DESCRIÇÃO

DA

PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 96.948

REQUERENTE: PFIZER INC., norte-americana, industrial, 235 East 42nd Street, New York, N.Y.10017, Estados Unidos da América do Norte

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A SINTESE DE ESPIRO-HETERO-AZOLONAS E DE INTERMEDIÁRIOS AÍ UTILIZADOS"

INVENTORES: CHARLES W.MURTIASHAW e GEORGE J.QUALLICH

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

7 de Março de 1990 No.490,906, nos Estados Unidos da América do Norte

PFIZER INC.

"PROCESSO PARA A SÍNTESE DE ESPIRO-HETEROAZOLONAS E DE INTERMEDIÁRIOS AÍ UTILIZADOS"

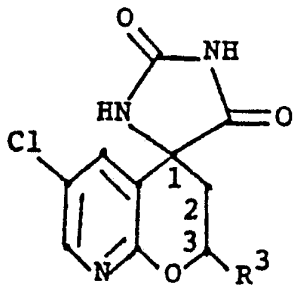
==========

MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento relaciona-se com os processos e com os intermediários para a preparação de espiro-heteroazolonas.

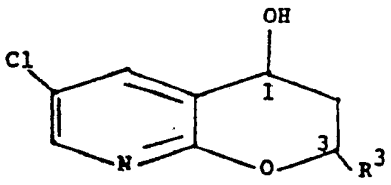
Estes últimos compostos são úteis como inibidores da reductase da aldose e apresentam a fórmula:



IX

em que R^3 é alquilo (C_1-C_4).

O referido processo consiste na reacção de um composto de fórmula:



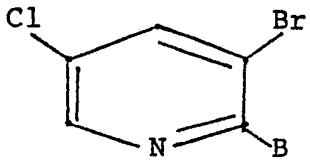
VII

que tem a mesma estereoquímica no carbono marcado com "3" que o composto de fórmula (IX) desejado, e em que R^3 é como anteriormente definido, com um reagente de oxidação adequado como cloro-cromato de piridínio, reagente de Jones ou dióxido de manganês e a condensação do composto obtido com um cianeto de um metal alcalino e com carbonato de amônio.

O presente invento relaciona-se com os processos e com os intermediários para a preparação de espiro-hetero-azolonas. Estes últimos compostos são úteis como inibidores da redutase da aldose.

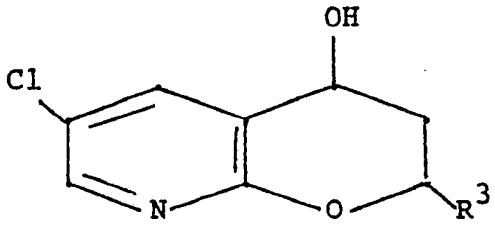
Espiro-hetero-azolonas que podem ser preparadas pelos precessos descritos aqui, estão descritas na Aplicação da Patente Europeia No. 88307985.7, assinada por Pfizer Inc.

O presente invento relaciona-se com um composto de fórmula



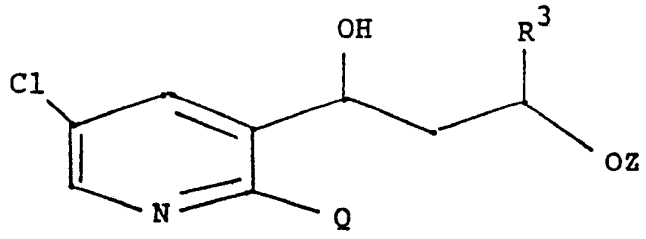
em que B é hidróxido, cloro ou bromo.

O presente invento também se relaciona com um composto de fórmula



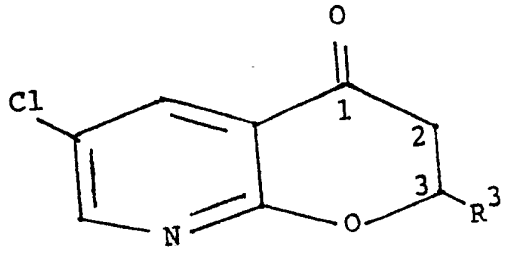
em que R^3 é hidrogénio ou alquilo (C_1-C_4).

O presente invento também se relaciona com um composto de fórmula



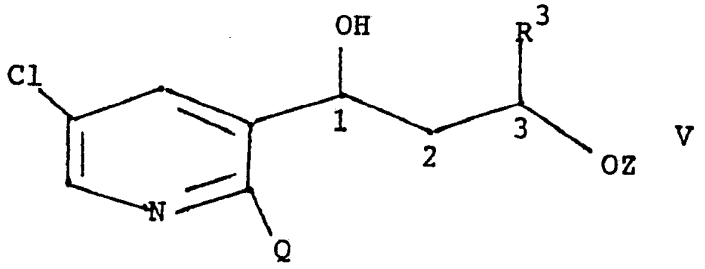
em que R^3 é alquilo (C_1-C_4); Q é cloro, bromo, ou fluor ou OX, em que X é SO_2R^4 e R^4 é alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo ou fenilo opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes independentemente seleccionados a partir de alquilo (C_1-C_4), cloro e nitro; e Z é uma carga negativa, hidrogénio, ou um grupo protector de oxigénio (e.g., grupo que contém sililo como dimetilsililo de t-butilo).

O presente invento também se relaciona com um enantiómero puro de um composto de fórmula

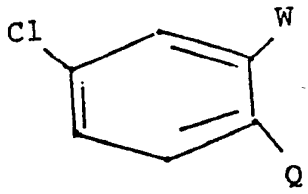


em que R^3 é alquilo (C_1-C_4).

O presente invento também se relaciona com um processo para a preparação de um composto de fórmula

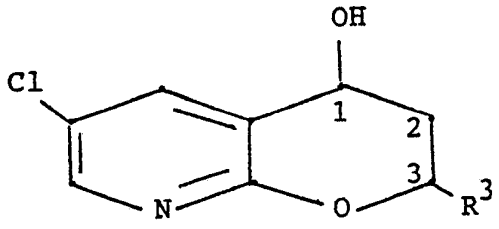


em que Q e R^3 são como definidos anteriormente e Z é um grupo protector de oxigénio, que compreende um composto de fórmula



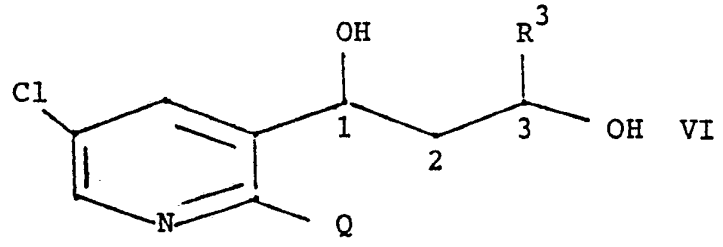
em que W é bromo ou iodo, e Q é como anteriormente definido, com lítio metálico ou com um reagente de alquil-lítio.

O presente invento também se relaciona com um processo para a preparação de um composto de fórmula



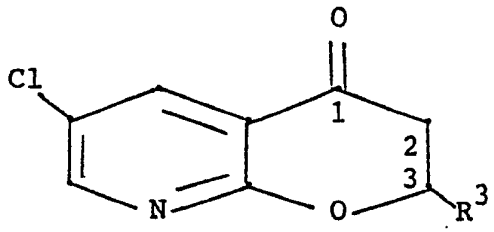
VII ,

em que a estereoquímica do carbono marcado "3" ou é pura num sentido absoluto ou é uma mistura 1:1 das formas R e S, e em que R^3 é hidrogénio ou alquilo (C_1-C_4), que compreende a reacção de um composto de fórmula



que tem a mesma estereoquímica no carbono marcado "3" como o composto desejado de fórmula (VII), e em que R^3 é como definido anteriormente e Q é cloro, bromo, fluoro ou OX, em que X é SO_2R^4 e R^4 é alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, ou fenilo opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes independentemente seleccionados a partir de alquilo (C_1-C_4), cloro e nitro, com uma base. Bases adequadas incluem hidreto de sódio, hidreto de potássio, di-isopropilo-amida de lítio, hexametildisilazida de lítio, hexametildisilazida de potássio, e outras bases não nucleofílicas.

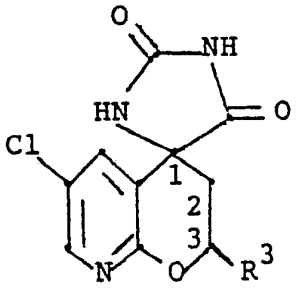
O presente invento também se relaciona com um processo para a preparação de um enantiómero puro ou de uma mistura racémica de um composto de fórmula



VIII

em que R^3 é como definido anteriormente, que compreende a reacção de um composto de fórmula (VII) anterior, que tem a mesma estereoquímica no carbono "3" como o composto desejado de fórmula (VIII), com um reagente de oxidação adequado como clorocromato de piridínio, reagente de Jones ou dióxido de manganês.

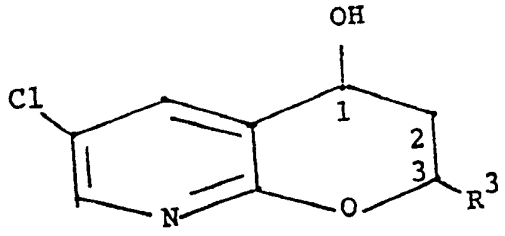
O presente invento também se relaciona com um processo para a preparação de um enantiómero puro de um composto de fórmula



IX

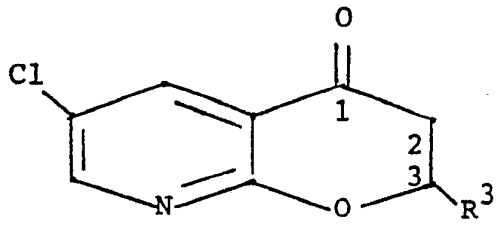
em que R^3 é como anteriormente definido, que compreende:

a) a reacção de um composto de fórmula



VII

que tem a mesma estereoquímica absoluta no carbono marcado "3" como o composto desejado de fórmula (IX) e em que R^3 é como anteriormente definido, com um reagente de oxidação adequado como clorocromato de piridínio, reagente de Jones ou dióxido de manganês, para a formação de um enantiómero puro de um composto de fórmula



VIII

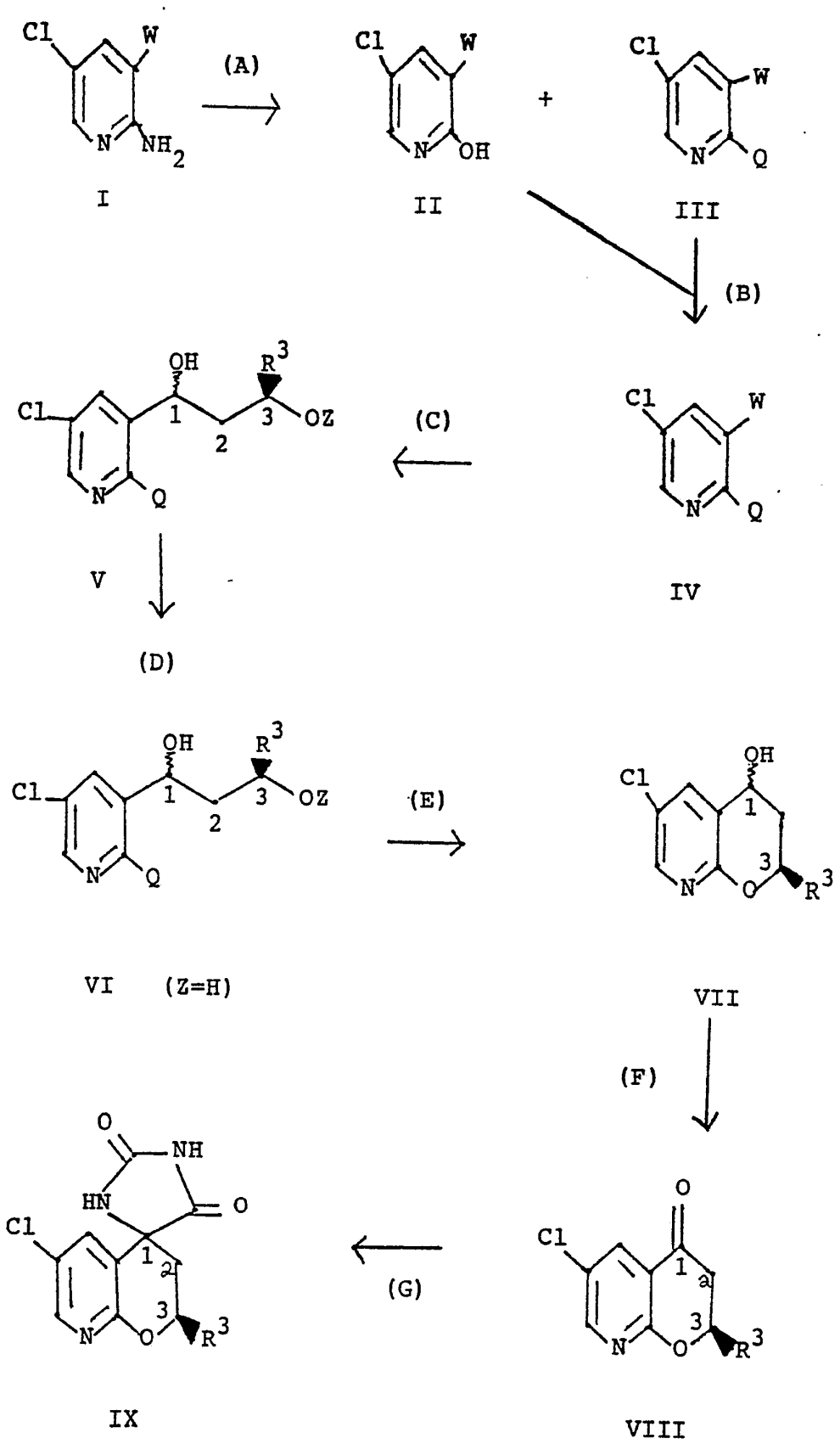
que tem a mesma estereoquímica absoluta no carbono marcado "3" como o composto desejado de fórmula (IX), e

b) a condensação do referido composto de fórmula (VIII) com um cianeto de um metal alcalino (e.g. cianeto de sódio ou cianeto de potássio) e carbonato de amónio.

O esquema reaccional seguinte ilustra o novo processo e a preparação de novos intermediários do presente invento. É também ilustrado o método pelo qual estes processos e intermediários podem ser usados para a preparação das espiro-hereto-azolonas descritas na Aplicação da Patente Europeia No. 88307985.7.

Os novos compostos deste invento são incluídos nas fórmulas genéricas designadas por (II), (IV), (V), (VII) e (VIII) no esquema reaccional. Os novos processos deste invento são representados pelos passos C, E e F do esquema reaccional.

Exepto quando de outra forma indicado, R^3, R^4, W, X, Z, e Q, neste esquema reaccional e na discussão que se segue, são como definidos anteriormente.



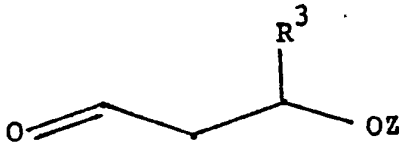
Cl
W
N
NH2
I
(A)
Cl
W
N
OH
II
+
Cl
W
N
Q
III
(B)
Cl
W
N
Q
IV
(C)
OH
R3
Cl
1
2
3
OZ
N
Q
V
(D)
OH
R3
Cl
1
2
3
OZ
N
Q
VI (Z=H)
(E)
OH
Cl
1
3
N
O
R3
VII
(F)
O
Cl
1
a
3
N
O
R3
VIII
(G)
O
NH
HN
O
Cl
1
a
3
N
O
R3
IX

O primeiro passo (A) na sequência envolve a reacção do composto apropriado de fórmula (I), em que W é bromo ou iodo, com água na presença de um reagente de diazotização adequado para a produção de compostos de fórmulas (II) e (III), em que W é bromo ou iodo. Exemplos destes reagentes são nitrito de t-butilo, ácido sulfúrico/nitrito de sódio e ácido cloridrico/nitrito de sódio. O reagente de diazotização preferido é ácido cloridrico/nitrito de sódio. Este passo é geralmente realizado a uma temperatura desde cerca de -10°C a cerca de 50°C, preferencialmente a cerca de 0°C.

Os compostos de fórmulas (II) e (III) são depois reagidos no passo (B) com um reagente de cloração ou de bromação na presença de um solvente inerte à reacção aprótico polar apropriado. Reagentes de cloração apropriados são $POCl_3$, PCl_3 e PCl_5. O $POCl_3$ é o preferido. Agentes de bromação adequados são $POBr_3$ e PBr_3. O $POBr_3$ é o preferido. Solventes adequados incluem dimetilformamida, dimetilacetamida e N-metilpirrolidinona, sendo dimetilformamida preferido. Geralmente, este passo é realizado a uma temperatura desde cerca dos 0°C a cerca dos 100°C, sendo cerca dos 70°C preferido. O passo (B) produz um composto de fórmula (IV), em que W é bromo ou iodo.

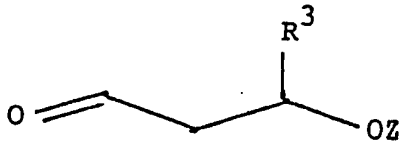
O composto de fórmula (IV) assim formado é depois tratado no passo (C) com lítio metálico ou com um reagente de alquil-lítio, na presença de um solvente inerte à reacção, não polar aprótico, para a formação de uma piridina 3-litiada. Porções de alquilo adequadas do alquil-lítio incluem alquilo (C_1-C_4). Em modos de realização preferidos do presente invento, respectivamente, a porção de alquilo do alquil-lítio é n-butilo. Esta reacção é tipicamente realizada a uma temperatura desde cerca dos -100°C a cerca dos -20°C. A temperatura preferida é -78°C.

Solventes adequados incluem éter de di-isopropilo, éter de di-etilo e tetra-hidrofurano, sendo o éter de di-isopropilo e o éter de di-etilo os preferidos. Um composto de fórmula



em que Z é uma carga negativa ou um grupo protector de oxigénio, é depois adicionado a piridina 3-litiada para a produção de um composto de fórmula (V), em que Z é uma carga negativa ou um grupo protector de oxigénio. Exemplos de grupos protectores de oxigénio adequados incluem sililo trissubstituído (e.g., t-butil-metilsililo), tetra-hidropiranilo, metoxietoximetilo, etoxietilo, metoximetilo e benzilo. O passo (C) é geralmente realizado a temperaturas desde cerca dos -100°C a cerca dos -20°C, sendo cerca dos -78°C preferido.

O carbono ao qual R^3 está ligado no composto que tem a fórmula



é um centro quiral. O composto de fórmula (V) formado no passo (C) terá a estereoquímica absoluta neste centro quiral como o aldéido a partir do qual foi formado. Como indicado no esquema reaccional, esta estereoquímica manter-se-á durante toda a sequência reaccional nos compostos que têm as fórmulas (VI), (VII), (VIII) e (IX). Por consequinte, ou as misturas racémicas ou os enantiómeros puros dos compostos (VIII) e (IX) podem ser preparados pelo método ilustrado no esquema reaccional e descrito aqui, dependendo da estereoquímica do aldéido usado no passo (C).

O composto de fórmula (V), em que Z é um grupo protector de oxigénio, é depois reagido no passo (D) com um agente de desililiação adequado na presença de um solvente inerte à reacção para a formação de um composto de fórmula (V), em que Z é hidrogénio (também designado como de fórmula (VI) no esquema reaccional). Agentes de desililação adequados incluem fluoreto de tetra-n-butil-amónio, ácido fluorídrico e fluoreto de césio. O agente de desililação preferido é fluoreto de tetra-n-butil-amónio. Exemplos de solventes adequados são acetonitrilo, metanol e tetra-hidrofurano, sendo tetra-hidrofurano preferido. O passo (D) é tipicamente realizado a temperaturas desde cerca dos -20°C a cerca dos 50°C, sendo cerca dos -5°C preferido.

Compostos de fórmula (V), em que Z é uma carga negativa, podem ser preparados por desprotonação dos compostos correspondentes de fórmula (V), em que Z é hidrogénio (i.e., compostos de fórmula (VI)) com uma base apropriada. Exemplos de bases apropriadas são hidreto de sódio, hidreto de potássio, di-isopropilamida de lítio, hexametildisililazida de lítio, e hexametildisililazida de potássio. Exemplos de solventes apropriados para esta reacção são tetra-hidrofurano, dimetilformamida, éter de isopropilo e éter de dietilo.

O composto de fórmula (VI), em que Z é hidrogénio, é depois tratado no passo (E) com uma base adequada na presença de um solvente polar inerte à reacção, para a formação de um composto de fórmula (VII). Solventes adequados incluem dimetilformamida, dimetilsulfóxido e álcoois (C_1-C_4). Terc-butanol é preferido. Bases adequadas incluem t-butóxido de potássio, NaH, n-butil-lítio, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, hidróxido de sódio, 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno e hexametildisililazida de potássio. T-butóxido de potássio é preferido. O passo (E) é tipicamente realizado a temperaturas desde cerca dos 0°C a cerca dos 100°C, preferencialmente a cerca dos 83°C.

O composto de fórmula (VII) é depois reagido no passo (F) com um reagente de oxidação adequado (e.g., clorocromato de piridínio, reagente de Jones ou dióxido de manganês) na presença de um solvente inerte à reacção (e.g., CH_2Cl_2, acetona ou tolueno) para originar um composto de fórmula (VIII). Esta reacção é geralmente realizada a temperaturas desde cerca dos -10°C a cerca dos 100°C, sendo cerca dos 25°C preferido.

Os compostos de fórmula (VIII) assim formados podem ser condensados com um cianeto de um metal alcalino (e.g. cianeto de sódio ou cianeto de potássio) e carbonato de amónio para a formação de um produto de espiro-imidazolidinediona que tem a fórmula (IX). Esta reacção, ilustrada no passo (G), é tipicamente realizada na presença de um solvente orgânico polar inerte à reacção. Solventes apropriados incluem éteres cíclicos como dioxano e tetra-hidrofurano, alcileno inferior-glicois como etileno-glicol, alcanois inferiores miscíveis em água como metanol, assim como N,N-di(alquil inferior)-alcanoamidas inferiores como N,N-dimetilacetamida. Em geral, esta reacção é conduzida a temperaturas desde cerca dos 25°C a cerca dos 150°C. Depois da reacção estar completa, o produto desejado é isolado de uma

maneira convencional, por diluição com água gelada e acidificação. Outra purificação pode ser realizada por cromatografia em coluna de sílica gel.

Os compostos espiro-imidazolidinediona de fórmula (IX) são inibidores da redutase da aldose e são úteis no abaixamento dos níveis de sorbitol no nervo ciático, da retina e das lentes de indivíduos diabéticos. Exemplos destes compostos são (±)-cis--6'-cloro-2',3'-di-hidro-2'-metil-espiro-[imidazolidino-4,4'-4'H--pirano[2,3-b]piridino]-2,5-diona (onde cis simboliza que 2'-metilo e 4'-NH estão no mesmo lado do anel de pirano), (±)-trans--6'cloro-2',3'-di-hidro-2'-metil-espiro-[imidazolidino-4,4'-4'H--pirano[2,3-b]piridino]-2,5-diona (onde trans simboliza que 2'-metilo e 4'-NH estão em lados opostos do anel de pirano), (±)-cis-6'-fluoro-2',3'-di-hidro-2'-metil-espiro-[imidazolidino--4,4'-4'H-pirano[2,3-b]piridino]-2,5-diona, (±)-cis-6'-bromo--2',3'-di-hidro-2'-metil-espiro-[imidazolidino-4,4'-4'H-pirano-[2,3-b]piridino]-2,5-diona,
(4'S)(2'R)-6'-cloro-2',3'-di-hidro-2'-metil-espiro-[imidazolidino-4,4'-4'H-pirano[2,3-b]-piridino]-2,5-diona e
(4'S)(2'R)-6'-cloro-2',3'-di-hidro-2'-metil-espiro-[imidazolidino-4,4'-4'H-pirano-[2,3-b]piridino]-2,5-diono-8'-óxido.

A menos que de outro modo seja indicado, as pressões das reacções seguintes não são críticas. Geralmente, as pressões reaccionais estarão entre cerca de 0,5 a cerca de 3 atmosferas, preferencialmente à pressão ambiente (i.e. cerca de uma atmosfera).

Os Exemplos seguintes são ilustrativos dos compostos e dos processos do presente invento. Todos os pontos de fusão são não corrigidos.

Exemplo 1

2-Amino-3-bromo-5-cloropiridina

Uma suspensão em ácido acético (400 mL) de acetato de sódio (57,1 g; 0,696 mol) e de 2-amino-5-cloropiridina (89,5 g; 0,696 mol) foi tratada com uma solução de bromo (35,9 ml; 0,696 mol) em ácido acético (15 mL) durante um período de 1,25 horas, com aquecimento suave aos 43°C. A lama laranja resultante foi depois arrefecida aos 15°C e filtrada para originar um sólido que foi subsequentemente dissolvido em água, basificado (pH 8,5) com NaOH 1N, e estractado com acetato de etilo (5 x 150 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com bissulfureto de sódio a 10% (2 x 150 mL), secas sobre sulfato de magnésio, e condensadas para originarem 102,1 g (70,7 %) de um sólido amarelo, p.f. 83 - 85°C; IV ($CHCl_3$) 3683, 3504, 3401, 2987, 2482, 2392, 1608, 1571, 1544, 1455, 1389, 1316, 1207, 1127, 1057, 1026, 895, 881, 650, 607, 249, 236 cm^{-1}; RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5,20 (s largo, 2H); 7,70 (d, 1H, J = 2,2 Hz); 8,0 (d, 1H, J = 2,2 Hz); RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 104,08; 120,33; 139,62; 145,24; 154,10; massa exacta calculada para $C_5H_4N_2BrCl$ = 205,9246. Espectro de massa de alta resolução. 205,9246.

Exemplo 2

3-Bromo-5-cloropiridin-2-ona

A uma solução arrefecida (0°C) de 2-amino-3-bromo-5--cloropiridina (100 g; 0,482 mol) em água (815 mL) e de HCl concentrado (130 mL) foi adicionado uma solução de nitrito de sódio (33,25 g; 0,482 mol) em água (272 mL). A suspensão resultante foi deixada aquecer à temperatura ambiente e agitada durante 18 horas, em cujo ponto os sólidos foram filtrados,

lavados com tetracloreto de carbono (2 x 50 mL), e seco num forno de vácuo (40°C) para originar 75,1 g (74,8 %) de um sólido amarelo acinzentado, p.f. 170 - 173°C: IV (óleo mineral Nujol (marca comercial)) 3111, 3041, 2947, 2919, 2850, 2722, 1814, 1696, 1663, 1643, 1585, 1527, 1462, 1377, 1302, 1234, 1171, 1153, 1123, 1106, 1040, 1031, 917, 896, 876, 839, 747, 726, 644, 635, 561, 539, 523, 410, 251, 235, 225, 220 cm^{-1}; RMN ^{1}H (300 MHz, D_6-DMSO) δ 7,72 (d, 1H, J = 2,2 Hz); 8,08 (d, 1H, J = 2,2 Hz); 12,41 (s largo, 1H); RMN ^{13}C (DMSO) δ 110,88; 115,35; 134,08; 142,64; 157,56; massa exacta calculada para $C_5H_3NBrClO$ = 206,9086. Espectro de massa de alta resolução 206,9093.

Exemplo 3

3-Bromo-2,5-dicloropiridina

A uma solução de 3-bromo-5-cloropiridin-2-ona (84,3 g; 0,404 mol) em DMF (100 mL) foi adicionado $POCl_3$ (56,5 mL; 0,61 mol) através de um funil com gotejamento, durante de 3 horas à temperatura ambiente. A solução preta resultante foi depois aquecida aos 70°C e deixada a agitar durante 3 dias. Depois de arrefecimento à temperatura ambiente, a solução foi vazada em 1L de gelo/água, filtrada, e o sólido seco num forno de vácuo, para originar 81,76 g (89%) de 3-bromo-2,5-dicloropiridina desejada na forma de um sólido esbranquiçado, p.f. 39 - 41°C: IV ($CHCl_3$) 3867, 3663, 2989, 2734, 1812, 1606, 1547, 1400, 1366, 1230, 1155, 1129, 1074, 1027, 894, 658, 563 cm^{-1}; RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 8,0 (d, 1H, J = 2,2 Hz); 8,35 (d, 1H, J = 2,2 Hz); RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 120,43; 130,74; 141,46; 146,64; 148,99; massa exacta calculada para $C_5H_2NBrCl_2$ = 224,8748; espectro de massa de alta resolução 224, 8764.

Exemplo 4

3-[3(R)-t-butildimetilsiloxi-1-hidroxibutil]-2,5-dicloropiridina

A uma solução arrefecida (-70°C) de n-butil-lítio (129,3 mL de solução de hexanos 1,18 M; 0,153 mol) em éter de isopropilo foi adicionado uma solução de 3-bromo-2,5-dicloropiridina (36,45 g; 0,161 mol) em éter de isopropilo (225 mL) durante um período de 30 minutos. A suspensão branca resultante foi depois tratada com uma solução de 3(R)-t-butildimetilsiloxibutiraldéido (34,14 g; 0,169 mol) em éter de isopropilo (106 mL) e foi deixada agitar durante uns 30 minutos adicionais a -70°C, seguido por aquecimento à temperatura ambiente. Depois da adição de 480 mL de água, a mistura bifásica foi separada e a camada orgânica foi extractada com éter de isopropilo (2 x 200 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas uma vez com água, aquecidas com carvão descolorante [G-60 DARCO (marca comercial)], filtradas através terras de diatomáceas [Celite (marca comercial)] e condensadas num evaporador rotatório. O líquido amarelo, nubelado resultante foi aquecido aos 80°C sob alto vácuo durante a noite, para originar o produto desejado (mistura de diastereómeros) na forma de um óleo ambar (40,52 g; 72 %): R_f 0,36 (25 % de Et_2O em hexanos); RMN ^1H (60 MHz, $CDCl_3$) δ 0,1 (s, 6H); 0,82 (s, 9H); 1,18 (m, 3H); 1,72 (m, 2H); 4,16 (m, 1H); 4,42 (m, 1H); 5,10 (m, 1H); 7,92 (d, 1H, J = 2,6 Hz); 8,13 (d, 1H, J = 2,6 Hz).

Exemplo 5

2,5-Dicloro-3-[3(R)-hidroxi-1-butil]piridina

A uma solução de THF (tetra-hidrofurano) arrefecida

(5°C) (161,5 mL) do composto em epígrafe do Exemplo 4 (40,38 g; 0,115 mol) foi adicionado 115,3 mL de uma solução de 0,1 M de fluoreto de tetrabutilamónio em THF. Seguido por aquecimento à temperatura ambiente e agitação durante 2,5 horas. A solução escura, límpida foi condensada num evaporador rotatório e depois reduzida ainda sob alto vácuo. Depois o óleo resultante foi dissolvido em água e extractada com Et_2O (éter de etilo) (2 x 150 mL), os extractos orgânicos foram lavados uma vez com água, concentrados a um óleo, e cromatografados (massa de sílica gel 70 - 230, Et_2O a 10% em CH_2Cl_2) para originar o produto na forma de um semi-sólido (16,8 g; 61,7 %, mistura de diastereómeros): R_f 0,35 e 0,22 (25 % de Et_2O em CH_2Cl_2); RMN ^1H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 1,30 (m, 6H); 1,53 (m, 2H); 1,96 (m, 2H); 2,42 (m, 1H); 2,73 (m, 1H); 4,10 (m, 1H); 4,28 (m, 1H); 4,30 (s, 1H); 4,63 (d, 1H, J = 4,5 Hz); 5,18 (m, 1H); 5,31 (m, 1H); 8,02 (d, 1H, J = 2,6 Hz); 8,24 (m, 1H).

Exemplo 6

6-Cloro-3,4-di-hidro-4-hidroxi-2(R)-metil-2H-pirano -[2,3-b]piridina

A uma mistura do composto em epígrafe do Exemplo 5 (16,4 g; 0,069 mol) e álcool de tec-butilo (115 mL) foi adicionado 23,39 g (0,208 mol) de t-butóxido de potássio. Depois de aquecimento ao refluxo durante 3 horas, a reacção foi concentrada, diluída com água (150 mL) e extractada com éter de isopropilo (3 x 150 mL). Os extractos combinados foram lavados com água, secos sobre $MgSO_4$ e concentrados a um óleo límpido que foi cromatografado (sílica gel 70 - 230, CH_2Cl_2 como eluente) para originar 10,8 g (78 %) do produto desejado na forma de uma mistura de diastereómeros: R_f 0,39 (25 % de Et_2O em CH_2Cl_2); RMN ^1H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 1,47 (d, 3H, J = 6,3 Hz); 1,49 (d, 3H, J =

6,3 Hz); 1,78 (m, 2H); 2,08 (m, 2H); 3,02 (d, 1H, J = 4,5 Hz); 3,15 (d, 1H, J = 7,7 Hz); 4,39 (m, 1H); 4,58 (m, 1H); 4,80 (m, 1H); 4,93 (m, 1H); 7,64 (d, 1H, J = 2,6 Hz); 7,83 (d, 1H, J = 2,6 Hz); 8,00 (d, 1H, J = 2,6 Hz); 8,08 (d, 1H, J = 2,6 Hz).

Exemplo 7

6-Cloro-3,4-di-hidro-2(R)-metil-4-oxo-2H-pirano[2,3-b] piridina

A uma suspensão do composto em epígrafe do Exemplo 6 (10,56 g; 0,0529 mol) e de terras de diatomáceas [Celite (marca comercial)] (14,25 g) em CH_2Cl_2 (106 mL) foi adicionado clorocromato de piridínio (28,51 g; 0,132 mol) à temperatura ambiente. Depois de agitação durante duas horas, a mistura reaccional foi filtrada através de uma placa de sílica gel (10 g, massa 70 - 230) e condensado num evaporador rotatório. O sólido branco, em bruto foi recristalizado a partir de éter de isopropilo para originar 8,15 g (78 %) de azacromanona pura, p.f. 85 - 87°C; $[\alpha]_D$ + 73,8° (c = 1,0; metanol), R_f 0,28 (50 % de Et_2O em hexanos); RMN ^1H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 1,55 (d, 3H, J = 7,0 Hz); 2,67 (m, 2H); 4,67 (m, 1H); 8,08 (d, J = 2,6 Hz); 8,32 (d, 1H, J = 2,6 Hz); espectroscopia de massa 197 (M^+);
Análise calculada para $C_9H_8ClNO_2$: C. 54,70; H. 4,08.
Encontrada: C. 54,74; H. 4,13.

Exemplo 8

2,3-Dibromo-5-cloro-piridina

3-Bromo-5-cloropiridona (8,0 g; 38,4 mmole) foi dissolvido em dimetilformamida (60 mL) à temperatura ambiente. óxido de tribrometo de fósforo (V) (16,5 g; 57,6 mmoles) foi adicionado e

a reacção foi aquecida aos 80°C durante 72 horas. Depois de arrefecimento, a reacção foi vazada em 800 g de gelo. Filtração em vácuo originou o produto na forma de um sólido escuro (6,85 g). Hexano (225 ml) e carvão descolorante foram adicionados ao produto em bruto e os teores foram aquecidos ao refluxo e depois filtrados através de celite. O filtrado incolor límpido foi evaporado sob vácuo para originar o produto na forma de um sólido branco (5,3 g; 51 %), p.f. 39,5 - 43°C. RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 (d, J = 2 Hz); 7,89 (d, J = 2 Hz); RMN ^{13}C ($CDCL_3$) δ 146,93; 141,45; 141,02; 131,34; 124,01;

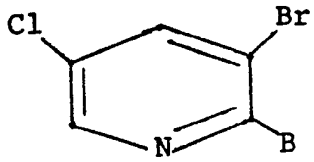
Análise calculada para $C_5H_2Br_2ClN$: C. 22,13; H. 0,74; N. 5,16.

Encontrada: C. 21,93; H. 0,53; N. 4,90.

IV (puro) 3060, 1538, 1405, 1370, 1135, 1030, 905 cm^{-1}; Espectroscopia de massa, (intensidade relativa) 269 (M^+, 68); 190 (100); 111 (83).

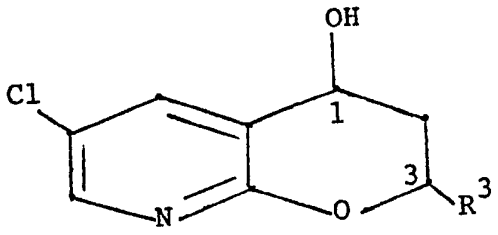
REIVINDICAÇÕES:

1ª. - Processo para a preparação de um composto de fórmula:

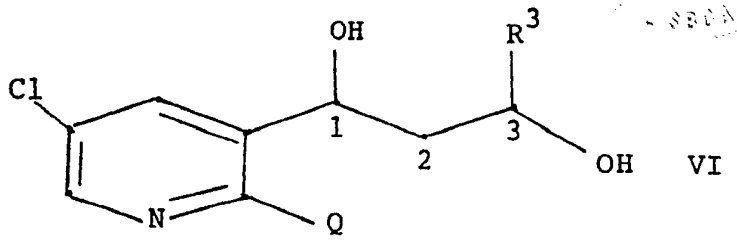


em que B é hidroxi, bromo ou cloro, caracterizado por se fazer reagir 2-amino-3-bromo-5-cloropiridina com um agente de diazotação adequado, por exemplo ácido cloridrico/nitrito de sódio, seguido se desejado, de reacção com um agente de halogenação, por exemplo $POCl_3$.

2ª. - Processo para a preparação de um composto de fórmula:



em que R^3 é alquilo (C_1-C_4), caracterizado por compreender a reacção de um composto de fórmula:



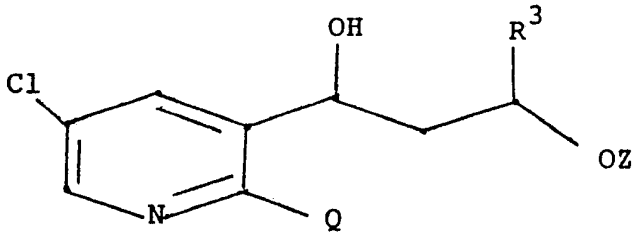
VI

em que Q é cloro, bromo, ou OX, em que X é SO_2R^4 e R^4 é alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, ou fenilo opcionalmente substituído com um a 3 substituintes independentemente seleccionados a partir de metilo, cloro, e nitro; com uma base.

3ª. - Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por R^3 ser metilo.

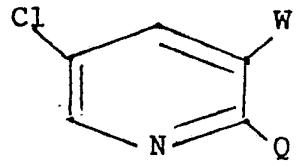
4ª. - Processo de acordo com a reivindicação 2 ou com a reivindicação 3, caracterizado por a estereoquímica do carbono na posição 3 ser pura no sentido absoluto e pode estar ou na configuração R ou na configuração S.

5ª. - Processo para a preparação de um composto de fórmula:



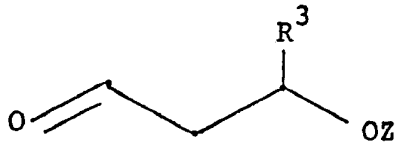
em que R^3 é hidrogénio ou alquilo (C_1-C_4); Q é cloro, bromo, ou OX, em que X é SO_2R^4 e R^4 é alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, ou fenilo opcionalmente substituído com um a 3 substituintes independentemente seleccionados a partir de metilo, cloro, e nitro; e Z é uma carga negativa, hidrogénio ou um grupo protector de oxigénio; caracterizado por compreender:

(a) a reacção de um composto de fórmula



em que Q é como definido na reivindicação 10 e W é bromo ou iodo, com lítio metálico ou um alquil-lítio para a formação de uma piridina 3-litiada;

(b) a reacção da referida piridina 3-litiada com um composto de fórmula:



em que R^3 é como definido na reivindicação 5 e Z é um grupo protector de oxigénio ; e, se desejado,

(c) a conversão do composto formado no passo (b) a um composto de fórmula (VI) por remoção do grupo protector de oxigénio.

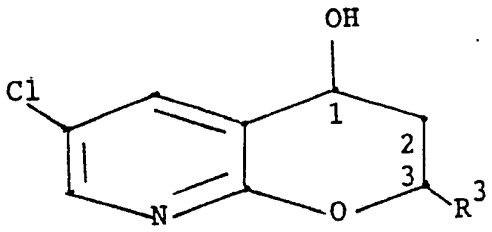
6ª. - Processo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por Z ser t-butil-dimetilsililo.

7ª. - Processo de acordo com a reivindicação 5 ou com a reivindicação 6, caracterizado por Q ser cloro e R^3 ser metilo.

8ª. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 - 7, caracterizado por a estereoquímica do carbono na posição 3 ser pura no sentido absoluto e poder estar ou na configuração R ou ou na configuração S.

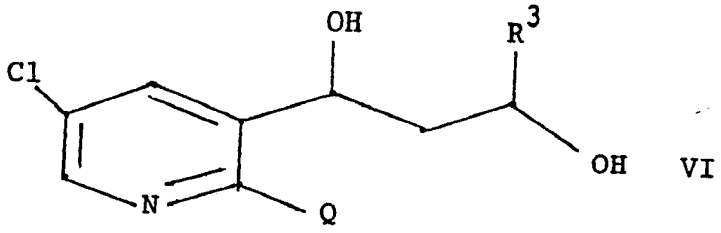
9ª. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 - 8, caracterizado por Z ser hidrogénio.

10ª. - Processo para a preparação de um composto de fórmula:



VII

em que a estereoquímica do carbono marcado com "3" é ou pura no sentido absoluto ou uma mistura 1:1 das formas R e S, e em que R^3 é alquilo (C_1-C_4), caracterizado por compreender a reacção de um composto de fórmula:

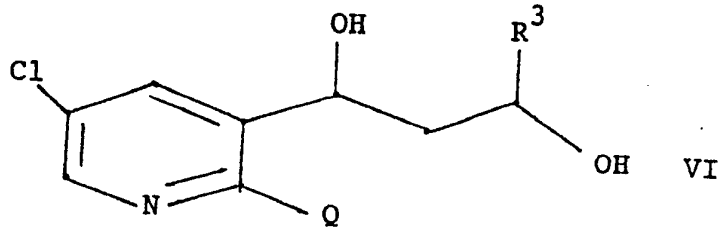


que tem a mesma estereoquímica do carbono marcado com "3" que o composto de fórmula (VII) desejado, e em que R^3 é como anteriormente definido e Q é definido como na reivindicação 5, com uma base.

11ª. - Processo de acordo com a reivindicação 10, caracterizado por Q ser cloro e R^3 ser metilo.

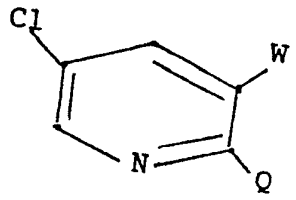
12ª. - Processo de acordo com a reivindicação 10 ou com a reivindicação 11, caracterizado por a base ser t-butóxido de potássio.

13ª. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindacações 10 - 12, caracterizado por o referido composto de fórmula



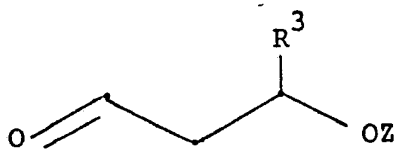
ser obtido por um método que compreende:

(a) a reacção de um composto de fórmula



em que Q é como definido na reivindicação 10 e W é bromo ou iodo, com lítio metálico ou um alquil-lítio para a formação de uma piridina 3-litiada;

(b) a reacção da referida piridina 3-litiada com um composto de fórmula:



em que R^3 é como definido na reivindicação 5 e Z é um grupo protector de oxigénio ; e

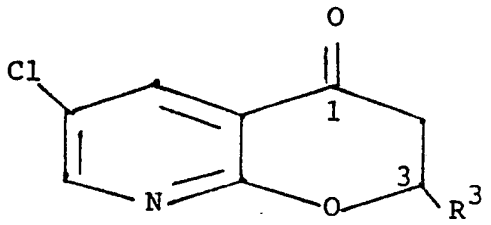
(c) a conversão do composto formado no passo (b) a um composto de fórmula (VI) por remoção do grupo protector de oxigénio.

148. - Processo de acordo com a reivindicação 13, caracterizado por o grupo protector de oxigénio ser t-butil-dimetilsililo.

158. - Processo de acordo com a reivindicação 13 ou com a reivindicação 14, caracterizado por o grupo protector de

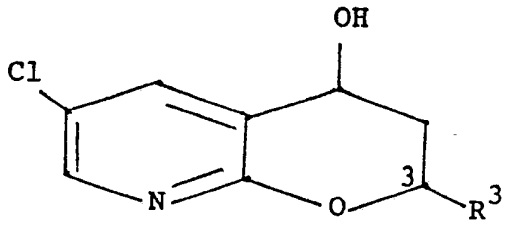
oxigénio ser removido através de um tratamento com um agente de dessililação.

16ª. - Processo para a preparação de um enantiómero puro ou de uma mistura racémica de um composto de fórmula:



VIII

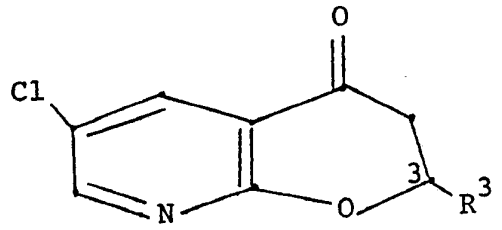
em que R^3 é como definido na reivindicação 10, caracterizado por compreender a reacção de um composto de fórmula:



VII

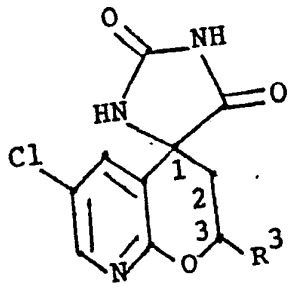
que tem a mesma estereoquímica absoluta no carbono marcado com "3" que o composto de fórmula (VIII) desejado, e em que R^3 é como definido anteriormente, com um reagente de oxidação adequado como clorocromato de piridínio, reagente de Jones ou dióxido de manganês.

17ª. - Processo de acordo com a reivindicação 16, caracterizado por se obter um enantiómero puro de um composto de fórmula:



em que R^3 é alquilo (C_1-C_4).

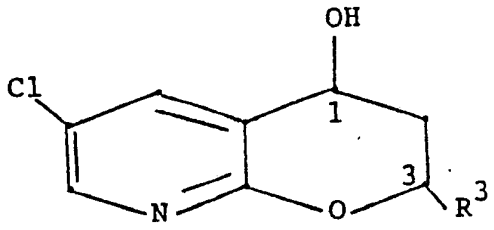
188. - Processo para a preparação de um enantiómero puro de um composto de fórmula:



IX

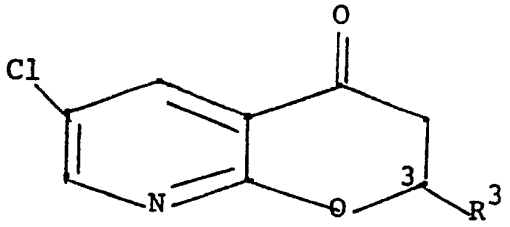
em que R^3 é como definido na reivindicação 17, caracterizado por compreender:

a) a reacção de um composto de fórmula:



VII

que tem a mesma estereoquímica no carbono marcado com "3" que o composto de fórmula (IX) desejado, e em que R^3 é como anteriormente definido, com um reagente de oxidação adequado como clorocromato de piridínio, reagente de Jones ou dióxido de manganês, para a formação de um enantiómero puro de um composto de fórmula:



VIII

que tem a mesma estereoquímica no carbono marcado com "3" como o composto de fórmula (IX) desejado, e em que R^3 é como anteriormente definido, e

b) a condensação do referido composto de fórmula (VIII) com um cianeto de um metal alcalino e com carbonato de amónio.

Lisboa, 6 de Março de 1991

J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.º
1200 LISBOA