	800
ácido 2,2-dimetil-6-[[4-(4-fluorofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}hexanóico	7	300
ácido 6-[[6-(4-fluorofenil)-4-fenil-2-piridil]oxi}hexanóico	30	1700
ácido 6-[[6-(2-fluorofenil)-4-fenil-2-piridil]oxi}hexanóico	3	60
ácido 6-[[6-(3-metoxifenil)-4-fenil-2-piridil]oxi}hexanóico	500	
ácido 6-[[4-(3,4-diclorofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}hexanóico	500	
ácido 6-[[4-(4-metilfenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}hexanóico	15	100
ácido 6-[[4-(3-clorofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}hexanóico	4	
6-[[6-(2-clorofenil)-4-fenil-2-piridil]oxi}hexanoato de sódio	1,8	200
ácido 6-[[4-(2-clorofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}hexanóico	200	
ácido 2-metil-6-[[4-(3-clorofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}hexanóico	5,5	1000

composto	CI ₅₀ /nM	
	ligação	Parenquima Pulm.
ácido 2-metil-6-[[4-(4-clorofenil)-6- -fenil-2-piridil]oxi]hexanóico	5,5	70
ácido 2,2-dimetil-6-[[4-(3-clorofe- nil)-6-fenil-2-piridil]oxi]hexanóico	13	1000
ácido 2-metil-6-[[6-(2-fluorofenil)-4- -fenil-2-piridil]oxi]hexanóico	4	6
ácido 2,2-dimetil-6-[[6-(2-fluorofe- nil)-4-fenil-2-piridil]oxi]hexanóico	5	80
ácido 6-[[6-(3-fluorofenil)-4-fenil-2- -piridil]oxi]hexanóico	4	150
ácido 6-[[4-(3-fluorofenil)-6-fenil-2- -piridil]oxi]hexanóico	3	200
ácido 2-metil-6-[[4-(4-fluorofenil)-6- -fenil-2-piridil]oxi]hexanóico	1,7	60
ácido 6-[[4-(4-fluorofenil)-6-(2-fluo- rofenil)-2-piridil]oxi]hexanóico	10	1000
ácido 2-metil-6-[[4-(3-metoxifenil)-6- -fenil-2-piridil]oxi]hexanóico	5	20
ácido 6-[[4-(4-metiltiofenil)-6-fenil- -2-piridil]oxi]hexanóico	10	3000
ácido 6-[[4-(3,4-metilenodioxifenil)- -6-fenil-2-piridil]oxi]hexanóico	1	5
ácido 2-metil-6-[[4-(3,4-metilenodio- xifenil)-6-fenil-2-piridil]oxi]hexa- nóico	7	2,5
ácido 2,2-dimetil-6-[[4-(3,4-metileno- dioxifenil)-6-fenil-2-piridil]oxi]he- xanóico	7	140
ácido 6-[[4-(3-metilfenil)-6-fenil-2- -piridil]oxi]hexanóico	15	
ácido 2-metil-6-[[4-(4-metilfenil)-6- -fenil-2-piridil]oxi]hexanóico	13	20
ácido 6-[[4-(4-dimetilaminofenil)-6- -fenil-2-piridil]oxi]hexanóico	30	6000

composto	CI ₅₀ /nM	
	ligação	Parenquima Pulm.
ácido 6-[[4-(4-nitrofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi]hexanóico	50	
ácido 6-[[4-fenil-6-(2-tienil)-2-piridil]oxi]hexanóico	50	300
ácido 2,2-dimetil-6-[[4-fenil-6-(2-tienil)-2-piridil]oxi]hexanóico	15	1000
ácido 6-[[4-fenil-6-(3-tienil)-2-piridil]oxi]hexanóico	10	1000
ácido 2,2-dimetil-6-[[4-fenil-6-(3-tienil)-2-piridil]oxi]hexanóico	5	100
ácido 6-[(4-fenil-2-quinolil)oxi]hexanóico	700	
ácido 2-metil-6-[(4-fenil-2-quinolil)oxi]hexanóico	550	
ácido 2,2-dimetil-6-[(4-fenil-2-quinolil)oxi]hexanóico	150	
ácido 2-etil-2-metil-6-[(4-fenil-2-quinolil)oxi]hexanóico	110	
ácido 7-[(4-fenil-2-quinolil)oxi]heptanóico	1800	
ácido 8-[(4-fenil-2-quinolil)oxi]octanóico	2000	
ácido 6[[4-(4-clorofenil)-2-quinolil]oxi]hexanóico	30	
ácido 2-metil-6-[[4-(4-clorofenil)-2-quinolil]oxi]hexanóico	30	
ácido 2-etil-6-[[4-(4-clorofenil)-2-quinolil]oxi]hexanóico	200	
ácido 2,2-dimetil-6-[[4-(4-clorofenil)-2-quinolil]oxi]hexanóico	15	
ácido 2,2-dimetil-6-[[4-(3-clorofenil)-2-quinolil]oxi]hexanóico	1100	
ácido 2,2-dimetil-6-[[4-(2-fluorofenil)-2-quinolil]oxi]hexanóico	800	

composto	CI ₅₀ /nM	
	ligação	Parenquima Pulm.
ácido 2,2-dimetil-6-[[4-(4-fluorofenil)-2-quinolil]oxi]hexanóico	150	
ácido 2,2-dimetil-6-[[4-(3,4-diclorofenil)-2-quinolil]oxi]hexanóico	3500	
ácido 2,2-dimetil-6-[(6-cloro-4-fenil-2-quinolil)oxi]hexanóico	2500	
ácido 2,2-dimetil-6-[(7-cloro-4-fenil-2-quinolil)oxi]hexanóico	2000	
ácido 2,2-dimetil-6-[[4-(4-nitrofenil)-2-quinolil]oxi]hexanóico	150	
ácido 2,2-dimetil-6-[[4-(3-metoxifenil)-2-quinolil]oxi]hexanóico	300	
ácido 2,2-dimetil-6-[[4-(4-metoxifenil)-2-quinolil]oxi]hexanóico	10	
ácido 2-metil-6-[[4-(4-metoxifenil)-2-quinolil]oxi]hexanóico	16	
ácido 2,2-dimetil-6-[[4-(3-tolil)-2-quinolil]oxi]hexanóico	3500	
ácido 2,2-dimetil-6-[[4-(4-tolil)-2-quinolil]oxi]hexanóico	30	
ácido 2,2-dimetil-6-[(7-metil-4-fenil-2-quinolil)oxi]hexanóico	2000	
ácido 2,2-dimetil-6-[[4-(4-trifluorometilfenil)-2-quinolil]oxi]hexanóico	300	
ácido 2,2-dimetil-6-[[4-(4-dimetilaminofenil)-2-quinolil]oxi]hexanóico	30	
ácido 2,2-dimetil-6-[[4-(2-tienil)-2-quinolil]oxi]hexanóico	200	
6-[(4,6-difenil-2-piridil)oxi]hexanamida	160	>10000
5-[[5-(4,6-difenil-2-piridil)oxi]pentil]-[1H]-tetrazole	10	10
5-[1,1-dimetil-5-[(4,6-difenil-2-piridil)oxi]pentil]-[1H]-tetrazole	7	20

composto	CI ₅₀ /nM	
	ligação	Parenquima Pulm.
5-{5-[(4-fenil-2-quinolil)oxi]pentil}- -[1H]-tetrazole	500	
5-{1,1-dimetil-5-[(4-fenil-2-quinolil)oxi]pentil}-[1H]-tetrazole	400	
5-{1,1-dimetil-5-{[4-(4-clorofenil)-2-quinolil]oxi}pentil}-[1H]-tetrazole	30	
5-{5-{[4-(4-clorofenil)-2-quinolil]-oxi}pentil}-[1H]-tetrazole	25	
2-{3-[(4,6-difenil-2-piridil)oxi]propiloxi}acetato de sódio	100	
ácido 6-{[4-(4-aminofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}hexanóico	2	40
ácido 2-metil-6-{[4-(4-aminofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}hexanóico	5	20
ácido 2,2-dimetil-6-{[4-(4-aminofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}hexanóico	10	1
ácido 6-{[4-(3-aminofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}hexanóico	12	
ácido 2,2-dimetil-6-{[4-(4-aminofenil)-2-quinolil]oxi}hexanóico	40	
ácido 6-{[4-(4-metilaminofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}hexanóico	5	150
ácido 6-{[4-(4-isopropilaminofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}hexanóico	22	
ácido 6-{[4-(4-benzamidofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}hexanóico	4000	
ácido 6-{[4-(4-trifluoroacetamidofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}hexanóico	150	
ácido 6-{[4-(4-metilaminofenil)-6-fenil-2-piridil]oxi}-2,2-dimetil-hexanóico	8	
ácido 6-{[6-(2-clorofenil)-4-(3,4-metilenodioxifenil)-2-piridil]oxi}-2-metil-hexanóico	2	

composto	CI ₅₀ /nM	
	ligação	Parenquima Pulm.
5-{5-[[6-fenil-4-(3,4-metilenodioxifenil)-2-piridil]oxi]pentil}-1H-tetrazole	2	
ácido 2,2-dimetil-6-[(3-metil-4-fenil-2-quinolil)oxi]hexanóico	8000	
ácido 6-[(4-fenil-2-piridil)oxi]hexanóico	900	
ácido 6-[(4-fenil-2-piridil)oxi]-2,2-dimetil-hexanóico	40	3000
ácido 6-{[4-(4-clorofenil)-2-piridil]oxi}-2,2-dimetil-hexanóico	20	
ácido 6-[(6-terc-butil-4-fenil-2-piridil)oxi]hexanóico	300	2000
ácido 6-[(6-terc-butil-4-fenil-2-piridil)oxi]-2,2-dimetil-hexanóico	40	1000
ácido 6-[(6-metil-4-fenil-2-piridil)oxi]hexanóico	200	
ácido 6-[(6-metil-4-fenil-2-piridil)oxi]-2,2-dimetil-hexanóico	10	
ácido 6-[(6-cicloropropil-4-fenil-2-piridil)oxi]hexanóico	40	
ácido 6-[(6-cicloropropil-4-fenil-2-piridil)oxi]-2,2-dimetil-hexanóico	4	200
ácido 6-[(6-metil-4-fenil-2-quinolil)oxi]-2,2-dimetil-hexanóico	5000	
4-[(4,6-difenil-2-piridil)oxi]butanilida	>1000	
ácido [(4,6-difenil-2-piridil)oxime]benzóico	350	10000
N-[4-(4,6-difenil-2-piridiloxi)butanoil]glicina	16	
ácido 6-[(4,6-difenil-2-pirimidil)oxi]hexanóico	150	
ácido 6-[(4,6-difenil-2-pirimidil)oxi]-2,2-dimetil-hexanóico	10	1000

composto	CI ₅₀ /nM	
	ligação	Parenquima Pulm.
ácido 6-[(5,6-difenil-2-piridil)oxi]- -2,2-dimetil-hexanóico	10000	
8-[(5,6-difenil-2-piridil)oxi]octanoa- to de sódio	10000	
ácido 8-{[5,6-bis-(4-metoxifenil)-2- -piridil]oxi}octanóico	3000	
ácido 6-[(6-fenil-2-piridil)oxi]-2-di- metil-hexanóico	2000	
8-[(6-fenil-2-piridil)oxi]octanato de sódio	6000	
ácido 2,2-dimetil-8-(4,5-difenil-2-pi- rimidiltio)octanóico	2500	
ácido 8-(4,5-difenil-2-pirimidiloxi)oc- tanóico	8500	
ácido 6-[4,5-bis-(4-metoxifenil)-2-pi- rimidiloxi]hexanóico	8000	
ácido 6-(4,5-difenil-2-pirimidiltio)- hexanóico	8000	
8-(4,5-difenil-2-pirimidiltio)octanoa- to de sódio	3000	
ácido 6-(3,5-difenilfenoxi)hexanóico	8	
ácido 7-(3-benzilfenil)-6-heptenóico	10000	
ácido 7-(3-benzilfenil)heptanóico	7000	
8-(4-fenil-2-quinazoliltio)octanoato de sódio	9000	



composto	ligação (Cheng) % de inibição para 10 µM
1-[6-(fenil-2-quinoliloxi)hexanoil]- pirrolidina	12
ácido 7-(4-fenil-2-quinolil)-6-hepten- -1-óico	27
ácido 7-(4-fenil-2-quinolil)heptanóico	36
ácido 2,2-dimetil-6-[(6-fenil-2-quino- lil)tio]hexanóico	33
ácido 6-{[4-(2-metoxifenil)-2-quino- lil]oxi}-2,2-dimetil-hexanóico	36
ácido 6-[(6-metoxi-4-fenil-2-quino- lil)oxi]hexanóico	30
8-[(4-fenil-2-quinolil)tio]octanoato de sódio	31
ácido 6-{[6-fenil-4-(3,4-dimetoxife- nil)-2-piridil]oxi}hexanóico	21
ácido 6{[6-fenil-4-(4-carboxifenil)- -2-piridil]oxi}hexanóico	32
ácido 6-{[6-fenil-4-(3,5-dimetoxife- nil)-2-piridil]oxi}hexanóico	50
ácido 6-[(5,6-difenil-2-piridil)oxi]- hexanóico	15
ácido 6{[(5,6-bis-(4-metoxifenil)-2- -piridil]oxi}hexanóico	37
ácido 6-[4,5-bis-(4-clorofenil)-2-pi- rimidiloxi]hexanóico	48
ácido 7-(4,5-difenil-2-pirimidiloxi)- heptanóico	22
ácido 6-(4,5-difenil-2-pirimidiloxi)- hexanóico	35

Adicionalmente, os compostos abrangidos pelo âmbito do pre-
sente invento possuem a vantagem de terem uma toxicidade muito
baixa. Tal como se demonstra em ratinhos, a toxicidade é, geral-
mente, maior do que 200 mg/kg, pela via oral.

Podem-se usar outros testes para determinar a eficácia dos compostos do presente invento, tais como os que a seguir se descrevem. Pode-se usar o ensaio de ligação de LTB_4 à membrana polimorfonuclear de cobaia para determinar quais os compostos que exibem propriedades de ligação aos receptores de LTB_4 . Os compostos activos neste ensaio podem depois ser submetidos ao ensaio de agregação, induzida por LTB_4 , de PMN peritoneal de cobaia. O ensaio de agregação induzida por LTB_4 determina a actividade antagonista de um composto. Usa-se o ensaio de papulas, introduzidas por LTB_4 , de cobaia para determinar a actividade in vivo.

Ensaio para inibidores da ligação de LTB_4 -(H^3) a membranas de leucócitos polimorfonucleares de cobaia

Preparação dos compostos teste

Dissolvem-se os compostos até uma concentração 100 vezes mais elevada do que a maior concentração desejada para os testes. Dilui-se o composto em série de modo a que todas as diluições sejam 100 vezes mais elevadas do que a concentração desejada para o ensaio. Os compostos são, tipicamente, dissolvidos em DMSO. Se os compostos são insolúveis em DMSO, aquecem-se ou sonicam-se as soluções para introduzir a solubilização. Os compostos podem também ser dissolvidos em etanol.

As concentrações finais para ensaio em DMSO e etanol podem ser tão elevadas quanto 1,0 % a 2,0 % (v/v); estas concentrações não têm quaisquer efeitos mensuráveis na ligação específica.

Preparação da fracção de receptores de membrana

Para obter os leucócitos polimorfonucleares (PMN), injectam-se 25-30 cobaias Hartley macho (250-350 g), intraperitonealmente, com 6 ml de uma solução de caseinato de sódio a 8 %. Após 18 a 24 horas, sacrificam-se as cobaias por decapitação. Lava-se a cavidade peritoneal com 15 ml de tampão de isolamento. Recolhem-se as células e centrifugam-se a 200 x g durante 10 minutos. Os glóbulos vermelhos contaminantes podem ser removidos por lise hipotónica. Ressuspendem-se as células em tampão de isolamento e centrifugam-se como anteriormente. Filtram-se

através de gase e centrifugam-se de novo. Suspende-se o sedimento resultante em 3 ml de tampão de sonicação, contam-se e ajusta-se até uma concentração de 1×10^8 células/ml. Esta suspensão é lisada em gelo com 5 impulsos de 30 segundos separados por intervalos de 1 minuto. O homogeneizado é centrifugado a $200 \times g$ durante 10 minutos a 4°C . As alíquotas de sobrenadante são transferidas para tubos de centrifugadora de alta velocidade (1 tubo para 3 cobaias). Os tubos são centrifugados a $49000 \times g$ durante 15 minutos a 4°C . Ressuspende-se o sedimento aplicando três impulsos de 5 segundos de sonicação, separados por intervalos de 20 segundos. Centrifuga-se esta suspensão a $50000 \times g$ durante 20 minutos a 4°C . Armazena-se o sedimento a -70°C durante até 3 meses.

Para o seu uso no ensaio de ligação, descongela-se o sedimento à temperatura ambiente e suspende-se em 9 ml de tampão de ensaio (pode ser necessário uma sonicação).

Ensaio de ligação

Cada tubo de ensaio (16x100 mm) contém o seguinte:

- 345 ml de tampão de ensaio
- 5 ml de composto teste ou de solvente
- 50 ml de $\text{LTB}_4\text{-H}^3$ (0,50 nM)
- 100 ml de preparação de proteína (0,2 mg)

As incubações são realizadas a 30°C durante 40 minutos num banho de água. As reacções são iniciadas pela adição da solução de $\text{LTB}_4\text{-H}^3$. As amostras são recolhidas usando um colectador Brandel M24 para os ensaios de ligação. Os tubos deverão ser lavados com um total de 15 ml de tampão de lavagem frio.

Os filtros são transferidos para frascos de cintilação de plástico de 7 ml aos quais se adicionam 6,0 ml de fluido de cintilação apropriado (p.e., Scintiverse®). Após se deixar a equilibrar durante 12 horas, conta-se a radioactividade com um contador de cintilação de liquido apropriadamente ajustado para o trítio.

Os tubos de ensaio de controlo requeridos incluem o seguin-



te:

(a) Ligação total: Não se adiciona composto teste; substitui-se com tampão.

(b) Ligação não específica: Adiciona-se ligando não marcado numa concentração 1 μ M.

(c) Controlos de solvente: Se se dissolve o composto teste num solvente, são necessários controlos, para a ligação total e para a ligação não Específica, contendo solvente mas não contendo os compostos.

Cálculos

A ligação específica é definida como sendo a quantidade de radio-ligando que não se liga em relação ao excesso de 1000 vezes, i.e., ligação total menos a ligação não específica. Esta definição operacional é verificada por análise de Scatchard da ligação total.

A inibição de ligação específica é definida como a diminuição da ligação específica provocada pelo composto teste,

$$\frac{SB_C - SB_T}{SB_C} \times 100$$

onde SB_C é a ligação específica na ausência de composto teste e SB_T é a ligação específica na presença de composto teste. Os valores de CI_{50} (concentrações requeridas para inibirem a ligação específica em 50 %) são determinados por análise gráfica da ligação específica observada na presença de várias concentrações de composto teste.

Os resultados deste teste indicam que os compostos do presente invento exibem valiosas propriedades de ligação dos receptores de LTB_4 que são úteis no tratamento de condições inflamatórias e de respostas de hipersensibilidade.

Formação de Pápulas introduzida por LTB_4 na cobaia

O LTB_4 desempenha o papel de um mediador na inflamação celu-

lar induzida. A indução de quimiocinése e de quimiotaxia de PMN e de macrofagos pelo LTB_4 têm contribuído para a sua associação com os aspectos vasculares de reacções inflamatórias agudas.

Neste teste, a injeção intradérmica de 0,1 ml de uma solução de 10 mg/ml de LTB_4 na pele das costas da cobaia provoca a formação de uma pápula. Esta pápula é visualizada pela injeção intravenosa prévia com o indicador a 1 % de corante Azul de Evan. Após uma incubação durante 2 horas, após o desafio com LTB_4 , as cobaias são mortas sem sofrimento por asfixia com CO_2 . As suas peles dorsais são reflectidas e os diâmetros dos locais desafiados são comparados com os dos locais injectados com veículo de controlo.

Preparação e manuseamento das cobaias

As cobaias têm de estar de quarentena durante 5 a 7 dias antes do estudo. No dia antes do teste, barbeiam-se os membros traseiros e dianteiros tendo o cuidado de não ferir a pele. Após o barbeamento, as cobaias não são alimentadas, mas é-lhes proporcionada água.

No dia do teste, as cobaias são pesadas e identificadas com uma marca de tinta designando-os por números de 1 a 5 em cada grupo. Os grupos são constituídos por distribuição aleatória.

Preparação e via de administração dos compostos

Os veículos orais são o polietilenoglicol (PEG 400) (2 ml/kg) e o metocel (0,5 p/v) (10 ml/kg). A exposição aos ultrasons de um sonicador Branson assegura a uniformidade da suspensão ou a dissolução dos compostos teste. Os compostos para a administração parentérica são dissolvidos em solução salina com o auxílio de HCl 0,1N e de NaOH 0,1N e, depois ajusta-se o pH até próximo da neutralidade.

Ainda que os compostos teste sejam usualmente administrados pela via oral, podem-se usar outras vias de administração, tais como a via intravenosa, intraperitoneal ou subcutânea..

Preparação de leucotrieno B₄ para injeção intradérmica

O LTB₄ é obtido na forma de uma solução de reserva (50 mg/ml) em etanol e é armazenada a -80°C até o seu uso ser requerido. A solução de reserva ou uma sua alíquota apropriada é transferida da ampola para um frasco de vidro de 10 ml usando uma pipeta de pasteur. A solução de reserva é depois evaporada até à secura sob uma corrente estacionária, lenta, árgon gasoso.

Faz-se borbulhar árgon gasoso, numa solução de 0,25 / de albumina de bovino em solução salina tamponada com fosfato, até se atingir o ponto de saturação (em aproximadamente 5 minutos). Este veículo saturado com árgon é depois usado para reconstituir o resíduo de reserva de LTB₄ evaporado, obtendo-se uma concentração final de trabalho de 10 µg/ml. O frasco, com rolha de borracha, de solução de trabalho de LTB₄ é mantido em gelo durante o estudo.

Preparação da solução de corante de Azul de Evan

Em virtude de o Azul de Evan ser um marcador facilmente visível que se liga às proteínas de plasma, ele foi seleccionado para auxiliar o investigador na medição das pápulas induzidas durante o estudo. O corante Azul de Evan é dissolvido, na forma de uma solução a 1 % p/v, em solução salina fisiológica a 0,9 % p/v. O número de seringas descartáveis de plástico de 1 ml, equipadas com agulhas de calibre 27, de 12,7 mm, e cheias com a solução de corante a 1 %, é determinada pelo número de animais que se espera incluir no estudo.

Condução de uma experiência

Os compostos teste ou os seus controlos apropriados são administrados oralmente com cânulas de doseamento de 76,2 mm, calibre 16. Imediatamente após o doseamento, a cobaia é injectada intravenosamente com 1 ml de corante Azul de Evan a 1 %, na veia digital do membro traseiro, esquerdo ou direito, barbeado. Esta injeção é muito facilitada pelo uso de uma seringa de plástico de 1 ml, provida com uma agulha de 12,7 mm, calibre 27. Imediatamente após a injeção com Azul de Evan, a cobaia é injectada, intracutaneamente em cada um de dois locais, na linha média dorsal



barbeada com 0,1 ml da solução preparada de LTB_4 , saturada com árgon (1 μ g/0,1 ml). Um terceiro local é injectado intracutaneamente com a solução de albumina de bovino a 0,25 %, saturada com árgon, em solução salina tamponada com fosfato, para servir como controlo de veículo.

Duas horas após o desafio, as cobaias são mortas sem sofrimento por inalação de dióxido de carbono. O dióxido de carbono é administrado por inserção de um tubo de borracha ligado da botija a um saco de plástico contendo o grupo engaiolado de cobaias. A asfixia ocorre em cerca de 5 minutos.

Após a morte, as peles dorsais são reflectidas para permitir a medição de dois diâmetros prependiculars das pápulas resultantes. A área de cada pápula é determinada usando a fórmula: $\text{Área} = \pi r^2$.

Cálculos e estatísticas

Para cada cobaia, estabelece-se a média das áreas de pápula para os dois locais de injeção, após se ter feito a correcção para ter em conta o efeito da área de pápula induzida pela solução a 25 % de albumina de bovino em veículo de solução salina tamponada com fosfato. Calcula-se então a área média para cada grupo de tratamento com o seu desvio padrão correspondente.

A equação seguinte é usada para calcular a percentagem de inibição da área de pápula de controlo, tratada com veículo, por tratamento com o composto de teste:

Área de pápula média [controlo] - Área de pápula média [tratada]

Área de pápula média [controlo]

Em experiências de dose múltipla, a dose de um composto teste que provocará uma inibição de 50 % (ED_{50}) pode ser calculada a partir da equação de regressão para a resposta, como percentagem de inibição (y) e logaritmo da dose (x) e estimando o valor de (ED_{50}) a partir da equação: $\hat{y}(50) = b * m$, onde:

$\hat{y}$ = inibição de 50 %
x = dose de composto teste
b = declive da curva dose-resposta, e
m = ordenada na origem da curva dose-resposta.

Os limites de confiança a 95 % de ED_{50} são calculados, a partir da equação de regressão pelo método de Litchfield e Wilcoxon onde:

$$ED_{25} = \hat{y}(25) = bx + m,$$
$$ED_{75} = \hat{y}(75) = bx + m e$$

$$S = \frac{(ED_{75}/ED_{50}) + (ED_{50}/ED_{25})}{2}$$

onde S é a função de declive usada para calcular o factor limite $fED_{50} = 2,77 / N$ uma vez que $fED_{50} = S$. 2,77 é um valor estimado, N é a raiz quadrada do número de animais usado para todas as doses e fED_{50} é o factor para determinar o limite superior (RU) e inferior (RL) da ED_{50} : $RU = ED_{50} \times fED_{50}$ e $RL = ED_{50} : fED_{50}$. A significância estatística de qualquer inibição provocada por tratamento com um composto teste pode ser calculada por aplicação do factor t de Student ("duas caudas") aos valores experimentais.

Estudo de validação e de especificidade

A dose de desafio de 1 $\mu g/0,1$ ml/local de LTB_4 foi seleccionada para determinar a reproductibilidade, sensibilidade e facilidade de medição da pápula resultante. Os estudos têm indicado que a dimensão das pápulas induzidas por LTB_4 está relacionada directamente com a dose administrada

Seleccionaram-se 2 horas de incubação, após o desafio intradérmico com LTB_4 , como tempo de rotina para o estudo. Estudos de duração realizados evidenciaram a produção de pápulas reprodutíveis, mensuráveis, ao fim de 2 horas.

Em face dos resultados obtidos quando se submetem os compostos do presente invento a este teste, pode-se demonstrar que es-

tes indicam valiosas propriedades como antagonistas de LTB_4 .

Um outro teste que pode ser usado para determinar a capacidade dos compostos do invento em exibirem actividades de antagonistas de LTB_4 , é o que a seguir se descreve:

Ensaio de Agregação de Leucócitos Polimorfonucleares de Cobaia

Isolamento dos PNN de cobaia

Injectam-se, intraperitonealmente, 6 ml de solução de caseinato de Na a 6 % (em solução salina), em 2 cobaias macho (250-300 g) ligeiramente anestesiadas com CO_2 ou com éter. No dia seguinte (18-24 horas após a injeção) sacrificam-se os animais por decapitação ou por sobre-dose de CO_2 , de acordo com o SOP para métodos de estudo de laboratório não clínico.

Remove-se a secção da linha média da pele abdominal e injectam-se na cavidade abdominal 13 ml de tampão de Hanks (contendo 500 μ l de EDTA 10 mM/500 ml de tampão de Hanks) mais 2 ml de solução de citrato de Na a 7 %. Balouça-se a cobaia, para a frente e para trás, 5 vezes. Faz-se uma pequena incisão do lado esquerdo da linha média da parede abdominal (evitando cortar vasos sanguíneos evidentes). Usa-se uma pipeta de pasteur boleada para transferir o tampão mais as células da cavidade abdominal para dois tubos de centrífugadora Nalgene (Oak Ridge) lavados (metade de tampão e de células em cada tubo). Depois enchem-se os tubos até 50 ml com tampão de citrato-Hanks adicional e centrifugam-se a 4000 rpm durante 10 minutos.

Ressuspende-se cada sedimento em 1 ml de tampão de citrato-Hanks e, depois, dilui-se até 50 ml com o mesmo tampão. Incubam-se as células durante 30 minutos á temperatura ambiente num misturador de alíquotas Hema-tek. Filtram-se as células através de 2 camadas de gase para provetas de plástico de 50 ml para remover os agregados de PMN e , depois, transferem-se para tubos de centrífugadora Nalgene, de 50 ml, lavados recentemente.

Centrifugam-se as células durante 5 minutos, ressuspendem-se

em 50 ml de tampão fresco, centrifugam-se de novo e, depois, res-suspendem-se em 3 ml de tampão de Hanks isento de citrato. (Após qualquer centrifugação as células são sempre ressuspendidas primeiro em 1 ml do tampão fresco desejado).

Uma alíquota das células lavadas, diluída 50 vezes é contada usando um microscópio e um hemacitómetro.

Os PMN são contados como se segue:

1. Diluem-se 50 μ l de células em 450 ml de tampão de Hank.

2. Diluem-se 50 μ l de (1) com 150 μ l de tampão de Hank mais 50 μ l de azul de toluidina (definição total de 50 vezes). Adicionam-se 10 μ l de 2 ao hemacitómetro e contam-se as células em 16 quadros grandes (volume contado = 1 μ l). Observa-se o hemacitómetro com uma ampliação de 40 vezes. As células não coradas são PMN.

Cálculos: admitindo que se contam 149 células.

$$\frac{\text{nº de células contadas/ml} \times \text{factor de diluição} \times 2 \text{ m}}{\text{concentração final de células desejada}} = \text{Volume final de tampão necessário/ml de células}$$

$$\text{células/ml} = 149/0,0001 = 1490000 \text{ células/ml}$$

$$\frac{1,49 \times 10^6 \times 50 \times 1}{3 \times 10^7} = \frac{7,45 \times 10^7}{3 \times 10^7} = 2,48 \text{ ml/ml de células contadas}$$

Assim, as células têm de ser diluídas 2,48 vezes com tampão de Hanks (2,48 $\times$ 3=7,44 ml; 7,44-3,0=4,44; adicionam-se 4,44 de tampão aos 3 ml de células lavadas). Isto resulta em 7,44 ml de células com uma concentração de 3×10^7 células por ml.

Ajustamentos de instrumento

Colocam-se as "cuvettes" contendo 1×10^7 células/ml (166 ml

de PMN mais 344 ml de tampão) mais barras de agitação magnéticas nas cavidades de amostra do agregómetro. Liga-se o Chart Advance com 30 cm/h. Ajustam-se os comandos de atenuação para a gama média e diminuem-se os ajustamentos de escala de mV do registador para a escala dos 50 mV. Carrega-se no botão de "zero" vermelho no agregómetro e anotam-se as posições exactas das canetas do registador. Rodam-se os comandos "PPP" do lado esquerdo do agregómetro, para cada posição de "cuvette" para a esquerda ou para a direita, de modo a que as canetas do registador associadas se movam para as posições exactas mostradas quando se carrega no botão "zero" vermelho. Os circuitos eléctricos estão agora "equilibrados". Excepto para pequenos ajustes de equilíbrio não se fazem quaisquer outras modificações nas posições das canetas por ajustamento dos comandos "PPP".

Retira-se uma das "cuvettes" do agregómetro e observa-se o movimento da caneta do registador na direcção positiva. Substitui-se a "cuvette". Usando o botão zero do registador, move-se a caneta do registador, na direcção positiva para a linha de 95 % do papel de registo. As canetas não se deverão agora mover quando se carrega no botão do "zero" vermelho. A caneta também não se deverá mover quando a gama de sensibilidade de mV é mudado para a escala de 20 ou de 10 mV (deixa-se na escala dos 10 mV).

A agregação de PMN deverá fazer com que a caneta se mova na direcção "negativa" ao longo do papel de registo. Fazem-se ajustamentos comparáveis para o segundo canal do agregómetro mas ajusta-se a caneta do registador a zero no lado oposto do papel de registo. Finalmente, carregar no botão do zero, quer do registador quer do agregómetro, não deverá fazer com que as canetas se movam mais do que um mm ou dois. Esta configuração do instrumento resultará numa deflecção máxima da caneta após a agregação das células.

Estudos de Agregação

A uma "cuvette" contendo 334 ml de tampão e uma barra de agitação magnética, adicionam-se 166 µl de PMN, 10 µl de $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ (70/et mM; 1,4/0,7 mM de concentração final) e 5 µl de

citocalasina- β 10 μ M, deixa-se aquecer no agregómetro (37°C) durante 5 minutos e, depois, adicionam-se 1 ml de composto teste em DMSO ou DMSO transportador sozinho. Observam-se os efeitos do composto, se se verificarem alguns, durante 2 minutos, depois adicionam-se 5 μ l do agonista de desafio (LTB₄, PAF, etc.) e observa-se a resposta durante, pelo menos, 2 minutos. As concentrações padrão de agonistas usados neste ensaio são: ácido araquidónico, 6 μ M; LTB₄, 0,3 mM; PAF, 30 pM; e FMLP, 0,6 nM.

A agregação é quantificada medindo, em milímetros, a deflexão máxima média da linha da caneta no período de 1 minuto, ou inferior, após a adição de LTB₄. Uma resposta máxima a um desafio de controlo com ácido araquidónico pode-se desenvolver mais lentamente que esta.

Cada canal de registador-agregómetro deverá incluir a sua própria série de agregações de controlo. Todos os compostos deverão ser testados pelo menos duas vezes para cada concentração de interesse. A actividade inibidora observada é expressa como variação (inibição) percentual média observada em relação aos controlos determinados em cada canal. Os controlos têm de incluir os brancos de solvente apropriados.

Os resultados do teste anterior demonstram que os compostos abrangidos pelo âmbito do presente invento inibem a actividade do LTB₄.

O presente invento refere-se também ao processo de preparação de composições farmacêuticas compreendendo um produto com a fórmula geral I, ou um seu sal, opcionalmente, combinado com qualquer outro produto compatível, que pode ser inerte ou fisiologicamente activo. Os compostos do presente invento podem ser administrados, na forma de uma composição, a um mamífero hospedeiro, com uma variedade de formas adaptadas para a via de administração escolhida, i.e., parentérica, oral, rectal ou tópica. Neste contexto, a administração parentérica inclui a administração pelas vias seguintes: intravenosa, intramuscular, subcutânea, intra-ocular, intra-sinovial, transepitelial incluindo transdér-

mica, oftálmica, sublingual e bucal; a administração tópica inclui a oftálmica, a ocular e a inalação nasal por insuflação e aerossol e a administração rectal inclui a sistémica.

O composto activo pode ser administrado oralmente, por exemplo, como um diluente inerte ou com um transportador alimentar assimilável, ou pode estar contido em cápsulas de gelatina de invólucro duro ou mole, ou pode ser prensado na forma de comprimidos, ou pode ser incorporada directamente com a comida da dieta. Para administração terapêutica oral, o composto activo pode ser incorporado com excipiente e usado na forma de comprimidos ingeríveis, comprimidos bucais, trociscos, cápsulas, elixires, suspensões, xaropes, bolachas e similares. Como exemplos de composições sólidas para administração oral podem-se usar, comprimidos, pilulas, pós ou grânulos. Estas composições e preparações deverão conter pelo menos 0,1 % de composto activo. A percentagem usada nas composições pode variar e, convenientemente, poderá estar compreendida entre cerca de 2 e cerca de 6 % do peso da unidade. A quantidade de composto activo nestas composições terapêuticamente úteis é tal, que se obtém uma dosagem adequada. As composições ou preparações preferidas, de acordo com o presente invento, são preparadas de modo a que uma forma de unidade de dosagem oral contenha entre cerca de 50 e 300 mg de composto activo.

Os comprimidos, trociscos, pilulas, cápsulas e similares podem conter também o seguinte: um aglutinante tal como goma de tragacanto, goma arábica, amido de milho ou gelatina; excipientes tais como fosfato de dicálcio; um agente desintegrante tal como amido de milho, amido de batata, ácido alginico e similares; um lubrificante tal como estearato de magnésio; e um agente edulcorante tal como sacarose, lactose ou sacarina, ou um agente aromatizante tal como hortelã-pimenta, óleo de gualtéria ou aroma de cereja. Quando a forma de unidade de dosagem é uma cápsula, esta pode conter, para além dos materiais do tipo anterior, um transportador líquido. Podem estar presentes vários outros materiais, tais como revestimentos, ou que de outro modo modificam a forma física da unidade de dosagem. Por exemplo, os comprimidos,

pílulas ou cápsulas podem estar revestidos com goma-laca, açúcar ou com ambos. Um xarope ou elixir pode conter o composto activo, sacarose como agente edulcorante, metil e propilparabenos como conservantes, um corante e um aroma tal como aroma de cereja ou de laranja. Claro que qualquer material usado na preparação de qualquer forma de unidade dosagem deverá estar farmacêuticamente puro e deverá ser substancialmente não tóxico nas quantidades usadas. Adicionalmente, o composto activo pode ser incorporado em preparações e formulações de libertação retardada.

As composições para administração parentérica podem ser soluções, suspensões ou emulsões, estéreis, aquosas ou não aquosas. As soluções do composto activo como base livre ou como sal farmacêuticamente aceitável, podem ser preparadas em água, adequadamente, misturados com um surfactante tal como hidroxipropilcelulose. Como solvente ou meio podem-se usar propilenoglicol, polietilenoglicol, óleos vegetais, em particular o azeite, e ésteres orgânicos injectáveis, por exemplo, oleato de etilo. Estas composições podem conter também adjuvantes, em particular, agentes molhantes, emulsionantes ou dispersantes. A dispersão pode ser também preparado em glicerol, polietilenoglicóis líquidos, e suas misturas, e em óleos. Sob condições de armazenamento e uso vulgares, estas preparações contêm um conservante para evitar o crescimento de microrganismos. A esterilização pode ser realizada de várias formas, por exemplo, usando um filtro bacteriológico, por incorporação de agentes esterilizantes na composição, por irradiação ou por aquecimento. Podem também ser preparadas na forma de composições sólidas estéreis para serem dissolvidas na altura do uso em água esterilizada ou em qualquer outro meio estéril injectável.

As composições para administração rectal são supositórios ou cápsulas rectais que podem conter, para além do produto activo, excipientes tais como manteiga de cacau ou Suppocire. As composições para administração tópica podem ser, por exemplo, pomadas ou loções.

As formas farmacêuticas para uso injectável incluem soluções

ou dispersões aquosas estéreis e pós estéreis para preparação extemporânea de soluções ou dispersões injectáveis estéreis. Em todos os casos a forma tem de ser esteril e tem de ser fluida de modo a permitir a fácil aplicação com uma seringa. Pode ser estável nas condições de fabrico e de armazenamento e tem de ser preservada contra a acção contaminante de microrganismos tais como bactérias e fungos. O transportador pode ser um solvente ou um meio de dispersão contendo, por exemplo, água, etanol, um poliol (por exemplo, glicerol, propilenoglicol e polietilenoglicol líquido e similares), as suas misturas adequadas e óleos vegetais. A fluidez adequada pode ser mantida, por exemplo, pelo uso de um revestimento tal como lecitina, pela manutenção da dimensão de partícula requerida no caso de uma dispersão e pelo uso de surfactantes. A prevenção da acção de microrganismos pode ser conseguida por vários agentes anti-bactérianos e anti-fúngicos, por exemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal e similares. Em muitos casos será preferível incluir agentes isotónicos, por exemplo, açúcares ou cloreto de sódio. A absorção prolongada das composições injectáveis é conseguida incluindo, nas composições, agentes que retardam a absorção, por exemplo, monoestearato de alumínio e gelatina.

As soluções injectáveis estéreis são preparadas por incorporação do composto activo, na quantidade requerida, no solvente apropriado, com os vários outros ingredientes enumerados anteriormente, conforme necessário, seguindo-se uma esterilização por filtração. Geralmente, as dispersões são preparadas por incorporação dos vários ingredientes activos esterilizados, num veículo estéril que contém o meio de dispersão básico e os outros ingredientes requeridos de entre os enumerados anteriormente. No caso de pós estéreis para a preparação das soluções injectáveis estéreis, os processos de preparação preferidos são a secagem sob vácuo e a técnica de liofilização pela qual se obtém um pó do ingrediente activo, conjuntamente com qualquer ingrediente adicional desejado, a partir de uma sua solução previamente esterilizada por filtração.

Em terapia humana, os produtos de acordo com o invento podem

ser particularmente úteis no tratamento de doenças de origem inflamatória. Provaram pois ser muito úteis em patologia osteoarticular no tratamento de artrite, de poliartrite reumatóide, de espondiloartrite, de gota, de artrose, de condrocalcinose, bem como de outras patologias inflamatórias que afectam os pulmões, os tractos digestivos (colite ulcerosa, inflamação hepática, cirrose, doenças do colon, doença de Crohn), a pele (psoríase, herpes, acne, eritema, eczema, dermatite), os olhos, os tractos nasais, a cavidade bucal e os dentes. Podem ser também usados no tratamento de alergias nasais e dos brônquios (asma). Os produtos de acordo com o invento podem ser também úteis no tratamento de inflamações associadas à aceitação de implantes, melhorando a sua compatibilidade com o tecido envolvente. Podem também desempenhar um papel na imuno-regulação (doenças auto-imunes), na isquemia e na reperfusão (a cardíaca em particular). Estes produtos podem também exercer um efeito benéfico no tratamento de hipertermia e da dor.

O médico determinará a dosagem dos presentes agentes terapêuticos que será a mais adequada para a profilaxia ou tratamento e que variará com a forma de administração e com o composto particular escolhido e, também, com o paciente particular que está a ser tratado. De um modo geral, o médico desejará iniciar o tratamento com pequenas dosagens, continuando com pequenos incrementos até se atingir o efeito óptimo sob as circunstâncias presentes. Geralmente, a dosagem terapêutica estará compreendida entre 0,1 e 100 M/dia ou de cerca de 0,1 mg a cerca de 50 mg/kg de peso corporal por dia, ou superior, se bem que possa ser administrado em várias unidades de dosagem diferentes. Para administração oral são requeridas mais elevadas. De um modo geral, o médico determinará a dose que julgue mais adequada dependendo da idade, do peso e de outros factores próprios do indivíduo em tratamento.

Os compostos terapêuticos do presente invento podem ser administrados a um mamífero, sozinho ou em combinação com transportadores farmacêuticamente aceitáveis, como anteriormente se referiu, cuja proporção é determinada pela solubilidade e pela natureza química do composto, pela via de administração escolhida e

pela prática farmacêutica convencional.

Os exemplos seguintes ilustram as composições de acordo com o invento.

Exemplo A

Preparam-se, de acordo com a técnica usual, comprimidos do produto activo possuindo a composição seguinte:

Ácido 2,2-dimetil-6-[(4,6-difenil-2-piridil)oxi]
hexanóico..... 100 mg
amido..... 332 mg
sílica..... 120 mg
estearato de magnésio..... 12 mg

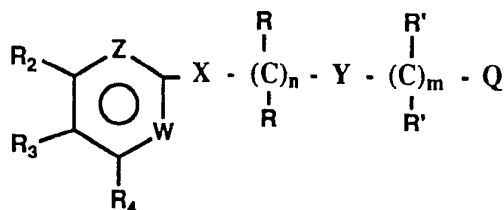
Exemplo B

Preparam-se, de acordo com a técnica usual, comprimidos do produto activo possuindo a composição seguinte:

5-{2,2-dimetil-5-[(4,6-difenil-2-piridil)oxi]pentil}-
-[1H]-tetrazole..... 100 mg
amido..... 332 mg
sílica..... 120 mg
estearato de magnésio..... 12 mg

REIVINDICAÇÕES

1 - Processo de preparação de um composto de fórmula

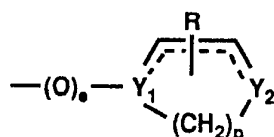


na qual

m é 1-8, n é 0-8 e n+m é 2-9;

X é S, O, NR'', CR'R'', CR'=CR'', CO-NR'', NR''-CO, CHR'-O ou uma ligação;

Y é S, O, NR'', CR'R'', CR'=CR'', CO-NR'', NR''-CO, CO, CR'-OH, fenileno, naftileno ou um grupo cicleno, contendo azoto, de fórmula



na qual Y₁ e Y₂ são, um independentemente do outro, CR' ou N, e é 0 ou 1 e é 0 quando Y₁ é N e p é 1-3;

W e Z são, um independentemente do outro CR' ou N desde que, quando ambos W e Z são N, n+m seja 2-6;

R e R' são, um independentemente do outro, R₁ ou R₁-alquilo inferior- ou grupos R e/ou R' vicinais em conjunto ou grupos R' e R'' vicinais em conjunto podem ser -(CH₂)_y- onde y é 2,4, formando assim um anel de 4-6 membros e grupos R e/ou R' geminais podem formar em conjunto um substituinte espiro, -CH₂-(CH₂)_z-CH₂- onde z é 0-4 ou um substituinte alquilidenilo, =CHR₅, onde R₅ é hidrogénio ou alquilo;

R'' também pode ser hidrogénio, alquilo ou aralquilo;

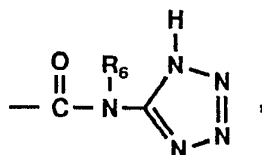
R₁ é hidrogénio, alquilo, alcenilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo, hidroxí, alcoxi, ariloxí, aralcoxi, acilo, halo, amino, mono- e dialquilamino, aralquilamino, acilamino, carboxi, carbalcoxi, carbamilo ou mono- e dialquilcarbamilo;

R_2 , R_3 e R_4 são, uns independentemente dos outros, R_1 , R_1 -alquilo inferior- ou um grupo heteroarilo ou arilo mono- ou biciclico opcionalmente substituído contendo cerca de 5 a cerca de 12 átomos, onde cada anel contendo o referido grupo contém 0-2 heteroátomos seleccionados de entre N, O ou S desde que os referidos heteroátomos não sejam átomos de oxigénio e/ou enxofre vicinais e ainda desde que pelo menos um de R_2 , R_3 e R_4 seja o referido grupo arilo ou heteroarilo;

ou, R_2 e R_3 ou R_3 e R_4 em conjunto com o anel ao qual estão ligados podem formar um sistema em anel biciclico condensado [5,6], [6,6] ou [7,6] opcionalmente substituído que pode conter 0-2 heteroátomos em cada anel, seleccionados de entre N, O e S, desde que os referidos heteroátomos não sejam átomos de oxigénio e/ou enxofre vicinais;

R_4 também pode ser $X_1-(CH_2)_t-R_3$ desde que R_3 seja o referido sistema em anel de arilo mono- ou biciclico, X_1 é S, O, NR'' , $CR'R''$ ou CO e t é 1-4; e

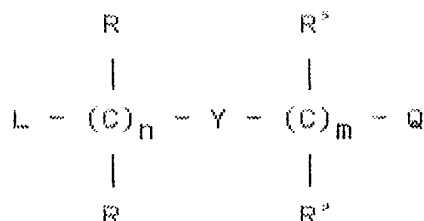
Q é $COOR_6$, $COOM$, $CONR_7R_7$, CN, $CONHSO_2R_6$, tetrazolilo ou tetrazolilo substituído com alquilo, carboxialquilo ou carbalco-xialquilo e



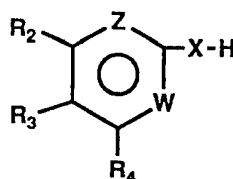
onde R_6 é hidrogénio, alquilo ou aralquilo, R_7 é hidrogénio, alquilo, aralquilo ou cicloalquilo, M é um sal de metal ou amoníaco e R_7 e R_7 em conjunto formam um anel de 3-6 membros desde que R_7 seja hidrogénio quando R_2 e R_3 em conjunto ou R_3 e R_4 em conjunto formam um anel condensado e $n+m < 5$;
ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável, caracterizado por compreender

A - a reacção, em meio básico, de um composto de fórmula

(segue fórmula)

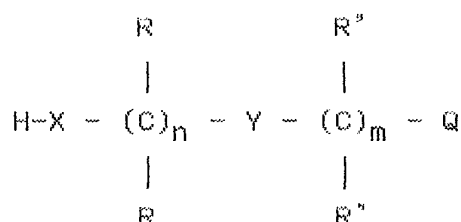


na qual Q é um nitrilo, um éster ou um tetrazolilo e L é um grupo que se despede, com um composto de fórmula

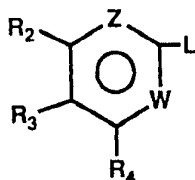


e quando se deseja preparar um composto para o qual Q é um radical carboxi, a conversão do ester obtido num ácido e/ou, quando necessário, a conversão do produto obtido num sal; ou

B - a reacção de um composto hidroxí, tiol ou amino de fórmula



na qual Q é um nitrilo, um éster ou um tetrazolilo, com um composto de fórmula

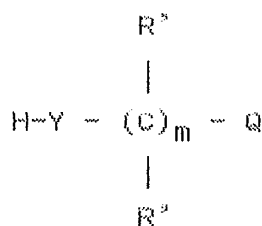


na qual L é um grupo que se despede e quando se deseja preparar um composto para o qual Q é um radical carboxi, a conversão do éster obtido num ácido e/ou, quando necessário, a conversão do produto obtido num sal; ou

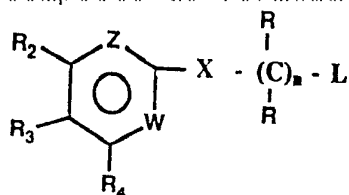
C - a reacção, em meio básico, de um composto de fórmula

(segue fórmula)

-101-

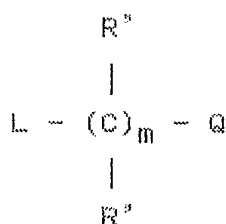


na qual Q é um nitrilo, um éster ou um tetrazolilo e L é um grupo que se despede, com um composto de fórmula

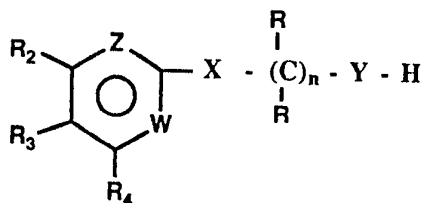


e quando se deseja preparar um composto para o qual Q é um radical carboxi, a conversão do éster obtido num ácido e/ou, quando necessário, a conversão do produto obtido num sal; ou

D - a reacção de um composto de fórmula

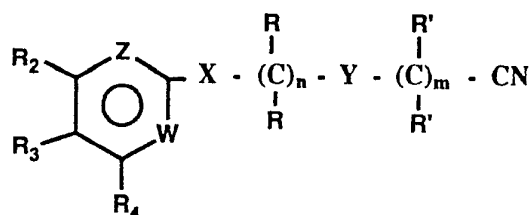


na qual Q é um nitrilo, um éster ou um tetrazolilo e L é um grupo que se despede, com um composto hidroxí, tiol ou amino de fórmula



e quando se deseja preparar um composto para o qual Q é um radical carboxi, a conversão do éster obtido num ácido e/ou, quando necessário, a conversão do produto obtido num sal; ou

E - a conversão de um nitrilo de fórmula geral:



num radical ácido, amida ou 5-tetrazolilo, sem afectar o resto da molécula; ou

F - para preparar um composto de fórmula 1 no qual R_2 e/ou R_4 contêm um substituinte amino, a conversão de um composto de fórmula 1, no qual o(s) referido(s) radical(is) contêm um substituinte nitro, por redução do radical nitro, sem afectar o resto da molécula, e em seguida, opcionalmente, a conversão do produto obtido num sal; ou

G - para preparar um composto de fórmula 1 no qual R_2 e/ou R_4 contêm um substituinte alquilamino ou dialquilamino, a conversão de um composto de fórmula 1, no qual o(s) referido(s) radical(is) contêm um substituinte amino por alquilação do radical amino, sem afectar o resto da molécula, e em seguida, quando necessário, a conversão do produto obtido num sal; ou

H - para preparar um composto de fórmula 1 no qual R_1 e/ou R_2 contêm um substituinte benzoilamino ou trifluoroacetamido, a conversão de um composto de fórmula 1 no qual o(s) referido(s) radical(is) contêm um substituinte amino, por acilação do radical amino, sem afectar o resto da molécula.

2 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por no composto preparado

m ser 1 e n ser 1-7;

X ser S ou O;

Y ser O ou CH_2 ;

Z ser N e W ser CR^* ;

R e R' serem, um independentemente do outro, hidrogénio ou alquilo;

R_2 e R_4 serem, um independentemente do outro, hidrogénio ou um grupo arilo seleccionado de entre fenilo, tienilo ou furilo que podem estar substituídos com 1-2 substituintes seleccionados, um independentemente do outro, alquilo, alcoxi, metilenodioxi, halo, trifluorometilo, alquiltio, nitro, amino, mono- e dialquilamino, acetamido, trifluoroacetamido ou benzamido, desde que, pelo menos, um de R_2 e R_4 seja o referido grupo arilo;

R_3 ser hidrogénio ou em conjunto com R_2 poder formar um anel benzeno condensado que pode estar ainda substituído com halo, alquilo ou alcoxi; e

Q ser COOR_6 , COONa , CONR_7R_7 ou tetrazolilo onde R_6 e R_7 são, um independentemente do outro, hidrogénio ou alquilo.

3 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por no composto preparado

m ser 2-7 e n ser 0;

X ser uma ligação;

Y ser S ou O;

W e Z serem N;

R ser hidrogénio;

R' serem, um independentemente do outro, hidrogénio ou $(\text{CH}_2)_x\text{-R}_1$, onde x é 0-2 e onde R_1 é hidrogénio, alquilo, aralquilo, arilo ou halo;

R_2 , R_3 e R_4 serem, uns independentemente dos outros, hidrogénio, alquilo ou um grupo arilo seleccionado de entre fenilo, tienilo ou furilo que podem estar substituídos com 1-2 substituintes seleccionados, um independentemente do outro, de entre alquilo, alcoxi, hidroxí, acetoxi, benzoiloxi, metilenodioxí, etilenodioxí, aminometilenooxi, aminovinileno, halo, haloalquilo, alquiltio, nitro, amino, mono- e dialquilamino, acetamido, ureido, trifluoroacetamido ou benzamido ou um grupo arilo seleccionado de entre imidazol, tiazol ou pirídilo que podem estar substituídos com 1-2 substituintes seleccionados, um independentemente do outro, de entre alquilo, alcoxi, hidroxí, acetoxi, benzoiloxi, halo, haloalquilo, alquiltio, nitro, amino, mono- e dialquilamino, acetamido, trifluoroacetamido ou benzamido, desde que, pelo menos, um de R_2 , R_3 e R_4 seja o referido grupo arilo; ou

R_3 , em conjunto com R_2 , poder formar um anel benzeno condensado que pode ainda estar substituído com halo, alquilo ou alcoxi; e

Q ser COOR_6 , COONa , CONR_7R_7 ou tetrazolilo onde R_6 é hidrogénio ou alquilo e R_7 é hidrogénio ou, quando R_3 em conjunto com R_2 pode formar um anel benzeno condensado pode ser alquilo quando $n+m < 5$.

4 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por no composto preparado

m ser 2-8 e n ser 0;

X ser uma ligação;

Y ser S ou O;

Z ser N e W ser CRⁿ;

R ser hidrogénio;

R' serem, um independentemente do outro, hidrogénio ou (CH₂)_x-R₁, onde x é 0-2 e onde R₁ é hidrogénio, alquilo, aralquilo, arilo ou halo;

R₂, R₃ e R₄ serem, uns independentemente dos outros, hidrogénio, alquilo ou um grupo arilo seleccionado de entre fenilo, tienilo ou furilo que podem estar substituídos com 1-2 substituintes seleccionados, um independentemente do outro, de entre alquilo, alcoxi, hidroxí, acetoxi, benzoiloxi, metilenodioxí, etilenodioxí, aminometilenooxi, aminovinileno, halo, haloalquilo, alquiltio, nitro, amino, mono- e dialquilamino acetamido, ureído, trifluoroacetamido ou benzamido ou um grupo arilo seleccionado de entre imidazol, tiazol ou pirídilo que podem estar substituídos com 1-2 substituintes seleccionados, um independentemente do outro, de entre alquilo, alcoxi, hidroxí, acetoxi, benzoiloxi, halo, haloalquilo, alquiltio, nitro, amino, mono- e dialquilamino, acetamido, trifluoroacetamido ou benzamido, desde que, pelo menos, um de R₂, R₃ e R₄ seja o referido grupo arilo e mais do que um dos referidos grupos arilo seja orto relativamente ao outro; e

Q ser COOR₆, COONa, CONR₇R₇ ou tetrazolilo quando R₆ e R₇ são, um independentemente do outro hidrogénio ou alquilo.

5 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por no composto preparado

m ser 2-8 e n ser 0;

X ser S ou O;

Y ser um ligação;

Z ser N e W ser CRⁿ;

R ser hidrogénio;

R' serem, um independentemente do outro, hidrogénio ou (CH₂)_x-R₁, onde x é 0-2 e R₁ é hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo ou halo;

R₂, R₃ e R₄ serem, uns independentemente dos outros, hidrogénio, R' ou um grupo arilo seleccionado de entre fenilo, tienilo

ou furilo que podem estar substituídos com 1-2 substituintes seleccionados, um independentemente do outro, de entre alquilo, alcoxi, metilenodioxi, halo, haloalquilo, alquiltio, nitro, amino, mono- e dialquilamino, acetamido, trifluoroacetamido ou benzamido desde que, pelo menos um de R_2 , R_3 e R_4 seja o referido grupo arilo; e

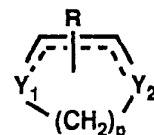
Q ser COOR_6 , COONa , CONR_7R_7 ou tetrazolilo onde R_6 e R_7 são, um independentemente do outro, hidrogénio ou alquilo.

6 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por no composto preparado

n ser 0-4, m ser 1-5 e n+m ser 2-6;

X ser S, O, $\text{CR}^*=\text{CR}^*$ ou CHR^*-O ;

Y ser fenilo ou um anel heterocíclico de fórmula



na qual Y_1 e Y_2 são, um independentemente do outro, CR^* ou N e p é 1-3;

Z ser N e W ser CR^* ;

R e R^* serem, um independentemente do outro, hidrogénio ou $(\text{CH}_2)_X-\text{R}_1$, onde X é 0-2;

R_1 ser hidrogénio, alquilo, aralquilo, arilo ou halo;

R_2 ser hidrogénio, alquilo, cicloalquilo ou um grupo arilo seleccionado de entre fenilo, tienilo ou furilo que podem estar substituídos com 1-2 substituintes seleccionados, um independentemente do outro, de entre alquilo, alcoxi, metilenodioxi, halo, haloalquilo, alquiltio, nitro, amino, mono- e dialquilamino, acetamido, trifluoroacetamido ou benzamido;

R_3 ser hidrogénio;

R_4 ser hidrogénio ou um grupo arilo seleccionado de entre fenilo, tienilo ou furilo que podem estar substituídos com 1-2 substituintes seleccionados, um independentemente do outro, de entre alquilo, alcoxi, metilenodioxi, halo, haloalquilo, alquiltio, nitro, amino, mono- e dialquilamino, acetamido, trifluoroacetamido ou benzamido; desde que pelo menos um de R_2 e R_4 seja o referido grupo arilo; e

Q ser COOR_6 , COONa , CONR_7R_7 ou tetrazolilo onde R_6 e R_7 são, um independentemente do outro, hidrogénio ou alquilo.

7 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por no composto preparado

m ser 1-4 e n ser 1-5;

X ser S ou O;

Y ser CO-NR'', NR''-CO, CO ou CR'OH;

Z ser N e W ser CR';

R ser hidrogénio;

R' serem, um independentemente do outro, hidrogénio ou $(CH_2)_x-R_1$, onde x é 0-2;

R'' ser hidrogénio, alquilo ou aralquilo;

R₁ ser hidrogénio, alquilo, aralquilo, arilo ou halo;

R₂ ser hidrogénio, alquilo, cicloalquilo ou um grupo arilo seleccionado de entre fenilo, tienilo ou furilo que podem estar substituídos com 1-2 substituintes seleccionados, um independentemente do outro, de entre alquilo, alcoxi, metilenodioxí, halo, haloalquilo, alquiltio, nitro, amino, mono- e dialquilamino, acetamido, trifluoroacetamido ou benzamido;

R₃ ser hidrogénio;

R₄ ser hidrogénio ou um grupo arilo seleccionado de entre fenilo, tienilo ou furilo que podem estar substituídos com 1-2 substituintes seleccionados, um independentemente do outro, de entre alquilo, alcoxi, metilenodioxí, halo, haloalquilo, alquiltio, nitro, amino, mono- e dialquilamino, acetamido, trifluoroacetamido ou benzamido, desde que pelo menos um de R₂ e R₄ seja o referido grupo arilo; e

Q ser COOR₆, COONa, CONR₇R₇ ou tetrazolilo onde R₆ e R₇ são seleccionados, um independentemente do outro, de entre hidrogénio ou alquilo.

8 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por no composto preparado

m+n = 2-8;

X ser S, O, CR''R'' ou CR''=CR'';

Y ser CR''R'';

Z e W serem CR'';

R serem, um independentemente do outro, hidrogénio ou alquilo;

R'' serem, um independentemente do outro, hidrogénio, alqui-

lo, aralquilo, arilo ou halo;

R_2 ser hidrogénio, alquilo, cicloalquilo ou um grupo arilo seleccionado de entre fenilo, tienilo ou furilo que podem estar substituídos com 1-2 substituintes seleccionados, um independentemente do outro, de entre alquilo, alcoxi, metilenodioxí, halo, haloalquilo, alquiltio, nitro, amino, mono- e dialquilamino, acetamido, trifluoroacetamido ou benzamido;

R_3 ser hidrogénio ou alquilo;

R_2 e R_3 em conjunto poderem formar um anel benzeno condensado que pode estar substituído com um anel arilo mono- ou bicyclico R_1 substituído ou não substituído e/ou ainda substituído com halo, alquilo, alcoxi ou aralcoxi;

R_4 ser hidrogénio ou um grupo arilo seleccionado de entre fenilo, tienilo ou furilo que podem estar substituídos com 1-2 substituintes seleccionados, um independentemente do outro, de entre alquilo, alcoxi, metilenodioxí, halo, haloalquilo, alquiltio, nitro, amino, mono- e dialquilamino, acetamido, trifluoroacetamido ou benzamido, desde que, pelo menos um de R_2 e R_4 seja o referido grupo arilo; e

Q ser $COOR_6$, $COONa$, $CONR_7R_7$ ou tetrazolilo onde R_6 e hidrogénio ou alquilo e R_7 é hidrogénio ou quando R_2 e R_3 , em conjunto, podem formar um anel benzeno condensado pode ser alquilo quando $m+n < 5$.

9 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por no composto preparado

$m+n = 2-7$;

X ser S , O , $CR'R''$ ou $CR'=CR''$;

Y ser $CR'R''$;

Z ser N ou CR' e W ser CR'' ;

R ser hidrogénio;

R' serem, um independentemente do outro, hidrogénio, alquilo, aralquilo, arilo ou halo;

R'' ser hidrogénio ou alquilo;

R_2 ser hidrogénio, alquilo ou cicloalquilo, halo ou um grupo arilo seleccionado de entre fenilo, tienilo ou furilo que podem estar substituídos com 1-2 substituintes seleccionados, um independentemente do outro, de entre alquilo alcoxi, metilenodioxí,

halo, haloalquilo, alquiltio, nitro, amino, mono- e dialquilamino, acetamido, trifluoroacetamido ou benzamido;

R_3 ser hidrogénio ou um grupo arilo seleccionado de entre fenilo, tienilo ou furilo que podem estar substituídos com 1-2 substituintes seleccionados de entre alquilo, alcoxi, metilenodioxido, halo, haloalquilo, alquiltio, nitro, amino, mono- e dialquilamino, acetamido, trifluoroacetamido ou benzamido, desde que, pelo menos um de R_2 e R_4 seja o referido grupo arilo;

R_4 ser $X_1-(CH_2)_q-R_3$, onde X_1 é O, NR'' , $CR'R''$ ou CO e q é 1-4; e

Q ser $COOR_6$, $COONa$, $CONR_7R_7$ ou tetrazolilo onde R_6 e R_7 são, um independentemente do outro, hidrogénio ou alquilo.

10 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por no composto preparado, pelo menos, um de R_2 , R_3 e R_4 ser um grupo arilo ou heteroarilo mono- ou bicyclico substituído ou não substituído ou R_2 e R_3 em conjunto ou R_3 e R_4 em conjunto serem um anel condensado e poderem estar opcionalmente substituídos e onde a referida substituição é seleccionada, independentemente, de entre alquilo, alcoxi, hidroxido, acetoxido, benzoiloxido, metileno-dioxido, etilenodioxido, aminometileno-coxi, aminovinileno, halo, haloalquilo, tio, alquiltio, nitro, amino, mono- e dialquilamino, cicloalquilamino, acetamido, ureido, trifluoroacetamido, benzamido, carboxido, carbalcoxi, carbaralcoxi, carbamilo, mono- e dialquilcarbamilo ou arilcarbamilo.

11 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar ácido 2,2-dimetil-6-[(4,6-difenil-2-piridil)oxi]-hexanóico ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

12 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar ácido 2-etil-6-[(4,6-difenil-2-piridil)oxi]hexanóico ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

13 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar ácido 2-etil-2-metil-6-[(4,6-difenil-2-piridil)oxi]hexanóico ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

14 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar ácido 2-metil-6-[[4-(3,4-metilenodioxifenil)-6-fenil-2-piridil]oxi]-hexanoico ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

15 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar 5-[1,1-dimetil-5-[(4,6-difenil-2-piridil)-oxi]pentil]-[1H]-tetrazole ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

16 - Processo de preparação de uma composição farmacêutica, caracterizado por se combinar, pelo menos, um composto preparado de acordo com a reivindicação 1, com um diluente ou adjuvante farmacêuticamente aceitável.

Lisboa, 24 ~~Jul~~ 1991

Por RHÔNE-POULENC RORER S.A.

- O AGENTE OFICIAL -

