

**DESCRIÇÃO**  
**DA**  
**PATENTE DE INVENÇÃO**

**N.º** 87 301

**REQUERENTE:** IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC, britânica,  
com sede em Imperial Chemical House, Millbank,  
London, SW1P 3JF, Inglaterra.

**EPÍGRAFE:** "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE  
1,3-DIOXANOS E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS  
QUE OS CONTÉM".

**INVENTORES:** Andrew George Brewster, George Roberto Brow,  
Reginald Jessup e Michael James Smithers.

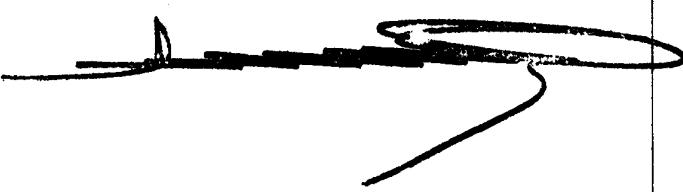
Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4º da Convenção de Paris  
de 20 de Março de 1883. Reino Unido em 24 de Abril de 1987, sob  
o nº 8709794.

Descrição da patente de invenção de IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC, britânica, industrial e comercial, com sede em Imperial Chemical House, Millbank, London, SW1P 3JF, Inglaterra, (inventores: Andrew George Brewster, George Robert Brown, Reginald Jessup e Michael James Smithers, residentes no Reino Unido), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE 1,3-DIOXANOS E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE OS CONTEM"

### Descrição

A presente invenção refere-se a novos 1,3-dioxanos e mais particularmente refere-se a novos ácidos 1,3-dioxan-5-il-alcanoicos contendo um radical piridina ligado à posição 2 do anel 1,3-dioxano. Os ácidos da presente invenção possuem valiosas propriedades farmacêuticas e a invenção engloba composições farmacêuticas que contenham os novos ácidos e os processos para a preparação e utilização médica dos novos ácidos.

Sabe-se que o tromboxano  $A_2$  de metabolito de ácido araquidónico (a seguir designado por "TXA<sub>2</sub>") é um poderoso vasoconstrictor e um potente agregador das plaquetas sanguíneas. O TXA<sub>2</sub> também é um poderoso constrictor do

  
músculo liso da traqueia e brônquios. Por isso, o TXA<sub>2</sub> pode estar implicado numa diversidade de estados de doença, por exemplo doenças isquêmicas do coração tais como o infarte do miocárdio, angina, doenças cerebrovasculares tais como a isquemia cerebral transitória, a enxaqueca e colapso, doenças vasculares periféricas, tais como aterosclerose, microangiopatias, hipertensão e defeitos de coagulação sanguínea devido ao desequilíbrio dos lípidos.

Acredita-se que o TXA<sub>2</sub> exerce a sua acção fisiológica através de um receptor de tromboxano no qual podem exercer efeito contractil diversos tipos de substância contráctil prostanoide derivada de ácido araquidónico, tais como as prostaglandinas H<sub>2</sub>, F<sub>2</sub> alfa e prostaglandina D<sub>2</sub>. Existem duas vias principais para melhorar os efeitos de TXA<sub>2</sub> (e também das prostaglandinas H<sub>2</sub>, F<sub>2</sub> alfa e/ou D<sub>2</sub>). O primeiro consiste em administrar-se um agente farmacológico que ocupe preferencialmente o receptor de tromboxano, mas que não produza o efeito contráctil que sucede à ligação de TXA<sub>2</sub> (ou das prostaglandinas H<sub>2</sub>, F<sub>2</sub> alfa e/ou D<sub>2</sub>). Diz-se que tal agente possui propriedades antagonistas de TXA<sub>2</sub>. A segunda via consiste em administrar-se um agente farmacológico que iniba um ou vários enzimas implicados na produção de TXA<sub>2</sub>, e em particular os que inibem o enzima conhecido como tromboxano sintase (TXA<sub>2</sub> sintase).

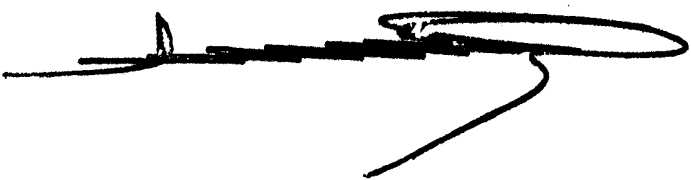
Diz-se que um tal agente é um inibidor de TXA<sub>2</sub> sintase. Em consequência, é de se esperar que os agentes que possuam propriedades antagonistas de TXA<sub>2</sub> e/ou que inibem TXA<sub>2</sub> sintase sejam de valor terapêutico para o tratamento de uma ou várias das doenças anteriormente referidas ou de outras doenças em que esteja implicado o TXA<sub>2</sub>. Também é de se esperar que os agentes que possuem propriedades antagonistas de TXA<sub>2</sub> possuam valor para o tratamento de doenças em que estejam implicados as prostaglandinas H<sub>2</sub>, F<sub>2</sub> alfa e/ou D<sub>2</sub>, por exemplo especialmente as doenças asmáticas e inflamatórias. Desde a publicação das Patentes Europeias números 201352 e 201351 sabe-se que os ácidos 2-(esti-

ril)-1,3-dioxan-5-il-alquenónico e os ácidos 2-(fenoxi-alquil)-1,3-dioxan-5-il-hexenónicos, respectivamente, possuem propriedades antagonistas de  $TXA_2$ .

Verificou-se agora (e é isto o fundamento da presente invenção) que alguns ácidos 1,3-dioxan-5-il-alquenónicos e alcanóicos de fórmula I (adiante indicada em anexo) que contenham um radical piridina ligado a posição 2 do anel 1,3-dioxano-possuem surpreendentemente significativos efeitos farmacológicos associados, pelo menos em parte, ao receptor de  $TXA_2$  e resultantes do antagonismo no receptor  $TXA_2$  e/ou inibição do enzima  $TXA_2$  sintase.

De acordo com a presente invenção proporciona-se um derivado do ácido 1,3-dioxano-alcanónico de fórmula I (adiante indicada em anexo) em que Y representa etileno ou vinileno; n representa o inteiro 1, 2, 3 ou 4; Z representa hidrogénio ou hidroxil; X representa um grupo de fórmula II (adiante apresentada em anexo contendo piridina, no qual A representa um grupo de ligação seleccionado entre alquilenos ( $C_1-C_6$ ) e alquenilenos ( $C_2-C_6$ ), podendo qualquer deles ser opcionalmente ramificado ou podendo conter opcionalmente uma ligação oxigénio em vez de um átomo de carbono de ligação, desde que o átomo terminal em A ligado ao anel 1,3-dioxano seja sempre carbono, ou que A seja uma ligação directa para o anel 1,3-dioxano. e  $R^1$ ,  $R^2$  e  $R^3$  são seleccionados independentemente entre hidrogénio, halogénio, trifluorometilo, alcoxi ( $C_1-C_6$ ) e alquilo ( $C_1-C_{10}$ ) suportando opcionalmente um substituinte carboxil ou alcoxi ( $C_1-C_6$ )-carbonil; e em que os grupos nas posições 2, 4 e 5 do anel 1,3-dioxano possuem estereoquímica relativa cis; ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

Faz-se observar que os compostos de fórmula I possuem átomos de carbono assimétricos e podem existir e ser isolados nas formas racémica e opticamente activa. A invenção engloba as formas racémicas e qualquer forma



opticamente activa (ou suas misturas) que seja capaz de antagonizar uma ou várias acções do  $\text{TXA}_2$  e/ou inibir a síntese de  $\text{TXA}_2$ , sendo bem conhecida na especialidade o modo de preparação de isómeros ópticos individuais (por exemplo por síntese a partir de materiais iniciais opticamente activos ou por resolução de uma forma racémica) e um modo de determinar as propriedades antagonistas de  $\text{TXA}_2$  e propriedades de  $\text{TXA}_2$  sintase, utilizando um ou vários dos ensaios normalizados a seguir indicados.

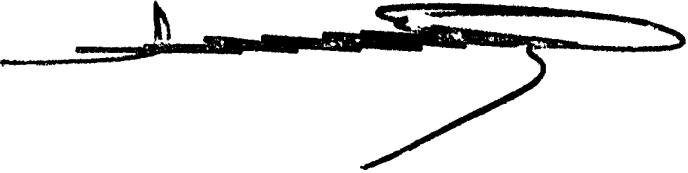
Embora se apresente uma configuração particular nas fórmulas químicas em anexo, isso não corresponde necessariamente à configuração absoluta.

Uma significação particular para A quando representar alquilenos ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) ou alquenileno ( $\text{C}_2\text{-C}_6$ ) conforme definido antes, é por exemplo, metileno, etileno, trimetileno, vinileno, propenileno, isopropilideno, 1,1-dimetil-etileno, 2-metil-1,2-propenileno, metileno-oxi-metileno, oxi-metileno, oxi-etileno, oxi-isopropilideno ( $-\text{O}.\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ ), trimetileno-oxi-etileno ( $-(\text{CH}_2)_3.\text{O}.\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ ) ou um grupo da fórmula  $-\text{CH}_2.\text{O}.\text{C}(\text{CH}_3)_2-$  ou  $-\text{O}.\text{CH}_2.\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ .

Faz-se observar que quando A contiver um terminal oxi, então esse constituinte está ligado ao radical piridina em vez de à posição 2 do radical dioxano.

As significações específicas de A com interesse particular englobam, por exemplo, quando se tratar de uma ligação directa, metileno, isopropilideno, etileno, 1,1-dimetil-etileno (especialmente quando o constituinte metileno insubstituído estiver ligado ao radical piridina) oxi-metileno, oxi-etileno ou oxi-isopropilideno.

As significações particulares para  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ , ou  $\text{R}^3$  englobam, por exemplo:

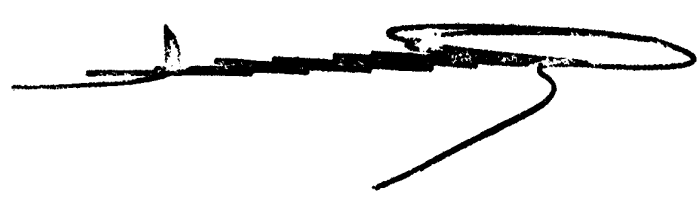
  
para halogéneo: fluor, cloro ou bromo;  
para alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). metoxi, etoxi, propoxi ou butoxi; e  
para alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>): alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) ou alquilo (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>),  
incluindo por exemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo,  
butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo e decilo.

Uma significação particular para R<sup>1</sup>,  
R<sup>2</sup>, ou R<sup>3</sup> quando se tratar de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) suportando um  
substituente carboxi ou alcoxi-carbonilo é, por exemplo  
pentilo, hexilo, octilo, nonilo ou decilo suportando um  
substituente carboxi ou alcoxi-carbonilo e, particularmente,  
suportando tal substituinte localizado na extremidade da  
cadeia alquilo, por exemplo 8-carboxi-octilo ou 10-carboxi-  
decilo, ou os seus ésteres metílicos ou etílicos correspon-  
dentes.

Um grupo particular de novos compostos  
da presente invenção é constituído por derivados de piridilo  
da fórmula III em que A, Z e R<sup>1</sup> possuem qualquer das signifi-  
cações anteriormente definidas, m representa o inteiro 2 ou  
3, e os grupos nas posições 2, 4 e 5 do anel 1,3-dioxano  
possuem estereoquímica relativa cis e seus sais farmaceuti-  
camente aceitáveis.


Os outros grupos de novos compostos da  
presente invenção com interesse particular englobam os seguin-  
tes:

- a) compostos de fórmula III anteriormente definida em  
que Z representa hidroxí e o grupo A de ligação (o  
qual possui preferencialmente um radical metileno  
dissubstituído adjacente ao anel dioxano) está ligado  
à posição 3 ou 4 do radical piridina:
- b) compostos de fórmula III anteriormente definida em  
que Z representa hidroxí, o grupo A de ligação represen-  
ta etileno ou vinileno e está ligado à posição 3 ou 4  
do radical piridina;

- 
- c) compostos de fórmula III conforme anteriormente definida, em que Z representa hidróxi, o grupo A de ligação (o qual possui preferencialmente um radical metileno dissustituído adjacente ao anel dioxano) está ligado à posição 2 do radical piridina e m representa um inteiro 2; e
- d) compostos de fórmula I conforme anteriormente definida, em que Z representa hidrogénio, n representa o inteiro 2 ou 3, e o grupo A de ligação (o qual possui preferencialmente uma ligação directa ou metileno) está ligada à posição 3 ou 4 do radical piridina;
- conjuntamente em cada grupo com os seus sais farmacologicamente aceitáveis.

Os compostos dos grupos (a) e (b) referidos antes possuem interesse por serem simultaneamente antagonistas de  $TXA_2$  e inibidores de  $TXA_2$  sintase. Os compostos do grupo (c) anterior possuem interesse como antagonistas de  $TXA_2$  sem possuírem quaisquer propriedades significativas inibidoras de  $TXA_2$  sintase. Os compostos do grupo (d) anterior possuem interesse por serem predominantemente inibidores de  $TXA_2$  sintase.

Em geral, nos compostos de fórmula I, quando forem necessárias boas propriedades antagonistas de  $TXA_2$ , uma significação preferencial por exemplo para Y é cis-vinileno, para n é o inteiro 2 ou 3, (sendo particularmente preferido o inteiro 2), para Z é hidróxi e para A é uma ligação directa, metileno, e tileno, isopropilideno, 1,1-dimetil-etileno e oxi-isopropilideno; e quando for necessário que tais propriedades estejam associadas com a inibição de sintase, X contém adicionalmente um radical 3- ou 4-piridilo. De modo idêntico, quando forem necessárias predominantemente propriedades inibidoras de  $TXA_2$  sintase, uma significação preferida por exemplo para n



é o inteiro 2 ou 3, para Z é hidrogénio e para A é uma ligação directa ou metileno.

É geralmente preferido que a totalidade de átomos de carbono de  $R^1$ ,  $R^2$  e  $R^3$  considerados em conjunto não seja superior a 12 átomos. Geralmente também é preferível que apenas um dos radicais  $R^1$ ,  $R^2$  e  $R^3$  seja alquilo.


As significações específicas para  $R^1$ ,  $R^2$  e  $R^3$  englobam, por exemplo, hidrogénio, metilo, etilo, propilo butilo, pentilo, heptilo, metoxi, etoxi, trifluoro-metilo, fluor, cloro e bromo. Uma significação preferida para  $R^1$ ,  $R^2$  e  $R^3$  é por exemplo hidrogénio ou metilo sendo o hidrogénio especialmente preferido.

As significações particulares para o radical piridilo na fórmula II englobam por exemplo, 2-piridilo, 3-piridilo ou 4-piridilo suportando opcionalmente um ou dois substituintes seleccionados entre alquilo ( $C_1-C_4$ ), alcoxi ( $C_1-C_4$ ), halogéneo e trifluoro-metilo. Um radical piridilo particularmente preferido é 3- ou 4-piridilo suportando opcionalmente um substituinte alquilo ( $C_1-C_4$ ) tal como o metilo. Um radical piridilo particularmente preferido para os compostos da presente invenção que sejam antagonistas de  $TXA_2$  sem quaisquer propriedades significativas inibidoras de  $TXA_2$  sintase, é 2-piridilo.

Nos exemplos que se seguem descrevem-se novos compostos particulares da presentes invenção.

De entre estes, os compostos dos exemplos 4 e 11 são de particular interesse, devido às suas propriedades antagonistas de  $TXA_2$ , os compostos dos Exemplos 1, 2, 12, 17, 18, 19 e 23 devido às suas propriedades combinadas antagonistas de  $TXA_2$  e inibidores de  $TXA_2$  sintase, e os compostos dos Exemplos 9 e 16 devido às suas propriedades predominantemente inibidoras de  $TXA_2$  sintase. Como aspecto



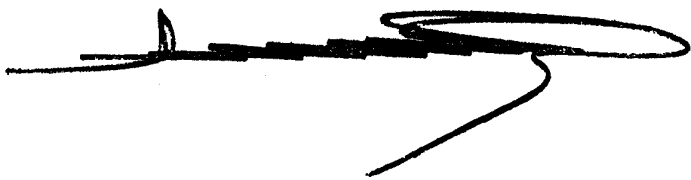


adicional com os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Faz-se observar que os compostos de fórmula I são anfotéricos e podem formar sais tanto com ácidos como com bases. Os seus sais farmacêuticamente aceitáveis particulares englobam, por exemplo, sais de metal alcalino e de metal alcalino-terroso, sais de amónio e de alumínio, sais com aminas orgânicas e bases quaternárias que formam catiões fisiologicamente aceitáveis tais como os sais com metil-amina, dimetil-amina, trimetil-amina, etileno-diamina, piperidina, morfolina, pirrolidina, piperazina, etanol-amina, trietanol-amina, N-metil-glucamina, hidróxido de tetrametil-amónio, e hidróxido de benzil-trimetil-amónio, e também sais com ácidos que proporcionem aniões fisiologicamente aceitáveis, tais como os sais com ácidos minerais, por exemplo com os ácidos halogenídricos (tais como o ácido clorídrico e o ácido bromídrico), com ácido sulfúrico e ácido fosfórico, e com ácidos orgânicos fortes, por exemplo com os ácidos p-tolueno-sulfónico e metano-sulfónico.

Os compostos de fórmula I podem preparar-se segundo procedimentos convencionais da química orgânica bem conhecida na especialidade de preparação dos compostos estruturais análogos. Proporcionam-se tais procedimentos como um aspecto adicional da presente invenção, sendo ilustrados pelos seguintes procedimentos representativos em que X, Y, Z, n, A e  $R^1-R^3$  possuem as significações anteriormente definidas.

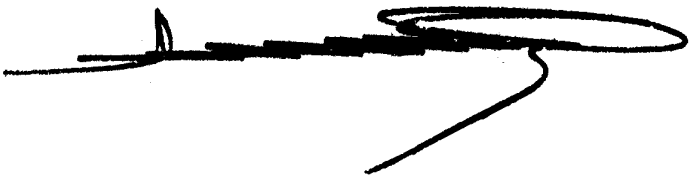
- (a) Para um composto de fórmula I em que Z representa hidróxi, faz-se a desprotecção de um derivado fenólico de fórmula IV em que P representa um grupo de protecção, por exemplo alquilo ( $C_1-C_6$ ) (tal como metilo ou etilo), acilo (tal como acetilo, benzoilo, metano-sulfonilo ou p-tolueno-sulfonilo), alilo, tetra-hidrofuran-2-ilo, trialquil-sililo (tal como trimetil-sililo ou t-butil-dimetil-sililo). O grupo de protec-



ção preferida é, por exemplo, acilo e em particular metano-sulfonilo ou p-tolueno-sulfonilo.

As condições de desprotecção utilizadas dependem da natureza do grupo P de protecção. Assim, por exemplo, quando P for metilo ou etilo pode efectuar-se a desprotecção aquecendo com tio-etóxido de sódio num solvente adequado (tal como N,N-dimetil-formamida ou N,N-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-2(1H)-pirimidinona) a uma temperatura compreendida por exemplo entre 50 e 160°C. Em alternativa, pode remover-se um grupo de protecção etilo ou metilo por reacção com difenil-fosfeto de lítio num solvente adequado (tal como tetra-hidrofurano ou éter t-butil-metílico) a uma temperatura compreendida por exemplo entre 0 e 60°C. Quando o grupo de protecção P for acilo, pode remover-se, por exemplo, por hidrólise, na presença de uma base (tal como o hidróxido de sódio ou de potássio) num solvente aquoso adequado [tal como o álcool (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) aquoso (por exemplo metanol) ou éter (por exemplo tetra-hidrofurano)] a uma temperatura compreendida por exemplo entre 0 e 60°C. Quando o grupo P de protecção for alilo ou tetra-hidropiran-2-ilo, pode remover-se por exemplo por tratamento com um ácido forte, como por exemplo o ácido trifluoro-acético, e quando for trialquil-sililo, pode remover-se, por exemplo, por reacção com fluoreto de tetra-butil-amónio aquoso ou fluoreto de sódio, opcionalmente em conjunto com um éter tal como o tetra-hidrofurano ou o éter t-butil-metílico, utilizando um procedimento convencional.

- (b) Para um composto de fórmula I em que Y seja vinileno, faz-se reagir um aldeído de fórmula I com um reagente de Wittig de fórmula:  $R_3P=CH.(CH_2)_n.CO_2^- M^+$  em que R representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) ou arilo (especialmente fenilo) e M<sup>+</sup> representa um catião, por exemplo um catião de metal alcalino tal como o catião de lítio, sódio ou potássio.



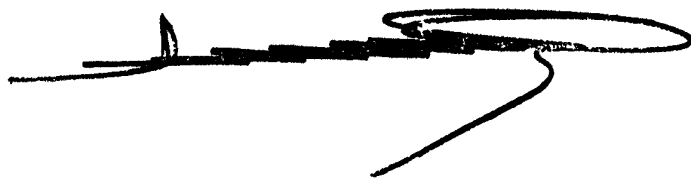
Em geral o processo proporciona os compostos necessários de fórmula I em que o substituinte adjacente à ligação dupla possuem uma estereoquímica relativa cis preferida, isto é, como o isómero "Z". Contudo o processo também proporciona geralmente pequenas quantidades de compostos análogos que possuem estereoquímica relativa trans (isto é como o isómero "E") os quais se podem remover de acordo com um procedimento convencional tal como a cromatografia ou a cristalização.

O processo efectua-se convenientemente no solvente ou diluente adequado, por exemplo um solvente aromático como o benzeno, tolueno ou cloro-benzeno, ou um éter tal como 1,2-dimetoxi-etano, éter t-butil-metílico, éter dibutílico ou tetra-hidrofurano, em dimetil-sulfóxido ou tetra-metileno-sulfona, ou numa mistura de um ou vários destes solventes ou diluentes. O processo efectua-se geralmente a uma temperatura compreendida por exemplo entre  $-80^{\circ}\text{C}$  e  $40^{\circ}\text{C}$ , mas efectua-se convenientemente à temperatura ambiente ou próximo dela, por exemplo no intervalo entre 0 e  $35^{\circ}\text{C}$ .

(c) Faz-se reagir um derivado de eritro-diol de fórmula VI em que um dos  $Q^1$  e  $Q^2$  representa hidrogénio e o outro representa hidrogénio ou um grupo de fórmula  $-\text{CRaRb.OH}$  [em que Ra e Rb representam ou não o mesmo alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )] com um derivado aldeído da fórmula VII ou com um seu acetal, hemi-acetal ou hidrato.

O aldeído VII [ou o seu hidrato, ou o seu acetal ou o seu hemi-acetal com um alcohól ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) (tal como o metanol ou o etanol)] pode estar presente convenientemente em excesso.

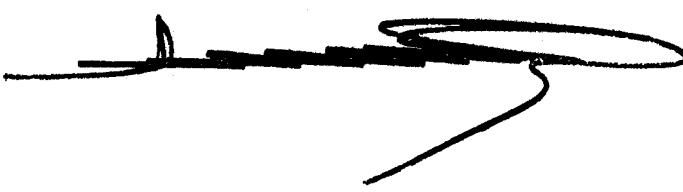
A reacção efectua-se geralmente na presença de um catalisador ácido (pelo menos é normalmente necessário um equivalente molecular desse cata-



lizador devido à alcalinidade do radical piridina) tal como o ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metano-sulfónico ou ácido p-tolueno-sulfónico, convenientemente na presença de um solvente ou diluente adequado, tal como o acetonitrilo, dicloro-metano, tolueno, xileno ou um éter, por exemplo tetra-hidrofurano, éter dibutilico, éter t-butil-metílico ou 1,2-dimetoxi-etano, e a uma temperatura compreendida por exemplo entre 0 e 80°C.

Os materiais de partida de fórmula VI em que  $Q^1$  e  $Q^2$  representem ambos hidrogénio podem ser obtidos, por exemplo, por hidrólise ou alcoólise suave catalizada por ácido, do anel dioxano de um composto de fórmula VIII em que Ra e Rb representam ambos alquilo, tal como o metilo ou etilo, obtido por um procedimento análogo ao do processo (b) anterior, por exemplo conforme descrito na publicação da Patente Europeia número 94239. A hidrólise ou alcoólise efectua-se normalmente a uma temperatura compreendida entre 10 e 80°C utilizando um ácido mineral aquoso tal como o ácido clorídrico num solvente alcohólico tal como o etanol ou 2-propanol ou num éter (tal como o tetra-hidrofurano).

Os materiais de partida de fórmula VI em que um dos radicais  $Q^1$  e  $Q^2$  representa hidrogénio e o outro representa um grupo de fórmula - CRaRb.OH são intermediários na formação anteriormente referida dos materiais de partida de fórmula VI em que  $Q^1$  e  $Q^2$  representam ambos hidrogénio. Contudo, os referidos intermediários não são normalmente isolados ou caracterizados. Em consequência, a presente invenção também proporciona um processo (d) modificado do processo (c) que consiste em fazer-se reagir um composto de fórmula VIII em que um dos Ra e Rb representa hidrogénio, metilo ou etilo e o outro representa metilo ou etilo, com um excesso

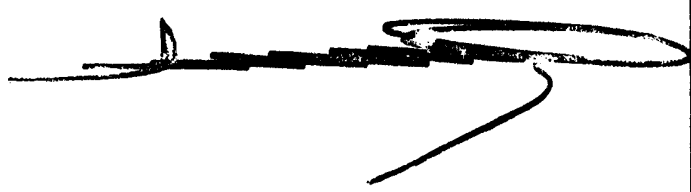


do aldeído de fórmula VII (ou com um seu hidrato, acetal ou hemi-acetal) na presença de um catalisador ácido (tal como qualquer um dos anteriormente referidos), convenientemente a uma temperatura compreendida por exemplo entre 10 e 80°C e opcionalmente na presença de um solvente ou diluente adequado (tal como qualquer um dos referidos anteriormente).

(e) Para um composto de fórmula I em que Y seja etileno, faz-se a hidrogenação de um composto de fórmula I em que Y seja vinileno na presença de um catalisador adequado.

O processo efectua-se normalmente num solvente ou diluente adequado, por exemplo um álcool ( $C_1-C_4$ ) tal como o etanol ou 2-propanol, opcionalmente na presença de água e a uma temperatura compreendida por exemplo entre 15 e 35°C, utilizando hidrogénio a uma pressão compreendida entre 1-2 bar, por exemplo. Um catalisador particularmente adequado é por exemplo um catalisador de metal nobre tal como o paládio ou a platina, convenientemente sobre um suporte inerte tal como o carvão, sulfato de bário ou carbonato de bário. O processo não é geralmente adequado para a preparação dos compostos de fórmula I em que A seja alqueno facilmente redutível.

Os materiais de partida para utilização nos processos anteriores podem preparar-se de acordo com procedimentos gerais da química orgânica conhecidos para a produção de compostos estruturalmente relacionados, por exemplo conforme se ilustra nos exemplos que se seguem. Por exemplo, é possível obter os aldeídos de fórmula V, por exemplo, de acordo com o método apresentado no Esquema I. Por exemplo, é possível preparar os derivados de fórmula IV de fenol protegido, utilizando um procedimento análogo ao do processo (b) anterior com utilização de um aldeído análogo ao da fórmula V. mas em que o grupo fenol tenha sido protegido com o grupo P, preparando-se tal aldeído, por exemplo, de acordo com




os procedimentos do Esquema I omitindo-se o passo de desprotecção. Em alternativa, é possível obter os compostos de fórmula IV de acordo com um procedimento análogo ao do processo (d) anterior, utilizando uma versão protegida do dióxido de fórmula VIII. Os materiais de partida de fórmula VIII que forem novos, podem ser obtidos utilizando procedimentos análogos aos descritos na publicação da Patente Europeia número 94239. Os aldeídos de fórmula VII podem preparar-se de acordo com os procedimentos normalizados da química orgânica bem conhecida na especialidade.

Os reagentes de Wittig necessários podem obter-se de acordo com procedimentos convencionais, por exemplo tratando os correspondentes halogenetos de fosfónio com uma base forte como o hidreto de sódio, diisopropilamida de lítio, *t*-butóxido de potássio ou butil-lítio. Prepararam-se geralmente in situ imediatamente antes de se efectuar o processo (b) de condensação anteriormente referido.

Faz-se observar que os compostos de fórmula I também se podem obter por outros procedimentos convencionais bem conhecidos na especialidade, por exemplo, por hidrólise dos correspondentes ésteres, amidas ou nitrilos, catalizada por uma base. Tais procedimentos estão também englobados no âmbito da presente invenção.

Posteriormente, quando for necessário um sal de um composto de fórmula I, este pode obter-se por reacção com a base ou ácido apropriados, proporcionando um sal fisiologicamente aceitável, ou de acordo com qualquer outro procedimento convencional para a formação de um sal.

Além disso, quando for necessário uma forma opticamente activa de um composto de fórmula I, pode efectuar-se um dos processos anteriormente referidos, utilizando um material de partida opticamente activo. Em alterna-



tiva. pode resolver-se a forma racémica de um composto de fórmula I por reacção com uma forma opticamente activa de um ácido ou base orgânica adequada, por exemplo efedrina, hidróxido de N,N,N-trimetil (1-fenil-etil)amónio, 1-fenil-etil-amina, ácido tartárico ou canfosulfónico, seguindo-se a separação convencional da mistura diastereoisomérica dos sais assim obtidos, por exemplo por cristalização fraccional a partir de um solvente adequado, por exemplo um alcanol (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), após o que se pode libertar a forma opticamente activa do referido composto de fórmula I, por tratamento apropriado com um ácido ou base utilizando um procedimento convencional, utilizando por exemplo um ácido mineral aquoso tal como o ácido clorídrico diluído (ou um composto alcalino aquoso tal como o hidróxido de sódio).

Muitos dos intermediários agora definidos são novos, por exemplo os das fórmulas IV e V proporcionando-se como aspecto separado e adicionais da presente invenção. Além disso, alguns dos compostos de fórmula IV, tais como os descritos nos exemplos que se seguem, possuem úteis propriedades farmacológicas por si próprio, por exemplo propriedades inibidoras de TXA<sub>2</sub> sintase em concentrações de 10<sup>-6</sup> M ou inferiores.

Conforme especificado anteriormente, os compostos de fórmula I possuem significativas propriedades antagonistas de TXA<sub>2</sub> e/ou inibidores de TXA<sub>2</sub> sintase. O antagonismo de TXA<sub>2</sub> pode ser demonstrado por qualquer dos seguintes ensaios normalizados:


- (a) Modelo de tira de aorta de ratazana (baseado no processo concebido por Piper e Vane (Nature, 1969, 223, 29-35) com o coelho) utilizado como agonista o agente mimético TXA<sub>2</sub> conhecido por U46619 (descrito por R L Jones e outros em "Chemistry, Biochemistry and Pharmacological Activity of prostanoides" editado por S M Roberts e F Scheinmann, página 211; Pergamon



Press, 1979);

- (b) Ensaio de agregação das plaquetas sanguíneas baseado no que foi descrito por Born (Nature, 1962, 194, 927-929) e implicando:
- (i) a agregação de plasma humano citrato rico em plaquetas, por adição do agente mimético de  $\text{TXA}_2$  designado por U46619, de modo a obter-se uma curva de tipo dose/resposta;
- (ii) geração de uma curva dose/resposta para a agregação de plaquetas estimuladas pelo agente U46619, na presença de quantidades crescentes do composto ensaiado (geralmente no intervalo compreendido entre  $10^{-5}$  e  $10^{-10}\text{M}$ ); e
- (iii) cálculo do valor  $K_B$  indicando a potência do antagonismo de  $\text{TXA}_2$  concentrações, a partir do valor de resposta a 50% calculado para a agregação originada pelo agente U46619 na presença ou ausência de composto ensaiado; ou
- (c) um ensaio de broncoconstrição envolvendo a medição da inibição por um composto ensaiado, da broncoconstrição induzida no modelo de "Konzett-Rossler" de porcos da Índia anestesiados (conforme modificado por Collier e James, Brit. J. Pharmacol., 1967, 30, 283-307), por administração intravenosa do agente mimético de  $\text{TXA}_2$  conhecido por U46619 e implicando:
  - (i) a obtenção de uma curva cumulativa do tipo dose/resposta para a broncoconstrição induzida por U46619 por administração intravenosa de volumes constantes de concentrações crescentes de U46619 (0,2-4  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) numa solução salina fisiológica e exprimindo a broncoconstrição como o máximo do teoricamente obtido sem qual-





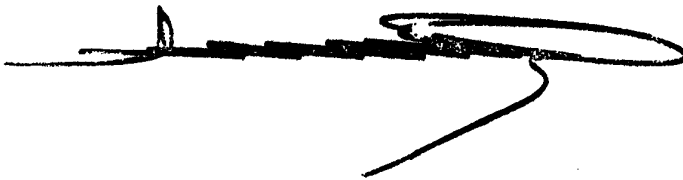
quer fluxo de ar para o animal ensaiado;

- (ii) a geração de uma curva cumulativa do tipo dose/resposta para a broncoconstrição induzida pelo agente U46619, em intervalos de 30 minutos, durante 3 horas após a dosagem oral do composto ensaiado; e
- (iii) o cálculo de uma proporção de dosagem para o composto ensaiado (isto é, a proporção de concentração do agente U46619 necessária para provocar 50% de broncoconstrição na presença ou ausência do composto ensaiado) indicando a potência do antagonismo de TXA<sub>2</sub>.

O ensaio (b) pode ser convenientemente modificado para demonstrar o antagonismo dos efeitos de TXA<sub>2</sub> in vivo por estimativa dos efeitos dum composto ensaiado sobre a agregação das plaquetas sanguíneas obtida após administração do composto ensaiado a um animal de laboratório, tal como um coelho, ratazana, porco da Índia ou cão. Todavia, quando se estuda a agregação das plaquetas no cão, é necessário adicionar-se uma concentração linear predeterminada do agente de agregação de plaquetas adenosina difosfato (cerca de 0,4-1,2 x 10<sup>-6</sup> M) antes da adição do agente mimético de TXA<sub>2</sub> designado por U46619.

O antagonismo dos efeitos de TXA<sub>2</sub> sobre o sistema vascular também se pode demonstrar, por exemplo na ratazana, de acordo com o seguinte procedimento (c):-

Anestesiaram-se ratazanas macho (estirpe Alderly Park) com pentobarbital de sódio e efectuou-se o controlo da pressão sanguínea na artéria carótida. Administrou-se intravenosamente o agente mimético de TXA<sub>2</sub> designado por U46619 na proporção de 5 µg/kg através da veia jugular para proporcionar um acréscimo da pressão sanguínea sistólica entre 20-30 mm/Hg (2640-3970 pascal). Repetiu-se o processo duas vezes para garantir uma resposta adequada. Depois admi-



nistrou-se o composto de ensaio quer intravenosamente (através da veia jugular) quer oralmente (através de uma cânula) directamente sobre o estômago do animal estimulado com U46619, cinco minutos após a dosagem com o composto de ensaio e depois sucessivamente em cada 10 minutos até o efeito hipertensivo de U46619 não ser mais bloqueado.

As propriedades inibidoras de TXA<sub>2</sub> sintase de um composto de ensaio podem ser demonstradas utilizando o procedimento de ensaio normalizado in vitro [ensaio (e) descrito por Howarth e outros (Biochem.Soc. Transactions, 1982, 10, 239-240)] utilizando uma preparação de TXA<sub>2</sub> sintase de microsomas de plaquetas humanas e utilizando um método radiocromatográfico de camada fina quando quantitativo para estimular a conversão de ácido araquidónico [1-<sup>14</sup>C] no metabolito TXA<sub>2</sub> do tromboxano B<sub>2</sub> (TXB<sub>2</sub>).

As propriedades inibidoras de TXA<sub>2</sub> sintase e antagonistas de TXA<sub>2</sub> de um composto de ensaio também podem demonstrar por um procedimento normalizado (f) que implica a obtenção de amostras de sangue de animais de laboratório (tipicamente ratazanas, mas também porcos da Índia, coelhos e cães) doseados com composto de ensaio, geralmente por via oral. As amostras tratadas com anti-coagulante são primeiro coaguladas a 37°C com colagénio (a cerca de 10M micro M), depois misturam-se com o inibidor de ciclo-oxigenase designado por indometacina (a cerca de 10<sup>-3</sup>M), centrifuga-se e determina-se o nível do metabolito TXA<sub>2</sub> no TXB<sub>2</sub> de acordo com uma técnica normalizada de radio-imuno-ensaio. Por comparação da quantidade de TXB<sub>2</sub> presente no plasma dos animais doseados com o composto ensaiado, com a quantidade existente no plasma de um grupo de controlo doseado com placebos, é possível estimar as propriedades inibidoras de TXA<sub>2</sub> sintase. Do mesmo modo, é possível determinar as propriedades antiagónicas do TXA<sub>2</sub> a partir da mesma amostra de sangue utilizando o procedimento de (b) anteriormente referido para determinar um valor K<sub>B</sub>.

Muitos dos compostos de fórmula I, por exemplo os compostos em que o grupo X representa um grupo de fórmula 3-(ou 4-)-piridil.A- possuem surpreendentemente tanto propriedades antagonistas de TXA<sub>2</sub> como propriedades inibidoras de TXA<sub>2</sub> sintase.

Em geral, os compostos de fórmula I apresentam efeitos nos seguintes intervalos para um ou vários dos ensaios anteriores; ensaio (a): pA<sub>2</sub> de > 5,8

(b): K<sub>B</sub> de < 1,0 x 10<sup>-6</sup> M

ensaio (c): proporção de dosagem de > 5,1 horas após a dosagem a 10 mg/kg

ensaio (d): inibição significativa da hipertensão induzida por U46619 durante pelo menos uma hora após a dosagem oral a 50 mg/kg ou inferior

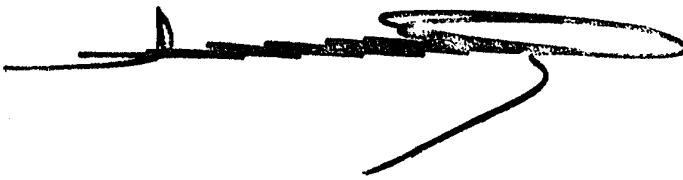
ensaio (e): IC<sub>50</sub> de < 1 x 10<sup>-5</sup> M

ensaio (f): inibição significativa da produção de TXB<sub>2</sub> e um K<sub>B</sub> de < 1,0 x 10<sup>-6</sup> M, uma hora após uma dose de 100 mg/kg ou inferior.

Não se observaram efeitos tóxicos evidentes ou outros efeitos desfavoráveis com os compostos representativos de fórmula I que possuem efeitos nos testes (c), (d) ou (f) in vivo para diversos múltiplos da dose eficaz mínima.

A título de lustração, o composto do exemplo I seguinte possui simultaneamente propriedades antagonistas de TXA<sub>2</sub> e inibidores de TXA<sub>2</sub> sintase conforme indicado por um pA<sub>2</sub> de 7,1 no ensaio (a), um K<sub>B</sub> de 1,7 x 10<sup>-8</sup> M no ensaio (b), um valor IC<sub>50</sub> de 3,14 x 10<sup>-6</sup> M no ensaio (e) e demonstra essencialmente uma completa inibição de produção de TXB<sub>2</sub> 3 horas após uma dose oral de 100 mg/kg nas ratas no ensaio (f) sem quaisquer sinais observáveis de toxicidade nos animais ensaiados.

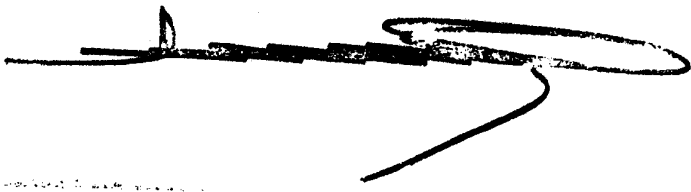
Conforme anteriormente especificado, devido aos seus efeitos sobre o sistema TXA<sub>2</sub> (isto é, proprie-



dades antagonistas de  $\text{TXA}_2$  e/ou  $\text{TXA}_2$  sintase), é possível utilizar os compostos de fórmula I na terapia ou prevenção de doenças ou de estados adversos em animais de sangue quente nos quais esteja envolvido o  $\text{TXA}_2$  (ou prostaglandinas  $\text{H}_2$ ,  $\text{D}_2$  e/ou  $\text{F}_2$  alfa). Em geral, pode administrar-se um composto de fórmula I com este objectivo por via oral, rectal, intravenosa, subcutânea, intramuscular ou por inalação, de modo a administrar-se uma dose no intervalo compreendido entre 0,01-5 mg/kg de peso do corpo, por exemplo, até quatro vezes por dia, variável com a via de administração, a gravidade do estado de saúde e as dimensões e idade do paciente sob tratamento.

Os compostos de fórmula I utilizar-se-ão geralmente na forma de uma composição farmacéutica constituída por um composto de fórmula I ou, por um seu sal farmacéuticamente aceitável conforme definido antes, em conjunto com um diluente ou veículo farmacéuticamente aceitável. Proporciona-se tal composição como um aspecto adicional da presente invenção podendo apresentar-se numa diversidade de formas de dosagem. Por exemplo, pode apresentar-se na forma de pastilhas, cápsulas, soluções ou suspensões para administração oral; na forma de um supositório para administração rectal; na forma de uma solução ou suspensão esterilizada para administração por injeção intravenosa ou intermuscular; na forma de uma solução ou suspensão para um rerossol ou para uma nebulizador para administração por inalação; e na forma de um pó, em conjunto com diluentes sólidos inertes farmacéuticamente aceitáveis, tais como a lactose, para administração por insuflação.

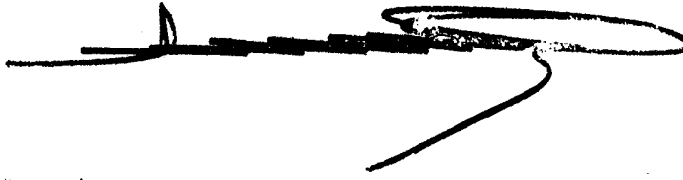
As composições farmacéuticas podem obter-se por procedimentos convencionais utilizando diluentes ou veículos farmacéuticamente aceitáveis bem conhecidos na especialidade. As pastilhas e as cápsulas para administração oral podem preparar-se convenientemente com um agente de revestimento entérico, constituído por exemplo por ftalato de ace-



tato de celulose, para diminuir o contacto de ingrediente activo de fórmula I com os ácidos do estômago.

As composições farmacêuticas da presente invenção também podem conter um ou vários agentes conhecidos por serem valiosos para o tratamento de doenças ou de estados de saúde que se pretendam tratar; por exemplo, numa composição farmacêutica da presente invenção também pode estar presente um inibidor de agregação de plaquetas conhecido, um agente hipolipidémico, um agente anti-hipertensivo, um bloqueador beta-adrenérgico, um agente trombolítico ou um vasodilatador, para o tratamento de estados de saúde ou de doenças do coração ou vasculares. De modo idêntico, a título de Exemplo, também pode estar presente numa composição farmacêutica da presente invenção, um anti-histamínico, um esteróide (tal como o dipropionato de beclometasona), cromoglicato de sódio, um inibidor de fosfodiesterase ou um estimulador beta-adrenérgico, para utilização no tratamento de um estado de saúde ou doença pulmonar. Além disso, em adição a um composto de fórmula I ou a um seu sal farmacêuticamente aceitável, ainda pode estar presente numa composição de acordo com a presente invenção um antagonista de  $TXA_2$  conhecido, tal como o composto preferido descrito na publicação da Patente Europeia número 201354, ou um inibidor de  $TXA_2$  sintase conhecido tal como dazoxiben ou furegrelato (U63557), no sentido de modificar o equilíbrio global dos efeitos antagonistas de  $TXA_2$  e/ou inibidores de  $TXA_2$  sintase para proporcionar o efeito terapêutico desejado em quaisquer dos estados de saúde ou doenças anteriormente referidas.

Para além da sua utilização em medicina terapêutica, os compostos de fórmula I constituem também úteis instrumentos farmacológicos para o desenvolvimento e normalização de sistemas de ensaio para avaliação dos efeitos de  $TXA_2$  em animais de laboratório tais como os gatos, cães, coelhos, macacos, ratas e ratos, como parte da pesquisa para novos agentes terapêuticos. Também se podem utilizar os



compostos de fórmula I devido às suas propriedades antagonistas de  $\text{TXA}_2$  e/ou inibidores de  $\text{TXA}_2$  sintase, para auxiliar a manter a viabilidade do sangue e dos vasos sanguíneos nos animais de sangue quente (ou partes suas) submetidos a circulação artificial extracorporeal, por exemplo durante a transplantação de membros ou de órgãos. Quando se utilizar um composto de fórmula I ou um seu sal fisiologicamente aceitável, com este objectivo, administrar-se-á geralmente de modo a obter-se uma concentração estacionária compreendida entre 0,1 e 10 mg por litro de sangue, por exemplo.

Seguidamente ilustra-se a invenção com exemplos não limitativos nos quais, salvo quando especificado de outro modo:

- (i) as evaporações efectuaram-se por evaporação rotativa in vacuo;
- (ii) as operações efectuaram-se à temperatura ambiente, isto é, no intervalo 18-26°C;
- (ii) a cromatografia em coluna intermitente ou a cromatografia de líquido de pressão média (MPLC) efectuou-se com "Fluka Kieselgel 60" (catálogo nº 60738) obtido em "Fluka AG, Buchs, Suíça CH-9470";
- (iv) os rendimentos apresentam-se apenas para ilustração e não representam necessariamente o máximo atingível por cuidadosa aplicação do processo;
- (v) os espectros RMN determinaram-se normalmente a 200 MHz num solvente deuterado utilizando como padrão interno tetrametil-silano (TMS) e exprimem-se como desvios químicos (valor delta) em partes por milhão relativamente ao TMS utilizando abreviaturas convencionais para designação dos tipos principais: s sigleto; m, multipletto, t, triplete; br, largo; d, dubleto; e

- (vi) todos os produtos finais foram isolados como racematos e caracterizados por microanálise RMN e/ou espectroscopia de massa.

### Exemplo 1

Durante 15 minutos adicionou-se gota a gota etano-tiol (0,733 ml) de uma suspensão agitada de hidreto de sódio (473 mg, dispersão a 50% p/p em óleo mineral) em 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-2(1H)-pirimidona (DMPU) (15 ml) a 4°C, sob argon, Aqueceu-se a mistura a 100°C e adicionou-se uma solução de ácido 4(Z)-6-)-[2,4,5-cis]-7-4-o-metoxi-fenil-2-[3-piridinil]-1,3-dioxan-5-il)-hexenóico (630 mg) em DMPU (5 ml), e depois manteve-se a 100°C durante 5 horas, Arrefeceu-se a mistura de reação até à temperatura ambiente e verteu-se em gelo/água (50 ml) e lavou-se com dicloro-metano (2 x 20 ml). Acidificou-se a fase aquosa até pH 4 com ácido clorídrico 2M e extraíu-se com éter (3 x 25 ml). Lavaram-se os extractos sucessivamente com água (2 x 20 ml) e com uma solução salina saturada (20 ml), depois secou-se (MgSO<sub>4</sub>) e evaporou-se. A cromatografia intermitente do resíduo, eluindo com ácido acético a 1% v/v em acetato de etilo, e posterior purificação por MPLC, eluindo com dicloro-metano-metanol/ácido acético (97:2,5:0,5 v/v) proporcionou um sólido amorfo. A recristalização a partir de acetato de etilo/hexano proporcionou ácido 4(Z)-6-)-[2,4,5-cis]-7-4-o-hidro-fenil-2-[3-piridinil]-1,3-dioxan-5-il)hexenóico (359 mg), pf 130-131°C; RMN (CDCl<sub>3</sub>): il)hexenóico (359 mg), pf 130-131°C; RMN (CDCl<sub>3</sub>); 1.91 (2H, m), 2,35 (4H, m), 2,70 (1H, m), 4,14 (1H, dm J=11 Hz), 4.30 (1H, dd J=11 1Hz), 5.40 (2H, m), 5.50 (1H, d J=2Hz), 5.81 (1H, s) 6,82 (1H, dd J=7,1 Hz), 6,90 (1H, td J=7,1 Hz), 7.00 (2H,b), 7.20 (2H, m) 7.40 (1H, m), 7,96 (1H, dt J=7, 1Hz), 8.62 (1H, m), 8,83 (1H, bs), m/e: 370 (M+H)<sup>+</sup>.

O ácido de partida obteve-se do modo seguinte:





~~\_\_\_\_\_~~

[\* este ácido está descrito no Exemplo 1 da publicação da Patente Europeia com o número 201354\_7.

(ii) Adicionou-se uma solução de hidróxido de sódio 1M (18,9 ml) a uma solução agitada de 4(Z)-6-( $\Delta$ 2,4,5--ois 7-4-o-metoxi-fenil-2- $\Delta$ 3-piridinil 7-1,3-dioxan-5-il)-hexenoato de metilo (1,25 g) em metanol (20 ml). Decorridas 2 horas adicionou-se água (75 ml). Lavou-se a mistura com éter (25 ml), depois acidificou-se para pH 4 com ácido cítrico 2N e extraíu-se com mais éter (3 x 25 ml). Fez-se a lavagem dos extractos com uma solução salina saturada (2 x 25 ml), secou-se ( $MgSO_4$ ) e evaporou-se. Purificou-se o resíduo por MPLC, eluindo com acetato de etilo/hexano/ácido acético (75:25:1 v/v) para proporcionar ácido 4(Z)-6-( $\Delta$ 2,4,5--cis 7-4-o-metoxi-fenil-2- $\Delta$ 3-piridil 7-1,3-dioxan-5-il)heptenóico. na forma de um óleo amarelo ténue (1,03 g) o qual cristalizou lentamente em repouso pf. 142-145°C; RMN ( $CDCl_3$ ): 1,66 (1H, m), 1,98 (1H, m), 2,32 (4H, m), 2,60 (1H, m), 3,83 (3H, s), 4,13 (1H, dm J=11 Hz), 4,24 (1H, dd J=11,1,5 Hz), 5,23 (1H, m), 5,42 (1H, m), 5,46 (1H, d J=2 Hz), 5,81 (1H, s), 6,87 (1H, bd J=7 Hz), 6,97 (1H, td J=7,1 Hz), 7,07 (1H, b), 7,25 (1H, td J=7,1 Hz), 7,37 (1H, m), 7,45 (1H, dd J=7,1 Hz), 7,96 (1H, bd J=7 Hz), 8,60 (1 H, b), 8,82 (1H, b); m/e: 384 ( $M^+H$ )<sup>+</sup>.

## Exemplo 2

Por um processo identico ao do exemplo 1 mas começando com etano-tiol (0,89 ml), hidreto de sódio (0,58 g; dispersão em óleo a 50% p/p), DMPU (25 ml) e ácido 5(Z)-7-( $\Delta$ 2,4,5--cis 7-4-o-metoxi-fenil-2- $\Delta$ 3-piridil-metil 7-1,3-dioxan-5-il)heptenóico (0,822 g), obteve-se após cromatografia intermitente utilizando como eluente





### Exemplo 3

Adicionou-se uma solução de hidróxi-  
do de sódio 2N (24 ml) a uma solução agitada de 4(Z)-6-  
-(2,4,5-cis-7-4-o-metil-sulfonil-oxi-fenil-2-3-piri-  
dil-1,3-dioxano-5-il)hexanoato de metilo (2,29 g) em  
THF (15 ml). Aqueceu-se a mistura ao refluxo durante 4  
horas, depois arrefeceu-se até à temperatura ambiente e  
adicionou-se água (100 ml). Lavou-se a mistura com éter  
(2 x 25 ml), depois acidificou-se para pH 5 com ácido acé-  
tico glacial e extraíu-se com mais éter (3 x 25 ml). Fez-  
-se a lavagem destes extractos com água (2 x 25 ml), com  
uma solução salina saturada (25 ml), secou-se (MgSO<sub>4</sub>) e eva-  
porou-se. O óleo residual que cristalizou em repouso foi  
recristalizado a partir de acetato de etilo para proporcio-  
nar o ácido 4(Z)-6-(2,4,5-cis-7-4-o-hidroxi-fenil-2-  
-3-piridil-1,3-dioxan-5-il)hexenóico (1,05 g), pf.  
136-137°C; RMN (D<sub>6</sub>-DMSO); 1,59 (1H, m), 1,99 (1H, m)  
2,13 (4H, m), 2,51 (1H, m), 4,11 (2H, m), 5,28 (2H, m), 5,40  
(1H, d J=2Hz), 5,90 (1H, s), 6,80 (2H, m), 7,10 (1H, td  
J=7, 1,5 Hz), 7,24 (1H, dd J=7, 1 Hz), 7,45 (1H, dd J=7,5 Hz),  
7,93 (1H, td J=7,1 Hz), 8,61 (1H, dd J=5, 1,5 Hz), 8,72 (1H,  
,d=1,5 Hz), 9,59 (1H, b); m/e 370 (M<sup>+</sup>H)<sup>+</sup>; calculado para  
C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub>: C, 68,3; H, 6,3; N, 3,8%;  
encontrado C, 68,6; H, 6,5; N, 3,6%.

Obteve-se o éster de partiãa do modo  
seguinte:

- (1) Tratou-se uma solução agitada de ácido 4(Z)-6-(4-o-  
-hidroxi-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxan-cis-5-il)  
hexenóico (\* ver nota de pé de página) (16,0 g)  
em metanol (50 ml) com uma solução de bicarbonato  
de potássio (5,0 g) em água (50 ml). Decorridos 5  
minutos fez-se a remoção dos solventes in vacuo  
e fez-se o tratamento azeotrópico da goma residual  
com tolueno (4 x 50 ml) e secou-se este resíduo sob

~~SECRET~~

vácuo intenso. Dissolveu-se a espuma resultante em DMPU (50 ml) e adicionou-se iodeto de metilo (3,25 ml) e agitou-se a mistura durante 3 horas. Adicionou-se água (150 ml) e extraíu-se com éter (3 x 75 ml). Fez-se a lavagem dos extractos com água (3 x 40 ml), com uma solução salina saturada (1 x 40 ml), secou-se ( $MgSO_4$ ) e evaporou-se para proporcionar um óleo límpido (16,85 g). Arrefeceu-se para 4°C uma solução agitada deste óleo em dicloro-metano (150 ml) tendo-se adicionado uma porção de trietil-amina (8,70 ml) seguindo-se a adição gota a gota de cloreto de metano-sulfonilo (4,64 ml) durante 30 minutos (temperatura 10°C). Após a adição manteve-se a agitação durante 1,5 horas à temperatura ambiente e adicionou-se água (150 ml) e extraíu-se a mistura com éter (1 x 200 ml, 2 x 75 ml). Fez-se a lavagem dos extractos combinados com água (2 x 50 ml e com uma solução salina saturada (1 x 50 ml), secou-se ( $MgSO_4$ ) e evaporou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia intermitente eluindo com acetato de etilo/hexano a 50% v/v para proporcionar 4(Z)-6-(4-O-metil-sulfonil-oxifenil-2,2-dimetil-1,3-dioxan-cis-5-il)hexenoato de metilo (A) na forma de um óleo incolor (17,86 g); RMN ( $CDCl_3$ ): 1.50 (1H, m), 1.52 (3H, s) 1.55 (3H, s) 1.83 (1H, m); 2.26 (4H, m), 2.50 (1H, m); 3.22 (3H, s), 3.65 (3H, s), 3.79 (1H, dd J=12, 1.5 Hz), 4.16 (1H, dm J=12Hz), 5.20 (1H, m), 5.35 (1H, m), 5.54 (1H, d J=2 Hz), 7.30 (3H, m); 7.63 (1H, m); m/e 430 ( $M^+NH_4$ )<sup>+</sup>; calculado para  $C_{20}H_{28}O_7S$ : C, 58,2; H, 6,8; S, 7,8% encontrado C, 57,9; H, 6,8; S, 7,9%.

[- \*<sup>+</sup> Este ácido está descrito no exemplo 6 da publicação da Patente Europeia com o número 2013547.

~~CONFIDENTIAL~~

(ii) Tratou-se uma solução agitada de (A) (2,88 g) e de 3-piridina-carboxaldeído (0,73 ml) em acetonitrilo (25 ml) com mono-hidrato de ácido p-tolueno-sulfônico (1,60 g) e aqueceu-se a mistura ao refluxo durante 5 horas. Após o arrefecimento adicionou-se uma solução de bicarbonato de sódio saturada (50 ml) e extrafu-se a mistura com éter (3 x 25 ml); fez-se a lavagem desses extractos com água (2 x 25 ml) e com uma solução salina saturada (1 x 25 ml), secou-se ( $MgSO_4$ ) e evaporou-se. Purificou-se o resíduo por MPLC eluindo com acetato de etilo em hexano a 50% v/v para proporcionar 4(Z)-6-( $\int$ 2,4,5-cis  $\int$ -4-o-metil-sulfonil-oxn-fenil-2- $\int$ 3-piridil $\int$ -1,3-dioxan-5-il)hexenoato de metilo, na forma de um óleo límpido (2,29 g); RMN ( $CDCl_3$ ): 1.45 (1H, m), 1.86 (1H, m), 2.11 (4H, m), 2.41 (1H, m), 3.09 (3H, s), 3.46 (3H, s), 3.98 (1H, dm J=11 Hz), 4.08 (1H, dd J=11 1.5 Hz), 5.08 (1H, m), 5.21 (1H, m) 5.38 (1H, dd J=2Hz), 5.64 (1H, s), 7.18 (4H, m), 7.45 (1H, m), 7.73 (1H, dt J=7, 1.5Hz), 8.46 (1H, dd J=5, 1.5Hz), 8.63 (1H, d J=1.5 Hz), m/e ( $M^+H$ )<sup>+</sup>.

#### Exemplo 4

Utilizando um processo identico ao do Exemplo 3 mas começando com 4(Z)-6-( $\int$ 2,4,5-cis  $\int$ -4-o-metil-sulfonil-oxi-fenil-2- $\int$ 2-piridil $\int$ -1,3-dioxan-5-il)hexanoato de metilo, obteve-se o ácido 4(Z)-6-( $\int$ 2,4,5-cis  $\int$ -4-o-hidroxi-fenil-2- $\int$ 2-piridil $\int$ -1,3-dioxan-5-il)hexenóico, com um rendimento de 71 %, na forma de um sólido cristalino com o p.f. 163 - 165°C; RMN ( $D_6$  DMSO): 1.60 (1H, m), 1.98 (1H, m), 2.17 (4H, m), 2.57 (1H, m), 4.05 (1H, bd J=11Hz), 4.18 (1H, dm, J=11 Hz), 5.23 (1H, m), 5.37 (1H, m), 5.40 (1H, d J=2Hz), 5.77 (1H, s), 6.80 (2H, m), 7.08 (1H, td J=7,1 Hz), 7.22 (1H, dd J=7,1Hz), 7.41 (1H, m), 7.72 (1H, d J=7Hz), 7.90 (1H, td J=7,1 Hz), 8.53 (1H, dm J=5Hz), 9.54 (1H, s), 11.92 (1H, s); m/e 370 ( $M^+H$ )<sup>+</sup>;

calculado para  $C_{21}H_{23}NO_5$ ; C, 68,3; H, 6,3; N, 3,8%;  
encontrado C, 68,0; H, 6,3; N, 3,7%.


O éster de partida prepara-se por um processo identico ao do exemplo 3 (i), mas utilizando 2-piridina-carboxaldeído em vez de 3-piridina-carboxaldeído e aquecendo ao refluxo durante 16 horas. A purificação inicial por MPLC eluindo com metanol em dicloro-metano a 2% v/v seguindo-se uma purificação adicional eluindo com acetato de etilo/hexano/ácido acético (50:50:1 v/v) proporcionou 4(Z)-6-( $\sphericalangle$ 2,4,5-cis  $\sphericalangle$ -4-o-metil-sulfonil-oxi-fenil-2- $\sphericalangle$ 2-piridil  $\sphericalangle$ -1,3-dioxan-5-il)hexenoato de metilo, na forma de um óleo límpido, com um rendimento de 27%;

RMN ( $CDCl_3$ ): 1,68 (1H, m), 2.03 (1H, m), 2.30 (4H, m), 2.51 (1H, m), 3.26 (3H, s), 3.64 (3H, s), 4.20 (1H, dm J=11 Hz), 4.29 (1H, bd J=11Hz), 5.32 (2H, m), 5.56 (1H, d J=2Hz), 5.87 (1H, s), 7.35 (4H, m), 7.65 (1H, m), 7.80 (2H, m), 8.53 (1H, m), m/e 462 ( $M^+H$ )<sup>+</sup>.

#### Exemplo 5

Utilizando um processo identico ao do exemplo 3 mas começando com 4(Z)-6-( $\sphericalangle$ 2,4,5-cis  $\sphericalangle$ -4-o-metil-sulfonil-oxi-fenil-2- $\sphericalangle$ 4-piridil  $\sphericalangle$ -1,3-dioxan-5-il)hexenoato de metilo obteve-se o ácido 4(Z)-6-( $\sphericalangle$ 2,4,5-cis  $\sphericalangle$ -4-o-hidroxi-fenil-2- $\sphericalangle$ 4-piridil  $\sphericalangle$ -1,3-dioxan-5-il)hexenoico, com um rendimento de 56%, na forma de um sólido cristalino com pf. 192-195°C; RMN ( $D_6$ -DMSO): 1.57 (1H, m), 1.99 (1H, m), 2.15 (4H, m), 2.48 (1H, m), 4.07 (1H, bd J=11Hz), 4.18 (1H, bd J=11Hz), 5.20 (1H, m), 5.37 (1H, m), 5.41 (1H, d J=2Hz), 5.86 (1H, s), 6.81 (2H, m), 7.10 (1H, td J=7,1Hz), 7.25 (1H, bd J=7 Hz), 7.51 (2H, dd J=5, 0.5 Hz), 8.62 (2H, dd J=5, 0.5 Hz) 9.58 (1H, b), 11.93 (1H, b); m/e 370 ( $M+H$ )<sup>+</sup>;

calculado para  $C_{21}H_{23}NO_5$ ; C, 68.3; H, 6.3; N, 3.8%;  
encontrado C, 68,2; H, 6.3; N, 3.7%; prepara-se o ester de partida por um processo identico ao do Exemplo 3(ii), mas

  
utilizando 4-piridina-carboxaldeído em vez de 3-piridina-carboxaldeído e aquecendo ao refluxo durante 16 horas.

A purificação inicial por MPLC eluindo com ácido acético em acetato de etilo a 1% v/v seguindo-se uma purificação adicional eluindo com dicloro-metano a 2% v/v proporcionou 4(Z)-6-( $\int$ 2,4,5-cis  $\int$ -4-o-metil-sulfonil-oxi-fenil-2- $\int$ 4-piridil $\int$ -1,3-dioxano-5-il) hexanoato de metilo, na forma de um óleo límpido, com o rendimento de 32%; RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.61 (1H, m), 2,05 (1H, m), 2,28 (4H, m), 2.55 (1H, m), 3,29 (3H, s), 3.63 (3H, s), 4.16 (1H, bd J=11 Hz), 4.27 (1H, bd J=11 Hz), 5.23 (1H, m), 5.40 (1H, m), 5.56 (1H, d J=2 Hz), 5.78 (1H, s), 7.37 (3H, m), 7.52 (2H, bd J=5Hz), 7.63 (1H, m), 8.69 (2H, bd J=5Hz); m/e 462 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Exemplo 6

Utilizando um processo identico ao descrito no Exemplo 1, mas começando com o ácido 5(Z)-7-( $\int$ 2,4,5-cis  $\int$ -4-o-metoxi-fenil-2- $\int$ 3-piridinil $\int$ -1,3-dioxan-5-il)heptenóico em vez de ácido 4(Z)-6-( $\int$ 2,4,5-cis  $\int$ -4-o-metoxi-fenil-2- $\int$ 3-piridil $\int$ -1,3-dioxan-5-il)hexenóico, obteve-se após cromatografia intermitente eluindo com ácido acético em acetato de etilo a 1% v/v e outra purificação por MPLC eluindo com acetato de etilo/hexano/ácido acético (80:20:1 v/v), o ácido 5(Z)-7-( $\int$ 2,4,5-cis  $\int$ -4-o-hidroxifenil-2- $\int$ 3-piridil $\int$ -1,3-dioxan-5-il)heptenóico (1 mole de aducto de ácido acético) na forma de um óleo amarelo ténue (83%); RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.68 (2H, m), 1.86 (2H, m), 2.08 (2H, m), 2.09 (3H, s), 2.32 (2H, t J=7Hz), 2.73 (1H, m), 4.14 (1H, dm J=11Hz), 4.31 (1H, dd J=11,1Hz), 5.30 (1H, m), 5.47 (1H, m), 5.49 (1H, d J=2Hz), 5.81 (1H, s), 6.87 (2H, m), 7.15 (2H, m), 7.44 (1H, m), 7.96 (1H, dt J=7,1Hz), 8.65 (1H, dd J=5,1Hz), 8.95 (1H, d J=1Hz); m/e 384 (M+H)<sup>+</sup>; calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ ,  $\text{CH}_3\text{COOH}$ , C, 65.0; H, 6,6; N, 3,2%; encontrado: C, 65,2%; H, 6,7; N, 3,1%.



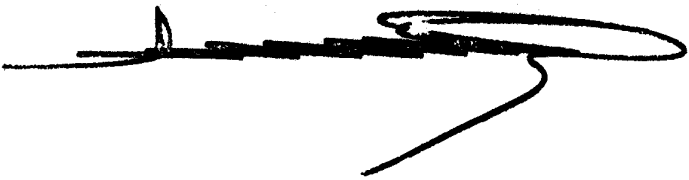










  
vou-se a solução aquosa com éter (2 x 300 ml), acidificou-se para pH 5 com ácido acético glacial e extrafu-se com éter (3 x 300 ml). Fez-se a lavagem dos extractos com água (2 x 150 ml) e com uma solução salina saturada (1 x 150 ml), secou-se ( $MgSO_4$ ) e evaporou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia intermitente eluindo com acetato de etilo/hexano/ácido acético (25:75:1 v/v), para proporcionar o ácido 6(Z)-8-(4-o-hidroxi-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxan-cis-5-il)octenóico (B), na forma de um óleo incolor (22,0 g); RMN ( $CDCl_3$ ): 1.37 (2H, q J=7Hz), 1.60 (9H, m), 1.83 (1H, m), 1.97 (2H, q J=7Hz), 2.32 (2H, t J=7Hz), 2.67 (1H, m), 3.85 (1H, dd J=11,1.5Hz), 4.13 (1H, dm J=11Hz), 5.21 (1H, m), 5.41 (1H, m), 5.45 (1H, d J=2Hz), 6.87 (3H, m), 7.18 (1H, m), 8.50 (1H, b); m/e 366 ( $M+NH_4$ )<sup>+</sup>.

- (iii) Por um processo identico ao do Exemplo 3 (i), mas começando com o ácido (B) anterior, após a cromatografia intermitente, eluindo com acetato de etilo em hexano a 35% v/v, obteve-se 6(Z)-8-(4-o-metano-sulfonil-oxi-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxan-cis-5-il)octenoato de metilo (C), na forma de um óleo incolor (97%); RMN ( $CDCl_3$ ): 1.32 (2H, q J=7Hz), 1.54 (9H, m), 1.79 (1H, m), 1.93 (2H, q J=7Hz), 2.27 (2H, t J=7Hz), 2.47 (1H, m), 3.22 (3H, s), 3.67 (3H, s), 3.79 (1H, dd J=11,1Hz), 4.14 (1H, dm J=11Hz), 5.15 (1H, m), 5.36 (1H, m), 5.53 (1H, d J=2Hz), 7.31 (3H, m), 7.62 (1H, m); m/e 441 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

### Exemplo 9

Utilizando um procedimento identico ao descrito no exemplo 8, mas partindo de 4-piridina-carbaldéido e aquecendo ao refluxo durante 16 horas, obteve-se após MPLC eluindo com acetato de etilo/hexano (7:3 v/v),

~~CONFIDENTIAL~~

6(Z)-8-( $\angle$ -2,4,5-cis  $\int$ -4-o-metil-sulfonil-oxi-fenil-2- $\angle$ -4-piridil $\int$ -1,3-dioxan-5-il)octenoato de metilo, na forma de um óleo (0,91 gramas). Dissolveu-se o óleo em THF (5 ml) e adicionou-se hidróxido de sódio 2M (9 ml) e aqueceu-se a mistura com agitação vigorosa durante 5 horas a 65°C. Adicionou-se água (50 ml) e lavou-se a mistura com éter (2 x 20 ml). Acidificou-se para pH 5 com ácido acético glacial e extraíu-se com éter (1 x 40 ml, 2 x 20 ml). Fez-se a lavagem dos extractos combinados com água (2 x 20 ml) e com uma solução salina saturada (1 x 20 ml), secou-se (MgSO<sub>4</sub>) e evaporou-se. A cristalização a partir de acetato de etilo proporcionou o ácido 6(Z)-8-( $\angle$ -2,4,5-cis  $\int$ -4-o-hidroxi-fenil-2- $\angle$ -4-piridil $\int$ -1,3-dioxan-5-il) octenónico (0,45 g), pf. 171-172°C; RMN (D<sub>6</sub>-DMSO): 1.23 (2H, m), 1.41 (2H, m), 1.58 (1H, m), 1.87 (2H, q J=7Hz), 1.98 (1H, m), 2.13 (2H, t J=7Hz), 2,42 (1H, m), 4.08 (1H, bd J=11Hz), 4.18 (1H, bd J=11Hz), 5.29 (2H, m), 5.42 (1H, d J=2Hz), 5,86 (1H, s), 6.81 (2H, m), 7.10 (1H, td J=7,1.5Hz), 7.28 (1H, bd J=7Hz), 7.51 (2H, dd J=5,0.5 Hz), 8.63 (2H, dd J=5,0.5Hz), 9.6 (1H, b); m/e 398 (M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub>; C, 69,5; H, 6,8; N, 3,5%; encontrado C, 69,2; H, 6,9; N, 3,5%.

#### Exemplo 10

Tratou-se uma solução de 3-piridina-carboxaldeído (0,802 g) e de ácido 4(Z)-6-(4-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxan-cis-5-il)hexenónico (1,52 g) em acetonitrilo (10 ml) como mono-hidrato de ácido p-tolueno-sulfónico (1,56 g) e aqueceu-se a mistura agitada ao refluxo durante três horas e depois agitou-se durante a noite à temperatura ambiente. Adicionou-se água (50 ml) e alcalinizou-se a solução para pH 10-11 com hidróxido de sódio 2M. Lavou-se com éter (2 x 25 ml) a solução resultante, acidificou-se para pH 5 com ácido acético glacial e extraíu-se com éter (3 x 25 ml), Fez-se a lavagem dos extractos com água (2 x 30 ml), secou-se (MgSO<sub>4</sub>) e evaporou-se. Purificou-se o





### Exemplos 11-13

Utilizando um processo idêntico ao descrito no exemplo 3, mas partindo do apropriado 4(Z)-6-(2,4,5-cis-4-o-metil-sulfonil-oxi-fenil-2-piridil-metil-1,3-dioxan-5-hexenoato de metilo, também se preparou:

#### Exemplo 11

Ácido 4(Z)-6-(2,4,5-cis-4-o-hidroxi-fenil-2-piridil-metil-1,3-dioxan-5-il)hexenóico, com o rendimento de 87%, após recristalização a partir de etanol/hexano, pf. 165-166°C; RMN (D<sub>6</sub>-DMSO); 1.47 (1H, m), 1.84 (1H, m), 2.11 (4H, m), 2.34 (1H, m), 3.10 (2H, d J=5Hz), 3.88 (2H, bs), 5.16 (3H, m), 5.31 (1H, m), 6.79 (2H, m), 7.06 (1H, td J=7,1Hz), 7.20 (2H, m), 7.37 (1H, d J=7Hz), 7.69 (1H, td J=7,1.5Hz), 8.48 (1H, dt J=5, 0.5 Hz), 9.43 (1H, b); m/e 384 (M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>: C, 68,9; H, 6,5; N, 3,6%; encontrado C, 69,2; H, 6,5; N, 3,4%.

#### Exemplo 12

Ácido 4(Z)-6-(2,4,5-cis-4-o-hidroxi-fenil-2-piridil-metil-1,3-dioxan-5-il)hexenóico, com um rendimento de 77%, após recristalização a partir de acetato de etilo, pf. 130-132°C; RMN (D<sub>6</sub>-DMSO): 1.38 (1H, m), 1.81 (1H, m), 2.12 (5H, m), 3.00 (2H, d J=5Hz), 3.90 (1H, bs), 5.09 (3H, m), 5.30 (1H, m), 6.80 (2H, m), 7.08 (1H, td J=7,1Hz), 7.20 (1H, bd J=7Hz), 7.31 (1H, m), 7.73 (1H, dt J=7, 0.5 Hz), 8.91 (1H, dd J=5, 1Hz), 8.52 (1H, bs), 9.47 (1H, b), 11.97 (1H, b); m/e 384 (M+H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>: C, 68,9; H, 6,5; N, 3,6%; encontrado C, 68,7; H, 6,6; N, 3,6%.

~~SECRET~~

Exemplo 13

Ácido 4(Z)-6-(2,4,5-cis 7-4-o-  
-hidroxi-fenil-2-4-piridil-metil-1,3-dioxan-5-il)hexe-  
nóico, com o rendimento de 87%, após recristalização a  
partir de etanol/hexano, p.f. 165-166°C; RMN (D<sub>6</sub>-DMSO);  
1.39 (1H, m), 1.81 (1H, m), 2.13 (5H, m), 2.99 (2H, d  
J=5Hz), 3.88 (2H, bs), 5.10 (3H, m), 5.30 (1H, m), 6.80  
(2H, m), 7.07 (1H, td J=7,1 Hz), 7.18 (1H, bd J=7Hz), 7.34  
(2H, dd J=5, 0.5 Hz), 8.46 (2H, bd J= 5Hz), 9.47 (1H, s),  
11.90 (1H, b); m/e 398 (M + H)<sup>+</sup>;  
calculado para C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>; C, 68.9; H, 6.5; N, 3,6%;  
encontrado C, 68.8; H, 6,6; N, 3.5%,

Os materiais de partida preparam-se  
do modo seguinte:

- (i) (para o Exemplo 11): Sob uma atmosfera de argon  
adicionou-se t-butóxido de potássio (8,40 g) a uma  
mistura agitada e arrefecida com gelo de 2-piridina-  
-carboxaldeído (5,36 g) e de cloreto de (metoxi-me-  
til)trifenil-fosfónio (25,65 g) em THF seco (100 ml).  
Agitou-se a mistura durante uma hora e depois ver-  
teu-se em gelo/água (100 ml). Extraíu-se a mistura  
com éter (3 x 50 ml) e extraiu-se a solução orgânica  
com ácido clorídrico 2M (3 x 25 ml). Fez-se a lava-  
gem destes extractos ácidos com éter (25 ml), alca-  
linizou-se para pH 11 com hidróxido de sódio 2M  
e extraíu-se com éter (1 x 100 ml, 2 x 50 ml).  
Fez-se a lavagem dos extractos combinados com água  
(25 ml) e com uma solução salina (2 x 55 ml), se-  
cou-se (MgSO<sub>4</sub>) e evaporou-se. A cromatografia inter-  
mitente eluindo com éter proporcionou 1-metoxi-2-  
-(2-piridil)etano na forma de um óleo amarelo  
(4,03 g). Tratou-se uma solução deste óleo (810 mg)  
e de 4(Z)-6-(4-o-metil-sulfonil-oxi-fenil-2,2-dime-  
til-1,3-dioxan-cis-5-il)hexenoato de metilo (1.65



~~\_\_\_\_\_~~

-metil-7-1,3-dioxan-5-il)exenoato de metilo na forma de um óleo amarelo ténue (85%);  
RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1.43 (1H, m), 1.85 (1H, m), 2.22 (5H, m), 3.06 (2H, d J=5Hz), 3.22 (3H, s), 3.67 (3H, s), 3.89 (1H, dm J=11 Hz), 4.03 (1H, dd J=11,1 Hz), 5.03 (1H, t J=5), 5.13 (1H, m), 5.29 (1H, d J=2Hz), 5.32 (1H, m), 7.31 (5H, m), 7.50 (1H, m), 8.53 (2H, dd J=5, 1Hz); m/e 476 (M + H)<sup>+</sup>.

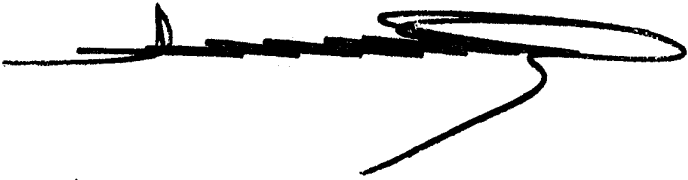
#### Exemplo 14

Utilizando um processo identico ao descrito no exemplo 1, mas partindo de etano-tiol (0,85 ml), de hidreto de sódio (0,55 g; dispersão em óleo mineral a 50% p/p), de DMPU (15 ml) e de ácido 5(Z)-7-( $\angle$ 2,4,5-cis-7-4-o-metoxi-fenil-2- $\angle$ 4-piridil-metil-7-1,3-dioxan-5-il)heptenóico (0,81 g), após acromatografia intermitente utilizando como eluente dicloro-metano/metanol/ácido acético (95:5:1 v/v) obteve-se o ácido 5(Z)-7-( $\angle$ 2,4,5-cis-7-4-o-hidroxi-fenil-2- $\angle$ 4-piridil-metil-7-1,3-dioxan-5-il)heptenóico, na forma de um sólido branco (163 mg, após recristalização a partir de acetato de etilo), pf. 185-187°C;  
RMN (D<sub>6</sub>-DMSO): 1.42 (3H, m), 1.80 (3H, m), 2.11 (2H, t J=7Hz), 2.20 (1H, m), 2.98 (2H, d J=4Hz), 3.88 (2H, bs), 5.06 (1H, t J=4 Hz), 5.10 (1H, m), 5.13 (1H, d J=2Hz), 5.28 (1H, m), 6.79 (2H, m), 7.07 (1H, td J = 7, 1.5 Hz), 7.19 (1H, d J = 7Hz), 7.33 (2H, d J = 5Hz), 8.46 (2H, d J = 5Hz); m/e 398 (M+H)<sup>+</sup>.  
Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>: C, 69.5; H, 6.8; N, 3.5%; encontrado C, 69.2; H, 6.9; N, 3.2%.

Preparou-se o ácido de partida do modo seguinte:

Tratou-se uma mistura de 1-metoxi-2-(4-piridil)eteno (obtida como um óleo utilizando um processo análogo ao anteriormente descrito para a preparação de 1-





cou-se para pH 5 com ácido acético glacial e extrafu-se com éter (3 x 25 ml). Fez-se a lavagem destes extractos com água (2 x 25 ml) e com uma solução salina saturada (25 ml) secou-se ( $MgSO_4$ ) e evaporou-se. Purificou-se o óleo residual porMPLC eluindo com acetato de etilo/hexano/ácido acético (80:20:1 v/v) para proporcionar o ácido 4(Z)-6-(2,4,5-cis 7-4-fenil-2-3-piridil-metil)-1,3-dioxan-5-il)-heptenóico (com o aducto de 1,66 mol de ácido acético) na forma de um óleo límpido (220 mg);

RMN ( $CDCl_3$ ): 1.42 (1H, m), 1.59 (1H, m), 2.10 (5H, s), 2.20 (5H, m), 3.08 (2H, d J = 4Hz), 3.86 (1H, dm J = 11Hz), 4.04 (1H, dd J = 11, 1Hz), 4.98 (2H, m), 5.11 (1H, m), 5.39 (1H, m), 7.29 (6H, m), 7.73 (2.7H, b), 7.80 (1H, dt J = 7, 1Hz), 8.48 (1H, dd J=4,1Hz), 8.61 (1H, d J = 1.5Hz): m/e (M + H)<sup>+</sup>; calculado para  $C_{22}H_{25}NO_4 \cdot 1.66 CH_3COOH$ ; C, 65.1; H, 6.8; N, 3.0 %; encontrado: C, 65.0; H, 6.9; N, 3.0%.

#### Exemplo 16

Utilizando um processo identico ao descrito no exemplo 15, mas partindo de ácido 5(Z)-7-(4-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxan-cis-5-il)-heptenóico, após cromatografia intermitente utilizando como eluente ácido acético em acetato de etilo a 1% v/v, obteve-se o ácido 5(Z)-7-(4-fenil-2-3-piridil-metil)-1,3-dioxan-5-il)heptenóico, na forma de um sólido branco (9%, após recristalização a partir de acetato de etilo), pf. 119-120°C;

RMN ( $CDCl_3$ ): 1.34 (1H, m), 1.60 (3H, m), 1.88 (2H, q J = 7Hz), 2.09 (1H, m), 2.31 (2H, t J = 7Hz), 2H, m), 3.88 (1H, dm J = 11 Hz), 4.04 (1H, dd J = 11, 1Hz), 4.99 (1H, d J = 2Hz), 5.02 (1H, t J = 4Hz), 5.04 (1H, m), 5.34 (1H, m), 6.70 (1H, b), 7.26 (6H, m), 7.74 (1H, dt, J = 7, 1Hz), 8.50 (1H, dd J = 5, 1Hz), 8.70 (1H, d J = 1.5 Hz); m/e 382 (M + H)<sup>+</sup>; calculado para  $C_{23}H_{27}NO_4$ : C, 72,4; H, 7.1; N, 3.7%; encontrado: C, 72,4; H, 7.1; N, 3.7%.







~~\_\_\_\_\_~~

-se através de terras de diatomáceas, separou-se a fase orgânica e separou-se a fase aquosa com cloreto de sódio e depois extraíu-se com éter (2 x 100 ml). Fez-se a lavagem das fase orgânicas combinadas com uma solução salina saturada (3 x 100 ml), depois secou-se (MgSO<sub>4</sub>) e evaporou-se. A purificação do resíduo por MPLC eluindo com acetato de etilo proporcionou 2-metil-2-(3-piridil)propionaldeído na forma de um óleo límpido (814 mg);

RMN (90 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 1.50 (6H, s), 7.27 (1H, dd, J = 8, 5Hz), 7.57 (1H, dt J = 8, 2Hz), 8.52 (2H, m), 9.50 (1H, s).

#### Exemplo 18

Utilizando um processo identico ao descrito no exemplo 17, mas começado com 3-(3-piridil)-2,2-dimetil-propionaldeído em vez de 2-metil-2-(3-piridil)propionaldeído, após purificação final por MPLC eluindo com ácido acético a 1% v/v em acetato de etilo obteve-se o ácido 4(Z)-6-( $\int$ 2,4,5-cis  $\int$ -4-o-hidroxi-fenil-2- $\int$ 2-(3-piridil)-1,1-dimetil-etil $\int$ -1,3-dioxan-5-il)hexenóico (aducto de mole de ácido acético) na forma de uma espuma branca (56%); RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0.98 (3H, s), 1.01 (3H, s), 1.77 (2H, m), 2.10 (3H, s), 2.38 (4H, m), 2.69 (1H, m), 2.75 (2H, d J = 4Hz), 3.86 (1H, dm J = 11 Hz), 4.16 (1H, d J = 11Hz), 4.33 (1H, s), 5.20 (2H, d J = 2Hz), 5.28 (1H, m), 5.47 (1H, m), 6.87 (2H, m), 7.01 (1H, dd J = 7, 1.5Hz), 7.16 (1H, td J = 7, 1.5Hz), 7.27 (1H, dd J = 7, 5Hz), 7.59 (1H, dt J = 7, 1Hz), 8.46 (2H, m); m/e 426 (M + H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>5</sub>, CH<sub>3</sub>COOH; C, 66.8; H, 7.2; N, 2.9%; encontrado: C, 67.0; H, 7.4; N, 2.6%.

Preparou-se o aldeído de partida do modo seguinte:



~~\_\_\_\_\_~~

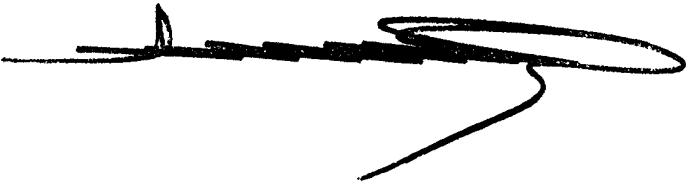
fonil-oxi-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxan-cis-5-il)heptanoato de metilo, obteve-se desse modo o ácido 5(z)-7-( $\angle$ 2,4,5-cis7-4-o-hidroxi-fenil-2 $\angle$ 1-(3-piridil)-1-metil-etil7-1,3-dioxan-5-il)heptenóico (47% após recristalização a partir de acetato de etilo) p.f. 143-145°C;

RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1.19 (6H, s), 1.20 (3H, m), 1.52 (3H, m), 1.78 (1H, m), 1.93 (2H, t J = 7Hz), 3.56 (1H, dm J = 11 Hz), 3.70 (1H, dd J = 11, 1Hz), 4,39 (1H, s), 4,80 (1H, m), 4,88 (1H, d J = 2Hz), 5.00, (1H, m), 6.52 (2H, m), 6.81 (2H, m), 7.04 (1H, dd, J = 7, 5Hz), 7.60 (1H, dt J = 7, 1.5Hz). 8.17 (1H, dd J = 5, 1Hz), 8.51 (1H, d J = 2Hz); m/e 425 (M+); calculado para C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>5</sub>: C, 70,6; H, 7,3; N, 3,3%; encontrado: C, 70.0; H, 7.3; N, 3.2%.

#### Exemplo 20

Tratou-se uma solução de 4(Z)-6-( $\angle$ 2,4,5-cis7-4-o-metil-sulfonil-oxi-fenil-2- $\angle$ 3-piridil-oxi-metil7-1,3-dioxan-5-il)hexenoato de metilo (744 mg) em metanol (5 ml) com hidróxido de sódio 2 M (5 ml) e agitou-se vigorosamente a mistura durante duas horas. Adicionou-se água (50 ml) e lavou-se a mistura com éter (2 x 20 ml), depois acidificou-se para pH 5 com ácido acético glacial e extraíu-se com éter (3 x 20 ml).

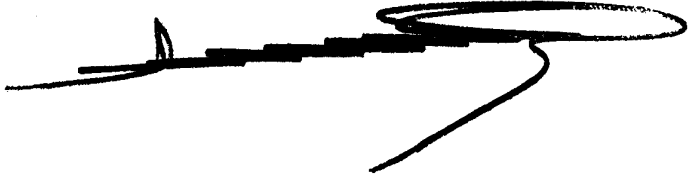
Fsz-se a lavagem dos extractos com água (2 x 20 ml) e com uma solução salina saturada (20 ml), secou-se (MgSO<sub>4</sub>) e evaporou-se para se obter um pequeno volume a partir do qual se cristalizou o ácido 4(Z)-6-( $\angle$ 2,4,5-cis7-4-o-hidroxi-fenil-2- $\angle$ 3-piridil-oxi-metil7-1,3-dioxan-5-il)hexenóico. A recristalização a partir de acetato de etilo proporcionou um sólido (66 mg), pf. 174-177°C; RMN (CDCl<sub>3</sub> = D<sub>6</sub>-DMSO): 1.56 (1H, m), 1.90 (1H, m), 2.16 (4H, m), 2.42 (1H, m), 3.92 (1H, dm J = 11Hz), 4.03 (1H, dd J = 11, 1Hz), 4.12 (2H, d J = 4Hz), 5.10 (2H, m), 5.22 (1H, d J = 2Hz), 5.30 (1H, m), 6.74 (2H, m), 6.99 (1H, td J = 7, 1Hz), 7.17 (2H, m), 7.23 (1H, dt J = 7, 1.5Hz), 8.12 (1H, dd J=5, 1Hz), 8.27 (1H, d J = u.5Hz); m/e 400



(M + H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>6</sub>; C, 66,1; H, 6,3; N 3,5%;  
encontrado: C, 65,7; H, 6,2; N, 3,6%.

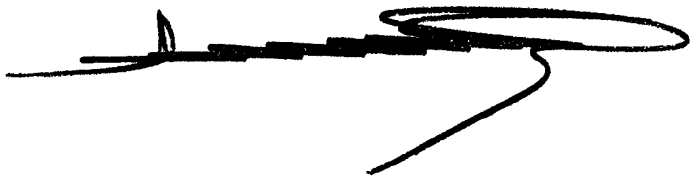
Preparou-se o ester de partida do modo seguinte:

- (i) Durante 30 minutos adicionou-se gota a gota uma solução de 3-hidroxi-piridina (4,75 g) em DMPU (10 ml) a uma suspensão agitada e arrefecida com gelo de hidreto de sódio (dispersão em óleo mineral a 50% p/p; 2,4 g) em DMPU (40 ml). Aqueceu-se a mistura a 50°C para proporcionar uma solução límpida e depois arrefeceu-se para 4°C. Seguidamente adicionou-se 2ºbromo-1,1-dimetoxi-etano (3,53 ml) e iodeto de potássio (100 mg) e agitou-se a mistura e aqueceu-se a 125°C durante 16 horas. Verteu-se a mistura arrefecida em água (50 ml) e extraíu-se com éter (3 x 50 ml). Fez-se a lavagem dos extractos combinados com água (2 x 25 ml) e com uma solução salina saturada (25 ml), secou-se (MgSO<sub>4</sub>) e evaporou-se. A purificação por cromatografia intermitente utilizando éter como solvente proporcionou 2º(3ºpiridil-oxi)-1,1-dimetoxi-etano (A) na forma de um óleo amarelo (10,05 g).  
RMN (90MHz; CDCl<sub>3</sub>): 3,40 (6H, s), 3,97 (2H, d J = 5Hz), 4,65 (1H, t J = 5Hz) 7.14 (2H, m), 8.20 (2H, m),
- (ii) Tratou-se uma solução agitada do anterior acetal (A) (956 mg) e de 4(Z)-6-(4-o-metil-sulfonil-oxi-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxan-cis-5-il)hexenoato de metilo (1,435 g) com mono-hidrato de ácido p-tolueno-sulfónico (1,093 g) e aqueceu-se a mistura ao refluxo durante 3 horas. Após o arrefecimento adicionou-se uma solução saturada de bicarbonato de sódio (50 ml) e extraíu-se a mistura com éter (3 x 25 ml), fez-se a lavagem dos extractos combinados com água (2 x 25 ml) e com uma solução salina saturada (25 ml), secou-se (MgSO<sub>4</sub>) e evaporou-se. Purificou-se o residuo por MPLC

  
eluindo com acetato de etilo a 75% v/v em hexano e depois por cromatografia intermitente utilizando éter como solvente para proporcionar 4(Z)-6-( $\int$ 2,4,5--cis  $\int$ -4-o-metil-sulfonil-oxi-fenil-2- $\int$ 3-piridil-oxi-metil $\int$ -1,3-dioxan-5-il)hexenoato de metilo, na forma de um óleo amarelo ténue (775 mg);  
RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1.58 (1H, m), 1.96 (1H, m), 2,28 (4H, m), 2,50 (1H, m), 3,26 (3H, s), 3.63 (3H, s), 4.01 (1H, dm J = 11Hz), 4,16 (1H, dd J = 11, 1Hz), 4,22 (2H, d J = 5Hz), 5.21 (1H, t H = 4Hz), 5.22 (1H, m), 5.36 (1H, m), 5.37 (1H, d J = 2Hz), 7.28 (5H, m), 7.56 (1H, m), 8.25 (1H, dd J = 5, 1Hz), 8.39 (1H, d J = 1.5Hz); m/e 429 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Exemplo 21

Tratou-se uma solução de ácido 1,1-dietoxi-3-(3-piridiloxi)propano (1,35 g) e de ácido 4(Z)-6-(4-o-hidroxi-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxan--cis-5-il)-hexenóico (1,60 g) em acetonitrilo (3 ml) como mono-hidrato de p-tolueno-sulfónico (1,33 g) e agitou-se durante 18 horas. Depois adicionou-se hidróxido de sódio 2M (25 ml) e manteve-se a agitação durante mais 30 minutos. Diluiu-se com água (50 ml) a solução de reacção, lavou-se com éter (2 x 50 ml) e depois acidificou-se para pH 5 com ácido acético glacial e extraíu-se com éter (3 x 50 ml). Fez-se a lavagem dos extractos combinados com água (2 x 50 ml) e com uma solução salina saturada (50 ml), secou-se (MgSO<sub>4</sub>) e evaporou-se. A purificação do resíduo por MPLC eluindo com acetato de etilo/hexano/ácido acético (75:25:1 v/v) proporcionou o ácido 4(Z)-6-( $\int$ 2,4,5--cis  $\int$ -4-o-hidroxi-fenil-2- $\int$ 2-(3-piridil-oxi)etil $\int$ -1,3-dioxan-5-il)hexenóico (aducto de 1 mole de ácido acético), na forma de um óleo (1,00 g); RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1.68 (H, m), 1.82 (1H, m), 2,10 (3H, s), 2.26 (6H, m), 2,66 (1H, m), 3.92 (1H, dm J = 11 Hz), 4.11 (1H, dd J = 11,1 Hz), 4.19 (1H, m), 4.39 (1H, m), 5.03 (1H, t J = 4Hz), 5.21 (1H, m), 5.23 (1H, d J = 2Hz), 5.42 (1H, m), 6.85 (2H, m), 6.97 (1H,

  
dd J = 7, 1.5 Hz), 7.16 (1H, td J = 7, 1.5Hz), 7.28 (1H, dd, J = 8, 5Hz), 7.42 (1H, dm J = 8Hz), 8.21 (1H, dd J = 4, 1 Hz), 8.38 (1H, d J = 2Hz), 8.42 (3H, b); m/e 414 (M + H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>6</sub>, CH<sub>3</sub>COOH: C, 63,4; H, 6,6; N, 2,9%; encontrado; C, 63,1; H, 6,9; N, 2,9%.

Preparou-se o acetal de partida do modo seguinte:

Adicionou-se porções de 3-hidroxi-piridina (2,38 g) a uma suspensão agitada de hidreto de sódio (1,20 g, dispersão a 50% p/v em óleo mineral) em DMPU (25 ml). Aqueceu-se a mistura a 60°C para proporcionar uma solução límpida e depois arrefeceu-se até à temperatura ambiente. Depois adicionou-se 3-cloro-1,1-dietoxi-propano e manteve-se a agitação durante 2 dias. Seguidamente adicionou-se água (50 ml) e extraíu-se a mistura resultante com éter (3 x 25 ml). Fez-se a lavagem dos extractos combinados com água (4 x 25 ml). Fez-se a lavagem dos extractos combinados com água (4 x 25 ml) e com uma solução salina saturada (25 ml), secou-se (MgSO<sub>4</sub>) e evaporou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia intermitente em acetato de etilo a 50% v/v em hexano para proporcionar 3-(3-piridil-oxi)-1,1-dietoxi-propano na forma de um óleo límpido (3,03 g);  
RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1.21 (6H, t J = 7Hz), 2,11 (2H, q J = 6Hz), 3.62 (4H, m), 4,11 (2H, t J = 7Hz), 4.76 (1H, t J = 4Hz), 7.21 (2H, m), 8.21 (1H, m); 8.32 (1H, t J = 1.5Hz).

### Exemplo 22

Utilizando um processo identico ao descrito no exemplo 21, mas utilizando 1,1-dietoxi-3-(3-(3-piridil)propoxi)propano em vez de 1,1-dietoxi-3-(3-piridil-oxi)propano e agitando apenas a mistura de reacção durante 3 horas, após cromatografia eluindo com ácido acético a 1% v/v em acetato de etilo obteve-se o ácido 4(Z)-6-(2,4,5-cis-7-4-o-hidroxi-fenil-2-(2-(3-(3-piridil)propoxi)etil

~~1,3-dioxan-5-il)hexenóico~~ (aducto de 1,5 mole de ácido acético), na forma de um óleo amarelo ténue (60%);

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.66 (1H, m), 1,89 (3H, m), 2.06 (2H, m), 2.10 (4.5H, s), 2.15 (4H, m), 2.72 (3H, m), 3.40 (2H, m), 3.61 (2H, m), 3.88 (1H, bd J = 11Hz), 4.11 (1H, d J = 11Hz), 4.92 (1H, t J = 5Hz), 5.20 (1H, d J = 2Hz), 5.23 (1H, m), 5.45 (1H, m), 6.88 (3H, m), 7.13 (1H, td J = 7, 1Hz), 7.25 (1H, m), 7,59 (1H, m), 7.60 (3.5H, b), 8.45 (2H, m); m/e 456 (M + H)<sup>+</sup>. calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NO}_6 \cdot 1.5\text{CH}_3\text{COOH}$ ; C, 63,8; H, 7.2; N, 2.6%; encontrado: C, 63,8; H 7.2; N, 2.4%.

Preparou-se o acetal de partida por um processo identico ao do exemplo 21 mas utilizando 3-(3-piridil)propanol em vez de 3-hidroxi-piridina. Obteve-se deste modo 1,1-dietoxi-3- $\int$ 3-(3-piridil)-propoxi $\bar{\int}$  propano na forma de um óleo amarelo ténue (12%);

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.22 (6H, t J = 7Hz), 1.90 (4H, m); 2.71 (2H, t J = 8Hz), 3.58 (8H, m), 4.66 (1H, t J = 4Hz), 7.21 (1H, dd J = 7, 5Hz), 7.51 (1H, dm J = 7Hz), 8.45 (2H, m).

### Exemplo 23

Utilizando um processo identico ao descrito no Exemplo 17 mas partindo de 2-metil-2-(3-piridil-oxi)propionaldeído, obteve-se, após purificação final por MPLC eluindo com acetato de etilo/hexano/ácido acético (75:25:1 v/v), o ácido 4(Z)-6- $\int$ 2,4,5-cis $\bar{\int}$ -4-O-hidroxi-fenil-2- $\int$ 1-(3-piridil-oxi)-1-metil-etil $\bar{\int}$ -1,3-dioxan-5-il)-hexenóico, na forma de um sólido amorfo (30%);

RMN ( $\text{D}_6$ -DMSO): 1.34 (6H, s), 1.46 (1H, m), 1.90 (1H, m), 2.15 (4H, m), 2.39 (1H, m), 3.96 (2H, m), 4.81 (1H, s), 5.18 (1H, m), 5.20 (1H, d J = 2Hz), 6.81 (2H, m), 7.19 (5H, m), 7.45 (1H, dm J = 7Hz), 8.27 (2H, m); m/e 427 (M+); calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_6$ ; C, 67.4; H, 6.8; N, 3.3%; encontrado: C, 68.0; H, 7.2; N, 2.9%.



Preparou-se o aldeído de partida do modo

seguinte:


- (i) Repetiu-se o processo do Exemplo 20 (i) utilizando 2-bromo-2-metil-propionato de etilo em vez de 2-bromo-1,1-dimetoxi-etano, mas agitou-se a mistura de reacção durante 16 horas à temperatura ambiente em vez de a 125°C. Deste modo, após cromatografia intermitente eluindo com éter em hexano a 50% v/v obteve-se 2-metil-2-(3-piridil-oxi)propionato de etilo (A) na forma de óleo (34%); RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1.27 (3H, t J = 7Hz), 1.61 (6H, s), 4.25 (2H, q J = 7Hz), 7.19 (2H, m), 8.27 (2H, m).
- (ii) Repetiu-se o processo do Exemplo 17 (ii) utilizando o éster (A) anterior em vez de 2-metil-2-(3-piridil)propionato de etilo. Após MPLC eluindo com acetato de etilo em hexano a 50% v/v obteve-se 2-metil-2-(3-piridil-oxi)propionaldeído na forma de um óleo límpido (56%);  
RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1.46 (6H, s), 7.20 (2H, m), 8.31 (2H, m), 9.34 (1H, s).

#### Exemplos 24-26

A hidrogenação de uma solução de ácido 4(2)-6-( $\int$ 2,4-5-cis  $\int$ -4-o-hidroxi-fenil-2- $\int$ 3-piridil $\int$ -1,3-dioxan-5-il)hexenóico (621 mg) em etanol (25 ml) utilizando paládio em carvão a 10% p/v (100 mg), durante 24 horas à pressão atmosférica seguindo-se a filtração e a evaporação do filtrado, proporcionou um óleo amarelo. A purificação por MPLC eluindo com acetato de etilo/hexano/ácido acético (80:20:1 v/v) proporcionou o ácido 6-( $\int$ 2,4,5-cis  $\int$ -4-o-hidroxi-fenil-2- $\int$ 3-piridil $\int$ -1,3-dioxan-5- $\int$ ul)hexanoico (aducto de 1,0 mole de ácido acético (Exemplo 24) na forma de uma espuma (472 mg);





  
ácido acético) (Exemplo 26) na forma de uma espuma branca (67%); RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.16 (7H, m), 1.57 (5H, m), 2.10 (1.5H, s), 2.30 (2H, t J = 7Hz), 3.06 (2H, m), 3.92 (1H, bd J = 11Hz), 4.18 (1Hx d J = 11Hz), 4.99 (1H, t J = 5Hz), 5.16 (1H, d J = 2Hz), 6.86 (3H, m), 7.13 (1H, td J = 7, 1.5Hz), 7.32 (1H, dd J = 7, 5Hz), 7.68 (1H, dt J = 7, 1.5Hz), 7.83 (2H, b), 8.52 (1H, dd J = 5, 1Hz), 8.67 (1H, d J = 1.5Hz); m/e 400 (M + H)<sup>+</sup>; calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_5 \cdot 0.5\text{CH}_3\text{COOH}$ ; C, 67.1; H, 7.2; N, 3.3%; encontrado: C, 66.8% H, 7.5; N, 3.2%.


#### Exemplo 27

Utilizando um processo identico ao do Exemplo 3. mas partindo do ácido 4(Z)-6-( $\text{[2,4,5-cis]-7-4-o-metoxi-fenil-2-[2-(3-piridil)etil]-1,3-dioxan-5-il]hexenóico}$ , obteve-se  $\text{[após cromatografia intermitente eluindo com ácido acético a 1% v/v em acetato de etilo e purificação adicional por MPLC eluindo com dicloro-metano/metanol/ácido acético (97:3:1 v/v)]}$  o ácido 4(Z)-6-( $\text{[2,4,5-cis]-7-4-o-hidroxi-fenil-2-[2-(3-piridil)etil]-1,3-dioxan-5-il]hexenóico}$ , na forma de uma espuma (47%);

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.80 (2H, m), 2.10 (2H, m), 2.37 (4H, m), 2.65 (1H, m), 2.88 (2H, m), 3.90 (2H, bd J = 11Hz), 4.12 (1H, bd J = 11Hz), 4.81 (1H, t J = 4Hz), 5.23 (1H, d J = 2Hz), 5.27 (1H, m), 5.47 (1H, m), 6.58 (2H, b), 6.86 (2H, m), 7.00 (1H, dd J = 7, 1Hz), 7.15 (1H, td J = 7, 1Hz), 7.26 (1H, m), 7.61 (1H, bd J = 7Hz), 8.48 (2H, m); m/e 397 (M+); calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_5$ : C, 69.5; H, 6.8; N, 3.5%. encontrado: C, 69.7; H, 7.1; N, 3.0%.

Obteve-se o material de partida do modo seguinte:

- (i) Arrefeceu-se para  $-60^\circ\text{C}$  uma solução agitada de cloreto de oxalilo (1 ml) em dicloro-metano (25 ml) sob



uma atmosfera de argon. Depois adicionou-se gota a gota uma solução de dimetil-sulfóxido (1,7 ml) em dicloro-metano (5 ml) e manteve-se a temperatura  $< -50^{\circ}\text{C}$ . Decorridos 2 minutos adicionou-se gota a gota, durante 5 minutos, uma solução de 3-(3-piridil)propanol (1,37 g) em dicloro-metano (10 ml). Manteve-se a agitação durante mais 15 minutos e depois adicionou-se gota a gota trietil-amina (7,0 ml). Deixou-se a mistura aquecer até  $-10^{\circ}\text{C}$  e depois adicionou-se água (50 ml). Extraíu-se a mistura aquosa com éter (1 x 100 ml, 2 x 25 ml) e fez-se a lavagem dos extractos combinados com uma solução salina combinada (2 x 25 ml), depois secou-se ( $\text{MgSO}_4$ ) e evaporou-se. A cromatografia intermitente do resíduo, eluindo com acetato de etilo, proporcionou 3-(3-piridil)propionaldeído na forma de um óleo amarelo ténue (630 mg); RMN (90 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ): 2.85 (4H, m), 7.16 (1H, m), 7.48 (1H, m), 8.40 (2H, m), 9.76 (1H, s).

- (ii) Tratou-se uma solução de ácido 4(Z)-6-(4-o-metoxi-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxan-cis-5-il)hexenóico (1,52 g) e de 3-(3-piridil)propionaldeído (615 mg) em dicloro-metano (10 ml) com mono-hidrato de sódio p-tolueno-sulfónico (952 mg) e agitou-se a mistura durante 18 horas. Adicionou-se hidróxido de sódio 0,1 M (25 ml) e lavou-se a mistura com éter (2 x 10 ml). Acidificou-se a fase aquosa para pH 5 com ácido acético glacial e extraiu-se com éter (3 x 20 ml). Fez-se a lavagem dos extractos de éter com uma solução salina saturada (25 ml), secou-se ( $\text{MgSO}_4$ ) e evaporou-se para proporcionar um pequeno volume de ácido (4(Z)-6-( $\sphericalangle$ 2,4,5-cis  $\sphericalangle$ -4-o-metoxi-fenil-2- $\sphericalangle$ 2-(3-piridil)etil $\sphericalangle$ -1,3-dioxan-5-il)hexenóico cristalizou na forma de um sólido branco (987 mg), p.f.  $65-67^{\circ}\text{C}$ ; RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.57 (1H, m), 1.84 (1H, m), 2.06 (2H, m), 2.33 (4H, m), 2.52 (1H, m), 2.90 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.90 (1H, dm J = 11, 1Hz), 4.06 (1H, dd J = 11,

1Hz), 4.84 (1H, t J = 4Hz), 5.18 (1H, d J = 2Hz),  
5.19 (1H, m), 5.40 (1H, m), 6.84 (1H, bd J = 7Hz),  
6.97 (1H, td J = 7,1Hz), 7.23 (2H, m), 7.32 (1H, dd  
J = 7,1Hz), 7.63 (1H, bd J = 7Hz), 8,46 (2H, m);  
m/e 411 (M<sup>+</sup>).


### Exemplo 28

Tratou-se uma solução agitada de ácido 4(Z)-6-(4-o-hidroxi-fenil-2,2-dimetil-1,3-dioxan-cis-5-il) hexenóico (1,51 g) e de 3-(4-piridil)-propionaldeído (700 mg) em dicloro-metano (10 ml) como mono-hidrato de sódio p-tolueno-sulfónico (1,01 g). Decorridas 10 horas dilui-se a mistura com éter (40 ml) e extraiu-se com hidróxido de sódio 0,5 M (1 x 40 ml. 1 x 10 ml). A solução alcalina acidificou-se para pH 5 com ácido acético e extraiu-se com acetato de etilo (3 x 50 ml). Fez-se a lavagem destes extractos com água (2 x 30 ml) e com uma solução salina saturada (30 ml), secou-se (MgSO<sub>4</sub>) e evaporou-se para proporcionar um sólido.

A recristalização a partir de etanol/hexano (2.3 v/v) proporcionou o ácido 4(Z)-6-( $\int$ 2,4,5-cis  $\int$ -4-o-hidroxi-fenil-2- $\int$ 2-(4-piridil)etil  $\int$ -1,3-dioxan-5-il)hexenóico (1,51 g), pf 178-180°C; RMN (D<sub>6</sub>-DMSO): 1.47 (1H, m), 1.91 (3H, m), 2.16 (4H, m). 2.40 (1H, m), 2.80 (2H, m), 3.90 (2H, m), 4.86 (1H, t J = 4Hz), 5.12 (1H, d J = 2Hz), 5.16 (1H, m), 5.34 (1H, m), 6.78 (2H, m), 7.06 (1H, td J = 7,1Hz), 7.14 (1H, dd J = 7,1Hz), 7.28 (2H, d J = 6Hz), 8.43 (2H, d J = 6Hz), 9.47 (1H, b); m/e 398 (M + H)<sup>+</sup>; calculado para C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub>: C, 69,5; H, 6.8; N, 3.5%; encontrado: C, 69,4; H, 6.9; N, 3.6%.

Preparou-se o material de partida do modo seguinte:

- (i) Adicionou-se 4-piridina-carboxaldeído (4,28 g) a uma suspensão agitada de (carbetoxi-metileno)trifenil-



fosforano (17,42 g) em tolueno (150 ml) a 4°C. Man-  
teve-se a agitação durante 5 minutos a 4°C e depois  
durante 1 hora à temperatura ambiente. Removeu-se o  
solvente por evaporação e dissolveu-se o resíduo em  
acetato de etilo (75 ml). Arefeceu-se com gelo/água  
a solução assim obtida e removeu-se por filtração  
o precipitado de óxido de trifenil-fosfina. Extra-  
iu-se o filtrado com ácido clorídrico 1M (1 x 50 ml,  
1 x 20 ml). Fez-se a neutralização dos extractos  
com hidróxido de potássio 2M e extraíu-se com acetato  
de etilo (3 x 75 ml). Fez-se a lavagem destes extrac-  
tos com água (3 x 50 ml) e com uma solução salina sa-  
turada (50 ml), depois secou-se (MgSO<sub>4</sub>) e evaporou-se.  
O resíduo sólido recristalizou a partir de hexano  
para proporcionar 3-(4-piridil)propenoato de etilo  
(A) (6,37 g), p.f. 64-66°C. RMN (90MHz; CDCl<sub>3</sub>):  
1.32 (3H, t J = 7Hz), 5.25 (2H, q J = 7Hz), 6.53  
(1H, d J = 16Hz), 7.30 (2H, d J = 6Hz), 7.55 (1H,  
d J = 16Hz), 8.60 (2H, m). m/e 177 (M<sup>+</sup>).

(ii) A hidrogenação de uma solução de (A) (5,31 g) em  
etanol (75 ml), utilizando o catalizador paládio em  
carvão a 10% p/p, durante 5 horas à pressão atmosfé-  
rica, seguindo-se a filtração e a evaporação do sol-  
vente, proporcionou 3-(4-piridil)propionato de etilo  
(B), na forma de um óleo amarelo (5,28 g);  
RMN (90MHz; CDCl<sub>3</sub>): 1.22 (3H, t J = 7Hz), 2.60 (2H,  
m), 2.94 (2H, m), 4.10 (2H, q J = 7Hz), 7.08 (2H,  
d J = 6Hz), 8.45 (2H, d J = 6Hz), m/e 179 (M<sup>+</sup>).

(iii) Gota a gota adicionou-se uma solução de hidreto de  
di-ibobutil-alumínio 1,5 M em tolueno (28 ml), sob  
uma atmosfera de argon, a uma solução agitada de (B)  
(3,58 g) em tolueno (70 ml) a -70°C. Man-  
teve-se a agitação durante 30 minutos depois de ter completado  
a adição e depois adicionou-se uma solução de metanol  
a 10% v/v em tolueno (10 ml). Deixou-se a temperatura















(h)	<u>Aerossol I</u>				<u>mg/ml</u>
	Composto X*	...	...	...	10.0
	Trioliato de sorbitano	...	...	...	13.5
	Tricloro-fluoro-metano	...	...	...	910.0
	Dicloro-difluoro-metano	...	...	...	490.0

(i)	<u>Aerossol II</u>				<u>mg/ml</u>
	Composto X*	...	...	...	0.2
	Trioleato de sorbitano	...	...	...	0.27
	Tricloro-fluoro-metano	...	...	...	70.0
	Dicloro-difluoro-metano	...	...	...	280.0
	Dicloro-tetrafluoro-etano	..	...	...	1094.0

(j)	<u>Aerossol III</u>				<u>mg/ml</u>
	Composto X*	...	...	...	2.5
	Trioleato de sorbitano	...	...	...	3.38
	Tricloro-fluoro-metano	...	...	...	67.5
	Dicloro-difluoro-metano	...	...	...	1086.0
	Dicloro-tetrafluoro-etano	..	...	...	191.6

(k)	<u>Aerossol IV</u>				<u>mg/ml</u>
	Composto X*	...	...	...	2.5
	Lecitina de soja	...	...	...	2.7
	Tricloro-fluoro-metano	...	...	...	67.5
	Dicloro-difluoro-metano	...	...	...	1086.0
	Dicloro-tetrafluoro-etano	...	...	...	191.6

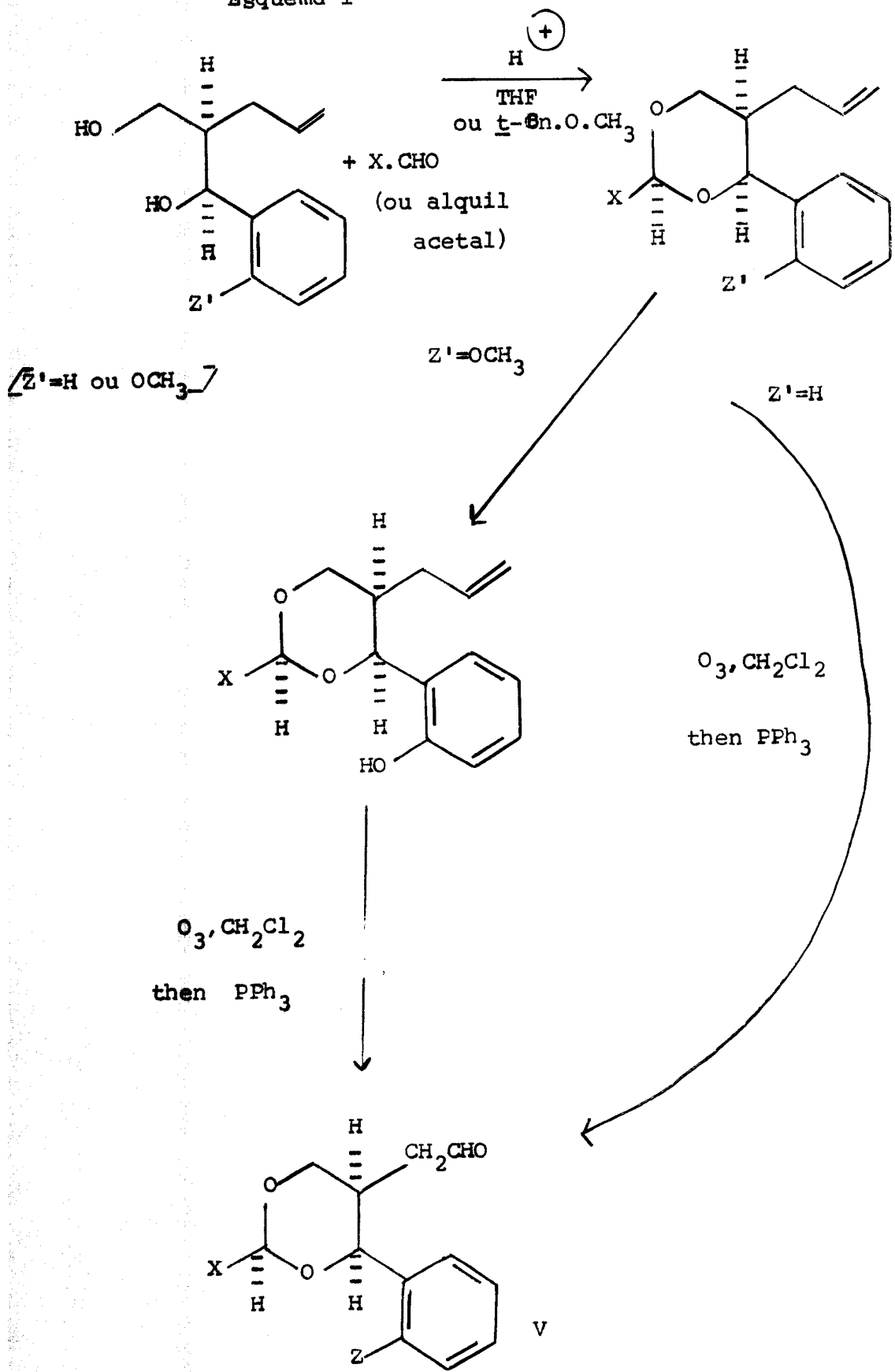


Nota

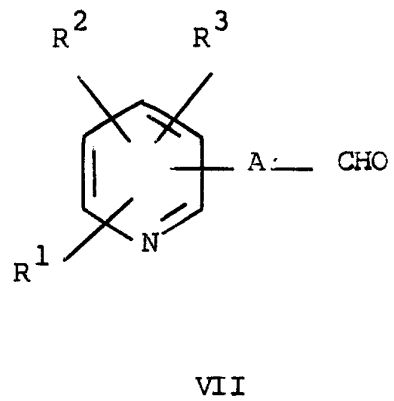
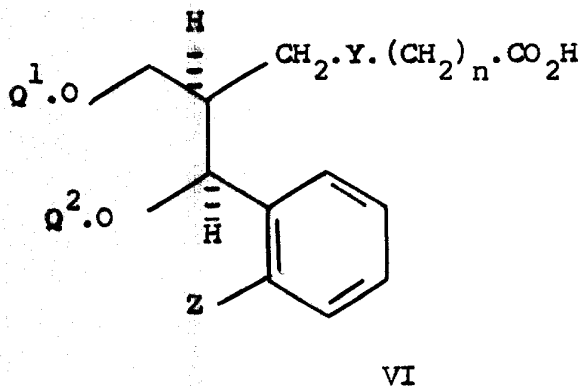
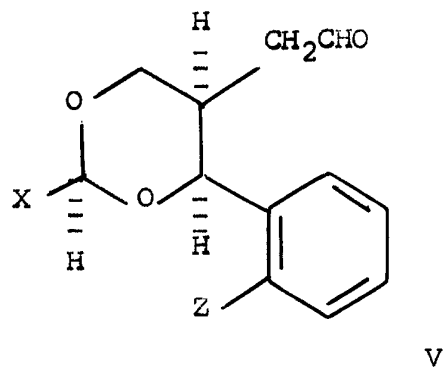
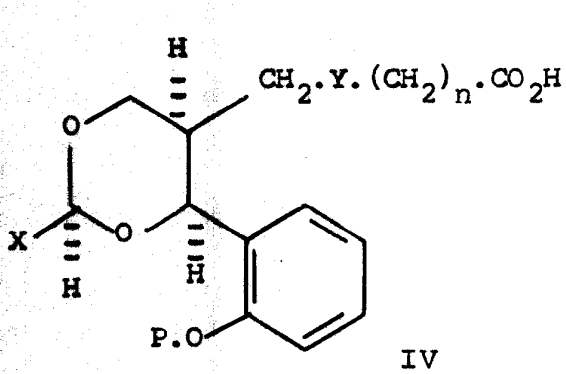
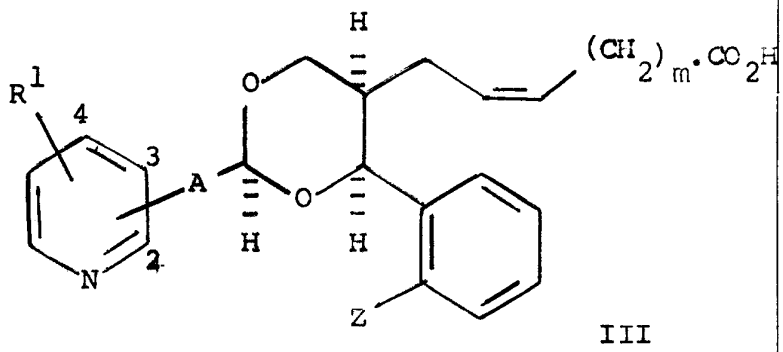
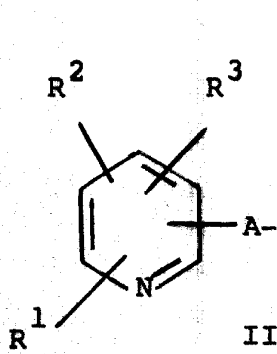
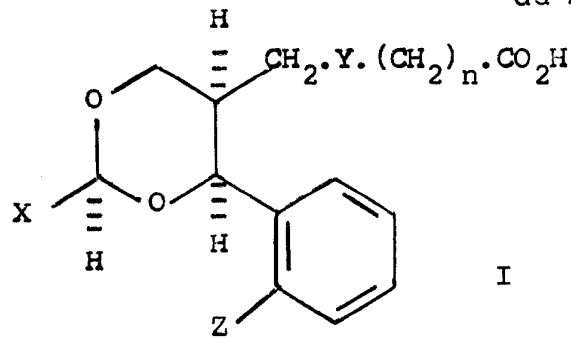
- \* o Composto X representa um composto de fórmula I ou um seu sal, por exemplo um composto de fórmula I descrito em qualquer dos exemplos anteriores.

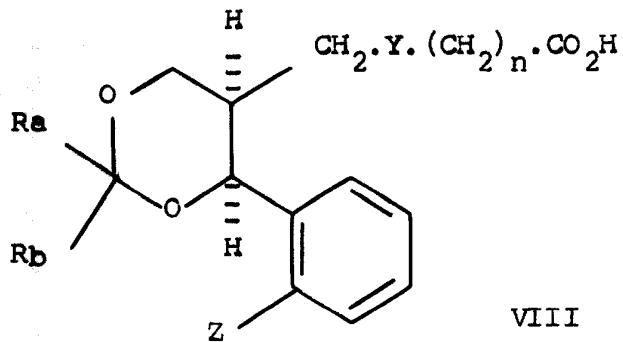
As composições para pastilhas (a)-(c) podem possuir um revestimento entérico aplicado por processos convencionais, por exemplo para proporcionar um revestimento de ftalato de acetato de celulose. As composições para aerossol (h)-(k) podem ser utilizadas em conjunto com dispositivos normalizados doseadores calibrados para aerossol. e os agentes de suspensão trioleato de sorbitano e lecitina de soja podem ser substituídos por um agente de suspensão alternativo tal como o mono-oleato de sorbitano, sesquioleato de sorbitano, poli-sobato 80, oleato de poli<sup>o</sup>glicerol ou ácido oleico.

Esquema 1



Fórmulas Químicas  
da Memória Descritiva

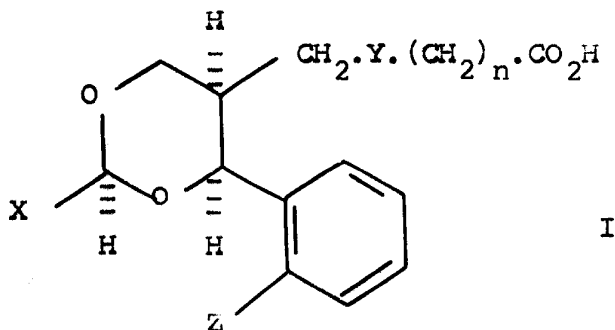




REIVINDICAÇÕES

- 1ª -

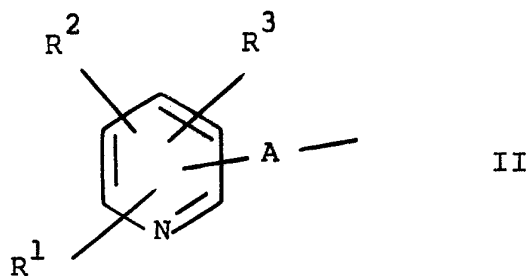
Processo para a preparação de um composto de fórmula I



em que

**Y** é etileno ou vinileno; n é o número inteiro 1, 2, 3 ou 4; Z é hidrogénio ou hidróxi; X é uma piridina que contém um grupo de fórmula II

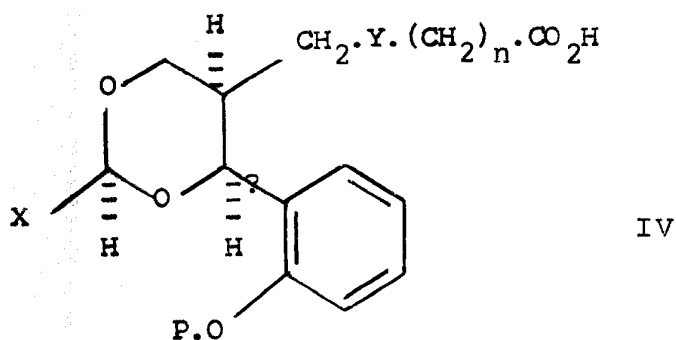




na qual

A é um grupo de ligação seleccionado de alquilenos ( $C_1-C_6$ ) e alquênilenos ( $C_2-C_6$ ), cada um dos quais pode opcionalmente ser ramificado e pode opcionalmente conter uma ligação oxigénio em vez de um átomo de carbono de ligação, na condição de que o átomo terminal A ligado ao anel 1,3-dioxano seja sempre carbono, ou A é uma ligação directa ao anel 1,3-dioxano, e  $R^1$ ,  $R^2$  e  $R^3$  são independentemente seleccionados de entre hidrogénio, halogénio, trifluorometilo, alcoxi ( $C_1-C_6$ ) e alquilo ( $C_1-C_{10}$ ) suportando opcionalmente um substituinte carboxi ou alcoxi ( $C_1-C_6$ ) carbonilo; e em que os grupos nas posições 2, 4 e 5 do anel 1,3-dioxano têm estereoquímica cis-relativa, ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável, caracterizado por:

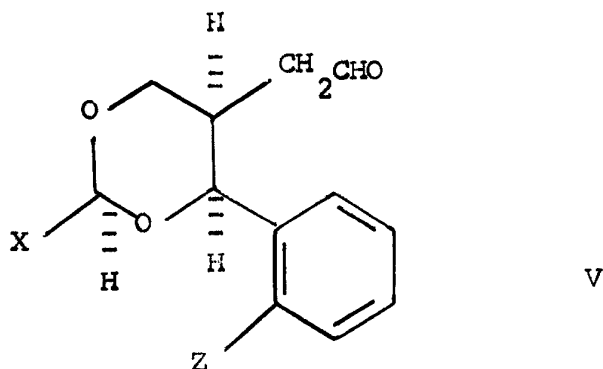
- (a) para um composto da fórmula I em que Z é hidroxilo, desproteger-se um derivado fenol de fórmula IV



em que

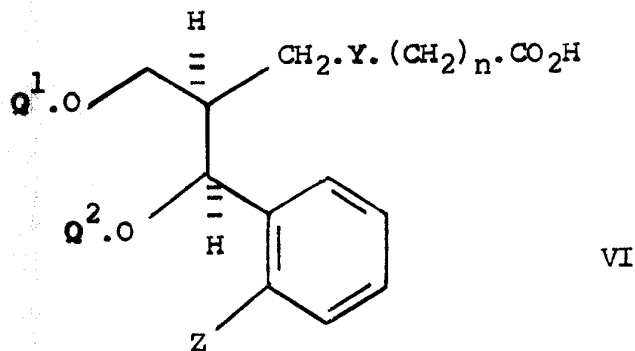
P é um grupo protector adequado;

- b) para um composto da fórmula I em que Y é vinileno, faz-se reagir um aldeído de fórmula V

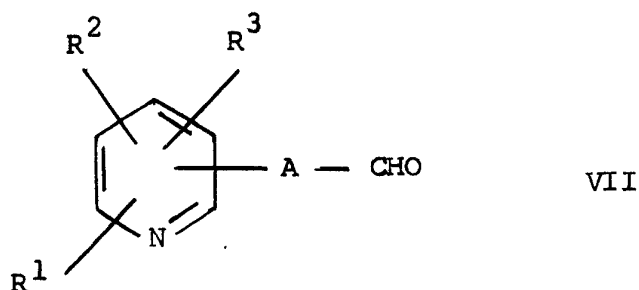


com um reagente de Wittig da fórmula :  $R_3P=CH.(CH_2)_n.CO_2-M^+$  em que R é alquilo ( $C_1-C_6$ ) ou arilo e  $M^+$  é um catião;

- c) fazer-se reagir um derivado eritro-diol da fórmula VI

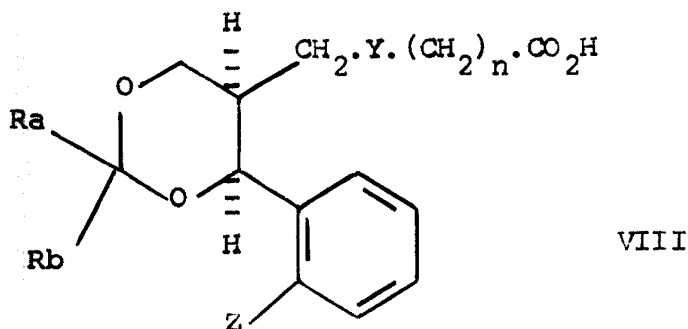


em que um de  $Q^1$  e  $Q^2$  é hidrogénio e o outro é hidrogénio ou um grupo de fórmula  $-CR_aCR_b.OH$ , na qual  $R_a$  e  $R_b$  são alquilo ( $C_1-C_4$ ) iguais ou diferentes, com um derivado de aldeído de fórmula VII



ou com um seu acetal, hemi-acetal ou hidrato;

- d) fazer-se reagir um composto de fórmula VIII



em que um de  $R_a$  e  $R_b$  é hidrogénio, metilo ou etilo e o outro é metilo ou etilo com um excesso de um aldeído de fórmula VII, ou com um seu hidreto, acetal ou hemiacetal, na presença de um catalisador ácido,

- e) para um composto de fórmula I em que Y é etileno, hidrogenar-se um composto de fórmula I em que Y é vinileno na presença de um catalisador adequado; depois, quando é necessário um sal de um composto de fórmula I, fazer-se reagir o referido composto com o ácido ou base adequado para proporcionar um são fisiologicamente aceitável, ou por qualquer outro procedimento convencional de formação de sal; e quando necessária uma forma opticamente activa de um composto de fórmula I, por efectuar-se cada um dos procedimentos de a) a e) utilizando um material de partida opticamente activo ou por resolver-se uma

forma racémica de um composto de fórmula I por reacção com uma forma opticamente activa de um ácido ou base orgânica adequada, seguida pela separação convencional da mistura diastereoisomérica dos sais assim obtida, e libertação da forma opticamente activa necessária do composto referido de fórmula I por tratamento convencional com ácido ou base.

- 2ª -

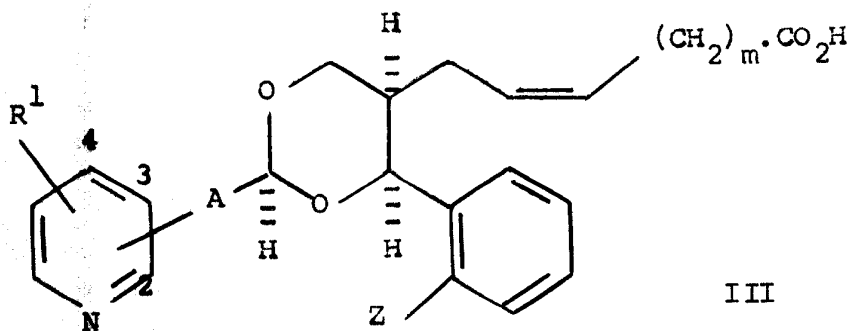
Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter um composto em que, em X, A é seleccionado de metileno, etileno, trimetileno, vinileno, propenileno, isopropilideno, 1,1-dimetil-etileno, 2-metil-1,2-propenileno, metileno, -oxi-metileno, oxi-metileno, oxi-etileno, oxi-etileno, oxi-isopropilideno ( $-O.C(CH_3)_2-$ ), trimetileno oxi-etileno ( $-(CH_2)_3.O.(CH_2)_2-$ ) e um grupo da fórmula  $-CH_2.O.CH_2.C(CH_3)_2-$  ou  $-O.CH_2.C(CH_3)_2-$ ; e  $R^1$ ,  $R^2$  e  $R^3$  são independentemente seleccionados de hidrogénio, trifluorometilo, fluoro, cloro, bromo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo e decilo, suportando opcionalmente, qualquer dos últimos seis grupos um substituinte carboxi, metoxi-carbonilo ou etoxi-carbonilo.

- 3ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2 caracterizado por se obter um composto em que, em X, A é uma ligação directa, metileno, isopropilideno, etileno, 1,1-dimetil-etileno, oximetileno, oxi-etileno ou oxi-isopropilideno.

- 75 -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter um composto de fórmula III




em que

A, Z e R<sup>1</sup> tem qualquer das significações definidas nas reivindicações de 1 a 3, m é o número inteiro 2 ou 3, e os grupos nas posições 2, 4 e 5 do anel 1,3-dioxano tem a estereoquímica cis-relativa ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se obter um composto em que Z é hidróxi e o grupo de ligação A é seleccionado de uma ligação directa, metileno, etileno, isopropileno, 1,1-dimetil-etileno, e oxiiisopropilideno e está ligado à posição 3 ou 4 do radical piridina.

Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se obter um composto em que Z é hidróxi, o grupo de ligação A é etileno ou vinileno e está ligado à posição 3 ou 4 do radical piridina.



- 7ª -

Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se obter um composto em que Z é hidróxi, o grupo de ligação A é seleccionado de uma ligação directa, metileno, isopropilideno, 1,1-dimetil-etileno e oxi-isopropilideno e está ligado à posição 2 do anel radical piridina, e m é o inteiro 2.

- 8ª -

Processo de acordo com a reivindicação 5 ou 7, caracterizado por se obter um composto em que o grupo A de ligação tem um metileno di-substituído adjacente ao anel dioxano.

- 9ª -

Processo de acordo com a reivindicação 8 caracterizado por se obter um composto em que Z é hidrogénio, n é o número inteiro 2 ou 3 e, em X, o grupo de ligação A está ligado às posições 3 ou 4 do radical piridina.

- 10ª -

Processo de acordo com a reivindicação 9, caracterizado por se obter um composto em que A é uma ligação directa ou metileno.

- 11ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações precedentes caracterizado por se obter um composto da fórmula I ou III em que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> são hidrogénio.

- 77 -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter um composto seleccionado de:

ácido 4-(Z)-6-( $\sphericalangle$ 2,4,5-cis  $\sphericalangle$ -4-o-hidroxifenil-2- $\sphericalangle$ 3-piridil $\sphericalangle$ -1,3-dioxan-5-il)-hexenóico;

ácido 5(Z)-7-( $\sphericalangle$ 2,4,5-cis  $\sphericalangle$ -4-o-hidroxifenil-2- $\sphericalangle$ 3-piridilmetil $\sphericalangle$ -1,3-dioxan-5-il) heptenóico;

ácido 4(Z)-6-( $\sphericalangle$ 2,4,5-cis  $\sphericalangle$ -4-o-hidroxifenil-2- $\sphericalangle$ 3-piridilmetil $\sphericalangle$ -1,3-dioxan-5-il)hexenoico;

ácido 4(Z)-6-( $\sphericalangle$ 2,4,5-cis  $\sphericalangle$ -4-o-hidroxifenil-2- $\sphericalangle$ 1-(3-piridil)-1-metiletil $\sphericalangle$ -1,3-dioxan-5-il)hexenoico;

ácido 4(Z)-6-( $\sphericalangle$ 2,4,5-cis  $\sphericalangle$ -4-o-hidroxifenil-2- $\sphericalangle$ 2-(3-piridil)-1,1-dimetiletil $\sphericalangle$ -1,3-dioxan-5-il)hexenoico;

ácido 5(Z)-7-( $\sphericalangle$ 2,4,5-cis  $\sphericalangle$ -4-o-hidroxifenil-2- $\sphericalangle$ 1-(3-piridil)-1-metiletil $\sphericalangle$ -1,3-dioxan-5-il)heptenoico;

ácido 4(Z)-6-( $\sphericalangle$ 2,4,5-cis  $\sphericalangle$ -4-o-hidroxifenil-2- $\sphericalangle$ 1-(3-piridiloxi)-1-metiletil $\sphericalangle$ -1,3-dioxan-5-il)hexenoico;

4(Z)-6-( $\sphericalangle$ 2,4,5-cis  $\sphericalangle$ -4-o-hidroxifenil-2- $\sphericalangle$ 2-piridil $\sphericalangle$ -1,3-dioxan-5-il)hexenoico;

ácido 4(Z)-6-( $\sphericalangle$ 2,4,5-cis  $\sphericalangle$ -4-o-hidroxifenil-2- $\sphericalangle$ 2-piridilmetil $\sphericalangle$ -1,3-dioxan-5-il)hexenoico;

6(Z)-8-( $\sphericalangle$ 2,4,5-cis  $\sphericalangle$ -4-o-hidroxifenil-2- $\sphericalangle$ 4-piridil $\sphericalangle$ -1,3-dioxan-5-il)octenoico;

ácido 5(Z)-7-( $\sphericalangle$ 2,4,5-cis  $\sphericalangle$ -4-fenil-2- $\sphericalangle$ 3-piridilmetil $\sphericalangle$ -1,3-dioxan-5-il)heptenoico;

e os seus sais farmacologicamente aceitáveis.

- 13ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações precedentes caracterizado por se obter um sal seleccionado de sais de metal alcalino e de metal alcalino terroso, sais de amónio e alumínio, sais com aminas orgânicas e bases quaternárias que formam catiões fisiologicamente aceitáveis, e também sais com ácidos que proporcionam aniões fisiologicamente aceitáveis.

- 14ª -

Processo para a preparação de composições farmacêuticas caracterizado por se incorporar como ingrediente activo um composto de fórmula I ou III quando preparados de acordo com qualquer das reivindicações anteriores em associação com um diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável.

A requerente declara que o primeiro pedido desta patente foi apresentado no Reino Unido em 24 de Abril de 1987, sob o nº 8709794.

Lisboa, 22 de Abril de 1988

● AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL



- 79 -

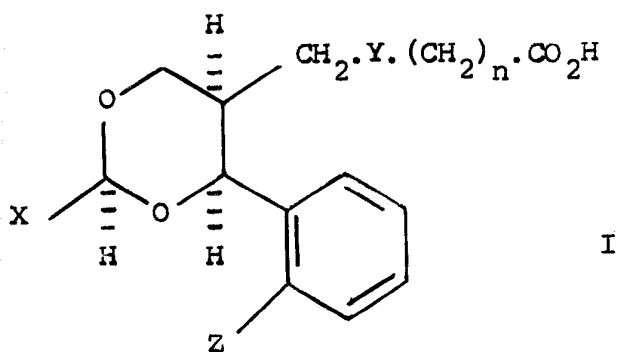


~~SECRET~~

RESUMO

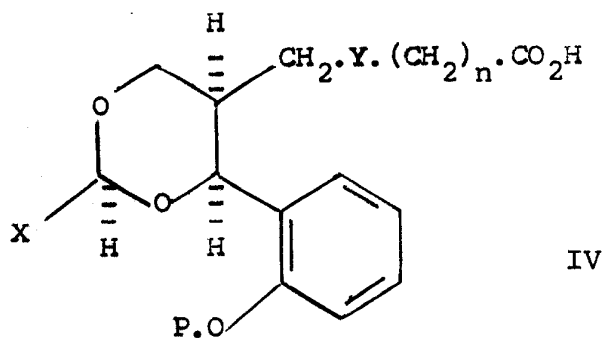
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE 1,3-DIOXANOS E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE OS CONTEM"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de um composto de fórmula I



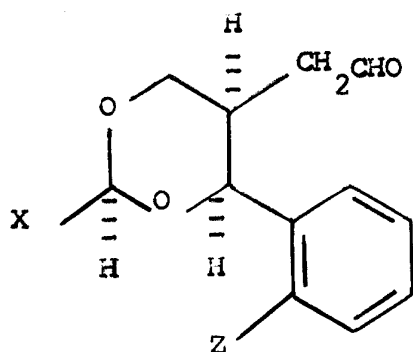
ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável, que compreende:

- a) para um composto da fórmula I em que Z é hidroxí, desproteger-se um derivado fenol da fórmula IV



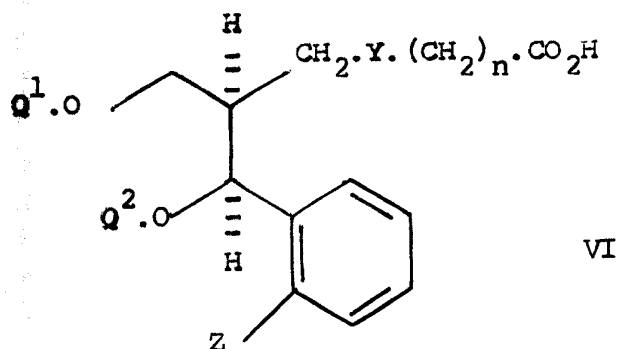
em que P é um grupo protector adequado:

- b) para um composto da fórmula I em que Y é vinileno, faz-se reagir um aldeído da fórmula V

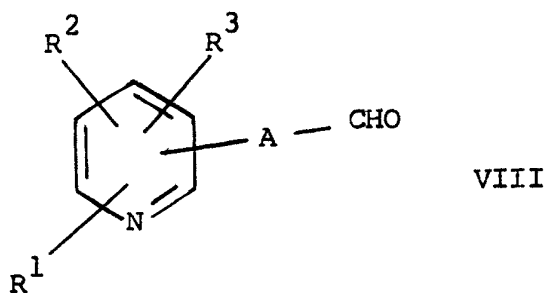


com um reagente de Wittig da fórmula ;  $R_3P=CH.(CH_2)_n.CO_2-M^+$ ;

c) fazer-se reagir um derivado eritro-diol da fórmula VI

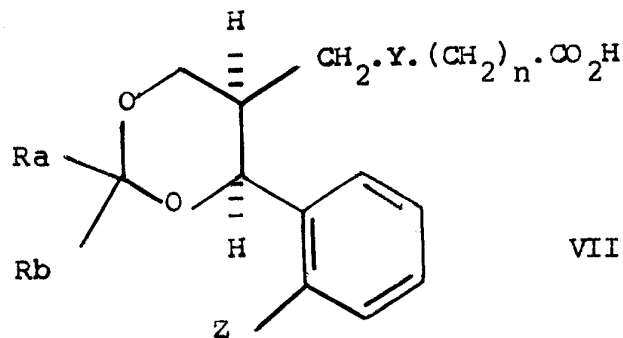


com um derivado de aldeído da fórmula VII



ou com um seu acetal, hemi-acetal ou hidrato;

d) fazer-se reagir um composto de fórmula VIII



com um excesso de um aldeído de fórmula VII, ou com um seu hidrato, acetal ou hemiacetal, na presença de um catalisador ácido.

- e) para um composto da fórmula I em que Y é etileno, hidrogenar-se um composto de fórmula I em que Y é vinileno na presença de um catalisador adequado;

depois, quando é necessário um sal de um composto de fórmula I, fazer-se reagir o referido composto com o ácido ou base adequada para proporcionar um ião fisiologicamente aceitável, ou por qualquer outro procedimento convencional de formação de sal; e quando é necessária uma forma opticamente activa de um composto de fórmula I, por efectuar-se cada um dos procedimentos de a) a e) utilizando um material de partida opticamente activo ou por resolver-se uma forma racémica de um composto de fórmula I por reacção com uma forma opticamente activa de um ácido ou base orgânico adequado, seguida pela separação convencional da mistura diastereoisomérica dos sais assim obtidos, e libertação da forma opticamente activa necessária do composto referido de fórmula I por tratamento convencional com ácido ou base.