

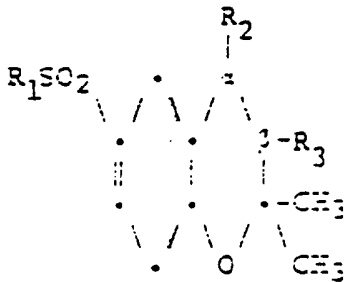


INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

DIRECÇÃO DE SERVIÇOS DE PATENTES

CAMPO DAS CEBOLAS, 1100 LISBOA
TEL.: 888 51 51 / 2 / 3 TELEX: 18356 INPI
TELEFAX: 87 53 08

FOLHA DO RESUMO

Modalidade e n.º (11) 99.323	T D	Data do pedido: (22)	Classificação Internacional (51)
Requerente (71): SANKYO COMPANY LIMITED, japonesa, industrial, com sede em 5-1, Nihonbashi Honcho 3-Chome, Chuo-Ku, Tokyo, Japão			
Inventores (72): TOSHIHIKO HASHIMOTO, HIDEKAZU MASUKO, HIROYUKI KOIKE e TOSHIO SADA			
Reivindicação de prioridade(s) (30)			Figura (para interpretação do resumo)
Data do pedido	País de Origem	N.º de pedido	
24.10.1990	JP	2-286617	
Epigrafe: (54) "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS DE BENZOPIRANO E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"			
Resumo: (máx. 150 palavras) (57) Descreve-se um processo para a preparação de compostos de fórmula geral  (I)			
ou dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico que consiste, por exemplo, em fazer reagir um composto de fórmula geral			

NÃO PREENCHER AS ZONAS SOMBREADAS



INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

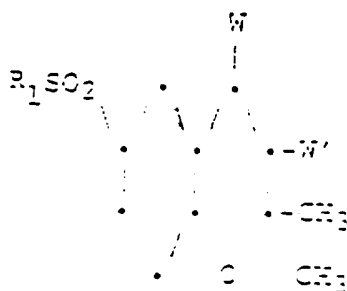
DIRECÇÃO DE SERVIÇOS DE PATENTES

CAMPO DAS CEBOLAS, 1100 LISBOA
TEL.: 888 51 51 / 2 / 3 TELEX: 18356 INPI
TELEFAX: 87 53 08

FOLHA DO RESUMO (Continuação)

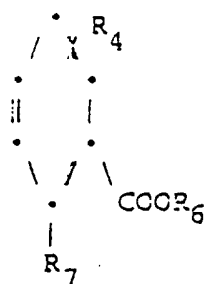
Modalidade e n.º (11)	T D	Data do pedido (22)	Classificação Internacional
-----------------------	-----	---------------------	-----------------------------

Resumo (continuação) (57)

2

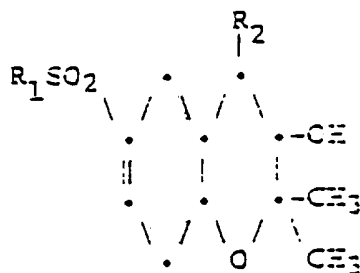
(IV)

com um composto de fórmula geral



(V)

para se obter um composto de fórmula geral



(Ia)

Estes compostos que exibem acção vasodilatadora e acção anti-hipertensora serão utilizáveis no tratamento de doenças cardiovasculares.

4.

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS DE
BENZOPIRANO E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"

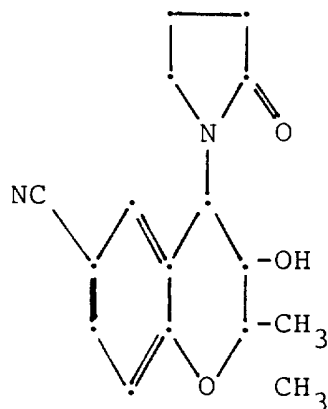
Antecedentes da Invenção

A presente invenção diz respeito a uma série de novos derivados de benzopirano com acção anti-hipertensora e que , portanto, podem ser utilizados no tratamento e profilaxia de doenças cardiovasculares. A presente invenção proporciona também métodos e composições farmacêuticas que incluem estes compostos bem como processos para a sua preparação.

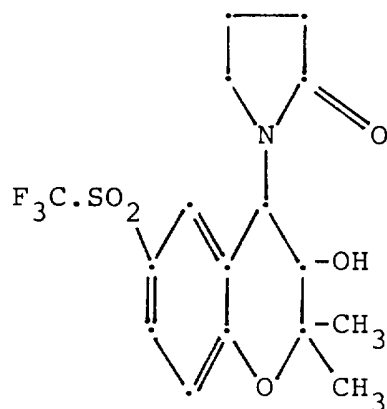
Os compostos de acordo com a presente invenção são os 3,4-di-hidro-2,2-dimetil-4-(1-oxoisoindolin-2-il)-6-perfluoroalquil-sulfonil-2H-1-benzopiran-3-ol, os 3,4-di-hidro-4-(1,2-di-hidro-2-oxo-1-piridil)-2,2-dimetil-6-trifluorometil-sulfonil-2H-1-benzopiran-3-ol, os nitratos destes compostos, os análogos dos mesmos com uma ligação insaturada carbono-carbono na posição 3,4 do núcleo pirano e os derivados destes compostos e dos seus nitratos nos quais o anel isoindolinilo ou piridilo comporta substituintes.

Certos compostos deste tipo e com acção também do mesmo tipo encontram-se descritos em J. Med, Chem. 29 (1986) 2194, nas descrições das patentes de invenção europeias Nº 350 805 , 273 262 e 314 446 (equivalente à patente de invenção norte-americana Nº 4 925 839) e na patente de invenção norte-americana Nº 4 908 378; e, dos compostos descritos em trabalhos científicos anteriores aqui citados os compostos de maior semelhança relativamente aos da presente invenção encontram-se descritos na descrição da patente de invenção europeia Nº 350 805 e na

patente de invenção norte-americana Nº 4 908 378, admitindo-se que são o 6-ciano-3,4-di-hidro-2,2-dimetil-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-2H-1-benzopiran-3-ol de fórmula A indicada seguidamente), o 3,4-di-hidro-2,2-dimetil-6-trifluorometil-sulfonil-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-2H-1-benzopiran-3-ol (de fórmula B indicada seguidamente) e o 3,4-di-hidro-2,2-dimetil-4-(1-oxoisoindolin-2-il)-6-trifluorometil-sulfonil-2H-1-benzopiran-3-ol de fórmula C indicada seguidamente):

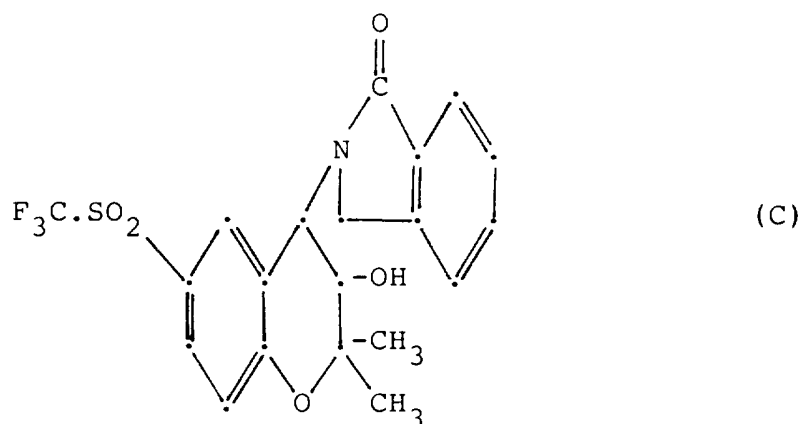


(A)



(B)

4.



Pensa-se que o [(+)-6-ciano-3,4-di-hidro-2,2-dimetil--trans-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-2H-1-benzopiran-3-ol , isômero do composto A e designado por Cromakalim, se encontre em investigação para possível comercialização como agente vasodilatador.

Embora estes compostos já conhecidos exibam actividades úteis e aceitáveis, a sua acção e, especialmente, a duração desta acção são inferiores ao que se considera desejável.

Surpreendentemente, a Requerente descobriu agora um número limitado de compostos que exibem uma acção similar e que comportam uma associação de um grupo 1-oxoisindolin-2-ilo ou 1,2-di-hidro-2-oxo-1-piridilo na posição 4 e um grupo perfluoroalquil-sulfonilo na posição 6, os quais são consequentemente mais potentes e exibem uma acção mais prolongada.

Breve Sumário da Invenção

Consequentemente, constitui um objectivo da presente invenção proporcionar uma série de novos derivados de benzopi

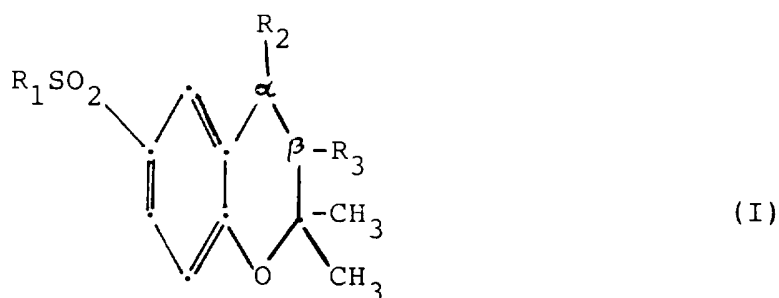
9.

rano com acções vasodilatadora e anti-hipertensora.

Constitui ainda um outro objectivo da presente invenção proporcionar compostos que tenham acções melhoradas.

Outros objectivos e vantagens da presente invenção tornar-se-ão evidentes com prosseguimento da descrição.

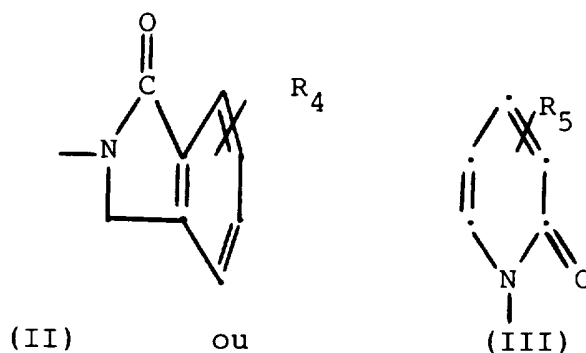
Os compostos da presente invenção são compostos de fórmula geral



na qual

R_1 representa um grupo perfluoroalquilo C_{1-3} ;

R_2 representa um grupo de fórmula geral



em que R_4 representa um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um grupo alquil C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , trifluorometilo, ciano, hidroxí ou nitro e R_5 re-

4.

presenta um átomo de hidrogênio ou de halogéneo ou um grupo alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , trifluro metilo, ciano ou nitro; e

$\alpha-\beta$ representa uma ligação simples carbono-carbono (CH-CH) ou uma ligação dupla carbono-carbono (C=C); com a condição de R_3 representar um grupo hidroxí ou nitrooxi ($O-NO_2$) quando $\alpha-\beta$ representa uma ligação simples carbono-carbono ou de R_3 representar um átomo de hidrogênio quando $\alpha-\beta$ representa uma ligação dupla carbono-carbono;

e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, com a condição de R_1 não representar um grupo fluorometilo quando R_2 representa um grupo de fórmula geral II, $\alpha-\beta$ representa uma ligação simples R_3 representa um grupo hidroxí e R_4 representa um átomo de hidrogênio.

A presente invenção proporciona também composições farmacêuticas, para o tratamento ou profilaxia de doenças cardiovasculares, contendo uma quantidade eficaz de pelo menos um composto activo em mistura com um veículo ou diluente, sendo o composto activo pelo menos um composto de fórmula geral I ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

A presente invenção proporciona ainda um método para o tratamento da hipertensão e mau funcionamento cardíaco que consiste em administrar a um animal, de preferência a um mamífero, eventualmente um ser humano, pelo menos um composto activo, sendo esse composto activo pelo menos um composto de fórmula geral I ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

4.

A presente invenção proporciona também processos para a preparação dos compostos de acordo com a presente invenção que se descrevem com maior pormenor mais adiante.

Descrição Pormenorizada da Invenção

Nos compostos de fórmula geral I, na qual R_1 representa um grupo perfluoroalquilo, o radical alquilo tem 1 a 3 átomos de carbono, podendo apresentar-se como uma cadeia linear ou ramificada, embora se prefira um grupo de cadeia linear, estes grupos são, por exemplo, grupos trifluorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo ou heptafluoroisopropilo, dos quais os grupos preferidos são os grupos trifluorometilo e pentafluoroetilo, preferindo-se entre todos o grupo trifluorometilo.

R_2 representa um grupo de fórmula geral II ou III citadas antes, preferindo-se um grupo de fórmula geral II.

Quando R_4 ou R_5 representa um grupo alquilo, este pode ser de cadeia linear ou ramificada com 1 a 4 átomos de carbono, de que são exemplos os grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo e t-butilo, de preferência um grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo ou butilo, preferindo-se entre todos um grupo metilo.

Quando R_4 ou R_5 representa um grupo alcoxi, este pode ser um grupo alcoxi de cadeia linear ou ramificada, com 1 a 4 átomos de carbono, de que são exemplos os grupos metoxi, etoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi e t-butoxi, de preferência um grupo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi ou butoxi, preferindo-se entre todos um grupo metoxi.

4.

Quando R_4 ou R_5 representa um átomo de halogéneo, este pode ser, por exemplo, um átomo de flúor, cloro, bromo ou iodo, de preferência um átomo de flúor ou de cloro, preferindo-se entre todos um átomo de flúor.

O símbolo R_4 representa de preferência um átomo de hidrogênio, um grupo metilo ou metoxi, um átomo de halogéneno (sendo preferidos os átomos de flúor e de cloro), um grupo trifluorometilo, ciano ou nitro, com maior preferência um átomo de flúor, um átomo de cloro ou um grupo nitro, preferindo-se entre todos um átomo de flúor.

O símbolo R_5 representa de preferência um átomo de hidrogênio, um grupo metilo ou metoxi, um átomo de halogéneo (sendo preferidos os átomos de flúor e de cloro), um grupo trifluorometilo. ciano ou nitro, com maior preferência um átomo de hidrogênio, fluoro ou cloro ou um grupo nitro, preferindo-se entre todos um átomo de hidrogênio.

Quando R_2 representa um grupo de fórmula geral II, α - β representa de preferência uma ligação simples carbono-carbono e consequentemente R_3 representa um grupo hidroxi ou um grupo nitroxi; neste caso, prefere-se também que o grupo oxoisoindolinilo comporte substituintes, isto é, R_4 não deve representar um átomo de hidrogênio. Quando R_2 representa um grupo de fórmula geral III, α - β representa de preferência uma ligação dupla carbono-carbono.

Os compostos de fórmula geral I, na qual R_2 represente um grupo de fórmula geral II e R_4 represente um grupo hidroxi, são compostos ácidos e podem consequentemente formar sais. Não existe qualquer tipo de restrição quanto à natureza destes sais, desde que, quando os mesmos se destinem a utilização te-

4.

rapêutica, sejam aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico. Quando os sais não se destinam a utilização terapêutica mas sim, por exemplo, a compostos intermédios na preparação de outros compostos, possivelmente mais activos, esta restricção não se aplica. Exemplos destes sais são, por exemplo: sais derivados de metais alcalinos, tais como sódio, potássio ou lítio; sais derivados de metais alcalino-terrosos, tais como bário ou cálcio; sais derivados de outros metais, tais como magnésio ou alumínio; sais derivados de bases orgânicas, tais como sais de derivados diciclo-hexilamina; e sais derivados de aminoácidos básicos, tais como a lisina ou a arginina.

Quando $\alpha - \beta$ representa uma ligação simples carbono-carbono, os compostos de acordo com a presente invenção podem formar diversos estereoisómeros e isómeros ópticos. Embora todos estes estereoisómeros e isómeros ópticos, incluindo racematos, sejam representados aqui por uma única fórmula geral, a fórmula geral I, a presente invenção engloba quer isómeros individuais quer as suas misturas. Os compostos preferidos são aqueles que apresentam a configuração 3,4-trans especialmente os que apresentam a configuração (3S,4R). Quando se utilizam técnicas de síntese estereoespecíficas ou compostos com actividade óptica, como compostos iniciais, podem preparar-se isómeros individuais directamente; por outro lado, quando se prepara uma mistura de isómeros, podem obter-se os isómeros individuais mediante técnicas de resolução convencionais.

As classes preferidas de compostos de acordo com a presente invenção incluem compostos de fórmula geral I na qual:

- (1) R_1 representa um grupo trifluorometilo ou um grupo pentafluoroetilo;

4.

(2) R_2 representa:

um grupo de fórmula II na qual R_4 representa um átomo de hidrogênio, um grupo metilo, um grupo metoxi, um átomo de halogênio (sendo preferidos os átomos de flúor e de cloro), um grupo trifluorometilo, ciano ou nitro, com maior preferência um átomo de cloro ou de flúor ou um grupo nitro, preferindo-se entre todos um átomo de flúor ou um grupo nitro;

ou um grupo de fórmula geral III, na qual R_5 representa um átomo de hidrogênio, um grupo metilo, um grupo metoxi, um átomo de halogênio (sendo preferidos os átomos de flúor e de cloro), um grupo trifluorometilo, um grupo ciano ou um grupo nitro, de preferência um átomo de hidrogênio, flúor ou cloro ou um grupo nitro, preferindo-se entre todos um átomo de hidrogênio,

e especialmente aqueles em que R_1 tem os significados definidos antes em (1) e R_2 tem os significados definidos antes em (2).

São compostos de maior preferência, de acordo com a presente invenção, os compostos de fórmula geral I na qual:

(3) R_2 representa um grupo de fórmula geral II, na qual R_4 representa um átomo de hidrogênio e ou:

$\alpha - \beta$ representa uma ligação simples carbono-carbono e R_3 representa um grupo nitrooxi, ou

$\alpha - \beta$ representa uma ligação dupla carbono-carbono e R_3 representa um átomo de hidrogênio;

(4) R_2 representa um grupo de fórmula geral II na qual R_4 representa um átomo de flúor ou de cloro ou um grupo nitro, e ou:

$\alpha - \beta$ representa uma ligação simples carbono-carbono e R_3 representa um grupo hidroxí ou um grupo nitrooxi, ou $\alpha - \beta$ representa uma ligação dupla carbono-carbono e R_3 representa um átomo de hidrogênio;

ou

(5) R_2 representa um grupo de fórmula geral III na qual R_5 representa um átomo de hidrogênio, $\alpha - \beta$ representa uma ligação simples carbono-carbono e R_3 representa um grupo nitrooxi;

e especialmente os compostos de fórmula geral I na qual R_1 tem os significados definidos antes em (1) e R_2 , R_3 e $\alpha - \beta$ têm os significados definidos antes em (3), (4) ou (5).

São compostos ainda de maior preferência, de acordo com a presente invenção, os compostos de fórmula geral I na qual:

(6) R_1 representa um grupo trifluorometilo; e especialmente aqueles em que R_1 tem os significados definidos antes em (6) e R_2 , R_3 e $\alpha - \beta$ têm os significados definidos antes em (4).

São compostos ainda de maior preferência, de acordo com a presente invenção, os compostos de fórmula geral I na qual:

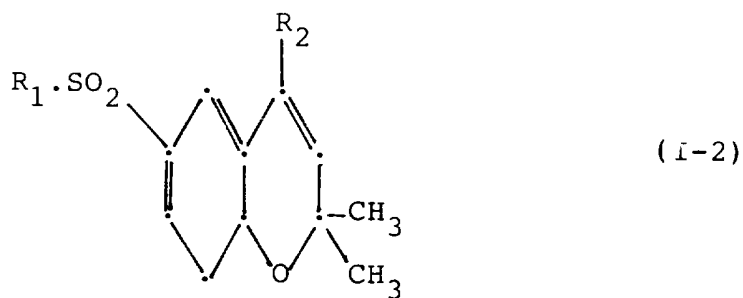
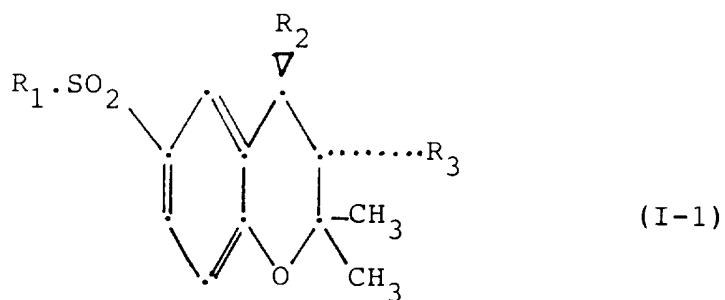
(7) R_1 representa um grupo de fórmula geral II na qual R_4 representa um átomo de flúor, $\alpha - \beta$ representa uma ligação simples carbono-carbono e R_3 representa um grupo hidroxi;

e especialmente os compostos de fórmula geral I na qual R_1 tem

4.

os significados definidos antes em (6) e R_2 , R_3 e $\alpha - \beta$ têm os significados definidos antes em (7).

Exemplos de determinados compostos de acordo com a presente invenção estão representados pelas seguintes fórmulas gerais (I-1) e (I-2), nas quais os símbolos têm os significados definidos respectivamente nos Quadros 1 e 2, isto é o Quadro 1 diz respeito aos compostos de fórmula geral (I-1) e o Quadro 2 diz respeito aos compostos de fórmula geral (I-2).



4.

Quadro 1

Composto			
Nº	R ₁	R ₂	R ₃
1-1	(CF ₃) ₂ CF-	1-oxoisoindolin-2-ilo	OH
1-2	CF ₃ CF ₂ -	1-oxoisoindolin-2-ilo	OH
1-3	CF ₃ CF ₂ CF ₂ -	1-oxoisoindolin-2-ilo	OH
1-4	CF ₃ CF ₂ CF ₂ -	1,2-di-hidro-2-oxo-1-piridilo	OH
1-5	CF ₃	1-oxoisoindolin-2-ilo	ONO ₂
1-6	CF ₃ CF ₂ -	1-oxoisoindolin-2-ilo	ONO ₂
1-7	CF ₃ CF ₂ CF ₂ -	1-oxoisoindolin-2-ilo	ONO ₂
1-8	CF ₃ CF ₂ CF ₂ -	1,2-di-hidro-2-oxo-1-piridinilo	ONO ₂
1-9	CF ₃	6-fluoro-1-oxoisoindolin-2-ilo	OH
1-10	CF ₃	5-fluoro-1-oxoisoindolin-2-ilo	OH
1-11	CF ₃	6-cloro-1-oxoisoindolin-2-ilo	OH
1-12	CF ₃	5-cloro-1-oxoisoindolin-2-ilo	OH
1-13	CF ₃	4-nitro-1-oxoisoindolin-2-ilo	OH
1-14	CF ₃	7-nitro-1-oxoisoindolin-2-ilo	OH
1-15	CF ₃	6-nitro-1-oxoisoindolin-2-ilo	OH
1-16	CF ₃	4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-ilo	OH
1-17	CF ₃ CF ₂ CF ₂ -	3-metil-1,2-di-hidro- -2-oxo-1-piridilo	OH
1-18	CF ₃ CF ₂ CF ₂ -	3-metoxi-1,2-di-hidro- -2-oxo-1-piridilo	OH
1-19	CF ₃ CF ₂ CF ₂ -	5-cloro-1,2-di-hidro- -2-oxo-1-piridilo	OH
1-20	CF ₃ CF ₂ -	6-fluoro-1-oxoisoindolin-2-ilo	OH
1-21	CF ₃ CF ₂ -	4-nitro-1-oxoisoindolin-2-ilo	OH
1-22	CF ₃ CF ₂ -	6-nitro-1-oxoisoindolin-2-ilo	OH
1-23	CF ₃ CF ₂ -	4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-ilo	OH
1-24	CF ₃	1,2-di-hidro-2-oxo-1-piridilo	OH
1-25	CF ₃ CF ₂ -	1,2-di-hidro-2-oxo-1-piridilo	OH
1-26	CF ₃	1,2-di-hidro-2-oxo-1-piridilo	ONO ₂
1-27	CF ₃ CF ₂ -	1,2-di-hidro-2-oxo-1-piridilo	ONO ₂
1-28	CF ₃	6-metil-1-oxoisoindolin-2-ilo	OH

Quadro 1 (cont.)

Composto			
Nº	R ₁	R ₂	R ₃
1-29	CF ₃	4-metil-1-oxoisoindolin-2-ilo	OH
1-30	CF ₃	6-metoxi-1-oxoisoindolin-2-ilo	OH
1-31	CF ₃	4-metoxi-1-oxoisoindolin-2-ilo	OH
1-32	CF ₃	6-ciano-1-oxoisoindolin-2-ilo	OH
1-33	CF ₃	4-ciano-1-oxoisoindolin-2-ilo	OH
1-34	CF ₃ CF ₂ -	6-ciano-1-oxoisoindolin-2-ilo	OH
1-35	CF ₃ CF ₂ -	4-ciano-1-oxoisoindolin-2-ilo	OH
1-36	CF ₃	6-fluoro-1-oxoisoindolin-2-ilo	OH
1-37	CF ₃	4-nitro-1-oxoisoindolin-2-ilo	ONO ₂
1-38	CF ₃	7-nitro-1-oxoisoindolin-2-ilo	ONO ₂
1-39	CF ₃	6-nitro-1-oxoisoindolin-2-ilo	ONO ₂
1-40	CF ₃	4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-ilo	ONO ₂
1-41	CF ₃	3-metil-1,2-di-hidro- -2-oxo-1-piridilo	OH
1-42	CF ₃	3-metoxi-1,2-di-hidro- -2-oxo-1-piridilo	OH
1-43	CF ₃	5-cloro-1,2-di-hidro-2-oxo- -1-piridilo	OH
1-44	(CF ₃) ₂ CF-	1-oxoisoindolin-2-ilo	OH
1-45	(CF ₃) ₂ CF-	1-oxoisoindolin-2-ilo	ONO ₂
1-46	(CF ₃) ₂ CF-	1,2-di-hidro-2-oxo-1-piridilo	OH
1-47	(CF ₃) ₂ CF-	1,2-di-hidro-2-oxo-1-piridilo	ONO ₂



Quadro 2

Composto		
Nº	R ₁	R ₂
2-1	CF ₃	1-oxoisoindolin-2-ilo
2-2	CF ₃ CF ₂ -	1-oxoisoindolin-2-ilo
2-3	CF ₃ CF ₂ CF ₂ -	1-oxoisoindolin-2-ilo
2-4	CF ₃ CF ₂ CF ₂ -	1,2-di-hidro-2-oxo-1-piridilo
2-5	CF ₃	6-fluoro-1-oxoisoindolin-2-ilo
2-6	CF ₃	5-fluoro-1-oxoisoindolin-2-ilo
2-7	CF ₃	6-cloro-1-oxoisoindolin-2-ilo
2-8	CF ₃	5-cloro-1-oxoisoindolin-2-ilo
2-9	CF ₃	4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-ilo
2-10	CF ₃	4-nitro-1-oxoisoindolin-2-ilo)
2-11	CF ₃	1,2-di-hidro-2-oxo-1-piridilo
2-12	CF ₃	6-nitro-1-oxoisoindolin-2-ilo
2-13	CF ₃ CF ₂ -	6-fluoro-1-oxoisoindolin-2-ilo
2-14	CF ₃ CF ₂ -	5-fluoro-1-oxoisoindolin-2-ilo
2-15	CF ₃ CF ₂ -	6-cloro-1-oxoisoindolin-2-ilo
2-16	CF ₃ CF ₂ -	5-cloro-1-oxoisoindolin-2-ilo
2-17	CF ₃ CF ₂ -	4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-ilo
2-18	CF ₃ CF ₂ -	4-nitro-1-oxoisoindolin-2-ilo
2-19	CF ₃ CF ₂ -	1,2-di-hidro-2-oxo-1-piridilo
2-20	CF ₃ CF ₂ -	6-nitro-1-oxoisoindolin-2-ilo
2-21	CF ₃	4-fluoro-1,2-di-hidro-2-oxo-1-piridilo
2-22	CF ₃	1,2-di-hidro-4-nitro-2-oxo-1-piridilo
2-23	CF ₃	6-fluoro-1,2-di-hidro-2-oxo-piridilo
2-24	CF ₃	1,2-di-hidro-6-nitro-2-oxo-1-piridilo
2-25	(CF ₃) ₂ CF-	1-oxoisoindolin-2-ilo
2-26	(CF ₃) ₂ CF	1,2-di-hidro-2-oxo-1-piridilo

4.

Dos compostos incluídos nas listas anteriores preferem-se os compostos Nº: 1-2, 1-5, 1-6, 1-9, 1-13, 1-15, 1-16, 1-20, 1-21, 1-22, 1-23, 2-1, 2-2 e 2-19. Os compostos preferidos entre todos são os seguintes:

1-5. nitrato de 3,4-di-hidro-2,2-dimetil-4-(1-oxoisoindolin-2-il)-6-trifluorometil-sulfonil-2H-1-benzopiran-3-il ;

1-9. 3,4-di-hidro-2,2-dimetil-4-(6-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)-6-trifluorometil-sulfonil-2H-1-benzopiran-3-ol;

1-13. 3,4-di-hidro-2,2-dimetil-4-(4-nitro-1-oxo-isoindolin-2-il)-6-trifluorometil-sulfonil)-2H-1-benzopiran-3-ol;

1-15. 3,4-di-hidro-2,2-dimetil-4-(6-nitro-1-oxo-isoindolin-2-il)-6-trifluorometil-sulfonil-2H-1-benzopiran-3-ol;

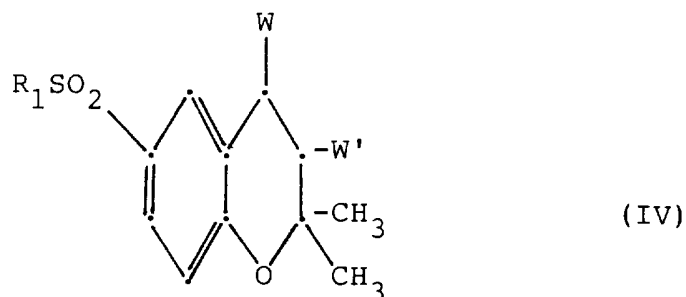
1-16. 3,4-di-hidro-2,2-dimetil-4-(4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)-6-trifluorometil-sulfonil-2H-1-benzopiran-3-ol; e

2-1. 2,2-dimetil-4-(1-oxoisoindolin-2-il)-6-trifluorometil-sulfonil-2H-1-benzopiran

e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

Os compostos de acordo com a presente invenção podem ser preparados utilizando um grande número de métodos convencionais utilizados na preparação de compostos deste tipo. Por exemplo, podem preparar-se fazendo reagir um composto de fórmula geral

4.

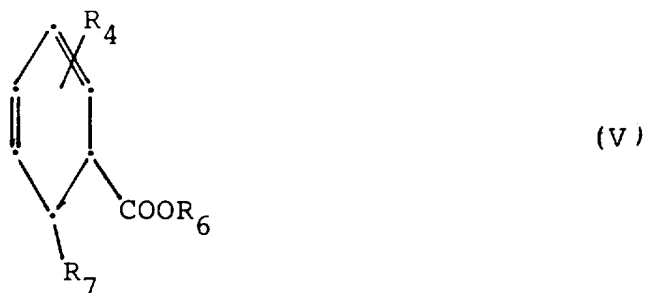


na qual R_1 tem o significado definido antes e

ou (a) W representa um grupo amino e W' representa um grupo hidroxí;

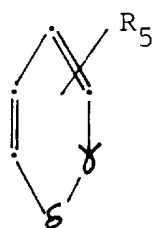
ou (b) W e W' , considerados conjuntamente, representam um átomo de oxigênio para formar um grupo epoxi;

com, no caso (a), um composto de fórmula geral



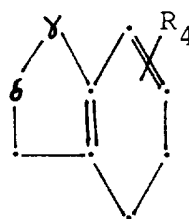
na qual R_4 tem o significado definido antes, R_6 representa um grupo alquilo com 1 a 4 átomos de carbono e R_7 representa um grupo formilo ou um grupo halogenometilo, de preferência um grupo bromometilo, clorometilo ou iodometilo ou, no caso (b), com um composto de fórmula geral

4.



(VI)

ou

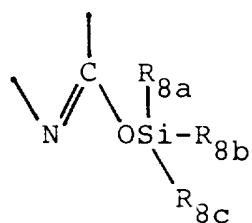


(VI')

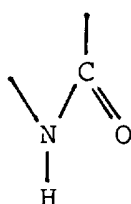
em que R_4 e R_5 têm os significados definidos antes e



representa um grupo de fórmula geral



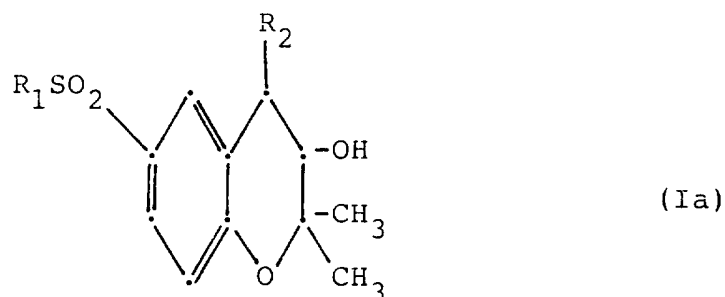
ou



em que R_{8a} , R_{8b} e R_{8c} , iguais ou diferentes, representam, cada um, um grupo alquilo com 1 a 4 átomos de car

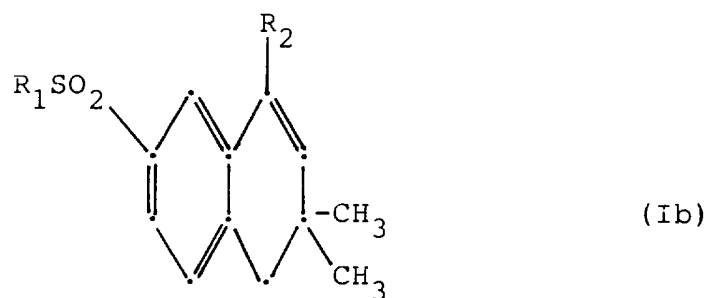
bono;

para se obter um composto de fórmula geral



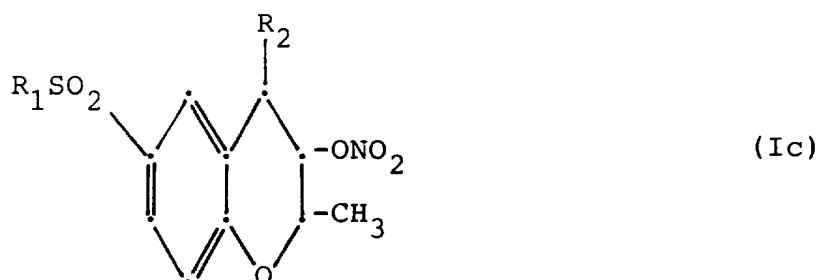
na qual R_1 e R_2 têm os significados definidos antes.

Eventualmente, pode depois tratar-se o composto resultante de fórmula geral Ia com uma base para se obter um composto de fórmula geral



na qual R_1 e R_2 têm os significados definidos antes.

Alternativamente, pode-se fazer reagir um composto de fórmula geral Ia com um agente de nitração para se obter um composto de fórmula geral



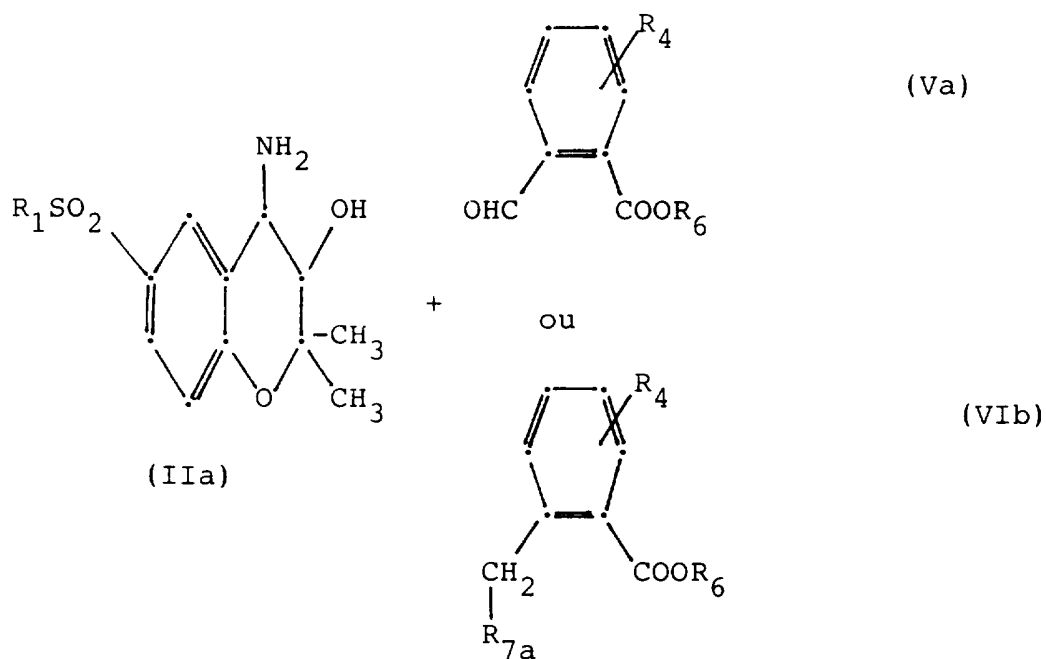
4.

Eventualmente, pode converter-se seguidamente o composto obtido em um sal, mediante técnicas convencionais.

A preparação dos compostos de acordo com a presente invenção está ilustrada, com maior pormenor, nos Esquemas Reacionais A e B que se seguem.

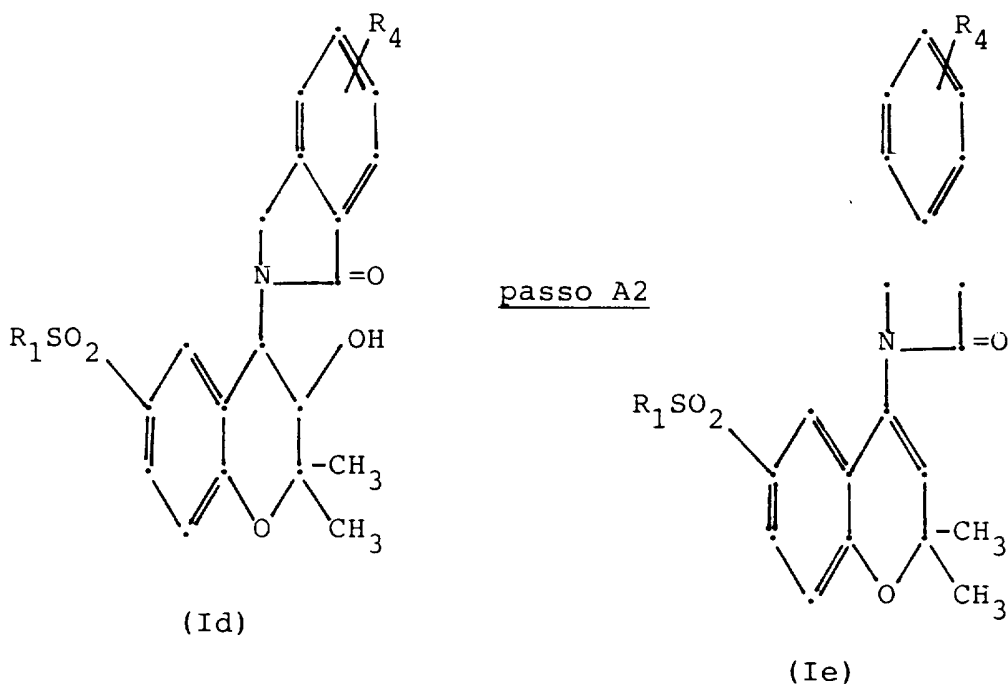
O Esquema Reaccional A exemplifica a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_2 representa um grupo de fórmula geral II, $\alpha - \beta$ representa uma ligação simples e R_3 representa um grupo hidroxil, isto é, compostos de fórmula geral Id, e dos compostos correspondentes nos quais $\alpha - \beta$ representa uma ligação dupla, isto é, compostos de fórmula geral Ic.

Esquema Reaccional A



4.

Esquema Reaccional A (cont.)



Nas fórmulas anteriores, os símbolos R_1 , R_4 e R_6 têm os significados definidos antes e R_{7a} representa um átomo de halogéneo, de preferência um átomo de cloro, bromo ou iodo.

No passo A1 deste Esquema Reaccional faz-se reagir um aminoálcool de fórmula geral IIa quer com um éster formílico de fórmula geral Va, quer com um éster halogenado de fórmula geral Vb, obtendo-se um composto de fórmula geral Id.

A reacção do aminoálcool de fórmula geral IIa com o éster formílico de fórmula geral Va é efectuada, normalmente e de preferência no seio de um dissolvente inerte; é também efectuada de preferência na presença de um agente redutor.

Não existe qualquer restrição particular quanto à natureza do dissolvente a utilizar, desde que o mesmo não prejudique a reacção ou os reagentes nela envolvidos e que dissolva os reagen-

tes pelo menos parcialmente. Os exemplos de dissolventes apropriados incluem: álcoois como, por exemplo, o metanol, o etanol ou o propanol; ácidos carboxílicos como, por exemplo, ácido acético ou ácido propiônico; ésteres como, por exemplo, o acetato de etilo; cetonas como, por exemplo, a acetona ou a metiletilcetona; a água; ou misturas de um ou mais dos dissolventes anteriores; destes dissolventes, os álcoois, particularmente o metanol e o propanol, são os preferidos, preferindo-se entre todos o propanol.

Os exemplos de agentes redutores que podem ser utilizados nesta reacção incluem: boro-hidretos e cianoboro-hidretos, tais como boro-hidreto de sódio, cianoboro-hidreto de sôdio, boro-hidreto de zinco e cianoboro-hidreto de zinco, entre os quais os mais preferidos são o cianoboro-hidreto de sôdio e o cianoboro-hidreto de zinco. Se necessário, podem preparar-se compostos de zinco a partir dos correspondentes compostos de sódio de um sal de zinco, por exemplo, o cianoboro-hidreto de zinco pode preparar-se a partir do cianoboro-hidreto de sódio e do cloreto de zinco, no decorrer da reacção.

Esta reacção pode realizar-se num largo intervalo de temperaturas, não sendo o valor exacto da temperatura da reacção um factor crítico, de acordo com a presente invenção. Na generalidade, é conveniente realizar a reacção a uma temperatura compreendida entre 0° e 150°C, de preferência entre a temperatura ambiente e 100°C. O tempo necessário para realizar a reacção pode também variar entre limites muito afastados dependendo de muitos factores, principalmente da temperatura da reacção e da natureza dos reagentes. Contudo, desde que a reacção se realize nas condições preferidas descritas antes, um

período compreendido entre 1 hora e 72 horas , de preferência entre 1 hora e 36 horas, deverá geralmente ser suficiente.

Alternativamente, no Passo A1 pode fazer-se reagir o aminoálcool de fórmula geral IIa com um éster halogenado de fórmula geral Vb. Esta reacção é realizada de preferência no seio de um dissolvente inerte e também preferencialmente na presença de uma base.

Os exemplos de bases que podem ser utilizadas nesta reacção incluem: carbonatos de metais alcalinos como, por exemplo, o carbonato de potássio, o carbonato de sódio ou o carbonato de lítio; hidrogenocarbonatos de metais alcalinos como, por exemplo, hidrogenocarbonato de sódio ou o hidrogeno carbonato de potássio, hidretos de metais alcalinos como, por exemplo, o hidreto de sódio; hidróxidos de metais alcalinos como, por exemplo, o hidróxido de potássio; e aminas terciárias como, por exemplo, a trietilamina ou a diisopropiletilamina. Destas bases preferem-se as aminas terciárias, os carbonatos de metais alcalinos e os hidrogenocarbonatos de metais alcalinos.

Não existe qualquer restrição especial quanto à natureza do dissolvente a utilizar, desde que o mesmo não prejudique a reacção ou os reagentes nela envolvidos e que dissolva os reagentes pelo menos parcialmente. Os exemplos de dissolventes apropriados incluem: nitrilos, tais como o acetonitrilo; hidrocarbonetos aromáticos, tais como o benzeno, o tolueno ou o xileno; éteres, tais como o éter etílico, o tetra-hidrofuran_o ou o dioxano; hidrocarbonetos halogenados, especialmente hidrocarbonetos alifáticos halogenados, tais como o cloreto de metileno ou o dicloroetano; e amidas, tais como a dimetilforma

mida ou a dimetilacetamida; destes, preferem-se os nitrilos e as amidas.

A reacção realiza-se a temperaturas compreendidas entre limites muito afastados, não constituindo o valor exacto da temperatura da reacção um factor crítico, de acordo com a presente invenção. Na generalidade, a Requerente considera que é conveniente realizar a reacção a uma temperatura compreendida entre 0° e 200°C, de preferência entre a temperatura ambiente e 170°C. O tempo necessário para realizar a reacção pode também variar entre valores muito diferentes, dependendo de muitos factores, principalmente da temperatura da reacção e da natureza dos reagentes. Contudo, desde que a reacção se realize nas condições preferidas descritas antes, um período compreendido entre 1 hora e 48 horas, de preferência entre 1 hora e 10 horas, será na generalidade suficiente.

Após a conclusão da reacção, pode separar-se da mistura reaccional o composto pretendido de acordo com a presente invenção utilizando meios convencionais. Por exemplo, numa sequência de separação apropriada elimina-se da mistura reaccional o dissolvente mediante destilação ou verte-se a mesma sobre água e extrai-se com um dissolvente orgânico não miscível com a água. Seca-se depois o extracto e remove-se o dissolvente por destilação. Finalmente, se necessário, purifica-se o composto pretendido utilizando meios convencionais como, por exemplo, a recristalização ou as diversas técnicas de cromatografia, especialmente a cromatografia em coluna.

No Passo A2 do Esquema Reaccional A pode preparar-se um composto de fórmula geral I na qual a ligação representada por $\alpha - \beta$ é uma ligação dupla e R_3 representa um átomo de

hidrogênio, isto é, um composto de fórmula geral Ie , mediante tratamento do álcool de fórmula geral Id com uma base na presença de um dissolvente inerte.

Os exemplos de bases que podem ser utilizadas nesta reacção incluem: hidróxidos de metais alcalinos, tais como, o hidróxido de sódio ou o hidróxido de potássio; soda-talco (Cat. Merck Nº 1567); e hidretos de metais alcalinos, tais como o hidreto de sódio ou o hidreto de potássio; destas bases prefere-se a soda-talco.

Não existe qualquer restrição especial quanto à natureza do dissolvente a utilizar, desde que o mesmo não prejudique a reacção nem os reagentes nela envolvidos e que dissolva os reagentes pelo menos parcialmente. Os exemplos de dissolventes apropriados incluem: éteres, tais como o éter etílico, o dioxano ou o tetra-hidrofurano; sulfóxidos, tais como o dimetilsulfóxido; e amidas, especialmente amidas de ácidos gordos, tais como a dimetilformamida ou a dimetilacetamida; destes dissolventes preferem-se os éteres.

A reacção pode realizar-se num largo intervalo de temperaturas, não sendo um factor crítico o valor exacto da temperatura de reacção, de acordo com a presente invenção. Na generalidade, a Requerente verificou ser conveniente realizar a reacção a uma temperatura compreendida entre um valor próximo da temperatura ambiente e 180°C , de preferência entre 50°C e 150°C . O tempo necessário para realizar a reacção pode também variar muito, dependendo de muitos factores, principalmente da temperatura da reacção e da natureza dos reagentes. Contudo, desde que a reacção se realize nas condições preferidas citadas antes, um período compreendido entre 5 minutos e 2 ho-

4

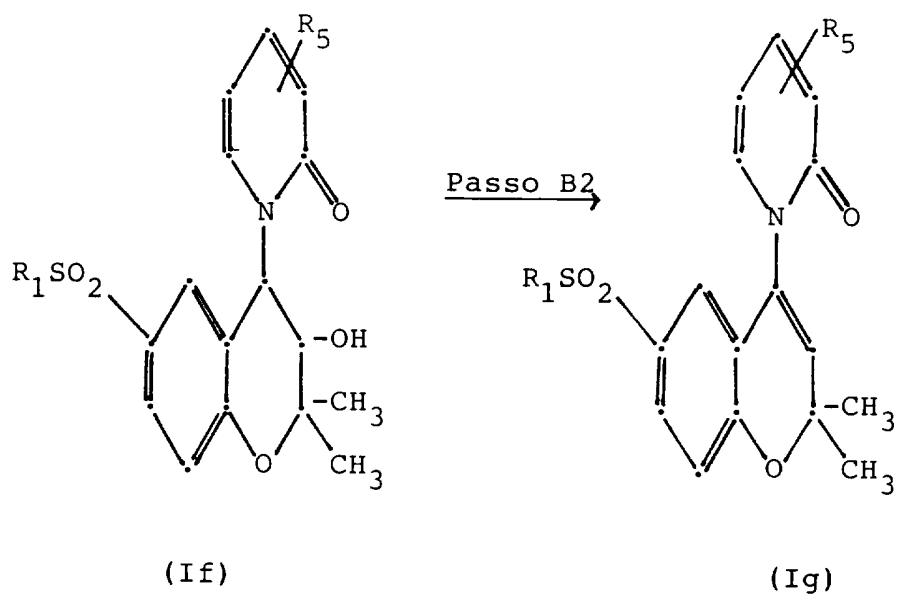
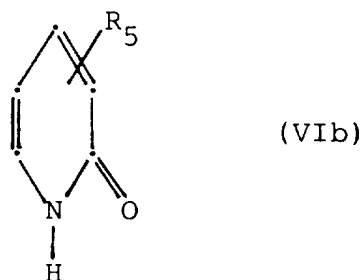
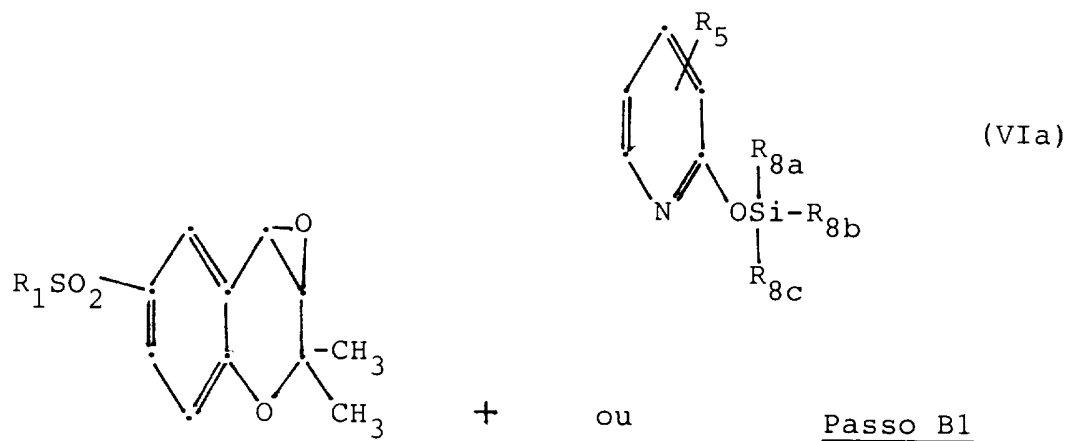
ras, de preferência entre 10 minutos e 1 hora será normalmente suficiente.

Após conclusão da reacção, pode separar-se da mistura reaccional o composto pretendido, de acordo com a presente invenção, utilizando métodos convencionais. Por exemplo, uma técnica de separação apropriada consiste em remover da mistura reaccional o dissolvente mediante destilação ou vertê-la sobre água e extraí-la com um dissolvente orgânico não miscível com a água. Seca-se depois o extracto e elimina-se o dissolvente por destilação. Finalmente, se necessário, pode ainda purificar-se o composto pretendido utilizando métodos convencionais como, por exemplo, a recristalização ou as diversas técnicas de cromatografia, nomeadamente a cromatografia em coluna.

O Esquema Reaccional B demonstra a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_2 representa um grupo de fórmula geral III, a ligação representada por $\alpha' - \beta$ é uma ligação simples carbono-carbono e R_3 representa um grupo hidroxi, isto é compostos de fórmula geral If, ou compostos de fórmula geral I na qual R_2 representa um grupo de fórmula geral III, e a ligação representada por $\alpha - \beta$ é uma ligação dupla carbono-carbono e R_3 representa um átomo de hidrogénio, isto é compostos de fórmula geral Ig.

4.

Esquema Reaccional B:



4.

No Passo B1 do Esquema Reaccional B pode preparar-se um composto de fórmula geral I_f fazendo reagir um composto epoxi de fórmula geral IVa com um éter sílico de fórmula geral VIa ou com uma piridona de fórmula geral VIb.

A reacção de um composto de fórmula geral IVa com um éter silílico de fórmula geral VIa realiza-se de preferência na presença de um agente de dessililação e também de preferência no seio de um dissolvente inerte.

Os exemplos de agentes de dessililação que se podem utilizar nesta reacção incluem: o fluoreto de tetrabutylamônio e o fluoreto de boro, dos quais se prefere o fluoreto de tetrabutylamônio.

Não existe qualquer restrição particular quanto à natureza do dissolvente a utilizar desde que o mesmo não prejudique a reacção nem os reagentes nela envolvidos e que dissolva os reagentes pelo menos parcialmente. Os exemplos de dissolventes apropriados incluem: éteres, tais como o éter etílico, o tetra-hidrofurano ou o dioxano; hidrocarbonetos, especialmente hidrocarbonetos aromáticos, tais como o benzeno, o tolueno ou o xileno, e hidrocarbonetos alifáticos, tais como o hexano ou o pentano; destes dissolventes preferem-se os éteres.

Esta reacção pode realizar-se a uma temperatura compreendida entre limites muito afastados, não constituindo o valor exacto da temperatura da reacção um factor crítico de acordo com a presente invenção. Na generalidade, a Requerente observou que é conveniente realizar a reacção a uma temperatura compreendida entre 0° e 50°C (de preferência próxima da temperatura ambiente). O tempo necessário para realizar

4.

pode também variar muito, dependendo de muitos factores, principalmente da temperatura da reacção e da natureza dos reagentes. Contudo, desde que a reacção se realize nas condições preferidas descritas antes, um período compreendido entre 10 horas e 96 horas (de preferência um período compreendido entre 12 e 80 horas) é normalmente suficiente.

A reacção de um composto de fórmula geral IVa com uma piridona de fórmula geral VIb realiza-se de preferência no seio de um dissolvente inerte, na presença de uma base.

Não existe qualquer reacção especial quanto à natureza da base utilizada nesta reacção sendo exemplos de bases que se podem utilizar: as aminas como, por exemplo, a piridina, a trietilamina ou a 4-dimetilaminopiridina; hidretos de metais alcalinos, tais como o hidreto de sódio ou o hidreto de potássio; alcóxidos de metais alcalinos, tais como o metóxido de sódio, o etóxido de potássio ou o t-butóxido de potássio; hidróxidos de amónio quaternário, tais como o hidróxido de benziltrimetilamónio, o hidróxido de tetrabutylamónio ou o hidróxido de tetraetilamónio; e carbonatos de metais alcalinos, tais como o carbonato de potássio, o carbonato de sódio ou o carbonato de lítio; destas bases preferem-se os hidretos de metais alcalinos (especialmente o hidreto de sódio), hidróxidos de amónio quaternário (especialmente o hidróxido de benziltrimetilamónio) e as aminas (especialmente a piridina).

Não existe qualquer restrição especial quanto à natureza do dissolvente a utilizar, desde que o mesmo não prejudique a reacção nem os reagentes nela envolvidos e que dissolva os reagentes pelo menos parcialmente. Quando na reacção se utiliza um hidreto de um metal alcalino como base, os exemplos

4.

de dissolventes apropriados incluem: éteres, tais como o éter etílico, o tetra-hidrofurano ou o dioxano; amidas, especialmente amidas de ácidos gordos, tais como a dimetilformamida ou a dimetilacetamida; e sulfóxidos, tais como o dimetilsulfóxido. Quando na reacção se utilizam alcóxidos de metais alcalinos, aminas ou hidróxidos de amónio quaternário como bases, prefere-se a utilização de álcoois, tais como o metanol, o etanol ou o propanol como dissolventes. Quando na reacção se utilizam carbonatos como bases, prefere-se a utilização de cetonas (tal como a acetona ou a metiletilcetona) ou álcoois (tais como o metanol ou o etanol) como dissolventes. Especialmente, quando se utiliza como base um hidreto de um metal alcalino, prefere-se a utilização de uma amina (especialmente a dimetilformamida) ou um sulfóxido (especialmente o dimetilsulfóxido) como dissolvente; e quando se utiliza outras bases na reacção, prefere-se a utilização de um álcool (especialmente o metanol ou o etanol) como dissolvente.

A reacção pode realizar-se num largo intervalo de temperaturas, não constituindo o valor exacto da temperatura da reacção um factor crítico de acordo com a presente invenção. Na generalidade, a Requerente observou que é conveniente realizar a reacção a uma temperatura compreendida entre 0° e 150°C (de preferência entre 0° e 50°C). O tempo necessário para realizar a reacção pode também variar muito, dependendo de muitos factores, principalmente da temperatura da reacção e da natureza dos reagentes. Contudo, desde que a reacção se realize nas condições preferidas citadas antes, um período compreendido entre 30 minutos e 48 horas (de preferência entre 1

4.

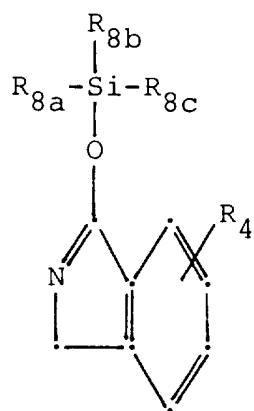
hora e 30 horas) será normalmente suficiente.

Após a conclusão da reacção pode separar-se da mistura reaccional o composto pretendido de acordo com a presente invenção mediante técnicas convencionais. Por exemplo, em uma sequência de separação apropriada, elimina-se o dissolvente da mistura reaccional mediante destilação ou verte-se a mistura reaccional sobre água e extrai-se com um dissolvente orgânico imiscível com a água. Seca-se depois o extracto e elimina-se o dissolvente por destilação. Finalmente, se necessário, pode ainda purificar-se o composto pretendido utilizando técnicas convencionais como, por exemplo, a recristalização ou as diversas técnicas de cromatografia, especialmente a cromatografia em coluna.

No Passo B2 do Esquema Reaccional B, podem preparar-se, eventualmente, compostos de fórmula geral I na qual R_3 representa um átomo de hidrogénio e a ligação representada por $\alpha - \beta$ é uma ligação dupla carbono-carbono, isto é compostos de fórmula geral Ig. Esta reacção é essencialmente a mesma descrita no Passo A2 do Esquema Reaccional A podendo realizar-se utilizando os mesmos dissolventes e nas mesmas condições.

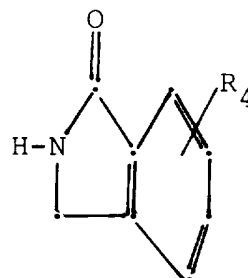
Seguindo a técnica descrita antes no Esquema Reaccional B pode preparar-se também um composto de fórmula geral Id ou Ie (ver Esquema Reaccional A) mas substituindo o composto piridilo de fórmula geral VIa ou VIb pelo composto isoindolina correspondente de fórmula geral

C



(VIc)

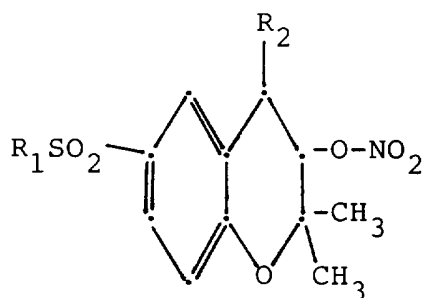
ou



(VIId)

em que R_4 , R_{8a} , R_{8b} e R_{8c} têm os significados definidos antes.

Os compostos de fórmula geral I na qual a ligação representada por $\alpha - \beta$ é uma ligação dupla carbono-carbono e R_3 representa um grupo nitrooxi ($-\text{ONO}_2$), isto é compostos de fórmula geral



(Ih)

na qual R_1 e R_2 têm os significados definidos antes, podem ser preparados fazendo reagir um composto correspondente de fórmula geral I na qual R_3 representa um grupo hidroxil (o qual pode ter sido preparado de acordo com a técnica descrita em qualquer dos Esquemas Reacionais A e B, por exemplo,

4

um composto de fórmula geral Id ou If) com um agente de nitração.

A reacção com um agente de nitração realiza-se na generalidade e de preferência na presença de um dissolvente inerte.

Não existe qualquer restrição especial quanto à natureza do dissolvente a utilizar desde que o mesmo não prejudique a reacção nem os reagentes nela envolvidos e que dissolva os reagentes, pelo menos parcialmente. Os exemplos dos dissolventes apropriados incluem: hidrocarbonetos halogenados, especialmente hidrocarbonetos alifáticos halogenados, tais como o cloreto de metileno, o dicloroetano, o tetracloreto de carbono ou o clorofórmio; éteres, tais como o éter dietílico, o dimetoxietano ou o tetra-hidrofurano; e hidrocarbonetos, especialmente hidrocarbonetos alifáticos, tais como o hexano ou o heptano. Destes dissolventes preferem-se os hidrocarbonetos alifáticos halogenados.

Os exemplos de agentes de nitração que se podem utilizar nesta reacção incluem: sais de nitrónio como, por exemplo, tetrafluoroborato de nitrónio (NO_2BF_4), hexafluorofosfato de nitrónio (NO_2PF_6) ou trifluorometanossulfonato de nitrónio ($\text{NO}_2\text{CF}_3\text{SO}_3$); e o próprio ácido azótico. Destes agentes de nitração preferem-se os sais de nitrónio.

A reacção pode realizar-se num largo intervalo de temperaturas não constituindo o valor exacto da temperatura da reacção um factor crítico, de acordo com a presente invenção. Na generalidade, observou-se que é conveniente realizar a reacção a uma temperatura compreendida entre 0° e 100°C , de preferência entre 10°C e 50°C . O tempo necessário para realizar a

4.

reacção pode também variar muito, dependendo de muitos factores, principalmente da temperatura da reacção e da natureza dos reagentes. Contudo, desde que a reacção se realize nas condições preferidas descritas antes, um período compreendido entre 10 minutos e 10 horas, de preferência entre 20 minutos e 3 horas, será normalmente suficiente.

Após conclusão da reacção, pode separar-se da mistura reaccional o composto pretendido de acordo com a presente invenção utilizando métodos convencionais. Por exemplo, em uma técnica de separação apropriada, elimina-se da mistura reaccional o dissolvente por destilação ou verte-se a mistura reaccional sobre água e extrai-se com um dissolvente orgânico não miscível com a água. Seca-se depois o extracto e elimina-se o dissolvente por destilação. Finalmente, se necessário, pode purificar-se ainda o resíduo resultante utilizando técnicas convencionais como, por exemplo, a recristalização ou as diversas técnicas de cromatografia, especialmente a cromatografia em coluna.

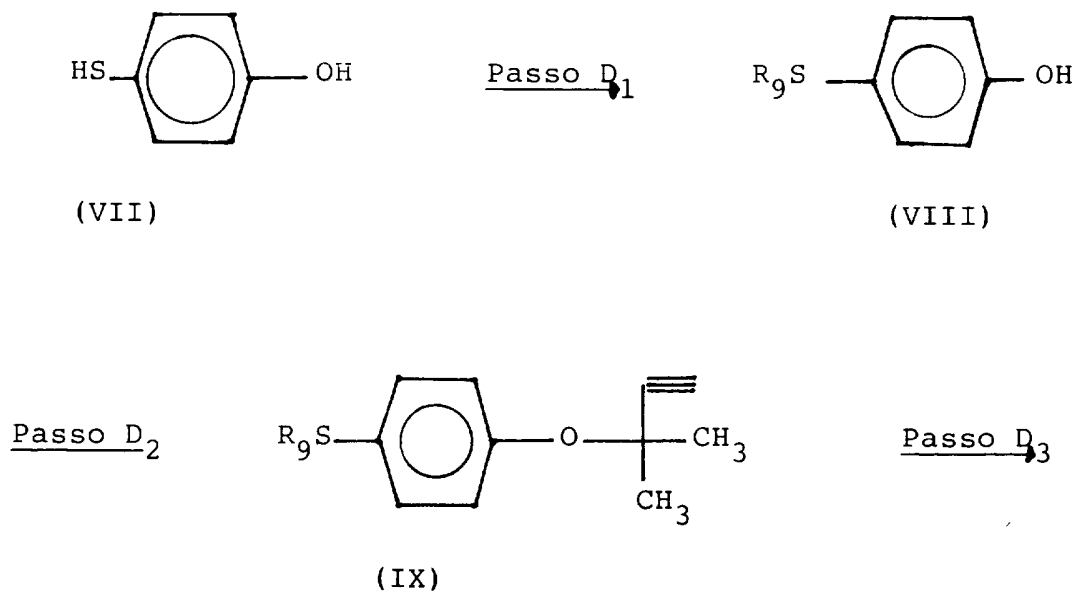
Nos compostos de fórmula geral I na qual a ligação representada por $\alpha-\beta$ é uma ligação simples carbono-carbono, o composto pode formar isómeros opticamente activos. Neste caso pode preparar-se um isómero opticamente activo utilizando um composto opticamente activo de fórmula geral IIa. O composto opticamente activo de fórmula geral IIa pode ser preparado a partir do racemato mediante técnicas convencionais como, por exemplo, mediante tratamento de um racemato de compostos de fórmula geral II com um ácido carboxílico opticamente activo [por exemplo, ácido (+)- ou (-)-tartárico, ácido (+)- ou (-) dibenzoil-tartárico, ácido (-)-málico ou ácido (-)-mandélico ou com um ácido

sulfônico opticamente activo (por exemplo, ácido camforsulfônico) e recristalizando depois os sais obtidos.

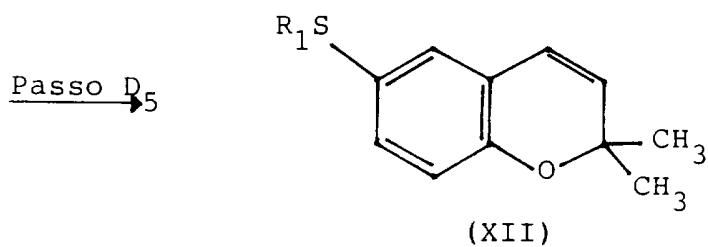
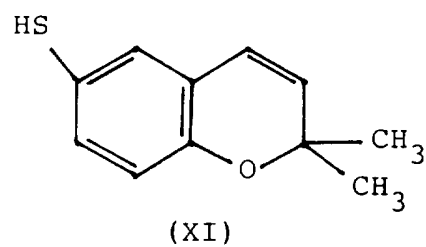
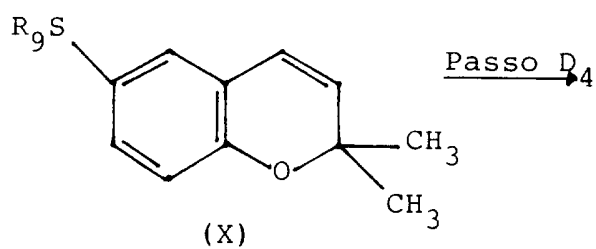
Eventualmente, pode preparar-se um sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico de um composto de fórmula geral I mediante tratamento do composto ácido livre com uma base apropriada, por exemplo, um hidróxido de um metal alcalino (tal como o hidróxido de sódio ou o hidróxido de potássio) ou uma amina orgânica (tal como a trietilamina ou a piridina) na presença de um dissolvente inerte (por exemplo, o dioxano, o tetra-hidrofurano ou éter dietílico) no seio de um dissolvente apropriado e eliminando depois o dissolvente mediante destilação.

Os compostos iniciais de fórmulas gerais IIa e IVa utilizados nos Esquemas Reaccionais A e B podem preparar-se facilmente mediante técnicas convencionais, por exemplo as exemplificadas nos seguintes Esquemas Reaccionais D, E e F.

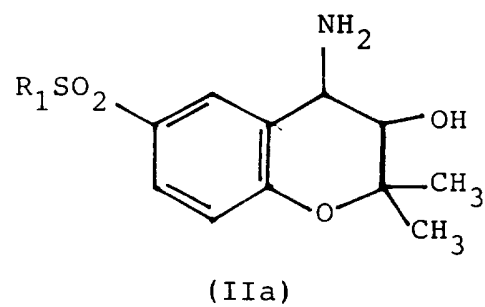
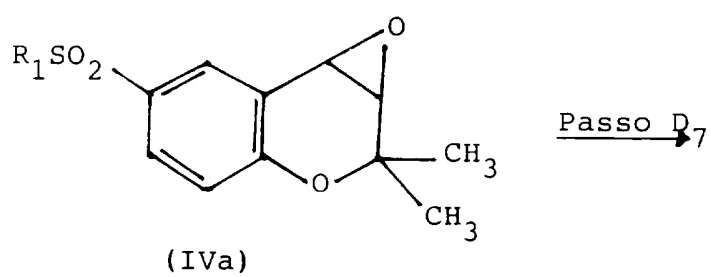
Esquema Reaccional D:



4

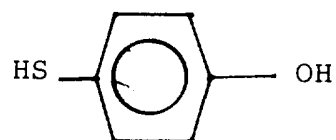


$\xrightarrow{\text{Passo D}_6}$



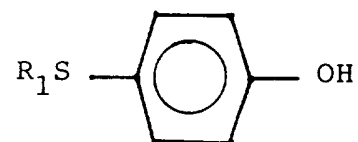
4

Esquema Reaccional E



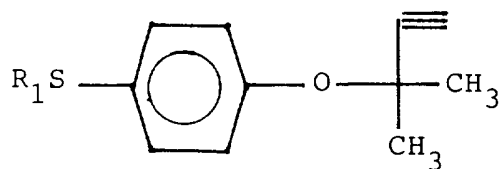
(VII)

Passo E₁ →



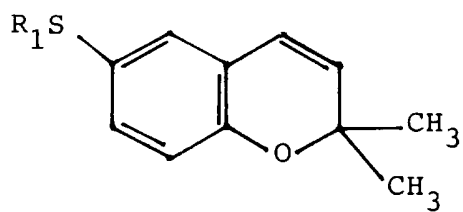
(XIII)

Passo E₂ →



(XIV)

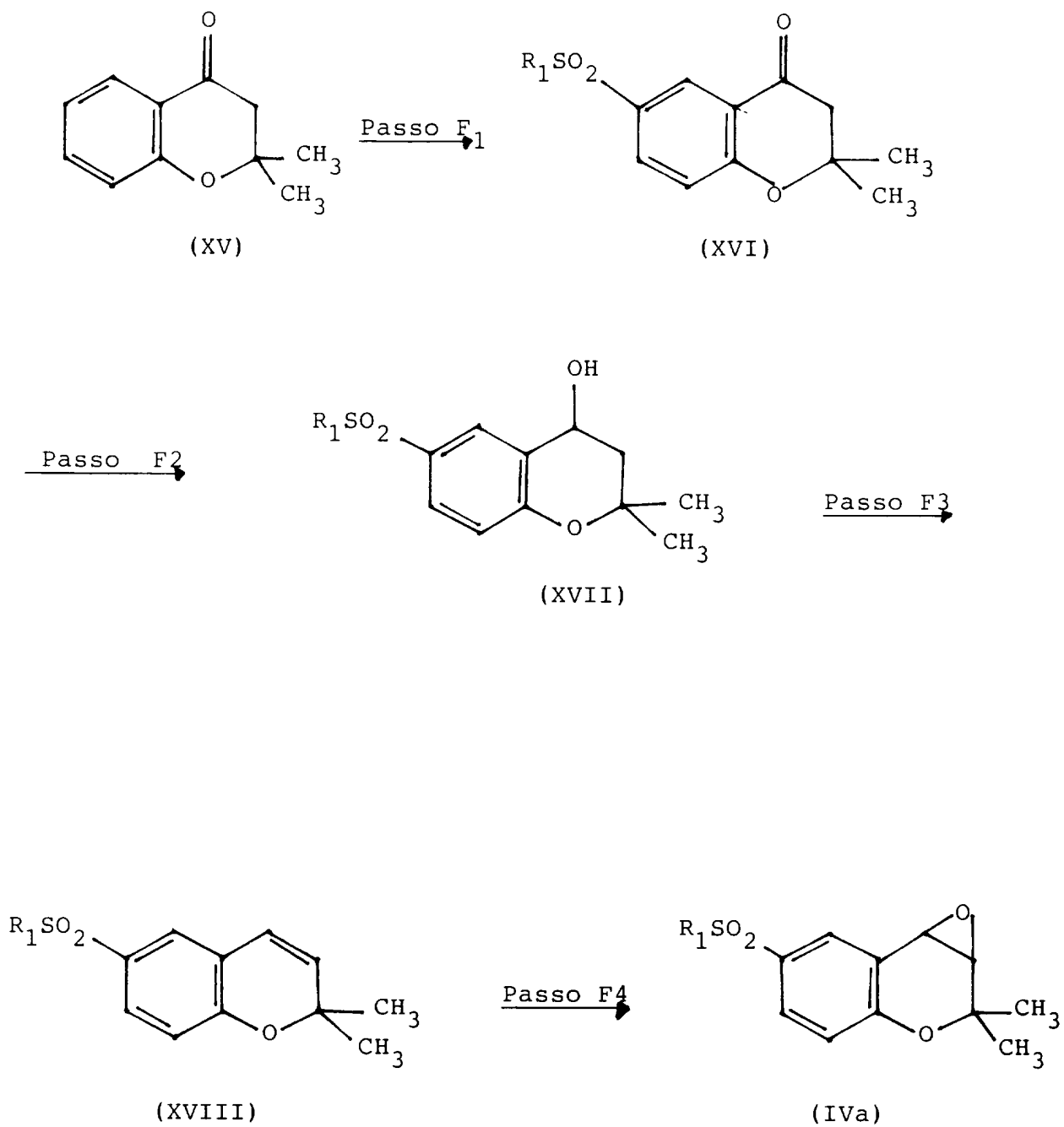
Passo E₃ →



(XII)

4.

Esquema Reaccional F

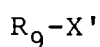


4.

Nas fórmulas anteriores o símbolo R_1 tem os significados definidos antes e R_9 representa um grupo alquilo no qual o radical alquilo tem 1 a 4 átomos de carbono e comporta como substituinte(s) um ou mais grupos arilo, de preferência 1 a 3 destes grupos. Os grupos arilo são grupos arilo carbocíclicos com 6 a 10 átomos de carbono, de preferência 6 a 10 e com maior preferência 6, átomos de carbono podendo apresentar-se, eventualmente, substituídos. O grupo aralquilo representado pelo símbolo R_9 é de preferência um grupo benzilo, difenilmetilo (benzidrilo), trifenilmetilo (tritilo), fenetilo, 1-feniletilo, 2-fenilpropilo ou 3-fenilpropilo eventualmente substituído, de preferência um grupo benzilo, metoxibenzilo, difenilmetilo ou trifenilmetilo.

Esquema Reaccional D:

No Passo D1 do Esquema Reaccional D, pode preparar-se um aralquil-tiofenol de fórmula geral VII mediante tratamento de 4-mercaptofenol, de fórmula VII, com um hidreto de metal alcalino (por exemplo, hidreto de sódio) no seio de um dissolvente inerte (por exemplo, uma amida, tal como a dimetilformamida ou um éter, tal como o tetra-hidrofurano) e reação subsequente do sal derivado de um metal alcalino resultante com um composto de fórmula geral (XIX)

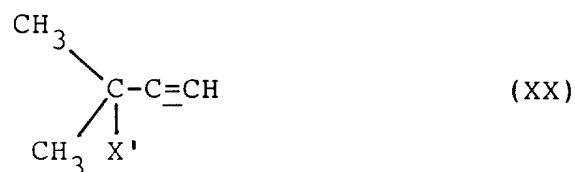


(XIX)

na qual R_9 tem o significado definido antes e X' representa um átomo de halogéneo. Esta reação realiza-se de preferência a uma temperatura compreendida entre 0°C e a temperatura

ambiente e nas condições preferidas, requiere normalmente um tempo de reacção compreendido entre 30 minutos e 5 horas.

No Passo D2 do Esquema Reaccional D, pode preparar-se um composto de fórmula geral IX fazendo reagir um composto de fórmula geral VIII com um composto de fórmula geral



na qual X' tem o significado definido antes, no seio de um dissolvente inerte como, por exemplo, uma cetona, tal como a acetona ou a dimetilacetona, um álcool, tal como o metanol ou o etanol, ou uma mistura de quaisquer dois ou mais destes dissolventes e na presença de uma base como, por exemplo, um carbonato de um metal alcalino, tal como o carbonato de sódio, ou o carbonato de potássio. Esta reacção realiza-se de preferência a uma temperatura compreendida entre 50 e 100°C e nas condições preferidas, requiere normalmente um tempo de reacção compreendido entre 10 horas e 60 horas. Alternativamente, se necessário, podem estar presentes na mistura reaccional compostos de iodo como, por exemplo, iodeto de potássio, iodeto de sódio, etc.

No Passo D3 do Esquema Reaccional D, pode preparar-se um composto pirano de fórmula geral X mediante tratamento de um composto de fórmula geral IX a uma temperatura compreendida entre 100°C e 200°C e durante 1 a 5 horas, no seio de um dissolvente inerte (por exemplo, um hidrocarboneto aromático, tal como o tolueno, o clorobenzeno, o diclorobenzeno ou o xileno).

No Passo D4 do Esquema Reaccional D, pode preparar-se um composto mercapto de fórmula geral XI fazendo reagir um composto de fórmula geral X com um sal de mercúrio (por exemplo, o trifluoroacetato mercúrico ou o acetato mercúrico) no seio de um dissolvente inerte (por exemplo, uma solução aquosa de um ácido carboxílico orgânico, tal como uma solução aquosa de ácido acético). Esta reacção realiza-se de preferência a uma temperatura compreendida entre 0° e 50°C, nas condições preferidas, requiere normalmente um tempo de reacção compreendido entre 30 minutos e 2 horas. Em seguida, faz-se reagir o sal de mercúrio resultante com sulfureto de hidrogénio ou com um precursor de sulfureto de hidrogénio (por exemplo, sulfureto de sódio/ácido clorídrico). A reacção realiza-se de preferência a uma temperatura compreendida entre 0 e 50°C, nas condições preferidas, exigindo, na generalidade, um tempo reaccional compreendido entre 10 minutos e 1 hora. Na primeira destas fases pode também encontrar-se presente, eventualmente, estabilizadores catiónicos tal como o anisol.

No Passo D5 do Esquema Reaccional D, pode preparar-se um composto de fórmula geral XII fazendo reagir um composto de fórmula geral XXI com um composto de fórmula geral



na qual R_1 tem os significados definidos antes, no seio de um dissolvente inerte (por exemplo, uma amida, tal como a dimetilformamida, ou um éter, tal como o tetra-hidrofurano) na presença de uma base (por exemplo, um hidreto de um metal alcalino, tal como o hidreto de sódio, um alcóxido de um metal

alcalino, tal como o t-butóxido de potássio ou uma amina orgânica, tal como a trietilamina). Esta reacção realiza-se de preferência a uma temperatura compreendida entre 0° e 50°C e, nas condições preferidas, requiere normalmente um tempo de reacção compreendido entre 2 horas e 10 horas. Alternativamente, a reacção com um composto de fórmula geral XXI na qual R₁ representa um grupo trifluorometilo pode realizar-se mediante irradiação com luz ultravioleta (por exemplo radiação ultravioleta proveniente de uma lâmpada de mercúrio) na presença de uma amina orgânica, tal como amoníaco ou trietilamina ou no seio de um dissolvente inerte (por exemplo, amoníaco líquido ou uma amida, tal como a dimetilformamida), a temperatura relativamente baixa, de preferência a uma temperatura compreendida entre -78°C e a temperatura ambiente e preferivelmente durante um período compreendido entre 1 hora e 10 horas.

No Passo D6 do Esquema Reaccional D, pode preparar-se um composto de fórmula geral IVa, o qual pode ser um dos compostos iniciais que se pretendem utilizar na preparação de compostos de acordo com a presente invenção, fazendo reagir um composto de fórmula geral XII com um agente oxidante (por exemplo, um peróxido, tal como o ácido 3-cloroperoxibenzóico, o ácido peracético ou o peróxido de hidrogénio), no seio de um dissolvente inerte (por exemplo, um hidrocarboneto halogenado, tal como o cloreto de metileno ou o dicloroetano). Esta reacção realiza-se de preferência a uma temperatura compreendida entre 0° e 50°C, nas condições preferidas, requiere normalmente, um tempo de reacção compreendido entre 30 minutos e 3 horas. Nesta reacção o composto pretendido de fórmula geral IVa prepara-se, de preferência, utilizando cerca de 3 moles ou



mais do agente oxidante por mole do composto de fórmula geral XXI.

No Passo D7 do Esquema Reaccional D, pode preparar-se um grupo de fórmula geral IIa fazendo reagir um composto de fórmula geral IVa com uma solução aquosa de amoníaco ou com uma solução etanólica contendo amoníaco, de preferência a uma temperatura compreendida entre 0° e 50°C e preferivelmente durante 10 horas a 5 dias.

Esquema Reaccional E

O Esquema Reaccional E mostra uma técnica alternativa para a preparação de compostos de fórmula geral XII obtidos no Passo D5 do Esquema Reaccional D.

No Passo E1 do Esquema Reaccional E, faz-se reagir tiofenol, de fórmula geral VII, com um composto de fórmula geral XXI utilizando uma técnica similar à descrita no Passo D5 do Esquema Reaccional D para preparar um composto de fórmula geral XIII.

No Passo E2 do Esquema Reaccional E, pode preparar-se um composto de fórmula geral XIV fazendo reagir um composto de fórmula geral XIII com um composto de fórmula geral XX de um modo similar ao descrito no Passo D2 do Esquema Reaccional D.

No Passo E3 do Esquema Reaccional E, pode preparar-se um composto, de fórmula geral XII fazendo reagir um composto de fórmula geral XIV de um modo similar ao descrito no Passo D3 do Esquema Reaccional D.

Esquema Reaccional F

4

O Esquema Reaccional F mostra uma técnica alternativa para a preparação de um composto de fórmula geral IVa, o qual é um dos compostos iniciais que se podem utilizar no processo da presente invenção para a preparação de compostos de acordo com a presente invenção.

No Passo F1 do Esquema Reaccional F, pode preparar-se um composto de fórmula geral XVI fazendo reagir um composto de fórmula geral XV com um composto de fórmula geral



na qual R_1 e X' têm os significados definidos antes, no seio de um dissolvente inerte (por exemplo, um hidrocarboneto halogenado, tal como o cloreto de metileno ou um hidrocarboneto nitrado, tal como o nitrometano ou o nitrobenzeno) e na presença de um ácido de Lewis (por exemplo, óxido de alumínio ou cloreto férrico). Esta reacção realiza-se de preferência a uma temperatura compreendida entre 0° e 50°C e, nas condições preferidas, requiere normalmente um período compreendido entre 30 minutos e 24 horas.

No Passo F2 do Esquema Reaccional F, pode preparar-se um composto de fórmula geral XVII fazendo reagir um composto de fórmula geral XVI com um grande redutor (por exemplo, o boro-hidreto de sódio ou o hidreto de alumínio e lítio) no seio de um dissolvente inerte (por exemplo, uma solução aquosa de etanol, o éter etílico ou o tetra-hidrofurano). Esta reacção realiza-se de preferência a uma temperatura compreendida entre 0° e 40°C e nas condições preferidas, requer 30 minutos a 3 horas.

No Passo F3 do Esquema Reaccional F, pode preparar-se

4.

um composto de fórmula geral XVIII fazendo reagir um composto de fórmula geral XVII com um agente de desidratação (por exemplo, piridina/oxicloreto de fósforo, piridina/cloreto de tionilo ou ácido p-toluenossulfônico), de preferência no seio de um dissolvente inerte (por exemplo, a piridina ou o benzeno). Esta reacção realiza-se de preferência a uma temperatura compreendida entre -10°C e 150°C e, nas condições preferidas, decorrerá na generalidade durante um período compreendido entre 30 minutos e 3 horas.

No Passo F4 do Esquema Reaccional F, pode preparar-se um composto de fórmula geral IVa fazendo reagir um composto de fórmula geral XVIII de um modo similar ao descrito no Passo D6 do Esquema Reaccional D e realizando depois uma oxidação.

Após conclusão de qualquer destas reacções podem separar-se da mistura reaccional os compostos resultantes pretendidos mediante técnicas convencionais. Por exemplo, em uma sequência de separação apropriada, elimina-se da mistura reaccional o dissolvente por destilação ou verte-se a mistura reaccional em água, extrai-se com um dissolvente orgânico imiscível com a água e seca-se, após o que se elimina o dissolvente por destilação. O resíduo resultante pode ainda purificar-se, eventualmente, mediante técnicas convencionais como, por exemplo, a recristalização ou as diferentes técnicas de cromatografia, especialmente a cromatografia em coluna.

Os compostos de acordo com a presente invenção exibem uma excelente acção vasodilatadora como se demonstra no Exemplo de Ensaio que se segue. Consequentemente, pensa-se que os compostos de acordo com a presente invenção serão muito úteis na

4

profilaxia e terapia de um grande número de perturbações relativamente às quais esta acção está normalmente indicada. in-
cluindo inter alia as seguintes doenças e perturbações:

- (1) hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva,
angina pectoris;
- (2) obstrução das vias aéreas reversível, asma;
- (3) úlcera péptica;
- (4) alopecia local; e
- (5) incontinência

e especialmente no tratamento de doenças cardiovasculares.

EXEMPLO DE ENSAIO

Acção Vasodilatadora

Sacrificou-se um rato por flebotomia. Excisou-se depois, imediatamente, a aorta torácica. Após a remoção do tecido conectivo e do tecido adiposo, fez-se uma preparação de tiras helicoidais (sendo os vasos sanguíneos lisos cortados para formar as citadas tiras). Suspendeu-se a preparação em um tubo de Magnus, após a obtenção da estabilidade da preparação, adicionou-se fenilefrina ($1 \times 10^{-6}M$) para se obter a contracção dos vasos sanguíneos. Quando a preparação atingiu o estado estável adicionou-se cumulativamente uma amostra do composto em ensaio para observar a resposta relaxante. Quando se atingiu a resposta máxima, adicionou-se $10^{-4}M$ de papaverina e considerou-se como 100% a resposta induzida resultante. Este ensaio foi efectuado utilizando diversas doses de cada um dos compostos de ensaio. Determinaram-se os valores de

relaxamento obtidos para cada uma das doses (mole/l) e calculou-se a concentração do composto em ensaio correspondente a um relaxamento de 30% (CI_{30}).

Em cada um dos ensaios utilizaram-se o Cromakalin e o 3,4-di-hidro-2,2-dimetil-6-trifluorometil-sulfonil-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-2H-1-benzopiran-3-ol (composto B da técnica anterior à presente invenção, como se referiu antes) como composto de controlo. No Quadro 3 podem observar-se as actividades relativas. Neste Quadro, os compostos de acordo com a presente invenção estão identificados pelos números dos Exemplos descritos mais adiante, nos quais se demonstra a preparação desses compostos.

Quadro 3

Acção Vasodilatadora

Composto em Ensaio	Actividade Relativa
Composto do Exemplo 1	17
Composto do Exemplo 6	61
Composto do Exemplo 12	48
Composto do Exemplo 13	64
Cromakalin	1
Composto B	9,6

No Quadro anterior pode observar-se claramente que os compostos de acordo com a presente invenção exercem uma poten

te acção hipotensora. Os mesmos compostos exibiram também uma excelente durabilidade em um ensaio hipotensor mediante administração por via oral, in vivo, a ratos espontaneamente hipertensos.

Os compostos de acordo com a presente invenção podem utilizar-se na profilaxia e terapêutica de perturbações cardiovasculares e outras, incluindo a hipertensão. Nestas situações, estes compostos podem utilizar-se, eventualmente, em associação com outros compostos activos e/ou com veículos, diluentes, adjuvantes e/ou excipientes convencionais, para se obter uma composição farmacêutica. Em alternativa, se necessário, podem administrar-se isoladamente. A forma da composição farmacêutica dependerá, evidentemente, da via de administração escolhida, embora para administração oral, estes compostos possam, por exemplo, apresentar-se sob a forma de pós, grânulos, xaropes, comprimidos ou cápsulas; e para administração parentérica sob a forma injectável ou inalador. Embora a dosagem possa variar de acordo com os sintomas do doente, a natureza e a gravidade da doença e a via de administração, no caso de administração oral a um doente ser humano adulto, estes compostos administrar-se-ão normalmente em uma dose diária compreendida entre 0,1 e 500 mg, especialmente entre 0,2 e 100 mg e no caso de administração endovenosa entre 0,02 e 100 mg, especialmente entre 0,1 e 30 mg. Estes compostos podem administrar-se em uma dose única ou doses múltiplas, por exemplo, duas vezes por dia.

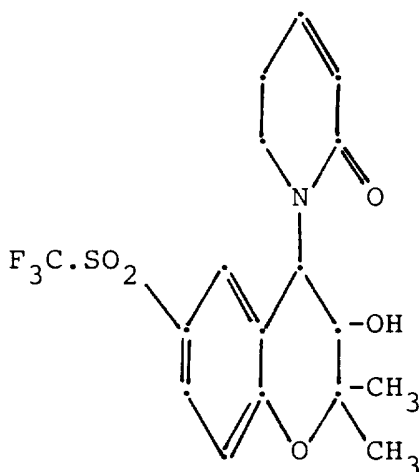
A preparação dos compostos de acordo com a presente invenção é ainda exemplificada pelos Exemplos não limitativos, que se seguem, enquanto a preparação de determinados compos-

tos iniciais utilizados nestes Exemplos é ilustrada pelas subseqüentes Preparações.

Exemplo 1

trans-3,4-di-hidro-4-(1,2-di-hidro-2-oxo-1-piridil)-2,2-
-dimetil-6-trifluorometil-sulfonil-2H-1-benzopiran-3-ol-

(Composto Nº 1-24)



A uma solução de 1,00 g de 3,4-epoxi-3,4-di-hidro-2,2-di-
metil-6-trifluorometil-sulfonil-2H-1-benzopirano (preparado
de acordo com a técnica descrita na Preparação 8) em 1,2 ml
de tetra-hidrofurano anidro adicionaram-se 1,63 g de 2-trime-
tilsililoxipiridina e à mistura resultante adicionou-se, uti-
lizando uma seringa, uma solução de 2,54 g de fluoreto de te-
trabutylamônio em tetra-hidrofurano anidro, com arrefecimen-
to com gelo e sob atmosfera de azoto. Agitou-se a mistura
reaccional durante 72 horas à temperatura ambiente, depois
verteu-se sobre água e extraíu-se com acetato de etilo. La-
vou-se depois o extracto com água, uma solução aquosa a 5%

4

(p/v) de ácido clorídrico, uma solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio e com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, depois do que se secou sobre sulfato de magnésio anidro. Eliminou-se depois o dissolvente por destilação sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna através de gel de sílica utilizando como eluente uma mistura de acetato de etilo e de ciclo-hexano a 2:1 em volume. Obtiveram-se 503 mg do composto em título sob a forma de uma mistura de isômeros rotacionais (1:1). P.F.: 219°-220°C.

Espectro de ressonância magnética nuclear (dimetilsulfóxido hexadeuterado) δ ppm:

1,24 (3/2H , singuleto);
1,32 (3/2H , singuleto);
1,47 (3/2H , singuleto);
1,52 (3/2H , singuleto);
4,02 - 4,13 (1/2H, multiplete),
4,38 - 4,47 (1/2H, multiplete);
5,07 (1/2H, duplete, J = 10 Hz);
5,95 (1H, duplete, J = 6 Hz);
6,55 (1/2H, duplete, J = 10 Hz),
6,1 - 6,4 (2H, multiplete);
7,0 - 7,9 (5H, multiplete).

Espectro de absorção no infravermelho (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ cm⁻¹:

3270, 1663, 1580.

Exemplo 2

trans-3,4-di-hidro-4-(1,2-di-hidro-2-oxo-1-piridil)-2,2-
-dimetil-6-trifluorometil-sulfonil-2H-1-benzopiran-3-ol

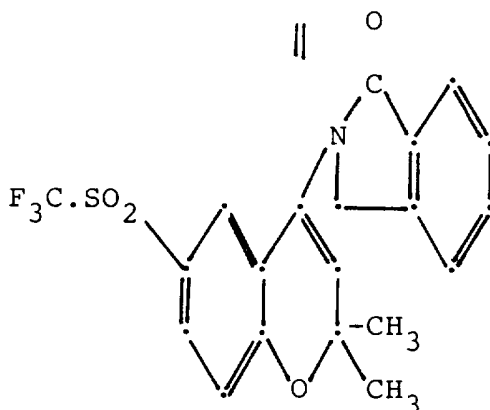
(Composto Nº 1-24)

A uma suspensão de 48 mg de hidreto de sódio (sob a forma de uma dispersão em petróleo a 55% (p/p)) em dimetil-sulfóxido anidro, adicionaram-se 105 mg de 2-hidroxipiridina e agitou-se a mistura obtida durante 15 minutos à temperatura ambiente. Decorrido este tempo adicionaram-se à mistura, 309 mg de 3,4-epoxi-3,4-di-hidro-2,2-dimetil-6-trifluorometil-sulfonil-2H-1-benzopirano (preparado de acordo com a técnica descrita na Preparação 8), sob atmosfera de azoto e à temperatura ambiente. Agitou-se depois a mistura durante 24 horas à temperatura ambiente e verteu-se seguidamente sobre água e extraíu-se com acetato de etilo. Lavou-se o extracto com água e com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, respeitando a ordem citada; secou-se depois sobre sulfato de sódio anidro. Em seguida, eliminou-se o dissolvente por destilação sob pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna através de gel de sílica utilizando como eluente uma mistura de acetato de etilo e de ciclo-hexano a 3:1 em volume. Obtiveram-se 95 mg do composto do título.

Os espectros de ressonância magnética nuclear e no infravermelho do composto resultante apresentaram-se idênticos aos do composto obtido do modo descrito no exemplo 1.

Exemplo 3

2,2-dimetil-4-(1-oxoisoindolin-2-il)-6-trifluorometil-
-sulfonil-2H-1-benzopirano
 (Composto Nº 2-1)



A uma solução de 200 mg de trans-3,4-di-hidro-2,2-di-
 metil-4-(1-oxoisoindolin-2-il)-6-trifluorometil-sulfonil-2H-
 -1-benzopiran-3-ol (preparado de acordo com a técnica descri-
 ta na Preparação 13) em 6 ml de dioxano, adicionaram-se 200
 mg de soda-talco (Catálogo Merck Nº 1567) e agitou-se a mis-
 tura resultante durante 30 minutos enquanto se aquecia em um
 banho de óleo conservado à temperatura de 140°C. Arrefeceu-
 -se a mistura reaccional e ~~separaram-se~~ depois os produtos in-
 solúveis, por filtração. Eliminou-se depois o dissolvente
 por destilação sob pressão reduzida. Dissolveu-se o resíduo
 em 20 ml de cloreto de metileno e lavou-se a solução resultan-
 te com água e com uma solução aquosa saturada de cloreto de
 sódio, respeitando a ordem citada. Secou-se a solução sobre
 sulfato de magnésio anidro e eliminou-se depois o dissolven-
 te por destilação sob pressão reduzida. Recristalizou-se o

resíduo oleoso resultante em acetato de etilo, obtendo-se 81 mg do composto do título. P.F.: 110°-115°C.

Espectro de ressonância magnética nuclear (CDCl₃) δ ppm:

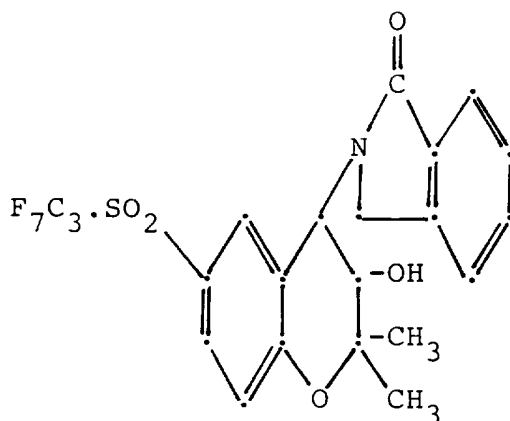
1,61 (6H, singuleto);
 4,65 (2H, singuleto),
 5,89 (1H, singuleto);
 7,07 (1H, duplete, J = 8 Hz);
 7 5 - 7.7 (4H, multiplete);
 7,82 (1H, duplete de dupletos, J = 2 & 8 Hz),
 7 (1H, duplete, J = 8 Hz),

Espectro de absorção no infravermelho (KBr) máx cm⁻¹; 1690

Espectro de massa (m/e); 423 (M⁺).

EXEMPLO 4

trans-6-heptafluoropropil-sulfonil-3,4-di-hidro-2,2-dimetil-
-4-(1-oxoisoindolin-2-il)-2H-1-benzopiran-3-ol
(composto Nº 1-3)



A uma solução de 0,40 g de trans-4-amino-6-heptafluoropropil-sulfonil-3,4-di-hidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-



-3-ol (preparado de acordo com a técnica descrita na Preparação 4) e 0,156 g de 2-formil-benzoato de metilo em 6 ml de metanol, adicionou-se a uma solução de 0,142 g de cloreto de zinco e 0,065 g de cianoboro-hidreto de sódio em 3 ml de metanol e agitou-se a mistura resultante durante 1 hora à temperatura ambiente e depois durante 24 horas à temperatura de 50°C. Decorrido este tempo, arrefeceu-se a mistura com gelo e misturou-se depois com uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio. Eliminou-se depois o metanol por destilação sob pressão reduzida e diluiu-se o resíduo resultante com água e extraíu-se com cloreto de metileno. Lavou-se o extracto com água e com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, respeitando a ordem citada, e secou-se sobre sulfato de magnésio anidro; eliminou-se depois o dissolvente por destilação sob pressão reduzida. Recristalizou-se o resíduo resultante em acetato de etilo, obtendo-se 0,356 g do composto do título. P. F.: 241°C-249°C.

Espectro de ressonância magnética nuclear (dimetilsulfóxido hexadeuterado) δ ppm:

- 1,32 (3H, singuleto);
- 1,54 (3H, singuleto);
- 3,9 - 4,2 (2H, multipleteo);
- 4,59 (1H, duplete, J = 17 Hz);
- 5,32 (1H, singuleto largo);
- 5,98 (1H, duplete, J = 6 Hz);
- 7,24 (1H, duplete, J = 9 Hz);
- 7,37 (1H, singuleto largo);
- 7,5 - 7,7 (3H, multipleteo);
- 7,80 (1H, duplete, J = 7 Hz);
- 7,89 (1H, duplete de dupletos, J = 2 & 9 Hz).

Espectro de absorção no infravermelho (KBr) máx cm^{-1} :

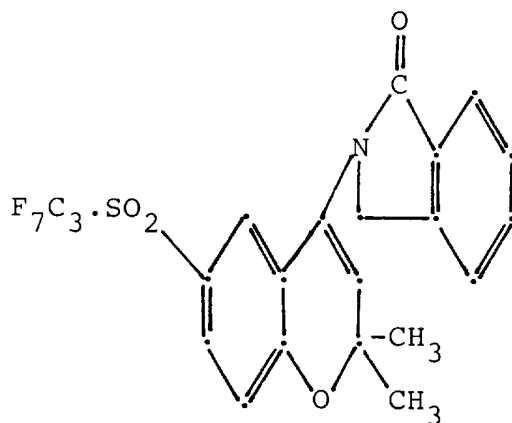
3478, 1667.

Espectro de massa (m/e): 541 (M^+).

Exemplo 5

6-heptafluoropropil-sulfonil-2,2-dimetil-4-(1-oxoisoin-
dolin-2-il)-2H-1-benzopirano

(Composto Nº 2-3)



Executando uma técnica similar à descrita no Exemplo 3 mas utilizando 100 mg de trans-6-heptafluoropropil-sulfonil-3,4-di-hidro-2,2-dimetil-4-(1-oxoisoin-2-il)-2H-1-benzopiran-3-ol (preparado de acordo coma técnica descrita na Preparação 4) e 100 mg de soda-talco, obtiveram-se 30 mg do composto do título. P.F.: 164°C - 166°C .

Espectro de ressonância magnética nuclear (CDCl_3) δ ppm:

1,61 (6H, singuleto);

4,64 (2H, singuleto);

5,89 (1H, singuleto);

7,07 (1H, duplete, $J = 9 \text{ Hz}$);

4.

7,5 - 7,7 (4H, multiplete);

7,82 (1H, duplete de dupletos, $J = 2 \text{ \& } 9 \text{ Hz}$);

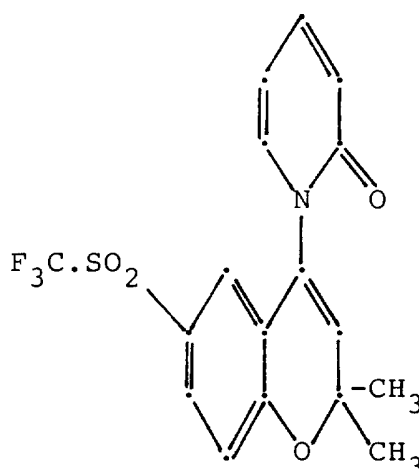
7,95 (1H, duplete, $J = 7 \text{ Hz}$).

Espectro de absorção no infravermelho (KBr) $\nu_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$: 1686

Espectro de massa (m/e) : 523 (M^+).

Exemplo 6

trans-4-(1,2-di-hidro-2-oxo-1-piridil)-2,2-dimetil-
-6-trifluorometil-sulfonil-2-H-1-benzopirano
 (Composto Nº 2-11)



Executando uma técnica similar à descrita no Exemplo 3, mas utilizando 406 mg de trans-3,4-di-hidro-4-(1,2-di-hidro-2-oxo-1-piridil)-2,2-dimetil-6-trifluorometil-sulfonil-2H-1-benzopiran-3-ol (preparado de acordo com a técnica descrita no exemplo 1) e 406 mg de soda-talco (Catálogo Merck Nº 1657), obtiveram-se 124 mg do composto em título.

P.F.: 214^o-215^oC.

Espectro de ressonância magnética nuclear (CDCl₃) δ ppm:

4.

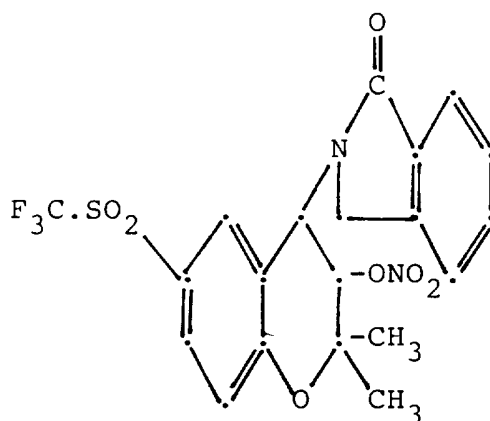
1,60 (3H, singuleto);
 1,67 (3H, singuleto);
 5,86 (1H, singuleto);
 6,28 (1H, duplete de tripletos, $J = 1 \text{ \& } 7 \text{ Hz}$);
 6,66 (1H, duplete, $J = 9 \text{ Hz}$);
 7,06 (1H, duplete, $J = 9 \text{ Hz}$);
 7,15 (1H, duplete de dupletos, $J = 2 \text{ \& } 7 \text{ Hz}$);
 7,27 (1H, duplete, $J = 2 \text{ Hz}$);
 7,46 (1H, multiplete);
 7,82 (1H, duplete de dupletos, $J = 2 \text{ \& } 9 \text{ Hz}$).

Espectro de massa (m/e): 385 (M^+).

Exemplo 7

Nitrato de trans-3,4-di-hidro-2,2-dimetil-4-(1-oxoisoindolin-2-il)-6-trifluorometil-sulfonil-2H-1-benzopiran-3-ilo

(Composto Nº 1-5)



A uma solução de 300 mg de trans-3,4-di-hidro-2,2-di
metil-4-(1-oxoisoindolin-2-il)-6-trifluorometil-sulfonil-2H-
-1-benzopiran-3-ol (preparado de acordo com a técnica descri
 ta na Preparação 13) em 5 ml de cloreto de metileno, adicio
 naram-se 116 mg de tetrafluoroborato de nitrônio, e agitou-se

4.

a mistura resultante durante 90 minutos à temperatura ambiente. Decorrido este tempo, diluiu-se a mistura reaccional com 20 ml de água e extraíu-se com 15 ml de cloreto de metileno. Lavou-se o extracto com água e com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, respeitando a ordem citada, depois do que se secou sobre sulfato de magnésio anidro. Eliminou-se depois o dissolvente por destilação sob pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna através de gel de sílica, utilizando como eluente uma mistura de acetato de etilo e de ciclo-hexano a 1:4 em volume. Obtiveram-se 88 mg do composto do título sob a forma de cristais. P. F.: 189,5°-190°C.

Espectro de ressonância magnética nuclear (CDCl_3) δ ppm:

- 1,48 (3H, singuleto);
- 1,61 (3H, singuleto);
- 4,06 (1H, duplete, $J = 17$ Hz);
- 4,33 (1H, duplete, $J = 17$ Hz);
- 5,54 (1H, duplete, $J = 10$ Hz);
- 5,92 (1H, duplete, $J = 10$ Hz);
- 7,17 (1H, duplete, $J = 9$ Hz);
- 7,4 - 7,6 (4H, multiplete);
- 7,8 - 8,0 (2H, multiplete).

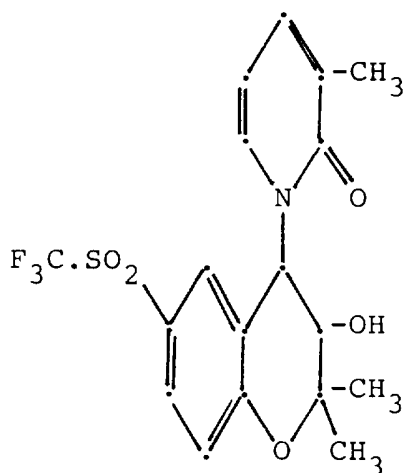
Espectro de massa (m/e): 440 ($\text{M}^+ - \text{NO}_2$), 423 ($\text{M}^+ - \text{HNO}_3$).

4.

Exemplo 8

trans-3,4-di-hidro-4-(1,2-di-hidro-3-metil-2-oxo-1-piridil)-
-2,2-dimetil-6-trifluorometil-sulfonil-2H-1-benzopiran-3-ol

(Composto Nº 1-41)



A uma solução de 200 mg de 3,4-epoxi-3,4-di-hidro-2,2-dimetil-6-trifluorometil-sulfonil-2H-1-benzopirano (preparado de acordo com a técnica descrita na Preparação 8) em 0,2 ml de tetra-hidrofurano anidro, adicionaram-se 441 mg de 3-metil-2-trimetilsililoxipiridina. Adicionou-se depois à mistura resultante uma solução de 509 mg de fluoreto de tetrabutylamônio em tetra-hidrofurano anidro, enquanto se arrefecia com gelo e sob atmosfera de azoto. Agitou-se depois a mistura reacional durante 5 dias, após o que se processou de um modo similar ao descrito no Exemplo 1. Purificou-se depois o produto por cromatografia em coluna através de gel de sílica, utilizando como eluente uma mistura de acetato de etilo e de ciclo-hexano a 1:2 em volume. Obtiveram-se 135 mg do composto do título. P. F.: 215°-216°C.

Espectro de ressonância magnética nuclear (CDCl₃) δ ppm:

4.

1,41 (3H, singuleto);
 1,58 (3H, singuleto);
 1,0 -2,2 (1H, largo);
 2,24 (3H, singuleto);
 3,88 (1H, duplete, $J = 10$ Hz);
 6,19 (1H, triplete, $J = 7$ Hz);
 6,48 (1H, duplete, $J = 10$ Hz);
 6,71 (1H, duplete, $J = 7$ Hz);
 7,14 (1H, duplete, $J = 9$ Hz);
 7,28 (1H, duplete, $J = 7$ Hz);
 7,46 (1H, singuleto largo);
 7,87 (1H, duplete de dupletos, $J = 2$ & 9 Hz).

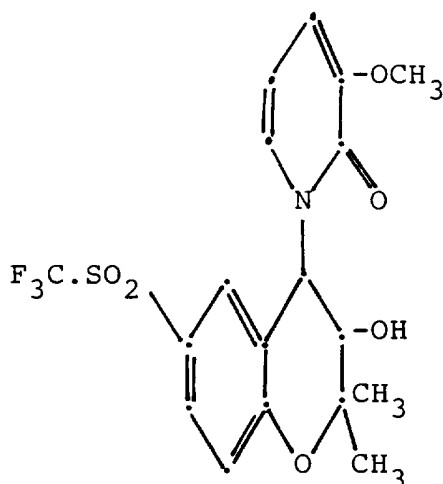
Espectro de absorção no infravermelho (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} :
 3324, 1652, 1590, 1361.

Espectro de massa (m/e) : 418 ($M^+ + 1$).

Exemplo 9

trans-3,4-di-hidro-4-(1,2-di-hidro-3-metoxi-2-oxo-1-piridil)-
-2,2-dimetil-6-trifluorometil-sulfonil-2H-1-benzopiran-3-ol

Composto Nº 1-42)



4

A uma suspensão de 38 mg de hidreto de sódio (sob a forma de uma dispersão a 55% (p/p) em petróleo, em 3 ml de dimetilsulfóxido, adicionaram-se 98 mg de 3-metoxi-2(1H)-piridina e agitou-se a mistura resultante durante 30 minutos à temperatura ambiente. Decorrido este tempo, adicionou-se uma solução de 200 mg de 3,4-epoxi-3,4-di-hidro-2,2-dimetil-6-trifluorometil-sulfonil-2H-1-benzopirano (preparado de acordo com a técnica descrita na Preparação 8) em 1,5 ml de dimetilsulfóxido, à mesma temperatura e sob atmosfera de azoto. Agitou-se a mistura reaccional durante 4 dias à temperatura ambiente, depois do que se processou de um modo similar ao descrito antes no Exemplo 2. Purificou-se depois o produto resultante por cromatografia em coluna através de gel de sílica utilizando como eluente uma mistura de acetato de etilo e de ciclo-hexano (1:2, v/v). Obtiveram-se 16 mg do composto do título. P.F.: 223^o-225^oC.

Espectro de ressonância magnética nuclear (CDCl₃) δ ppm:

- 1,42 (3H, singuleto);
- 1,58 (3H, singuleto);
- 3,75 (1H, duplete, J = 5 Hz);
- 3,88 (1H, duplete de dupletos, J = 5 & 10 Hz);
- 3,90 (3H, singuleto);
- 6,20 (1H, triplete, J = 7 Hz);
- 6,43 (1H, duplete de dupletos, J = 1,5 & 7 Hz);
- 6,50 (1H, duplete, J = 10 Hz);
- 6,69 (1H, duplete de dupletos, J = 1,5 & 7 Hz);
- 7,13 (1H, duplete, J = 9 Hz);
- 7,45 (1H, singuleto largo);
- 7,86 (1H, duplete de dupletos, J = 2 & 9 Hz).

Espectro de absorção no infravermelho (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} :

3312, 1655, 1603, 1371.

Espectro de massa (m/e): 433 (M^+).

Exemplo 10

trans-3,4-di-hidro-2,2-dimetil-4-(6-nitro-1-oxoisoindolin-2-il-6-trifluorometil-sulfonil-2H-1-benzopiran-3-ol

(Composto Nº 1-15)

A uma solução de 0,326 g de trans-4-amino-3,4-di-hidro-2,2-dimetil-6-trifluorometil-sulfonil-2H-1-benzopiran-3-ol (preparado a partir do cloridrato de acordo com a técnica descrita na Preparação 9) e de 0,224 g de 2-formil-5-nitrobenzoato de metilo em 3,3 ml de propanol adicionou-se uma solução de 0,164 g de cloreto de zinco e de 0,075 g de cianoboro-hidreto de sódio em 3,3 ml de propanol e aqueceu-se a mistura resultante sob refluxo em um banho de óleo, conservando à temperatura de 140°C , durante 90 minutos. Decorrido este tempo, diluiu-se a mistura reaccional com 150 ml de acetato de etilo e lavou-se a solução resultante com uma solução aquosa 1N de ácido clorídrico, água, uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, respeitando a ordem citada. Secou-se depois a mistura sobre sulfato de sódio anidro e eliminou-se seguidamente o dissolvente mediante destilação sob pressão reduzida. A recristalização do resíduo resultante em uma mistura de acetato de etilo e de hexano deu 0,424 g do composto do título. P. F.: 264°C - 266°C .

Espectro de ressonância magnética nuclear (dimetilsulfóxido he

4.

xadeuterado) δ ppm:

1,34 (3H, singuleto);
 1,54 (3H, singuleto);
 3,86 - 4,24 (1H, multipleteo);
 4,26 (1H, dupleteo, J = 20 Hz);
 4,84 (1H, dupleteo, J = 20 Hz);
 5,38 (1H, dupleteo, J = 10 Hz);
 5,86 - 6,16 (1H, multipleteo);
 7,14 (1H, dupleteo, J = 10 Hz),
 7,46 - 7,60 (2H, multipleteo);
 7,80 - 8,14 (2H, multipleteo);
 8,44 - 8,74 (2H, multipleteo).

Espectro de absorção no infravermelho (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} :

3300, 1680.

Espectro de massa (m/e) 487 ($M^+ + 1$).

Análise elementar para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$:

Calculado: C, 49,38%; H, 5,32%; N, 5,76%; F, 11,72%,
 S, 6,59%.

Encontrado: C, 49,78%; H, 3,84%; N, 5,38%; F, 11,69%;
 S, 6,74%.

Exemplo 11

trans-3,4-di-hidro-2,2-dimetil-4-(7-nitro-1-oxoisoindolin-2-
-il)-6-trifluorometil-sulfonil-2H-1-benzopirran-3-ol

(Composto Nº 1-14)

Executando uma técnica similar à descrita no Exemplo
 10 mas utilizando 0,326 g de trans-4-amino-3,4-di-hidro-2,2-di

metil-6-trifluorometil-sulfonil-2H-1-benzopiran-3-ol (preparado a partir do seu cloridrato que, por sua vez, foi preparado de acordo com a técnica descrita na Preparação 9), 0,224 g de 2-formil-6-nitrobenzoato de metilo, 0,164 g de cloreto de zinco e 0,075 g de cianoboro-hidreto de sódio, obteve-se 0,391 g do composto do título. P. F.: 283°-284°C.

Espectro de ressonância magnética nuclear (dimetilsulfóxido hexadeuterado) δ ppm:

- 1,34 (3H, singuleto);
- 1,54 (3H, singuleto);
- 3,46 (1H, singuleto largo);
- 4,02 (1H, duplete, $J = 10$ Hz);
- 4,22 (1H, duplete, $J = 18$ Hz);
- 4,76 (1H, duplete, $J = 18$ Hz);
- 5,34 (1H, duplete, $J = 10$ Hz);
- 7,29 (1H, duplete, $J = 8$ Hz);
- 7,46 - 7,62 (1H, multiplete);
- 7,76 - 8,02 (4H, multiplete).

Espectro de absorção no infravermelho (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} :

3440, 1670.

Espectro de massa (m/e): 486 (M^+).

Análise elementar para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$:

Calculado: C, 49,39%; H, 3,52%; N, 5,76%; F, 11,72%;
S, 6,59%.

Encontrado: C, 49,43%; H, 3,50%; N, 5,78%; F, 11,59%;
S, 6,58%.

L.

Exemplo 12

trans-3,4-di-hidro-2,2-dimetil-4-(4-nitro-1-oxoisoindolin-
-2-il)-6-trifluorometil-sulfonil-2H-1-benzopiran-3-ol
(Composto Nº 1-13)

A uma solução de 0,367 g de 2-bromometil-3-nitrobenzoato de etilo em 7,4 ml de dimetilformamida adicionaram-se 0,362 g de trans-4-amino-3,4-di-hidro-2,2-dimetil-6-trifluorometil-sulfonil-2H-1-benzopiran-3-ol (preparado a partir do seu cloridrato que, por sua vez, foi preparado de acordo com a técnica descrita na Preparação 9) e 0,30 ml de trietilamina e agitou-se a mistura resultante durante 1 hora à temperatura de 100°C sob atmosfera de azoto. Agitou-se a mistura reaccional sob refluxo do dissolvente (152°C) durante mais 1 hora, depois do que se verteu a mistura sobre uma solução aquosa diluída de ácido clorídrico e extraíu-se com acetato de etilo. Lavou-se o extracto com água, uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e depois secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Eliminou-se depois o dissolvente por destilação sob pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna através de gel de sílica utilizando como eluente uma mistura de acetato de etilo, ciclo-hexano e tetra-hidrofurano (1:1:1, v/v). Recristalizou-se o produto resultante em uma mistura de tetra-hidrofurano e de hexano, obtendo-se 0,295 g do composto do título. P. F.: 292°-295°C. Espectro de ressonância magnética nuclear (dimetilsulfóxido hexadeuterado) δ ppm:

4.

1,34 (3H, singuleto);
1,54 (3H, singuleto);
4,14 (1H, duplete de dupletos, $J = 6 \text{ \& } 10 \text{ Hz}$);
4,58 (1H, duplete, $J = 18 \text{ Hz}$);
5,18 (1H, duplete, $J = 18 \text{ Hz}$);
5,38 (1H, duplete, $J = 10 \text{ Hz}$);
5,92 (1H, duplete, $J = 6 \text{ Hz}$);
7,22 (1H, duplete, $J = 8 \text{ Hz}$);
7,48 - 7,64 (1H, multiplete);
7,74 - 8,06 (2H, multiplete);
8,28 (1H, duplete, $J = 8 \text{ Hz}$);

8,54 (1H, duplete de dupletos, $J = 2 \text{ \& } 8 \text{ Hz}$).

Espectro de absorção no infravermelho (KBr) $\nu_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$:

3460, 1676.

Espectro de massa (m/e): 468 ($M^+ - 18$).

Análise elementar para $C_{20}H_{17}F_3N_2O_7S$:

Calculado: C, 49,39%; H, 3,52%; N, 5,76%; F, 11,72%;
S, 6,59%.

Encontrado: C, 49,49%; H, 3,69%; N, 5,72%; F, 11,69%;
S, 6,58%.

Exemplo 13

trans-4-(4-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-3,4-di-hidro-2,2-
-dimetil-6-trifluorometil-sulfonil-2H-1-benzopiran-3-ol

Composto Nº 1-16)

Seguindo a técnica descrita no Exemplo 12 mas utilizando 0,272 g de 2-bromometil-3-fluorobenzoato de metilo,

0,326 g de trans-4-amino-3,4-di-hidro-2,2-dimetil-6-trifluo-rometil-sulfonil-2H-1-benzopiran-3-ol e 0,15 ml de trietil-amina, obteve-se 0,294 g do composto do título após purificação por cromatografia em coluna através de gel de sílica utilizando como eluente uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etilo (1:1, v/v) e recristalização em uma mistura de acetato de etilo e de hexano. P. F.: 259^o-261^oC.

Espectro de ressonância magnética nuclear (dimetilsulfóxido hexadeuterado) δ ppm:

1,34 (3H, singuleto);
 1,54 (3H, singuleto);
 4,08 (1H, duplete, J = 10 Hz),
 4,16 (1H, duplete, J = 18 Hz);
 4,76 (1H, duplete, J = 18 Hz);
 5,36 (1H, duplete; J = 10 Hz);
 5,90 (1H, singuleto largo)
 7,20 (1H, duplete, J = 8 Hz);
 7,36 - 8,02 (5H, multiplete).

Espectro de absorção no infravermelho (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ cm⁻¹:

3460, 1670.

Espectro de massa (m/e): 460 (M⁺ +1).

Análise elementar para C₂₀H₁₇F₄NO₅S:

Calculado: C, 52,29%; H, 3,73%; N, 3,05%; F, 16,54%;
 S, 6,98%.

Encontrado: C, 52,29%; H, 3,88%; N, 3,05%; F, 16,81%;
 S, 7,30%.

4.

PREPARAÇÃO 14-(heptafluoropropil)-tiofenol

A uma suspensão de 2,40 g de hidreto de sódio (sob a forma de uma dispersão a 55% (p/p) em petróleo) em 64 ml de dimetilformamida, adicionaram-se 3,16 g de 4-hidroxítiofenol, sob atmosfera de azoto, e agitou-se a mistura resultante durante 15 minutos. Adicionaram-se depois à mistura 3,6 ml de 1-iodeto de heptafluoropropilo, com agitação subsequente durante 5 horas à temperatura ambiente. Decorrido este tempo verteu-se a mistura sobre uma solução aquosa diluída de ácido clorídrico e extraíu-se com acetato de etilo. Lavou-se o extracto com água, uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, respeitando a ordem citada, depois do que se eliminou o dissolvente por destilação sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna através de gel de sílica utilizando como eluente uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etilo (1:1, v/v). Obtiveram-se 3,40 g do composto do título.

Espectro de ressonância magnética nuclear (CDCl_3) δ ppm:

5,87 (1H, singuleto largo);

6,85 (2H, duplete, $J = 9 \text{ Hz}$);

7,52 (2H, duplete, $J = 9 \text{ Hz}$).

Espectro de massa (m/e) 294 (M^+).

PREPARAÇÃO 26-(heptafluoropropiltio)-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano

4.

A 10,8 ml de uma solução aquosa contendo 0,72 g de hidróxido de sódio, adicionaram-se 11 ml de uma solução em dioxano de 3,40 g de 4-(heptafluoropropil)-tiofenol (preparado de acordo com a técnica descrita na preparação 1), 1,85 g de 3-cloro-3-metil-1-butilo e 2,50 g de uma solução aquosa a 40% (p/v) de hidróxido de trimetilbenzilamônio e aqueceu-se a mistura resultante sob refluxo durante 15 horas. Decorrido esse tempo, verteu-se a mistura reaccional sobre água e extraíu-se com acetato de etilo. Lavou-se o extracto com uma solução aquosa diluída de hidróxido de sódio, água, uma solução aquosa diluída de ácido clorídrico e com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, respeitando a ordem citada, depois do que se secou sobre sulfato de sódio anidro. Eliminou-se depois o dissolvente por destilação sob pressão reduzida, obtendo-se 3,81 g de um produto oleoso como resíduo. Dissolveu-se a totalidade deste produto em 16 ml de diclorobenzeno e aqueceu-se a solução resultante sob refluxo durante 2 horas sob atmosfera de azoto. Eliminou-se depois o dissolvente da mistura reaccional mediante destilação sob pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna através de gel de sílica, utilizando como eluente ciclo-hexano. Obtiveram-se 1,67 g do composto do título.

Espectro de ressonância magnética nuclear (CDCl_3) δ ppm:

- 1,42 (6H, singuleto);
- 5,64 (1H, duplete, $J = 10$ Hz);
- 6,30 (1H, duplete, $J = 10$ Hz);
- 7,20 - 7,46 (2H, multiplete);
- 6,78 (1H, duplete, $J = 9$ Hz).

4.

PREPARAÇÃO 33,4-epoxi-6-heptafluoropropil-sulfonil-3,4-di-hidro-2,2-
-dimetil-2H-1-benzopirano

A uma solução de 1,65 g de 6-heptafluoropropiltio-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano (preparado de acordo com a técnica descrita na Preparação 2) em 33 ml de cloreto de metile no adicionaram-se 2,79 g de ácido 3-cloroperoxibenzóico (com uma pureza de 85%) e agitou-se a mistura resultante durante 90 minutos à temperatura ambiente. Decorrido este tempo, di luíu-se a mistura reaccional com acetato de etilo e lavou-se depois com água, uma solução aquosa 1N de hidróxido de sódio, água e com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, respeitando a ordem citada. Secou-se a solução sobre sulfa to de sódio anidro, obtendo-se, após eliminação do dissolven te sob pressão reduzida, um resíduo que se purificou por cro matografia em coluna através de gel de sílica utilizando como eluente uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etilo (5:1, v/v). Obtiveram-se 1,21 g do composto do título.

Espectro de ressonância magnética nuclear (CDCl_3) δ ppm:

- 1,32 (3H, singuleto);
- 1,60 (3H, singuleto);
- 3,66 (1H, duplete, $J = 4$ Hz);
- 3,98 (1H, duplete, $J = 4$ Hz);
- 7,00 (1H, duplete, $J = 8$ Hz);
- 7,90 (1H, duplete de dupletos, $J = 8$ & 2 Hz);
- 8,05 (1H, duplete, $J = 2$ Hz).

Espectro de absorção no infravermelho (película líquida) $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} :

1330, 1100.

4.

Espectro de massa (m/e): 408 (M^+).

PREPARAÇÃO 4

trans-4-amino-6-heptafluoropropil-sulfonil-3,4-
-di-hidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-3-ol

A uma solução de 1,086 g de 3,4-epoxi-6-heptafluoropropilsulfonil-3,4-di-hidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano (preparado de acordo com a técnica descrita na Preparação 3) em 30 ml de etanol adicionaram-se 30 ml de uma solução aquosa a 28% (v/v) de amoníaco, e deixou-se a mistura resultante em repozo durante 3 dias à temperatura ambiente. Decorrido este tempo, verteu-se a mistura reaccional sobre água e extraíu-se com cloreto de metileno. Lavou-se o extracto com água e secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Eliminou-se o dissolvente por destilação sob pressão reduzida, e purificou-se depois o resíduo resultante por cromatografia em coluna através de gel de sílica utilizando como eluente uma mistura de ciclohexano e de acetato de etilo (1:1, v/v). Recristalizaram-se depois as fracções que continham o produto pretendido em uma mistura de acetato de etilo e de hexano. Obteve-se 0,796 g do composto do título. P.F.: 176°-177°C.

Espectro de ressonância magnética nuclear ($CCDCl_3$) δ ppm:

- 1,26 (3H singuleto);
- 1,54 (3H, singuleto);
- 1,80 - 2,50 (3H, multiplete);
- 3,34 (1H, duplete, J = 10 Hz);
- 3,74 (1H, duplete, J = 10 Hz);
- 6,98 (1H, duplete, J = 8 Hz);

7,80 (1H, duplete de dupletos, $J = 8 \text{ \& } 2 \text{ Hz}$);

8,12 (1H, duplete, $J = 2 \text{ Hz}$).

Espectro de absorção no infravermelho (KBr) $\nu_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$:
3140.

Espectro de massa (m/e) : 426 ($M^+ + 1$).

Análise elementar para $C_{14}H_{14}F_7NO_4S$:

Calculado : C, 39,54%; H, 3,32 %; N, 3,29%; F, 31,27%;
S, 7,54%.

Encontrado: C, 39,85%; H, 3,51%; N, 3,26%; F, 31,23%;
S, 7,33%.

PREPARAÇÃO 5

6-(4-metoxibenziltio)-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano

5(a) 4-(4-metoxibenziltio)-fenol

A uma suspensão de 38,40 g de hidróxido de sódio (sob a forma de uma dispersão a 55% (p/p) em petróleo) em 380 ml de dimetilformamida adicionou-se uma solução de 50,47 g de p-hidroxitiofenol em 250 ml de tetra-hidrofurano, enquanto se arrefecia com gelo e sob atmosfera de azoto e agitou-se a mistura resultante durante 30 minutos. Decorrido este tempo, adicionou-se à mistura resultante, gota a gota, uma solução de 54,2 ml de cloreto de p-metoxibenzilo em 120 ml de tetra-hidrofurano, de pois do que se agitou durante 1 hora. Neutralizou-se depois a mistura reaccional mediante a adição de ácido acético, enquanto se arrefecia com gelo, depois do que se verteu sobre água. Extraíu-se a mistura com acetato de etilo e lavou-se o

4.
extracto com água e com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, respeitando a ordem citada. Secou-se depois a solução resultante e eliminou-se seguidamente o dissolvente mediante destilação sob pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna através de gel de sílica, utilizando como eluente uma mistura de ciclo-hexano e de tetra-hidrofurano (1:3, v/v). Recristalizou-se o produto eluído em uma mistura de tetra-hidrofurano e de hexano, obtendo-se 88,99 g do composto do título.

Espectro de absorção no infravermelho (Nujol, marca registrada) $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} :

3380, 1450, 1250.

5(b) 6-(4-metoxibenziltio)-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano

À totalidade do 4-(4-metoxibenziltio)-fenol preparado de acordo com a técnica descrita no Passo (a) anterior em 0,9 litro de metiletilcetona adicionou-se uma solução de 73,84 g de 3-cloro-3-metil-1-butino em 225 ml de metanol, 11,95 g de iodeto de potássio e 99,50 g de carbonato de potássio, aqueceu-se a mistura resultante sob refluxo durante 40 horas sob atmosfera de azoto. Decorrido este tempo, extraíu-se a mistura reaccional com acetato de etilo, lavou-se o extracto com água e com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, respeitando a ordem citada. Secou-se depois sobre sulfato de sódio anidro e eliminou-se seguidamente o dissolvente por destilação sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna através de gel de sílica, utilizando como eluente uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etilo (5:1, v/v), obtendo-se 67,68 g de um éter sob a

forma de um óleo. Em seguida, aqueceu-se sob refluxo uma solução da totalidade deste éter em 340 ml de o-diclorobenzeno, durante 2 horas sob atmosfera de azoto. Decorrido este tempo, removeu-se da mistura reaccional o dissolvente mediante destilação sob pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna através de gel de sílica, utilizando como eluente uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etilo (20:1, v/v). Recristalizou-se o produto em hexano, obtendo-se 48,74 g do composto do título. P. F.; 58^o-59^oC.

Espectro de ressonância magnética nuclear (CDCl₃) δ ppm:

1,38 (6H, singuleto);
3,72 (3H, singuleto);
3,90 (2H, singuleto);
5,56 (1H, duplete, J = 10 Hz);
6,22 (1H, duplete, J = 10 Hz);
6,58 - 7,28 (7H, multiplete).

Espectro de massa (m/e): 312 (M⁺).

Análise elementar para C₁₉H₂₀O₂S:

Calculado: C, 73,04%; H, 6,45%; S, 10,26%.

Encontrado: C, 73,33%; H, 6,49%; S, 10,39%.

PREPARAÇÃO 6

6-mercapto-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano

Em 12 ml de ácido acético a 80% dissolveu-se 0,313 g de 6-(4-metoxibenziltio)-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano, mediante aquecimento, e à solução resultante adicionaram-se 0,12 ml de anisol e 0,512 g de trifluoroacetato mercúrico. Agitou-se a mistura resultante durante 1 hora à temperatura de 40^oC, dee

L

pois do que se extraíu a mistura reaccional com acetato de etilo. Lavou-se o extracto com água, uma solução aquosa de hidrogenocarboneto de sódio e com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, respeitando a ordem citada, depois do que se secou sobre sulfato de sódio anidro. Eliminou-se depois o dissolvente por destilação sob pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna através de gel de sílica, utilizando como eluente uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etilo (5:1, v/v). Precipitou-se novamente o produto eluído em uma mistura de hexano e de acetato de etilo, obtendo-se 0,283 g do sal mercúrico do composto em título, sob a forma de cristais.

Espectro de ressonância magnética nuclear (CDCl_3) δ ppm:

1,40 (6H, singuleto),
5,58 (1H, duplete, $J = 10$ Hz);
6,20 (1H, duplete, $J = 10$ Hz);
6,60 (1H, duplete, $J = 8$ Hz);
7,02 - 7,28 (2H, multiplete).

Espectro de massa (m/e) 584 ($M^+ + 1$).

A uma solução de 2,33 g deste sal mercúrico, em uma mistura de 46 ml de tetra-hidrofurano e 46 ml de metanol, adicionaram-se depois, gota a gota, 48 ml de uma solução aquosa de 4,80 g de sulfito de sódio mono-hidratado e à mistura resultante adicionaram-se 4,0 ml de ácido clorídrico concentrado, enquanto se arrefecia com gelo. Agitou-se depois a mistura resultante durante 30 minutos à temperatura ambiente, depois do que se separaram os produtos insolúveis por filtração com a ajuda de carvão activado. Extraíu-se o filtrado com acetato de etilo. Lavou-se o extracto com água, uma solução aquosa

de hidrogenocarbonato de sódio e com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, respeitando a ordem citada, depois do que se secou sobre sulfato de sódio anidro. Eliminou-se o dissolvente mediante destilação sob pressão reduzida, obtendo-se 1,47 g do composto do título sob a forma de um óleo.

Espectro de ressonância magnética nuclear (CDCl_3) δ ppm:

- 1,42 (6H, singuleto);
- 3,28 (1H, singuleto);
- 5,58 (1H, duplete, $J = 10$ Hz);
- 6,22 (1H, duplete, $J = 10$ Hz);
- 6,64 (1H, duplete de dupletos, $J = 8$ & 2 Hz);
- 6,92 - 7,30 (2H, multiplete).

Espectro de massa (m/e): 192 (M^+).

PREPARAÇÃO 7

2,2-dimetil-6-trifluorometiltio-2H-1-benzopirano

Em 30 ml de amoníaco líquido, fez-se uma suspensão de 1,45 g de 6-mercapto-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano (preparado de acordo com a técnica descrita na Preparação 6) e adicionaram-se depois à suspensão 8,23 g de iodeto de trifluorometilo, à temperatura de -60°C e sob atmosfera de azoto. Irradiou-se depois a mistura resultante à temperatura de -65°C durante 2 horas e depois à temperatura de 25°C durante 2 horas, utilizando uma lâmpada de mercúrio de baixa pressão. Decorrido este tempo, diluiu-se a mistura reaccional com acetato de etilo e lavou-se com uma solução aquosa de ácido clorídrico, água, uma solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio e com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, respeitando a

4.

ordem citada. Secou-se depois a camada orgânica sobre sulfato de sódio anidro e concentrou-se por destilação sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna através de gel de sílica utilizando como eluente uma mistura de ciclo-hexano, clorofórmio e acetato de etilo (20:2:1, v/v), obtendo-se 1,17 g do composto do título sob a forma de um óleo.

Espectro de ressonância magnética nuclear (CDCl_3) δ ppm:

- 1,46 (6H, singuleto);
- 5,62 (1H, duplete, $J = 10$ Hz);
- 6,28 (1H, duplete, $J = 10$ Hz);
- 6,76 (1H, duplete, $J = 8$ Hz);
- 7,20 - 7,46 (2H, multiplete).

Espectro de massa (m/e): 260 (M^+).

PREPARAÇÃO 8

3,4-epoxi-3,4-di-hidro-2,2-dimetil-6-trifluorometil- -sulfonil-2H-1-benzopirano

Seguindo uma técnica similar à descrita na Preparação 3, mas utilizando 1,15 g de 2,2-dimetil-6-trifluorometiltio-2H-1-benzopirano (preparado de acordo com a técnica descrita na Preparação 7) e 4,59 g de ácido 3-cloroperoxibenzóico (pureza de 70%), obteve-se 0,74 g do composto do título sob a forma de um óleo.

Espectro de ressonância magnética nuclear (CDCl_3) δ ppm:

- 1,31 (3H, singuleto);
- 1,60 (3H, singuleto);
- 3,56 (1H, duplete, $J = 4$ Hz);

4

4,00 (1H, duplete, $J = 4$ Hz);

7,02 (1H, duplete, $J = 8$ Hz);

7,92 (1H, duplete de dupletos, $J = 8$ & 2 Hz);

8,06 (1H, duplete, $J = 2$ Hz).

Espectro de massa (m/e): 308 (M^+).

PREPARAÇÃO 9

Cloridrato de trans-4-amino-3,4-di-hidro-2,2-dimetil-6-trifluorometil-sulfonil-2H-1-benzopiran-3-ol

Seguindo uma técnica similar à descrita na Preparação 4, mas utilizando 0,68 g de 3,4-epoxi-3,4-di-hidro-2,2-dimetil-6-trifluorometil-sulfonil-2H-1-benzopirano (preparado de acordo com a técnica descrita na Preparação 8) e uma solução aquosa de 28% (v/v) de amoníaco, obteve-se 0,55 g do composto do título sob a forma de cristais. P. F.; 256° - 259° C.

Espectro de ressonância magnética nuclear (dimetilsulfóxido hexadeuterado) δ ppm:

1,22 (3H, singuleto);

1,50 (3H, singuleto);

3,78 (1H, duplete, $J = 10$ Hz);

4,16 - 5,26 (2H, multiplete);

7,20 (1H, duplete, $J = 8$ Hz);

7,98 (1H, duplete de dupletos, $J = 8$ & 2 Hz);

8,62 (1H, duplete, $J = 2$ Hz);

9,04 (3H, singuleto largo).

Espectro de absorção no infravermelho (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} :

3330, 1360.

Espectro de massa (m/e): 326 ($M^+ + 1$).

Análise elementar para $C_{12}H_{15}ClF_3NO_4S$:

Calculado: C, 39,84%; H, 4,18%; N, 3,87%; Cl, 9,80%;
F, 15,75%; S, 8,86%.

Encontrado: C, 40,05%; H, 4,41%; N, 3,89%; Cl, 9,98%;
F, 15,76%; S, 8,79%.

PREPARAÇÃO 10

2,2-dimetil-6-pentafluoroetiltio-2H-1-benzopirano

A uma suspensão de 0,366 g de hidreto de sódio (sob a forma de uma dispersão a 55% (p/p) em petróleo, em 15 ml de dimetilformamida, sob atmosfera de azoto, adicionou-se, gota a gota, com arrefecimento em gelo uma solução de 1,463 g de 6-mercapto-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano (preparado de acordo com a técnica descrita na Preparação 6) em 15 ml de dimetilformida. Após agitação da mistura reaccional durante 15 minutos, adicionaram-se 5,53 g de iodeto perfluoroetilo. Agitou-se depois a mistura reaccional durante 1 hora enquanto se arrefecia com gelo e depois durante 2 horas à temperatura ambiente. Decorrido este tempo, verteu-se a mistura reaccional sobre 150 ml de uma solução aquosa diluída de ácido clorídrico e extraíu-se com acetato de etilo. Lavou-se o extracto com água, uma solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio e com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, respeitando a ordem citada, depois do que se secou sobre sulfato de sódio anidro. Eliminou-se o dissolvente mediante destilação sob pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna através de gel de sílica utilizando como eluente uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etilo

(20:1, v/v), obtendo-se 1,935 g do composto do título sob a forma de um óleo.

Espectro de ressonância magnética nuclear (CDCl_3) δ ppm:

- 1,40 (6H, singuleto);
- 5,64 (1H, duplete, $J = 10$ Hz);
- 6,30 (1H, duplete, $J = 10$ Hz);
- 6,78 (1H, duplete, $J = 8$ Hz);
- 7,24 (1H, duplete, $J = 2$ Hz);
- 7,38 (1H, duplete de dupletos, $J = 8$ & 2 Hz).

Espectro de massa (m/e): 310 (M^+).

PREPARAÇÃO 11

3,4-epoxi-3,4-di-hidro-2,2-dimetil-6-pentafluoroetil- -sulfonil-2H-1-benzopirano

Seguindo uma técnica similar à descrita na Preparação 3, mas utilizando 1,67 g de 2,2-dimetil-6-pentafluoroetiltio-2H-1-benzopirano (preparado de acordo com a técnica descrita na Preparação 10) e 5,35 g de ácido 3-cloroperoxibenzóico, obtiveram-se 1,70 mg do composto do título sob a forma de um óleo.

Espectro de ressonância magnética nuclear (CDCl_3) δ ppm:

- 1,34 (3H, singuleto);
- 1,62 (3H, singuleto);
- 3,56 (1H, duplete, $J = 4$ Hz);
- 4,00 (1H, duplete, $J = 4$ Hz);
- 7,02 (1H, duplete, $J = 8$ Hz);
- 8,92 (1H, duplete de dupletos, $J = 8$ & 2 Hz);
- 9,06 (1H, duplete, $J = 2$ Hz).

Espectro de massa (m/e): 358 (M^+).

PREPARAÇÃO 12

Cloridrato de trans-4-AMINO-3,4-di-hidro-2,2-dimetil-
-6-pentafluoroetil-sulfonil-2H-1-benzopiran-3-ol

Seguindo uma técnica similar à descrita na Preparação 4, mas utilizando 0,247 g de 3,4-epoxi-3,4-di-hidro-2,2-dimetil-6-pentafluoroetil-sulfonil-2H-1-benzopiran-3-ol (preparado de acordo com a técnica descrita na Preparação 11) e uma solução aquosa de amoníaco, obteve-se 0,245 g do composto do título sob a forma de cristais. P. F.: 250°-252°C.

Espectro de ressonância magnética nuclear (dimetilsulfóxido hexadeuterado) δ ppm:

- 1,28 (3H, singuleto);
- 1,48 (3H, singuleto);
- 3,62 - 3,92 (1H, multiplete);
- 4,36 (1H, duplete, J = 10 Hz);
- 6,46 - 6,70 (1H, multiplete);
- 7,20 (1H, duplete, J = 8 Hz);
- 7,94 (1H, duplete de dupletos, J = 8 & 2 Hz);
- 8,58 (1H, duplete, J = 2 Hz);
- 8,98 (3H, singuleto largo).

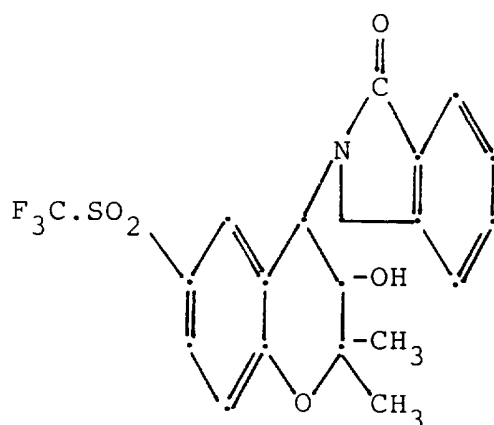
Espectro de absorção no infravermelho (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} :

3230, 3020, 2940, 1220, 1120.

Espectro de massa (m/e): 374 ($M^+ + 1$).

PREPARAÇÃO 13

trans-3,4-di-hidro-2,2-dimetil-4-(1-oxoisoindolin-2-il)-
-6-trifluorometil-sulfonil-2H-1-benzopiran-3-ol



A uma solução de 0,40 g de trans-4-amino-3,4-di-hidro-
-2,2-dimetil-6-trifluorometil-sulfonil-2H-1-benzopiran-3-ol
 (preparado a partir do seu cloridrato de acordo com a técnica
 descrita na Preparação 9) e 0,20 g de 2-formil-benzoato de me
 tilo em 6 ml de metanol adicionou-se uma solução de 0,18 g de
 cloreto de zinco e 0,083 g de cianoboro-hidreto de sódio em
 3 ml de metanol e agitou-se a mistura resultante durante 1 ho
 ra à temperatura ambiente e depois durante 24 horas à tempera
 tura de 50°C. Decorrido este tempo, arrefeceu-se a mistura
 com gelo e misturou-se depois com uma solução aquosa saturada
 de hidrogenocarbonato de sódio. Eliminou-se depois o metanol
 por destilação sob pressão reduzida e diluiu-se o resíduo re
 sultante com água e extraíu-se com cloreto de metileno. Lavou
 -se o extracto com água com uma solução aquosa saturada de clo
 reto de sódio, respeitando a ordem citada, e secou-se sobre

sulfato de magnésio anidro. Eliminou-se depois o dissolvente por destilação sob pressão reduzida. Recristalizou-se o resí-
duo resultante em acetato de etilo, obtendo-se 0,34 g do com-
posto do título. P. F.: 279°-281°C.

Espectro de ressonância magnética nuclear (dimetilsulfóxido hexadeuterado) δ ppm:

- 1,35 (3H, singuleto);
- 1,56 (3H, singuleto);
- 3,98 (1H, duplete de dupletos, $J = 6$ & 11 Hz);
- 4,08 (1H, duplete, $J = 17$ Hz);
- 4,60 (1H, duplete, $J = 17$ Hz);
- 5,43 (1H, duplete, $J = 11$ Hz);
- 5,89 (1H, duplete, $J = 6$ Hz);
- 7,17 (1H, duplete, $J = 9$ Hz);
- 7,4 - 8,1 (6 H, multiplete).

Espectro de absorção no infravermelho (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} :

3473, 1671.

Espectro de massa (m/e): 441 (M^+).

Análise elementar para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_5\text{S}$:

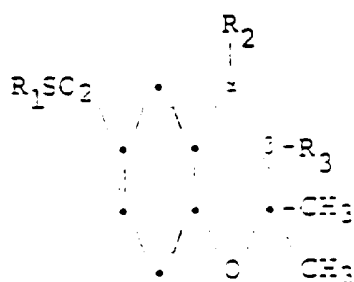
Calculado: C, 54,42%; H, 4,11%; N, 3,17%;

Encontrado: C, 54,50%; H, 4,31%; N, 2,88%.

4.

REIVINDICAÇÕES

1.- Processo para a preparação de compostos de fórmula geral



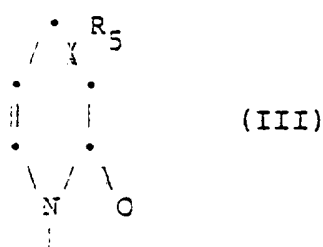
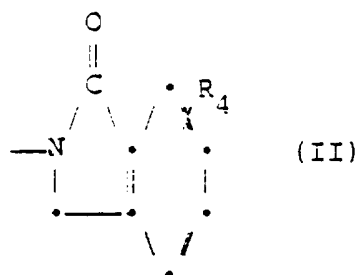
(I)

na qual

R_1 representa um grupo perfluoroalquilo C_{1-3} ;

4.

R_2 representa um grupo de fórmula geral



em que

R_4 representa um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um grupo alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , trifluorometilo, ciano, hidrox*i* ou nitro; e

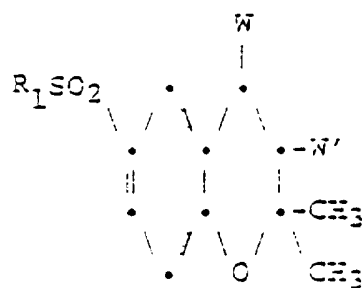
R_5 representa um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um grupo alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , trifluorometilo, ciano ou nitro; e

$\alpha - \beta$ representa uma ligação simples carbono-carbono ou uma ligação dupla carbono-carbono; com a condição de R_3 representar um grupo hidroxi ou nitrooxi quando $\alpha - \beta$ representa uma ligação

ção simples carbono-carbono ou de R_3 representar um átomo de hidrogénio quando $\alpha - \beta$ representa uma ligação dupla carbono-carbono;

ou dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, com a condição de R_1 não representar um grupo trifluorometilo quando R_2 representa um grupo de fórmula geral II na qual R_4 representa um átomo de hidrogénio, $\alpha - \beta$ representa uma ligação simples e R_3 representa um grupo hidroxil, caracterizado pelo facto

(i) de se fazer reagir um composto de fórmula geral



(IV)

na qual

R_1 tem os significados definidos antes; e

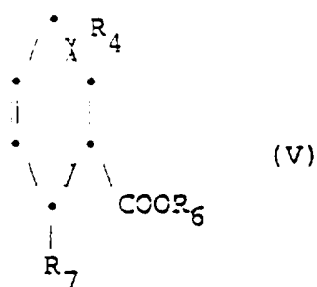
W representa um grupo amino; e

W' representa um grupo hidroxil; ou

W e W' , considerados conjuntamente, representam um átomo de oxigénio ou formam um grupo epoxil;

C.

com um composto de fórmula geral



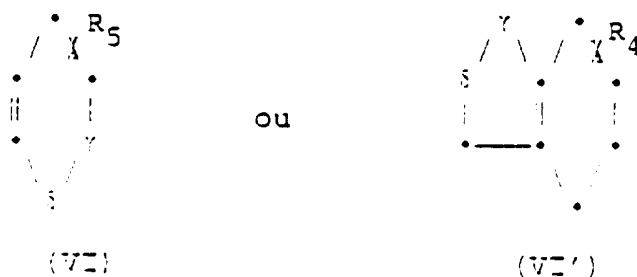
na qual

R_4 tem os significados definidos antes;

R_6 representa um grupo alquilo C_{1-4} ; e

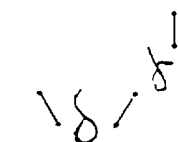
R_7 representa um grupo formilo ou halogenometil-
lo;

quando W representa um grupo amino e W' representa um grupo hidroxi, ou com um composto de fórmula geral

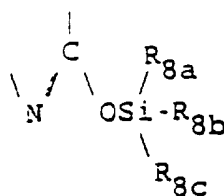


em que

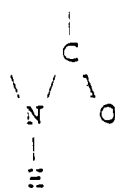
R_4 e R_5 têm os significados definidos antes; e



representa um grupo de fórmula ge-
geral



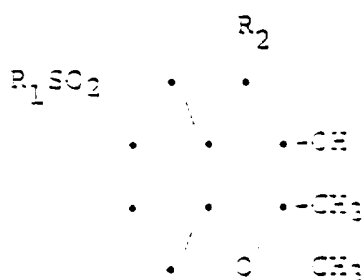
ou



em que

R_{8a} , R_{8b} e R_{8c} , iguais ou diferentes, represen-
tam, cada um, um grupo alquilo C_{1-4} ,

quando W e W', considerados conjuntamente, representam um átomo
de oxigênio ou formam um grupo epoxi, para se obter um composto
de fórmula geral

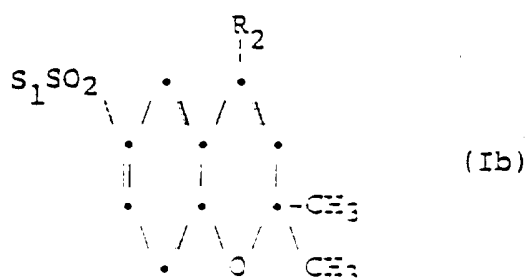


(Ia)

na qual

R_1 e R_2 têm os significados definidos antes;

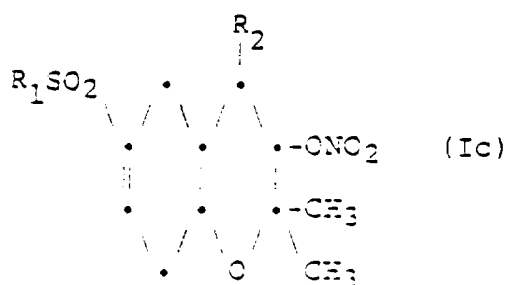
(ii) de se tratar, eventualmente, o composto resultante de fórmula geral Ia com uma base para se obter um composto de fórmula geral



na qual

R_1 e R_2 têm os significados definidos antes;

(iii) de se fazer reagir, eventualmente, o composto resultante de fórmula geral Ia com um agente de nitratação para se obter um composto de fórmula geral



na qual

R_1 e R_2 têm os significados definidos antes; e

(iv) de se transformar, eventualmente, o composto resultante em

um sal.

2.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_1 representa um grupo trifluorometilo ou pentafluoroetilo ou dos seus sais, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

3.- Processo de acordo com as reivindicações 1 ou 2, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_2 representa um grupo de fórmula geral II ou III em que R_4 ou R_5 representam, cada um, um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um grupo metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano ou nitro ou dos seus sais, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

4.- Processo de acordo com as reivindicações 1 ou 2, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_2 representa um grupo de fórmula geral II na qual R_4 representa um átomo de flúor ou de cloro ou um grupo nitro ou dos seus sais, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

5.- Processo de acordo com as reivindicações 1 ou

L.

2, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_2 representa um grupo de fórmula geral III na qual R_5 representa um átomo de hidrogénio de flúor ou de cloro ou um grupo nitro ou dos seus sais, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

6.- Processo de acordo com as reivindicações 1 ou 2, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_2 representa um grupo de fórmula geral II na qual R_4 representa um átomo de flúor ou dos seus sais, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

7.- Processo de acordo com as reivindicações 1 ou 2, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_2 representa um grupo de fórmula geral III na qual R_5 representa um átomo de hidrogénio ou dos seus sais, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

8.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_1 representa um grupo trifluorometilo ou pentafluorometilo e R_2 representa um grupo de fórmula geral II ou III em que R_4 ou R_5 representam,

cada um, um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um grupo metilo, metoxi, trifluorometilo, ciano ou nitro ou dos seus sais, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

9.- Processo de acordo com as reivindicações 1 ou 2, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_2 representa um grupo de fórmula geral II na qual R_4 representa um átomo de hidrogénio, $\alpha - \beta$ representa uma ligação simples carbono-carbono e R_3 representa um grupo nitrooxi ou dos seus sais, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

10.- Processo de acordo com as reivindicações 1 ou 2, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_2 representa um grupo de fórmula geral II na qual R_4 representa um átomo de hidrogénio, $\alpha - \beta$ representa uma ligação dupla carbono-carbono e R_3 representa um átomo de hidrogénio ou dos seus sais, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

11.- Processo de acordo com as reivindicações 1 ou 2, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_2 representa um grupo de fórmula geral II na qual R_4 representa um



átomo de flúor ou de cloro ou um grupo nitro, $\alpha - \beta$ representa uma ligação simples carbono-carbono e R_3 representa um grupo hidroxi ou nitrooxi ou dos seus sais, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

12.- Processo de acordo com as reivindicações 1 ou 2, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_2 representa um grupo de fórmula geral II na qual R_4 representa um átomo de flúor ou de cloro ou um grupo nitro, $\alpha - \beta$ representa uma ligação dupla carbono-carbono e R_3 representa um átomo de hidrogénio ou dos seus sais, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

13.- Processo de acordo com as reivindicações 1 ou 2, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_2 representa um grupo de fórmula geral III na qual R_5 representa um átomo de hidrogénio, $\alpha - \beta$ representa uma ligação simples carbono-carbono e R_3 representa um grupo nitrooxi ou dos seus sais, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

14.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_1 repre-

4.

senta um grupo trifluorometilo ou dos seus sais, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

15.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_1 representa um grupo trifluorometilo e R_2 representa um grupo de fórmula geral II na qual R_4 representa um átomo de flúor ou de cloro ou um grupo nitro, $\alpha - \beta$ representa uma ligação dupla carbono-carbono e R_3 representa um átomo de hidrogénio ou dos seus sais, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

16.- Processo de acordo com as reivindicações 1 ou 2, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_2 representa um grupo de fórmula geral II na qual R_4 representa um átomo de flúor, $\alpha - \beta$ representa uma ligação simples carbono-carbono e R_3 representa um grupo hidroxil ou dos seus sais, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

17.- Processo de acordo com as reivindicações 1 ou 2, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_1 representa um grupo trifluorometilo, e R_2 representa um grupo



de fórmula geral II na qual R_4 representa um átomo de flúor, $\alpha - \beta$ representa uma ligação simples carbono-carbono e R_3 representa um grupo hidroxil ou dos seus sais, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

18.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de

nitrate de 3,4-di-hidro-2,2-dimetil-4-(1-oxoisoindolin-2-il)-6-trifluorometil-sulfonil-2H-1-benzopirano-3-ilo;

3,4-di-hidro-2,2-dimetil-4-(6-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-6-trifluorometil-sulfonil-2H-1-benzopirano-3-ol;

3,4-di-hidro-2,2-dimetil-4-(4-nitro-1-oxoisoindolin-2-il)-6-trifluorometil-sulfonil-2H-1-benzopirano-3-ol;

3,4-di-hidro-2,2-dimetil-4-(6-nitro-1-oxoisoindolin-2-il)-6-trifluorometil-sulfonil-2H-1-benzopirano-3-ol;

3,4-di-hidro-2,2-dimetil-4-(4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-6-trifluorometil-sulfonil-2H-1-benzopirano-3-ol; ou

2,2-dimetil-4-(1-oxoisoindolin-2-il)-6-trifluorometil-sulfonil-2H-1-benzopirano,

caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

19.- Processo para a preparação de composições far-

4.

macêuticas apropriadas para o tratamento ou a profilaxia de doenças cardiovasculares, caracterizado pelo facto de se misturar, como ingrediente activo, uma quantidade eficaz de um composto de fórmula geral I preparado pelo processo de acordo com as reivindicações 1 a 18 e que apresenta acções vasodilatadora e anti-hipertensora ou de um seu sal, com um veículo ou diluente aceitável em farmácia.

• Agente S. 1. 1. • Propriedade Industrial •

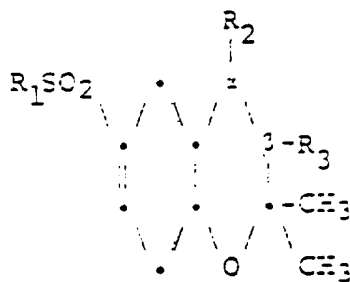
Raymond

4

R E S U M O

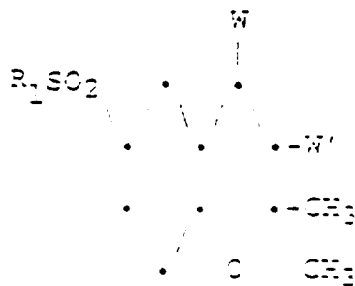
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS DE BENZOPIRANO E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"

Descreve-se um processo para a preparação de compostos de fórmula geral



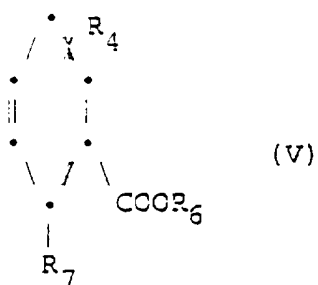
(I)

ou dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico que consiste, por exemplo, em fazer reagir um composto de fórmula geral

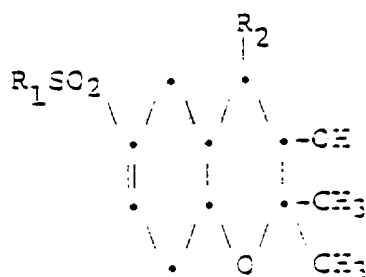


(IV)

com um composto de fórmula geral



para se obter um composto de fórmula geral



Estes compostos que exibem acção vasodilatadora e acção anti-hipertensora serão utilizáveis no tratamento de doenças cardiovasculares.

• Agente de • Propriedade • 1991

W. K. K. K.