

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 95 758

REQUERENTE: RHÔNE-POULENC SANTÉ, francesa, com sede em
20, avenue Raymond Aron, 92160 Antony, França

EPÍGRAFE: "Processo de preparação de 2-(piridil-3)-tetra
-hidrotiopirancarbotioamida-2-óxido-1-(1R,
2R)"

INVENTORES: Jean-Claude Aloup, Claude James e Rodolphe
Margraff

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

França em 31 de Outubro de 1989 sob o n.º. 89 14273

71 610
ST 89039

PATENTE Nº 95 758

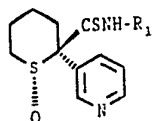
"Processo de preparação de 2-(piridil-3)-tetra-hidrotiopirancarbotioamida-2-óxido-1-(1R,2R)

para que

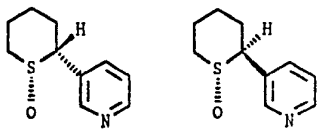
RHÔNE-POULENC SANTÉ, pretende obter privilégio de invenção em Portugal.

R E S U M O

O presente invento refere-se ao processo de preparação de 2-(piridil-3)-tetra-hidrotiopirancarbotioamida-2-óxido-1-(1R, 2R) de fórmula geral:



(R₁ = alquilo contendo 1 a 4 átomos de carbono) por acção de um isotiocianato de alquilo sobre os sulfóxidos (1R,2R) e (1R,2S) de fórmula:



sozinhos ou em mistura.

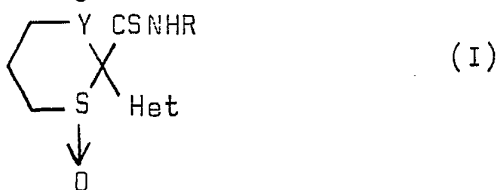
Os 2-(piridil-3)-tetra-hidrotiopirancarbotioamida-2-óxidos-1-(1R,2R) são particularmente úteis como anti-hipertensivos.



MEMÓRIA DESCRITIVA

O presente invento diz respeito a um processo de preparação de 2-(piridil-3)-tetra-hidrotiopiranocarbotoamida-2-óxido-1-(1R,2R) que apresentam propriedades anti-hipertensivas particularmente interessantes.

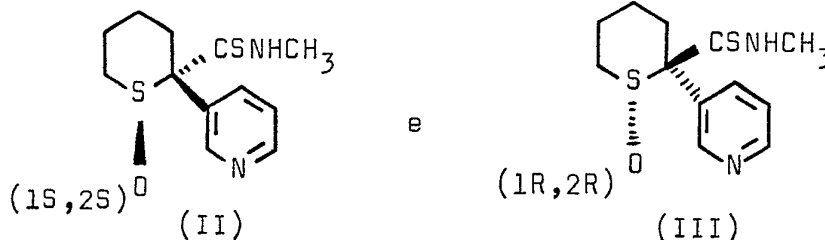
Na patente europeia EP 0 097 584 foram descritos derivados da tioformamida de fórmula geral:



na qual R representa um átomo de hidrogénio ou um radical alquilo contendo 1 a 4 átomos de carbono, Het representa um radical heterocíclico de carácter aromático e Y representa uma ligação de valência ou um radical metileno.

A presença de dois centros de assimetria conduz a 4 estereoisómeros podendo ser, eventualmente, separados em 2 pares racémicos que foram designados por "Forma A" (ou o produto mais polar) e "Forma B" (ou o produto menos polar) [sendo a polaridade determinada por cromatografia sobre camada fina (CCF)]. Estas duas formas podem ser desdobradas.

De entre os produtos de fórmula geral (I), a forma A do N-metil-2-(piridil-3)-tetra-hidrotiopiranocarbotoamida-2-óxido-1 é constituída pela mistura dos isómeros trans que podem ser representados da seguinte maneira:

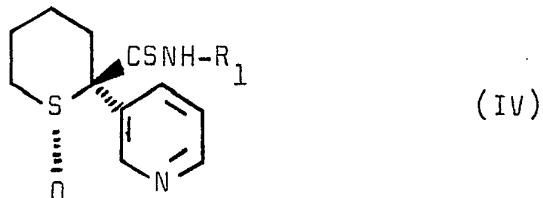


Os estudos efectuados sobre os isómeros (II) e (III) permitiram mostrar que a forma activa é o isómero (III) cuja configuração absoluta é 1R,2R.

O presente invento diz respeito a um processo de preparação



dos derivados 1R,2R da tioformamida de fórmula geral:

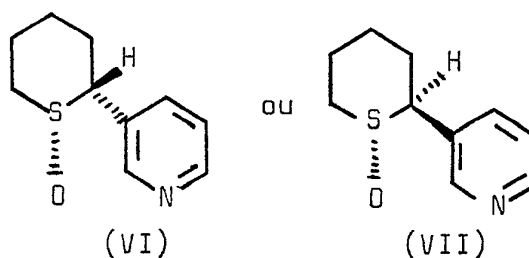


na qual R_1 representa um radical alquilo linear ou ramificado contendo 1 a 4 átomos de carbono.

Segundo o invento, os produtos de fórmula geral (IV) podem ser obtidos por acção de um isotiocianato de alquilo de fórmula geral:



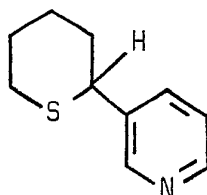
na qual R_1 é definido como anteriormente, sobre um sulfóxido de fórmula:



previamente anionizado.

Geralmente, a reacção é efectuada adicionando uma solução de um sulfóxido de fórmula (VI) ou (VII) ou uma mistura dos sulfóxidos de fórmula (VI) e (VII) num solvente orgânico inerte tal como um éter como o tetra-hidrofurano ao amideto de sódio (eventualmente preparado in situ) em amoníaco líquido, operando à temperatura de ebulição da mistura reaccional, isto é, a -30°C , depois adicionando uma solução de um isotiocianato de fórmula geral (V) num solvente orgânico inerte tal como um éter, como o tetra-hidrofurano, à mesma temperatura.

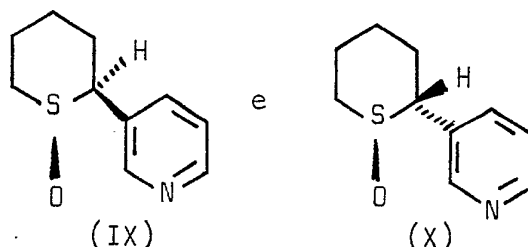
Os sulfóxidos de fórmula (VI) ou (VII) ou as suas misturas podem ser obtidos por oxidação estereosselectiva de um produto de fórmula:



(VIII)

que se apresenta geralmente sob forma de uma mistura racémica R,S.

A oxidação pelos processos clássicos não estereosseletivos de um produto de fórmula (VIII) conduz à mistura dos sulfóxidos de fórmula (VI) e (VII) e dos sulfóxidos de fórmula:



Só os sulfóxidos de fórmula (VI) e (VII) podem ser utilizados para obter os enantiómeros activos que têm a configuração 1R,2R.

A oxidação selectiva de um produto de fórmula (VIII) pode ser realizada quer por via química quer por via bioquímica.

Geralmente a oxidação selectiva por via química é realizada em presença de um indutor de assimetria tal como o (+)-tartarato de dietilo e de um derivado do titânio (IV), tal como um alcoolato de titânio como o isopropilato de titânio (IV), por meio de um hidroperóxido tal como o hidroperóxido de cumilo ou de t-butilo. Geralmente, opera-se num solvente orgânico tal como um hidrocarboneto alifático halogenado, como o cloreto de metileno ou o 1,2-dicloroetano. A oxidação é, de preferência, efectuada a uma temperatura próxima de -20°C .

Os produtos de fórmula (VI) e (VII) obtidos deste modo podem ser separados e purificados por cromatografia sobre um suporte apropriado.

Geralmente a oxidação selectiva por via bioquímica é realizada por meio de uma cultura de um fungo filamentoso ou de



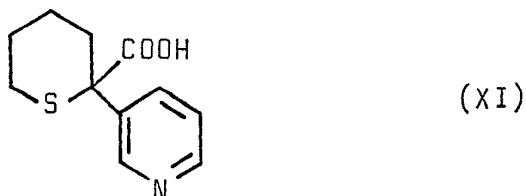
uma bactéria filamentosa ou por meio de uma enzima isolada em presença de um agente de oxidação [H.L. Holland, Chemical Reviews, 88, 473-485 (1988)]. Utiliza-se de preferência Aspergillus foetidus NRRL 337. A oxidação é efectuada adicionando uma solução estéril do produto de fórmula (VIII) a uma cultura do microrganismo num meio apropriado tendo atingido um grau suficiente de desenvolvimento prosseguindo, depois, a incubação até à obtenção de uma taxa conveniente de transformação do produto de fórmula (VIII), ou a uma solução da enzima contendo um agente de oxidação tal como a água oxigenada ou o hidroperóxido de t-butilo.

Os produtos de fórmula (VI) e (VII) são separados do meio de cultura nas condições habituais e são purificados por cromatografia sobre suportes apropriados.

O presente invento diz igualmente respeito aos sulfóxidos de fórmula (VI) e (VII).

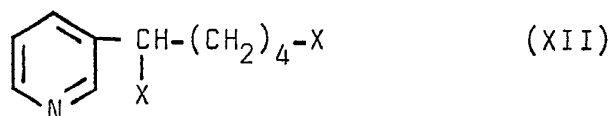
O produto de fórmula (VIII) pode ser obtido segundo um dos métodos seguintes, isto é:

- por descarboxilação do ácido de fórmula:



por aquecimento a uma temperatura compreendida entre 130 e 160°C, tendo o ácido de fórmula (XI) sido obtido nas condições descritas na patente europeia EP 0 073 704.

- ou por ciclização de um produto de fórmula geral:

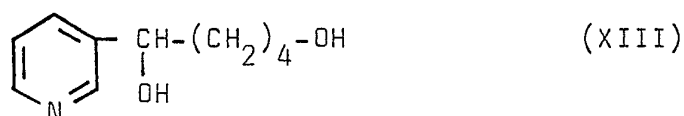


eventualmente sob a forma de sal, no qual X representa um átomo de halogéneo (cloro, bromo) ou uma porção éster reactiva (metil-sulfoniloxi) por meio de sulfureto de sódio operando num meio hidro-orgânico bifásico em presença de um catalisador de trans-



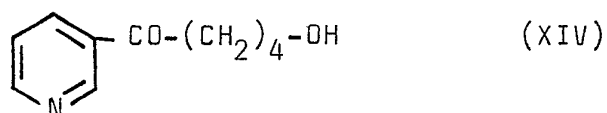
ferência de fase tal como um halogeneto de tetraalquilamónio como o brometo de tetrabutylamónio.

O produto de fórmula geral (XII) pode ser obtido por acção de um agente de halogenação (cloreto de tionilo), ou de um agente de esterificação (cloreto de metanossulfonilo) sobre o diol de fórmula:



Geralmente, desde que se utilize um agente de halogenação, opera-se num solvente orgânico escolhido de entre os hidrocarbonetos alifáticos halogenados tal como o cloreto de metileno ou o clorofórmio a uma temperatura compreendida entre 0 e 50°C e, desde que se utilize um agente de esterificação, opera-se em presença de um agente básico (piridina, trietilamina) a uma temperatura próxima de 0°C.

O produto de fórmula (XIII) pode ser obtido por redução do ceto-álcool de fórmula:

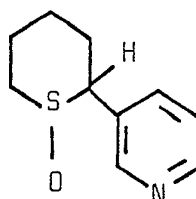


Geralmente a redução é efectuada por meio de um boro-hidreto alcalino, tal como o boro-hidreto de sódio, operando em meio hidro-alcoólico a uma temperatura próxima de 0°C.

O ceto-álcool de fórmula (XIV) pode ser obtido por acção da 3-lítio-piridina sobre a δ -valerolactona, a 3-lítio-piridina podendo ser obtida por acção de um agente de metalacção tal como o butil-lítio sobre uma 3-halogeno-piridina tal como a 3-bromo-piridina.

Geralmente opera-se num solvente orgânico inerte tal como um éter (éter etílico, tetra-hidrofurano) eventualmente em presença de um hidrocarboneto alifático (hexano) a uma temperatura inferior a -50°C.

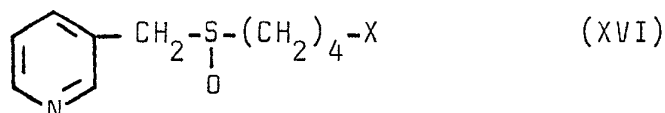
- ou por redução das formas (1RS,2RS) e/ou (1RS,2RS) derivadas do sulfóxido de fórmula:



(XV)

por meio de um agente redutor de sulfóxidos tal como um hidrogenossulfito alcalino, como o hidrogenossulfito de sódio em solução aquosa.

As formas (1RS,2RS) e (1RS,2SR) derivadas do sulfóxido de fórmula (XV) podem ser obtidas por cilização de um produto de fórmula:



na qual X é definido como anteriormente, por meio de uma base tal como um alcoolato alcalino (t-butilato de potássio) operando num solvente orgânico inerte tal como um éter, como o tetra-hidrofurano.

As formas (1RS,2RS) e (1RS,2SR) derivadas do produto de fórmula (XV) podem ser separadas por cromatografia sobre suportes apropriados.

O produto de fórmula (XVI) pode ser preparado nas condições descritas na patente europeia EP 0 097 584.

Os exemplos seguintes, dados a título de exemplo não limitativo, mostram como o invento pode ser posto em prática.

EXEMPLO 1

Adicionam-se 0,24 g de sódio a uma solução de 0,05 g de nitrato férrico em 4 cm³ de amoníaco líquido mantido a -40°C sob atmosfera de azoto. A solução é agitada durante 15 minutos à mesma temperatura, depois adiciona-se sucessivamente uma solução de 1 g de (-)-2-(piridil-3)-tetra-hidrotiopirano-óxido-1-(1R,2R) ([α]_D²⁰ = -219° ± 2; c = 1, clorofórmio) em 10 cm³ de tetra-hidrofurano anidro num minuto, depois uma solução de 0,5 g de isotiocianato de metilo em 2 cm³ de tetra-hidrofurano anidro nalguns segundos. Agita-se durante 10 minutos a uma temperatura



compreendida entre -40°C e 35°C , adicionam-se 0,6 g de cloreto de amônio, deixa-se aumentar, progressivamente, a temperatura até próximo de 20°C , depois concentra-se até à secura sob pressão reduzida (25 mm de mercúrio; 3,4 kPa) a 30°C .

A mistura obtida, a que se adicionou 10 cm^3 de uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, é extractada 3 vezes por 45 cm^3 ao todo de cloreto de metileno e os extractos orgânicos reunidos são secos sob sulfato de magnésio anidro, filtrados e concentrados até à secura sob pressão reduzida (25 mm de mercúrio; 3,4 kPa) a 30°C .

O produto obtido (1,1 g) é dissolvido em 130 cm^3 de acetato de etilo em ebulição. A solução é filtrada a quente, arrefecida e, depois, conservada durante 2 horas a uma temperatura próxima de 5°C . Os cristais que aparecem são separados por filtração e secos sob pressão reduzida (2 mm de mercúrio; 0,27 kPa) a 40°C .

Obtém-se, deste modo, 0,45 g de (-)-N-metil-2-(piridil-3)-tetra-hidrotiopirancarbotioamida-2-óxido-1-(1R,2R) que funde a 244°C cujo poder rotatório é:

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -207,7^{\circ} \pm 1,9; c = 1, \text{ clorofórmio.}$$

EXEMPLO 2 - Preparação do 2-(piridil-3)-tetra-hidrotiopirano-óxido-1

- Oxidação química

A uma solução de 18 g de (+)-tartarato de dietilo em 400 cm^3 de cloreto de metileno anidro e isento de etanol mantido sob atmosfera de azoto, adiciona-se com agitação, a uma temperatura próxima de 20°C , 12,4 g de isopropilato de titânio (IV) e, depois, 0,8 g de água destilada. Agita-se durante 25 minutos, arrefece-se a -20°C , adiciona-se 7,8 g de 2-(piridil-3)-tetra-hidrotiopirano-(R,S) e, depois, gota a gota, durante 15 minutos, 8,5 g de hidroperóxido de cumilo a 82%. Agita-se durante 20 horas a -20°C e, depois, após adição de 20 cm^3 de água destilada, durante 1 hora, deixando subir progressivamente a temperatura até 20°C . A mistura é filtrada e o insolúvel é lavado 3 vezes com 450 cm^3 , no total, de cloreto de metileno. O filtrado e as lavagens reunidos são lavados com 100 cm^3 de soda N, com 200 cm^3

71 610
ST 89039

-9-

de uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secos sobre sulfato de sódio anidro, filtrados e concentrados até à secura sob pressão reduzida (30 mm de mercúrio; 4,1 kPa) a 40°C.

O produto obtido (18 g) é cromatografado sobre 180 g de sílica gel neutra (0,063 - 0,200 mm) contida numa coluna de 4 cm de diâmetro. Elui-se com uma mistura de acetato de etilo e de metanol (97-3 em volume) recolhendo fracções de 120 cm³. As fracções 17 a 29 são reunidas e concentradas até à secura sob pressão reduzida (30 mm de mercúrio; 4,1 kPa) a 30°C.

O produto obtido (1,5 g) é dissolvido em 4,5 cm³ de acetato de etilo em ebulição e a solução após arrefecimento, é conservada durante 2 horas a uma temperatura próxima de 5°C. Os cristais que aparecem são separados por filtração, lavados com 1 cm³ de acetato de etilo e secos sob pressão reduzida (2 mm de mercúrio; 2,6 kPa) a 45°C. Obtém-se 1,3 g de produto do qual se dissolve 1,1 g em 5,5 cm³ de acetato de etilo em ebulição. A solução, após arrefecimento, é conservada durante 2 horas a uma temperatura próxima de 5°C. Os cristais que aparecem são separados por filtração e são secos sob pressão reduzida (2 mm de mercúrio; 0,27 kPa) a 45°C.

Obtém-se deste modo 1,1 g de 2-(piridil-3)-tetra-hidrotiopirano-óxido-1-(1R,2R) que funde a 129°C cujo poder rotatório é:

$$[\alpha]_D^{20} = -219^\circ \pm 2; c = 1, \text{ clorofórmio.}$$

As fracções 46 a 60 são reunidas e concentradas até à secura sob pressão reduzida (30 mm de mercúrio; 4,1 kPa) a 30°C.

Obtém-se deste modo 3,0 g de uma mistura dos enantiómeros (1R,2S) e (1S,2R) do 2-(piridil-3)-tetra-hidrotiopirano-óxido-1 que funde a 109°C cujo poder rotatório é:

$$[\alpha]_D^{20} = -144^\circ \pm 1,6; c = 1, \text{ clorofórmio.}$$

O 2-(piridil-3)-tetra-hidrotiopirano-(R,S) pode ser preparado segundo um dos seguintes processos:

1) Aqueceu-se 32 g de ácido 2-(piridil-3)-tetra-hidropirano-carboxílico-2 durante 45 minutos a uma temperatura próxima de



140°C. Após arrefecimento, o produto é cromatografado sobre 200 g de sílica gel neutra (0,060 - 0,200 mm) contida numa coluna de 4 cm de diâmetro. Elui-se a coluna com cloreto de metileno recolhendo fracções de 250 cm³. As fracções 4 a 14 são reunidas e concentradas até à secura sob pressão reduzida (25 mm de mercúrio; 3,4 kPa) a 40°C. Obtém-se deste modo 12,5 g de 2-(piridil-3)-tetra-hidrotiopirano-(R,S) que funde a 49°C.

O ácido 2-(piridil-3)-tetra-hidrotiopirancarboxílico-2 pode ser preparado segundo o processo descrito na patente europeia EP 0 073 704.

2) A uma solução de 1,25 g de soda em 1,25 g de água adiciona-se, sucessivamente, agitando a 20°C, 20 cm³ de tolueno, 0,06 g de brometo de tetrabutylamónio, 3,6 g de sulfureto de sódio monohidratado e, depois, 2,5 g de hidrocloreto de 1,5-dicloro-5-(piridil-3)-pentano. A mistura é agitada durante 1 hora e 30 minutos a 70°C e, depois, após arrefecimento, adiciona-se 10 cm³ de água destilada. Após decantação, a fase aquosa é extractada 4 vezes com 80 cm³, no total, de éter. Os extractos orgânicos são reunidos, lavados 2 vezes com 50 cm³, no total, de água destilada, secos sobre sulfato de sódio anidro e concentrados até à secura sob pressão reduzida (25 mm de mercúrio; 3,4 kPa) a 30°C.

O produto obtido deste modo (1,5 g) é cromatografado sobre 7,5 g de sílica gel neutra (0,063 - 0,200 mm) contida numa coluna de 1,5 cm de diâmetro. A coluna é eluída com acetato de etilo recolhendo fracções de 100 cm³. A fracção 1 é concentrada até à secura sob pressão reduzida (25 mm de mercúrio; 3,4 kPa) a 50°C.

Obtém-se, deste modo, 1,1 g de 2-(piridil-3)-tetra-hidrotiopirano-(R,S) que funde a 49°C.

O hidrocloreto de 1,5-dicloro-5-(piridil-3)-pentano pode ser preparado da seguinte maneira:

a uma solução de 10,9 g de 5-(piridil-3)-1,5-pentanodiol em 90 cm³ de clorofórmio adiciona-se, gota a gota, em 10 minutos 21,4 g de cloreto de tionilo a uma temperatura compreendida entre



28°C e 48°C. A mistura é, em seguida, mantida em ebulição durante 2 horas até terminar a libertação de gás, arrefecida a 20°C, conservada a esta temperatura durante 16 horas. Após concentração até à secura sob pressão reduzida (25 mm de mercúrio; 3,4 kPa) a 35°C, obtém-se um residuo que pesa 14,5 g.

Dissolvem-se os 14,5 g do produto obtido nas condições descritas em cima numa mistura em ebulição de 50 cm³ de óxido de isopropilo e 75 cm³ de isopropanol. A solução, à qual se adicionou carvão activado, é filtrada a quente e o filtro é lavado 3 vezes com 300 cm³, no total, de isopropanol em ebulição. Após adição de 700 cm³ de óxido de isopropilo, a mistura é arrefecida e é conservada durante 2 horas a uma temperatura próxima de 5°C. Os cristais que aparecem são separados por filtração, lavados 3 vezes com 300 cm³, no total, de óxido de isopropilo e secos sob pressão reduzida (25 mm de mercúrio; 3,4 kPa) a 20°C.

Obtém-se deste modo 13,9 g de hidrocloreto de 1,5-dicloro-5-(piridil-3)-pentano que funde a 123°C.

O 5-(piridil)-1,5-pentanodiol pode ser preparado da seguinte maneira:

a uma solução de 25,7 g de 5-oxo-5-(piridil-3)-1-pentanol em 270 cm³ de metanol mantido a uma temperatura próxima de 0°C, adiciona-se, gota a gota, em 20 minutos, uma solução de 26,5 g de boro-hidreto de sódio em 270 cm³ de uma mistura de água e de metanol (50-50 em volume). A mistura é, em seguida, agitada durante 22 horas a uma temperatura próxima de 20°C e, depois, é concentrada até à secura sob pressão reduzida (25 mm de mercúrio; 3,4 kPa) a 40°C.

O produto obtido é dissolvido em 200 cm³ de água destilada e a solução é saturada com cloreto de sódio. O óleo que decanta na camada superior é separado e dissolvido em 50 cm³ de metanol, seco sobre sulfato de sódio anidro, filtrado e concentrado até à secura sob pressão reduzida (25 mm de mercúrio; 3,4 kPa) a 50°C. Obtém-se, deste modo, uma primeira porção de 18,2 g. A fase aquosa inferior é extractada 3 vezes com 750 cm³, no total, de



clorofórmio e os extractos orgânicos são reunidos, secos sobre sulfato de sódio anidro, filtrados e concentrados até à secura sob pressão reduzida (25 mm de mercúrio; 3,4 kPa) a 50°C. Obtém-se deste modo uma segunda porção de 5,6 g.

A mistura destas duas porções é cromatografada sobre 360 g de sílica gel (0,063 - 0,200 mm) contida numa coluna de 4,7 cm de diâmetro. Elui-se com acetato de etilo recolhendo fracções de 80 cm³. As fracções 44 a 72 são reunidas e concentradas até à secura sob pressão reduzida (25 mm de mercúrio; 3,4 kPa) a 50°C. Obtém-se, deste modo, 16,8 g de 5-(piridil-3)-1,5-pentanodiol sob a forma de um óleo amarelo. [RF = 0,4; cromatografia em camada fina de sílica gel; solvente: acetato de etilo-metanol (80-20 em volume)].

O 5-oxo-5-(piridil-3)-1-pentanol pode ser preparado da seguinte maneira:

a 70 cm³ de uma solução 1,6 M de n-butil-lítio em hexano mantido sob atmosfera de azoto a uma temperatura próxima de -70°C, adiciona-se gota a gota, em 20 minutos, uma solução de 17,7 g de 3-bromo-piridina em 100 cm³ de éter anidro. Após 30 minutos de agitação à mesma temperatura, adiciona-se, gota a gota, em 20 minutos uma solução de 11,2 g de δ-valerolactona em 200 cm³ de éter anidro. A mistura é, em seguida, agitada durante 1 hora a uma temperatura próxima de -70°C e, depois, durante 2 horas e 15 minutos deixando subir progressivamente a temperatura para 16°C. Adiciona-se, gota a gota, 150 cm³ de água destilada a uma temperatura próxima de 20°C. Após decantação, a fase aquosa é extractada, 3 vezes com 750 cm³, no total, de acetato de etilo. As fases orgânicas reunidas são lavadas 2 vezes com 500 cm³, no total, de água destilada, secas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas até à secura sob pressão reduzida (25 mm de mercúrio; 3,4 kPa) a 45°C.

O produto obtido deste modo (18,1 g) é cromatografado sobre 250 g de sílica gel neutra (0,063 - 0,200 mm) contidos numa coluna de 4,7 cm de diâmetro. Elui-se a coluna com uma mistura de ciclo-hexano-acetato de etilo (50-50 em volume) recolhendo

71 610
ST 89039



-13-

fracções de 90 cm³. As fracções 44 a 58 são reunidas e concentradas até à secura sob pressão reduzida (22 mm de mercúrio; 3 kPa), a 40°C.

Obtêm-se deste modo 13,3 g de 5-oxo-5-(piridil-3)-1-pentanol sob a forma de um óleo amarelo. (Rf = 0,18; cromatografia em camada fina de sílica gel; solvente: acetato de etilo).

3) Dissolvem-se 3,9 g de 2-(piridil-3)-tetra-hidropirano-óxido-1-(1RS,2RS) em 25 cm³ de uma solução aquosa a 37,5% de hidrogenossulfito de sódio. Após aquecimento até à ebulição durante 22 horas e arrefecimento, a solução é extractada 4 vezes com 100 cm³, no total, de cloreto de metileno e os extractos orgânicos reunidos são secos sobre sulfato de sódio anidro, filtrados e concentrados até à secura sob pressão reduzida (25 mm de mercúrio; 3,4 kPa) a 35°C.

O produto obtido (2,9 g) é cromatografado em 325 g de sílica gel neutra (0,040 - 0,063 mm) contida numa coluna de 5,5 cm de diâmetro. Elui-se sob pressão reduzida (200 mm de mercúrio; 25 kPa) com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etilo (65-35 em volume) recolhendo fracções de 100 cm³. As fracções 11 a 27 são reunidas e concentradas até à secura sob pressão reduzida (25 mm de mercúrio; 3,4 kPa) a 35°C.

Obtêm-se deste modo 2,7 g de 2-(piridil-3)-tetra-hidrotiopirano-(R,S) que funde a 49°C.

O 2-(piridil-3)-tetra-hidrotiopirano-óxido-1-(1RS,2RS) pode ser preparado da seguinte maneira:

a uma solução de 70,2 g de t-butilato de potássio em 380 cm³ de tetra-hidrofurano anidro mantido sob atmosfera de azoto, a uma temperatura próxima de 0°C, adiciona-se, gota a gota, em 2 horas uma solução de 3-[(4-clorobutil)-sulfinilmetil]-piridina em 180 cm³ de tetra-hidrofurano anidro. A mistura é, em seguida, agitada durante 1 hora à mesma temperatura e, depois, durante 16 horas a uma temperatura próxima de 20°C, adicionam-se 20 cm³ de ácido acético e, depois, filtra-se. O insolúvel é lavado 4 vezes com 580 cm³, no total, de cloreto de metileno e os filtrados reunidos

71 610
ST 89039

-14-



são concentrados até à secura sob pressão reduzida (20 mm de mercúrio; 2,7 kPa) a 40°C.

O produto obtido (61 g), a que se adicionam 82 g preparados nas mesmas condições, é cromatografado sobre 600 g de sílica gel neutra (0,063 - 0,200 mm) contida numa coluna de 6 cm de diâmetro. Elui-se com 14,4 litros de uma mistura de acetato de etilo e metanol (90-10 em volumes) e, depois, com 3,9 litros de uma mistura de acetato de etilo e metanol (80-20 em volume) recolhendo fracções de 300 cm³. As fracções 21 a 35 são reunidas e concentradas até à secura sob pressão reduzida (20 mm de mercúrio; 2,7 kPa) a 45°C.

O produto obtido (25 g) é dissolvido em 125 cm³ de acetato de etilo em ebulição e a solução, à qual se adiciona carvão activado, é filtrada a quente. Após arrefecimento, a solução é conservada durante 15 horas a uma temperatura próxima de 5°C. Os cristais que aparecem são separados por filtração, lavados 3 vezes com 45 cm³, no total, de acetato de etilo e secos sob pressão reduzida (0,2 mm de mercúrio; 0,027 kPa) a 50°C.

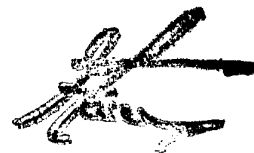
Obtém-se, deste modo, 21,2 g de 2-(piridil-3)-tetra-hidro-pirano-óxido-1-(1RS,2RS) que funde a 130°C.

As fracções 49 a 52 são reunidas e concentradas até à secura sob pressão reduzida (20 mm de mercúrio; 2,7 kPa) a 45°C. Obtém-se, deste modo, uma primeira porção de 10,4 g.

As fracções 53 a 61 são reunidas e concentradas até à secura sob pressão reduzida (20 mm de mercúrio; 2,7 kPa) a 45°C. Obtém-se, deste modo, uma segunda porção de 9,9 g.

Estas primeira e segunda porções são recristalizadas como descrito anteriormente em 90 cm³ e 100 cm³, respectivamente, de acetato de etilo em ebulição para dar duas novas porções de 7,3 g e 5,6 g.

Estas últimas porções são reunidas, dissolvidas em 155 cm³ de acetato de etilo em ebulição e a solução, à qual se adicionou carvão activado, é filtrada a quente, arrefecida e conservada durante 16 horas a uma temperatura próxima de 5°C. Os cristais



que aparecem são separados por filtração, lavados 3 vezes com 30 cm³, no total, de acetato de etilo e secos sob pressão reduzida (0,2 mm de mercúrio; 0,03 kPa) a 50°C.

Obtém-se, deste modo, 10,4 g de 2-(piridil-3)-tetra-hidropirano-óxido-1-(1RS,2SR) que funde a 120°C.

EXEMPLO 3 - Preparação do 2-(piridil-3)-tetra-hidrotiopirano-óxido-1.

- Oxidação bioquímica

Prepara-se um meio de cultura tendo a seguinte composição:

- glucose	30	g
- fosfato dipotássico	4	g
- nitrato de sódio	2	g
- cloreto de potássio	0,5	g
- sulfato de magnésio	0,5	g
- sulfato de ferro	0,01	g
- água desmineralizada q.b.p.	1000	cm ³

Ajusta-se o pH a 4,3 por adição de ácido clorídrico e esteriliza-se em autoclave durante 30 minutos a 121°C, sendo a glucose esterilizada separadamente.

Semeia-se 50 cm³ de meio de cultura estéril contido num erlenmeyer de 250 cm³ com 2 cm³ de uma suspensão de esporos de Aspergillus foetidus NRRL 337 proveniente de uma cultura em gel, inclinada. Incuba-se durante 3 dias a 28°C sobre uma mesa agitada a 200 rotações/minuto. Obtém-se, deste modo, uma cultura inóculo que é utilizada para fazer a sementeira em 10 erlenmeyers idênticos contendo cada um 50 cm³ do meio de cultura descrito acima. Cada erlenmeyer é semeado com 2 cm³ da cultura de inóculo. Incuba-se durante 4 dias a 28°C sobre uma mesa agitada a 200 rotações/minuto.

Em cada um dos 10 erlenmeyers adiciona-se 2 cm³ de uma solução, esterilizada por filtração sobre membrana, de 10 mg de 2-(piridil-3)-tetra-hidrotiopirano-(R,S) em 2 cm³ de água contendo 4% de ácido acético.



A cultura prossegue durante 5 dias nas mesmas condições.

A análise por cromatografia em camada fina mostra que a taxa de transformação do 2-(piridil-3)-tetra-hidrotiapirano é próxima de 60%.

Adicionam-se 150 cm³ de metanol em cada um dos 10 erlenmeyers e agita-se durante 30 minutos. Após filtração e evaporação do metanol sob pressão reduzida, a solução aquosa residual é percolada através de uma coluna contendo 20 g de sílica enxertada com octadecilo (C₁₈). Lava-se com água desmineralizada para eliminar os sais minerais e, depois, eluem-se os sulfóxidos com 60 cm³ de metanol. O eluato metanólico é concentrado até um volume de 5 cm³ depois é colocado sobre uma coluna (altura: 180 cm; diâmetro: 2,5 cm) contendo Sephadex LH 20 (N.D. Pharmacia) disposta sobre metanol puro. Elui-se com um caudal constante de 0,7 cm³/minuto recolhendo fracções de 5 cm³.

As fracções 48 a 55 contêm o 2-(piridil-3)-tetra-hidrotiapirano-(R,S) não transformado, e as fracções 61 a 74, após evaporação do solvente, fornecem 80 mg de um produto constituído, a partir da análise por cromatografia líquida de alta eficiência em coluna quiral, de uma mistura dos sulfóxidos (1R,2S) e (1R,2R).

Os sulfóxidos (1R,2S) e (1R,2R) podem ser separados por nova cromatografia em coluna Sephadex LH 20 efectuando a eluição com um caudal de 0,25 cm³/minuto e recolhendo fracções de 5 cm³.

As fracções 127 a 131 contêm a forma (1R,2S) cujo poder rotatório, determinado em etanol, é:

$$[\alpha]_D^{20} = -198^\circ \pm 8^\circ$$

As fracções 138 a 142 contêm a forma (1R,2R) cujo poder rotatório, determinado em etanol, é:

$$[\alpha]_D^{20} = -202^\circ \pm 5^\circ$$

O presente invento diz respeito igualmente aos medicamentos constituídos por, pelo menos, um produto de fórmula geral (IV), em estado puro ou sob forma de uma composição na qual ele está



associado a qualquer outro produto farmacêuticamente compatível, podendo ser inerte ou fisiologicamente activo. Os medicamentos segundo o invento podem ser utilizados por via oral, parenteral ou rectal.

Como composições sólidas para administração oral podem ser utilizados comprimidos, pilulas, pós (nomeadamente em cápsulas de gelatina ou em hóstias) ou granulados. Nestas composições, o produto activo segundo o invento é misturado com um ou vários diluentes inertes tais como amido, celulose, sacarose, lactose ou sílica. Estas composições podem, igualmente, conter outras substâncias para além dos diluentes, por exemplo um ou vários lubrificantes tais como o estearato de magnésio ou o talco, um corante, um revestimento (drageias) ou um verniz.

Como composições líquidas para administração oral, pode-se utilizar soluções, suspensões, emulsões, xaropes e elixires farmacêuticamente aceitáveis contendo diluentes inertes tal como água, etanol, glicerol, óleos vegetais ou óleo de parafina. Estas composições podem, igualmente, incluir outras substâncias para além dos diluentes, por exemplo produtos molhantes, edulcorantes, espessantes, aromatizantes ou estabilizantes.

As composições estéreis para administração parenteral podem ser, de preferência, soluções aquosas ou não aquosas, suspensões ou emulsões. Como solvente ou veículo, pode-se utilizar água, propilenoglicol, um polietilenoglicol, óleos vegetais, em particular azeite, ésteres orgânicos injectáveis, por exemplo, oleato de etilo ou outros solventes orgânicos convenientes. Estas composições podem, igualmente, conter adjuvantes, em particular agentes molhantes, isotonzantes, emulsionantes, dispersantes e estabilizantes. A esterilização pode-se fazer de várias maneiras, por exemplo por filtração asséptica, incorporando na composição agentes esterilizantes, por irradiação ou por aquecimento. Elas podem igualmente, ser preparadas sob a forma de composições sólidas estéreis que podem ser dissolvidas no momento da utilização num meio injectável estéril.

As composições para administração rectal são os supositórios

71 610
ST 89039



-18-

ou as cápsulas rectais, que contêm para além do produto activo excipientes tal como a manteiga de cacau, glicéridos semi-sintéticos ou polietilenoglicóis.

Em terapêutica humana, os produtos do invento são particularmente úteis no tratamento da hipertensão. As doses dependem do efeito procurado e da duração do tratamento; elas estão geralmente compreendidas entre 5 e 1000 mg por dia por via oral para um adulto numa ou em várias tomas.

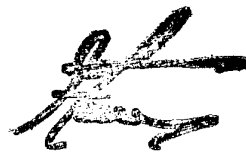
De um modo geral, o médico determinará a posologia que considera a mais apropriada em função da idade, do peso e de muitos outros factores próprios do sujeito a tratar.

O exemplo seguinte, dado a título não limitativo, ilustra uma composição segundo o invento.

EXEMPLO

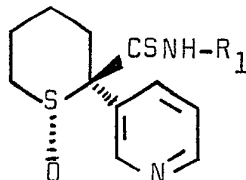
Prepara-se segundo a técnica habitual comprimidos doseados a 25 mg de produto activo tendo a seguinte composição:

- N-metil-2-(piridil-3)-tetra-hidrotiopiranocarbotio- amida-2-óxido-1-(1R,2R)	25 mg
- amido	60 mg
- sílica coloidal	50 mg
- estereato de magnésio	2 mg

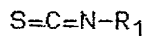


REIVINDICAÇÕES

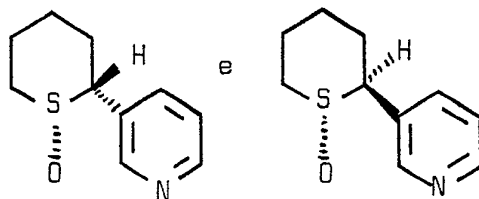
1 - Processo de preparação de 2-(piridil-3)-tetra-hidrotio-
piranocarbotioamida-2-óxido-1-(1R,2R) de fórmula geral:



na qual R_1 representa um radical alquilo linear ou ramificado,
contendo 1 a 4 átomos de carbono, caracterizado por se fazer
reagir um isotiocianato de alquilo de fórmula geral:



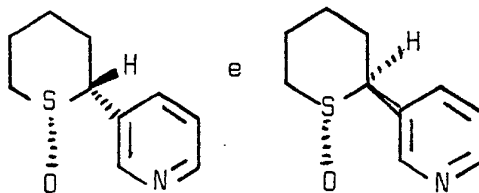
na qual R_1 é definido como anteriormente, com sulfóxidos 1R,2R e
1R,2S de fórmula:



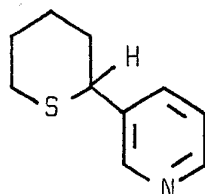
sozinhos ou em mistura, previamente anionizados.

2 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado
por se fazer reagir um isotiocianato de alquilo em solução num
solvente orgânico inerte com sulfóxidos sós ou em mistura,
previamente anionizados por acção do amideto de sódio, eventual-
mente preparado in situ, em amoniaco liquido à temperatura de
ebulição da mistura reaccional, isto é, próxima de $-30^{\circ}C$.

3 - Processo de preparação dos sulfóxidos 1R,2R e 1R,2S de
fórmula:



caracterizado por se oxidar selectivamente um produto R,S de
fórmula:



4 - Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por a oxidação ser realizada por via química, por meio de um hidroperóxido, em presença de um indutor de assimetria, tal como o (+)-tartarato de etilo, e de um alcoolato de titânio (IV) a uma temperatura próxima de -20°C .

5 - Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por o hidroperóxido ser escolhido entre o hidroperóxido de cumilo e o hidroperóxido de t-butilo.

6 - Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por a oxidação ser realizada por via biológica por meio de uma cultura de um fungo filamentoso ou de uma bactéria filamentosa ou por meio de uma enzima isolada em presença de um agente de oxidação.

7 - Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por a oxidação ser realizada por meio de uma cultura de *Aspergillus foetidus* NRRL 337.

Lisboa, 3. OUT. 1990

Por RHÔNE-POULENC SANTÉ

- O AGENTE OFICIAL -