

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2006.02.24**

(30) Prioridade(s): **2005.02.25 US 656204 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2008.03.12**

(45) Data e BPI da concessão: **2013.04.10**
134/2013

(73) Titular(es):

**TEMPLE UNIVERSITY - OF THE
COMMONWEALTH SYSTEM OF HIGHER
EDUCATION**

**BROAD STREET AND MONTGOMERY AVENUE
PHILADELPHIA, PA 19122**

US

ONCONOVA THERAPEUTICS, INC.

US

(72) Inventor(es):

PREMKUMAR E. REDDY

US

RAMANA M.V. REDDY

US

STANLEY C. BELL

US

(74) Mandatário:

CÁTIA CRISTIANA JORGE RIBEIRO

LARGO DE SÃO DOMINGOS, 1 2910-092 SETÚBAL

PT

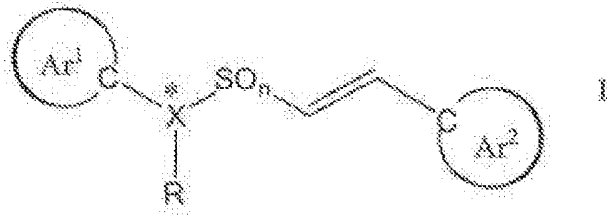
(54) Epígrafe: **SÍNTESE DE SULFURETOS, SULFONAS, SULFÓXIDOS E SULFONAMIDAS NÃO SATURADOS**

(57) Resumo:

SULFURETOS, SULFONAS, SULFÓXIDOS E SULFONAMIDAS Α; Β INSATURADOS DE ACORDO COM A FÓRMULA (I): EM QUE AR1, AR2, X, N, * E R SÃO COMO AQUI DEFINIDOS, SÃO PREPARADOS POR DESIDRATAÇÃO DE SULFURETOS, SULFONAS, SULFÓXIDOS E SULFONAMIDAS Β-HIDROXI.

RESUMO

Sulfuretos, sulfonas, sulfóxidos e sulfonamidas α , β insaturados de acordo com a Fórmula (I): em que Ar^1 , Ar^2 , X, n, * e R são como aqui definidos, são preparados por desidratação de sulfuretos, sulfonas, sulfóxidos e sulfonamidas β -hidroxi.



Descrição

SÍNTESE DE SULFURETOS, SULFONAS, SULFÓXIDOS E SULFONAMIDAS NÃO SATURADOS

Campo da Invenção

A invenção relaciona-se com um processo para a preparação de sulfuretos, sulfonas, sulfóxidos e sulfonamidas α , β insaturados via β -cetossulfuretos, β -cetossulfonas, β -cetossulfóxidos e β -cetossulfonamidas intermediários, respectivamente.

Antecedentes da Invenção

Determinadas sulfonas, sulfóxidos e sulfonamidas α , β insaturados, em particular as benzilsulfonas estiril, têm mostrado possuir actividade antiproliferativa, radioprotectora e quimioprotectora. Consultar as patentes americanas 6,599,932, 6,576,675, 6,548,553, 6,541,475, 6,486,210, 6,414,034, 6,359,013, 6,201,154, 6,656,973 e 6,762,207.

Foram preparadas sulfonas (*E*)- α , β insaturadas, por exemplo, por condensação Knoevenagel de aldeídos aromáticos com sulfonas, tais como ácidos acéticos 2-(arilmetilsulfonyl). O procedimento é descrito para a síntese das sulfonas de estiril por Reddy *et al.*, *Acta. Chim. Hung.* 115:269-71 (1984); Reddy *et al.*, *Sulfur Letters* 13:83-90 (1991); Reddy *et al.*, *Synthesis* No. 4, 322-323 (1984); e Reddy *et al.*, *Sulfur Letters* 7:43-48 (1987).

Vedula *et al* em "New Styryl Sulfones as Anti-cancer Agents" (European Journal of Medicinal Chemistry, Vol.38, no. 9, 2003, pages 811-824) descreve um processo para produzir compostos (*E*)- sulfóxido estiril benzil, com base na reacção de um composto de cetona sulfureto para reduzir a parte da cetona para formar um álcool de sulfureto, oxidando o álcool de sulfureto para obter álcool de sulfona, e de seguida fazendo reagir os compostos sulfona sob condições suficientes para desidratar a parte de álcool secundário. No entanto, este processo requer em particular um passo de oxidação intermediário, e é apenas baseado em certos compostos heteroaril.

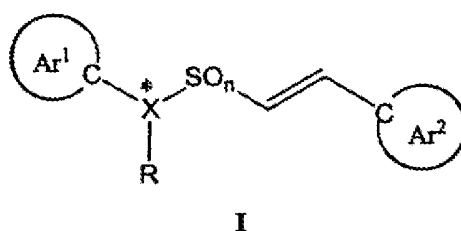
São desejados métodos sintéticos alternativos para preparar sulfuretos, sulfonas, sulfóxidos e sulfonamidas (*E*)- α , β insaturados.

Campo da Invenção

I. Métodos de Preparação

Como um aspecto da invenção, são providos processos químicos para a preparação de determinados compostos da Fórmula I, ou sais da mesma, com uma actividade antiproliferativa útil e para a preparação de intermediários úteis na preparação de tais compostos.

É provido um processo para a preparação de um composto de acordo com a Fórmula I, ou um sal da mesma:



em que:

Ar¹ e Ar² são seleccionados independentemente do arilo substituído e não substituído e heteroaril substituído e não substituído;

X é N ou CH;

n é 0, 1 ou 2, preferivelmente 1 ou 2, mais preferivelmente 2;

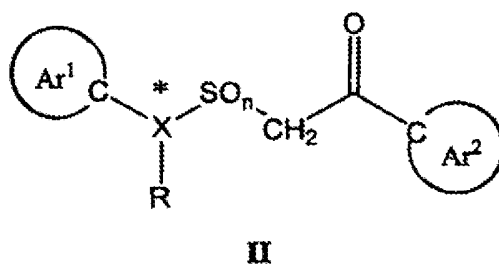
R é -H ou -(C₁-C₈)hidrocarbíl; e

* indica que, quando X é CH, e R é outro que não -H, a configuração dos substituintes no átomo de carbono de X é (R)-, (S)- ou qualquer mistura de (R)- e (S)-;

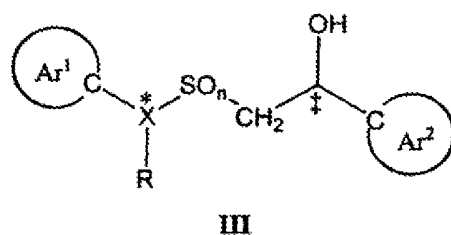
desde que quando X é N, então n é 2;

que compreende os passos de:

(a) fazer reagir um composto de acordo com a Fórmula II, ou um sal da mesma:



em que, Ar¹, Ar², R, n, X e * são como definidos acima para a Fórmula I, sob condições suficientes para reduzir a parte da cetona do composto da Fórmula II para um álcool secundário, para formar um composto de acordo com a Fórmula III, ou um sal da mesma:



em que Ar^1 , Ar^2 , X , n , $*$ e R são como definidos para os compostos de acordo com a Fórmula I, e \ddagger indica que a configuração dos substituintes no átomo de carbono designado é (*R*)-, (*S*)- ou qualquer mistura de (*R*)- e (*S*)-;

(b) fazer reagir o dito composto de acordo com a Fórmula III preparada no passo (a), ou um sal da mesma, sob condições suficientes para desidratar a parte do álcool secundário do composto da Fórmula III para formar um composto de acordo com a Fórmula I, ou um sal da mesma; e

(c) isolar o dito composto de acordo com a Fórmula I formada no passo (b), ou um sal da mesma, da mistura de reacção do passo (b).

O composto de acordo com a Fórmula III, ou um sal da mesma, pode opcionalmente ser isolado antes de executar a reacção da desidratação do Passo (b), ou o passo de desidratação pode ser realizado sem o isolamento do composto intermediário da Fórmula III.

De acordo com as formas de realização preferidas da invenção, os substituintes no Ar^1 do arilo ou heteroaril substituído podem ser independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste de halogéneo, $-(C_1-C_8)$ hidrocarbíl, $-C(=O)R^2$, $-NR^2_2$, $-NHC(=O)R^3$, $-NHSO_2R^3$, $-NH(C_2-C_6)$ alquileno- $C(=O)R^6$, $-NHCR^2R^4C(=O)R^6$, $-C(=O)OR^2$, $-C(=O)NR^2_2$, $-NO_2$, $-C\equiv N$, $-OR^2$, $-OC(=O)R^3$, $-OSO_2R^3$, $-O(C_2-C_6)$ alquileno- $C(=O)R^6$, $-OCR^2R^4C(=O)R^6$, $-P(=O)(OR^2)_2$, $-OP(=O)(OR^2)_2$, $-O(C_2-C_6)$ alquileno- $N((C_1-C_3)$ alquilo) $_2$, $-NHC(=NH)NHR^2$, $-(C_1-C_6)$ haloalquilo, $-O(C_1-C_6)$ haloalquilo e $-N=CH-R^7$; e

substituintes no Ar^2 do arilo substituído ou heteroaril substituído podem ser independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste de $-(C_1-C_8)$ hidrocarbíl, $-C(=O)R^2$, halogéneo, $-NO_2$, $-C\equiv N$, $-OR^2$, $-C(=O)OR^2$, $-NR^2_2$, $-(C_1-C_6)$ haloalquilo e $-O(C_1-C_6)$ haloalquilo;

em que:

cada R^2 é independentemente seleccionado a partir do grupo que consiste de $-H$ e $-(C_1-C_8)$ hidrocarbíl;

cada R^3 é independentemente seleccionado a partir do grupo que consiste de $-(C_1-C_8)$ hidrocarbíl, $-O(C_1-C_8)$ hidrocarbíl, arilo substituído e não substituído, heterociclílico (C_1-C_3) alquilo substituído e não substituído, heteroaril (C_1-C_3) alquilo substituído e não substituído, $-(C_2-C_{10})$ heteroalquil, $-(C_1-C_6)$ haloalquilo, $-CR^2R^4NHR^5$, $-NR^2_2$, $-(C_1-C_3)$ alquileno NH_2 , $-(C_1-C_3)$ alquileno- $N((C_1-C_3)$ alquilo) $_2$, $-(C_1-C_3)$

perfluoroalquileno- $N((C_1-C_3)$ alquilo) $_2$, $-(C_1-C_3)$ alquileno- $N^+(C_1-C_3)$ alquilo) $_3$, $-(C_1-C_3)$ alquileno- $N^+(CH_2CH_2OH)_3$, $-(C_1-C_3)$ alquileno- OR^2 , $-(C_1-C_4)$ alquileno- CO_2R^2 , $-(C_1-C_4)$ alquileno- $C(=O)$ halogéneo, halo (C_1-C_3) alquilo-, $-(C_1-C_3)$ alquileno- $C(=O)$ (C_1-C_3) alquilo, e $-(C_1-C_4)$ perfluoroalquileno- CO_2R^2 ;

cada R^4 é independentemente seleccionado a partir do grupo que consiste de $-H$, $-(C_1-C_6)$ alquilo, $-(CH_2)_3-NH-C(NH_2)(=NH)$, $-CH_2C(=O)NH_2$, $-CH_2CO_2R^2$, $-CH_2SH$, $-(CH_2)_2C(=O)-NH_2$, $-(CH_2)_2CO_2R^2$, $-CH_2-(2-imidazolilo)$, $-(CH_2)_4-NH_2$, $-(CH_2)_2-S-CH_3$, fenilo, $-CH_2$ -fenilo, $-CH_2-OH$, $-CH(OH)-CH_3$, $-CH_2-(3-indolilo)$, e $-CH_2(4-hidroxifenil)$;

cada R^5 é independentemente seleccionado a partir do grupo que consiste de $-H$, $-C(=O)(C_1-C_7)$ hidrocarbíl e um resíduo peptídil terminalmente ligado carboxi que contém de 1 a 3 aminoácidos nos quais o grupo amino terminal do resíduo peptídil está presente como um grupo funcional seleccionado a partir do grupo que consiste de $-NH_2$, $-NHC(=O)(C_1-C_6)$ alquilo, $-NH(C_1-C_6)$ alquilo, $-N((C_1-C_6)$ alquilo) $_2$ e $-NHC(=O)O(C_1-C_7)$ hidrocarbíl;

cada R^6 é independentemente seleccionado a partir do grupo que consiste de $-OR^2$, $-NR^2_2$, e um resíduo peptídil terminalmente ligado amino que contém desde 1 a 3 aminoácidos no qual o grupo carboxil terminal do resíduo peptídil está presente como um grupo funcional seleccionado a partir do grupo que consiste de $-CO_2R^2$ e $-C(=O)NR^2_2$; e

cada R^7 é independentemente seleccionado a partir do grupo que consiste de arilo substituído e não substituído e heteroaril substituído e não substituído;

desde que o maior número de substituintes no Ar^1 e Ar^2 seja igual ao número de átomos de hidrogénio substituíveis no anel ao qual os substituintes estão anexados.

Os substituintes em grupos arilo ou heteroaril substituído, que compreendem R^3 ou R^7 , são, de preferência, independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste de $-(C_1-C_6)$ alquilo, $-(C_1-C_6)$ alcoxi, halogéneo, $-C(=O)(C_1-C_6)$ alquilo, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6)$ alquilo, $-N((C_1-C_6)alquilo)_2$, $-NHC(=O)(C_1-C_6)alquilo$, $-NO_2$, $-C=N$, $(C_1-C_6)haloalquilo$, $-(C_1-C_6)alquilen-NH_2$, $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-C(=NH)NH_2$, e heterociclil $(C_1-C_6)alquilo$; em que os anéis de heterociclil que compreendem heterociclil $(C_1-C_6)alquilo$ são opcionalmente substituídos por $-(C_1-C_6)alquilo$ ou $C(=O)(C_1-C_6)alquilo$.

Os substituintes nos grupos heterociclil substituídos que compreendem R^3 são preferíveis e independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste de $-(C_1-C_6)alquilo$, $-(C_1-C_6)alcoxi$, halogéneo, $-C(=O)(C_1-C_6)alquilo$, $-CO_2H$, e $CONH_2$.

De acordo com algumas formas de realização preferidas da invenção, Ar^1 é fenilo. De acordo com outras formas de realização preferidas da invenção, Ar^2 é fenilo. De acordo ainda com outras formas de realização preferidas da invenção, Ar^1 e Ar^2 são fenilo.

Preferivelmente, quando Ar^1 e Ar^2 são ambos fenilo, Ar^1 e Ar^2 são, pelo menos, mono-substituídos.

De acordo com algumas formas de realização, os grupos arilo e heteroaril que compreendem Ar^1 e Ar^2 são mono-, bi- ou tri-substituídos. De acordo com outras formas de realização, os grupos arilo e heteroaril que compreendem Ar^1 e Ar^2 são substituídos em todas as posições substituíveis.

R é preferivelmente -H ou -(C₁-C₈)alquilo, mais preferivelmente -H ou -(C₁-C₆)alquilo, mais preferível -H.

De acordo com formas de realização da invenção particularmente preferidas, o composto de acordo com a Fórmula I, que é preparada de acordo com o processo da invenção, é seleccionado a partir do grupo que consiste de:

(E)-5-(2,4,6-trimetoxiestirilsulfonamido)-2-metoxifenol;
5-({[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil}amino)-2-metoxifenilamina; ácido acético 2-[5-({[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil}amino)-2-metoxifenilo amino]; (E)-N-fenilo-4-fluoroestirilsulfonamida;
(E)-N-fenilo-4-iodoestirilsulfonamida;
(E)-N-fenilo-4-cloroestirilsulfonamida;
(E)-N-4-metoxifenil-4-cloroestirilsulfonamida;
(E)-N-4-metoxifenil-estirilsulfonamida;
(E)-N-4-metoxifenil-4-metoxiestirilsulfonamida;
(E)-N-4-clorofenil-4-cloro-estirilsulfonamida;
(E)-N-4-clorofenil-4-fluoroestirilsulfonamida;
(E)-N-4-clorofenil-4-bromoestirilsulfonamida;
(E)-5-((2,4,6-trimetoxiestirilsulfonil)-metilo)-2-metoxifenol; ácido propanóico
(E)-2-(5-((2,4,6-trimetoxiestirilsulfonil)metilo)-2-metoxifenilamina);
(E)-5-((2,4,6-trimetoxiestirilsulfonil)metilo)-2-metoxibenzenamina; ácido acético
(E)-2-(5-((2,4,6-trimetoxiestirilsulfonil)metilo)-2-metoxifenilamina);
1-((E)-2-(benzilsulfonil)vinil)-4-fluorobenzeno;
1-((E)-2-(benzilsulfonil)vinil)-4-iodobenzeno;
1-((E)-2-(benzilsulfonil)vinil)-4-clorobenzeno;
(E)-1-((4-cloroestirilsulfonil)metilo)-4-metoxibenzeno;
(E)-1-metoxi-4-((estirilsulfonil)metilo)benzeno;
(E)-1-((4-metoxiestirilsulfonil)metilo)-4-metoxibenzeno;
(E)-1-((4-cloroestirilsulfonil)metilo)-4-clorobenzeno;

(E)-1-((4-fluoroestirilsulfonil)metilo)-4-clorobenzeno;
(E)-1-((4-bromoestirilsulfonil)metilo)-4-clorobenzeno;
(E)-2-(5-((2,4,6-trimetoxiestirilsulfonil)metilo)-2-metoxifenilamina)-2-ácido fenilacético;
(E)-5-((2,4,6-trimetoxiestirilsulfonil)metilo)-2-metoxifenol; ácido propanóico
(E)-2-(5-((2,4,6-trimetoxiestirilsulfonil)metilo)-2-metoxifenilamino);
(E)-5-((2,4,6-trimetoxiestirilsulfonil)metilo)-2-metoxibenzenamina; ácido acético *(E)*-2-(5-((2,4,6-trimetoxiestirilsulfonil)metilo)-2-metoxifenilamino);
1-((*E*)-2-(benzilsulfonil)vinil)-4-fluorobenzeno;
1-((*E*)-2-(benzilsulfonil)vinil)-4-iodobenzeno;
1-((*E*)-2-(benzilsulfonil)vinil)-4-clorobenzeno;
(E)-1-((4-cloroestirilsulfonil)metilo)-4-metoxibenzeno;
(E)-1-metoxi-4-((estirilsulfonil)metilo)benzeno;
(E)-1-((4-metoxiestirilsulfonil)metilo)-4-metoxibenzeno;
(E)-1-((4-cloroestiril-sulfonil)metilo)-4-clorobenzeno;
(E)-1-((4-fluoroestirilsulfonil)metilo)-4-clorobenzeno;
(E)-1-((4-bromoestirilsulfonil)metilo)-4-clorobenzeno;
(E)-2-(5-((2,4,6-trimetoxiestirilsulfonil)metilo)-2-metoxifenilamina)-2-ácido fenilacético;
(E)-5-((2,4,6-trimetoxiestiriltio)metilo)-2-metoxifenol; ácido propanóico
(E)-2-(5-((2,4,6-trimetoxiestiriltio)metilo)-2-metoxifenilamino);
(E)-5-((2,4,6-trimetoxiestiriltio)metilo)-2-metoxibenzenamina; ácido acético
(E)-2-(5-((2,4,6-trimetoxiestiriltio)metilo)-2-metoxifenilamino); *(E)*-(4-fluoroestiril)(benzil)sulfano;
(E)-(4-iodoestiril)(benzil)sulfano;
(E)-(4-cloroestiril)(benzil)sulfano;
(E)-(4-cloroestiril)(4-metoxibenzil)sulfano;

(E)-(4-metoxibenzil) (estiril) sulfano;
(E)-(4-metoxibenzil) (4-metoxiestiril) sulfano;
(E)-(4-clorobenzil) (4-cloroestiril) sulfano;
(E)-(4-clorobenzil) (4-fluoroestiril) sulfano;
(E)-(4-bromoestiril) (4-clorobenzil) sulfano;
(E)-2-(5-((2,4,6-trimetoxiestiriltio)metilo)-2-metoxifenilamino)-2-ácido fenilacético; e sais dos mesmos.

Os compostos da Fórmula I em que X é CH e n é 1 (sulfóxidos α , β insaturados) e os compostos da Fórmula I em que X é CH e n é 2 (sulfonas α , β insaturadas), ou sais da mesma, podem também ser preparados por processos de oxidação em que os compostos de acordo com a Fórmula I, em que n é 0, ou sais da mesma, são usados como intermediários químicos.

De acordo com um exemplo, um composto de acordo com a Fórmula I, ou um sal da mesma, em que:

Ar¹ e Ar² são seleccionados independentemente do arilo substituído e não substituído e heteroaril substituído e não substituído;

X é CH;

n é 1;

R é -H ou -(C₁-C₈)hidrocarbíl; e

* indica que, quando R é outro que não -H, a configuração dos substituintes no átomo de carbono de X é (R)-, (S)- ou qualquer mistura de (R)- e (S)-;

desde que, quando Ar² é fenilo não substituído, então Ar¹ é outro que não 4-(C₁-C₆)alcoxifenil,

é preparado pelos passos de:

(a) fazer reagir um composto de acordo com a Fórmula I, em que Ar¹, Ar², X, * e R são como acima definido, e n é 0, ou um sal dos mesmos, com pelo menos um agente oxidante capaz de oxidar um sulfureto para um sulfóxido; e

(b) isolar um composto de acordo com a Fórmula I, em que n é 1, ou um sal do mesmo, a partir de produtos de reacção.

De acordo com outro exemplo, um composto de acordo com a Fórmula I, ou um sal da mesma, em que:

Ar¹ e Ar² são independentemente seleccionados a partir de arilo substituído e não substituído e heteroaril substituído e não substituído;

X é CH;

n é 2;

R é -H ou -(C₁-C₈)hidrocarbíl; e

* indica que, quando R é outro que não -H, a configuração dos substituintes no átomo de carbono de X é (R)-, (S)- ou qualquer mistura de (R)- e (S)-;

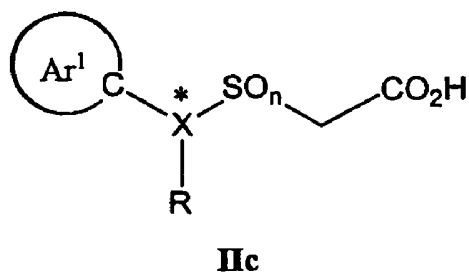
desde que, quando Ar² é fenilo não substituído, então o Ar¹ é outro que não 4-(C₁-C₆)alcoxifenil,

é preparado pelos passos de:

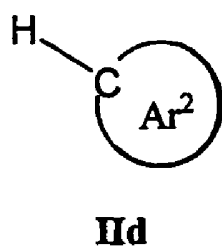
(a) fazer reagir um composto de acordo com a Fórmula I, em que Ar¹, Ar², X, * e R são como acima definidos, e n é 0, ou um sal do mesmo, com pelo menos um agente de oxidação capaz de oxidar um sulfureto numa sulfona; e

(b) isolar um composto de acordo com a Fórmula I, em que n é 2, ou um sal do mesmo, a partir de produtos de reacção.

De acordo com outra forma de realização da invenção, os compostos de acordo com a Fórmula II, ou sais da mesma, podem ser preparados, por exemplo, ao fazer reagir um composto de acordo com a Fórmula IIc, ou um sal da mesma:



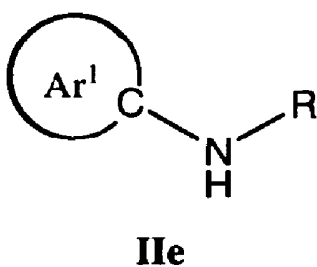
em que Ar^1 , X , R , $*$ e n são como definidos acima para compostos de acordo com a Fórmula I, com um composto de acordo com a Fórmula IIId, ou um sal da mesma:



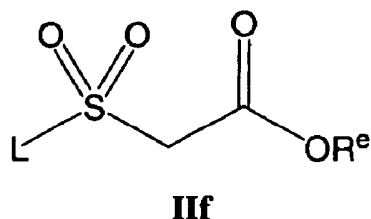
em que Ar^2 é como definido acima para compostos de acordo com a Fórmula I. A reacção dos compostos da Fórmula IIc e Fórmula IIId é realizada sob condições adequadas para acilação electrofílica do anel aromático do Ar^2 . Um composto de acordo com a Fórmula II, ou um sal da mesma, é isolado dos produtos de reacção.

Um composto de acordo com a Fórmula IIc, em que X é N e n é 2, ou um sal da mesma, pode ser preparado, por exemplo, por um processo que compreende os passos de:

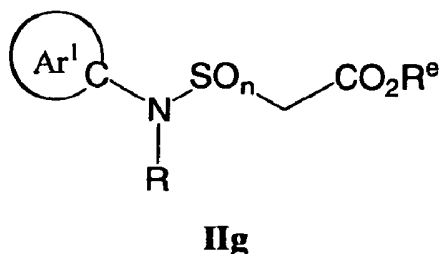
- (a) fazer reagir um composto de acordo com a Fórmula IIe, ou um sal da mesma:



em que Ar¹ e R são como definidos aqui para compostos de acordo com a Fórmula I, com um composto de acordo com a Fórmula II f:



em que R^e é -alquilo (C₁-C₆) e L é um grupo lábil, preferivelmente um halogéneo, mais preferivelmente -Cl ou -Br; para formar um composto de acordo com a Fórmula II g, ou um sal da mesma:



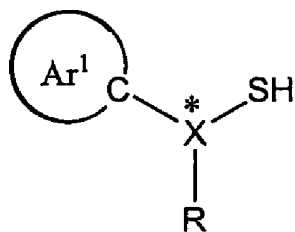
em que Ar¹ e R são como definidos aqui para compostos de acordo com a Fórmula I, n é 2, e R^e é -(C₁-C₆)alquilo; e
(b) hidrolisar o composto da Fórmula II g, formado no passo (a), ou um sal da mesma, para formar um composto de acordo com a Fórmula II c, em que X é N e n é 2, ou um sal da mesma.

Os reagentes adequados para hidrólise de um composto da Fórmula II g incluem, por exemplo uma ou mais bases, preferivelmente hidróxidos de metais alcalinos, hidróxidos de metais alcalinos terrosos ou carbonatos ou bicarbonatos, carbonatos ou bicarbonatos, mais preferivelmente, hidróxidos de metais alcalinos tais como, por exemplo, LiOH e NaOH.

A hidrólise de um composto da Fórmula II g é preferivelmente realizada na presença de um solvente aquoso, mais preferivelmente uma mistura de água com um ou mais solventes hidromiscíveis seleccionados a partir do grupo que consiste de metanol, etanol, acetonitrilo e tetrahidrofurano.

Um composto de acordo com a Fórmula IIc, em que X é CH e n é 0, ou um sal da mesma, pode ser preparado, por exemplo, por um processo que compreende os passos de:

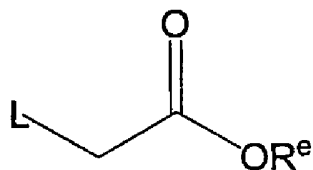
- (a) fazer reagir um composto de acordo com a Fórmula IIB, ou um sal da mesma:



IIb

em que X é CH, e Ar¹, * e R são como definidos aqui para os compostos da Fórmula I;

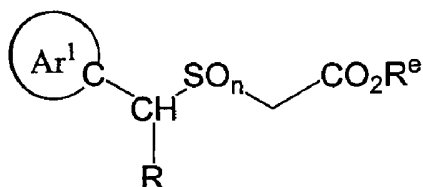
com um composto de acordo com a Fórmula IIh:



IIh

em que R^e é -(C₁-C₆) alquilo e L é um grupo lábil, preferivelmente um halogéneo, mais preferivelmente -Cl ou -Br;

para formar um composto de acordo com a Fórmula IIIi, ou um sal da mesma:



IIIi

em que Ar¹, R, n e R^e são com definidos acima; e

(b) hidrolisar o composto da Fórmula Iii, formado no passo (a), ou um sal da mesma, para formar um composto de acordo com a Fórmula Iic, em que X é CH e n é 0, ou um sal da mesma.

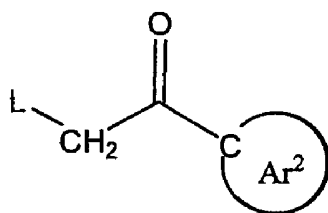
Os reagentes e solventes adequados para hidrólise de um composto da Fórmula Iii são como acima descritos para hidrólise de um composto da Fórmula Iig.

Os compostos de acordo com a Fórmula Iic, em que X é CH e n é 1, ou sais da mesma, podem ser preparados, por exemplo, por um processo que compreende fazer reagir um composto de acordo com a Fórmula Iic, em que X é CH e n é 0, ou um sal da mesma, com um agente de oxidação capaz de oxidar um sulfureto para um sulfureto a um sulfóxido para formar um composto de acordo com a Fórmula Iic; em que X é CH e n é 1, ou um sal da mesma.

Os compostos de acordo com a Fórmula Iic, em que X é CH e n é 2, ou sais da mesma, podem ser preparados, por exemplo, por um processo que compreende fazer reagir um composto de acordo com a Fórmula Iic, em que X é CH e n é 0, ou um sal da mesma, com um agente de oxidação capaz de oxidar um sulfureto para uma sulfona para formar um composto de acordo com a Fórmula Iic; em que X é CH e n é 2, ou um sal da mesma.

De acordo com outra forma de realização da invenção, os compostos de acordo com a Fórmula II, em que X é CH e n é 0, e sais da mesma, podem ser preparados, por exemplo, por um processo que compreende os passos de:

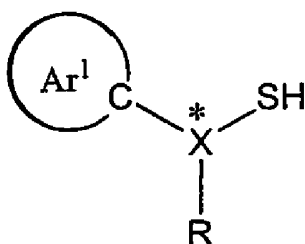
(a) fazer reagir um composto de acordo com a Fórmula Iia, ou um sal da mesma:



IIa

em que Ar^2 é definido como para compostos da Fórmula I, e L é um grupo lábil,

com um composto de acordo com a Fórmula IIb, ou um sal da mesma:



IIb

em que X é CH, e Ar^1 , * e R são como definidos acima para compostos de acordo com a Fórmula I, para formar um composto de acordo com a Fórmula II, em que X é CH e n é 0, ou um sal da mesma.

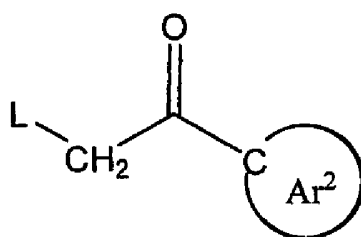
O composto de acordo com a Fórmula II, ou um sal da mesma, pode opcionalmente ser isolado antes de avançar com o uso do composto da Fórmula II na preparação de um composto de acordo com a Fórmula I. Alternativamente, o processo de preparação de um composto de acordo com a Fórmula I, ou um sal da mesma, pode ser realizado sem isolamento do composto intermediário da Fórmula II.

De acordo com algumas formas de realização preferidas da invenção, X é CH. De acordo com algumas formas de realização da invenção, em que X é CH, n é 0. De acordo com outras formas de realização da invenção, em que X é CH, n é 1. De acordo ainda

com outras formas de realização da invenção, em que X é CH, n é 2.

De acordo com uma forma de realização da invenção, os compostos de acordo com a Fórmula II, em que X é CH e n é 1, ou sais da mesma, podem ser preparados, por exemplo, por um processo que compreende os passos de:

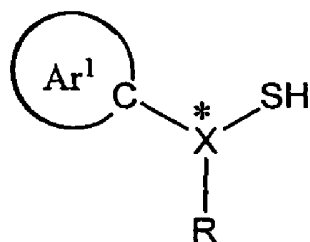
- (a) fazer reagir um composto de acordo com a Fórmula IIa, ou um sal da mesma:



IIa

em que Ar² é definido como para compostos da Fórmula I, e L é um grupo lábil,

com um composto de acordo com a Fórmula IIb, ou um sal da mesma:



IIb

em que X é CH, e Ar¹, * e R são como acima definidos para compostos de acordo com a Fórmula I,

para formar um composto de acordo com a Fórmula II, em que X é CH e n é 0, ou um sal da mesma; e

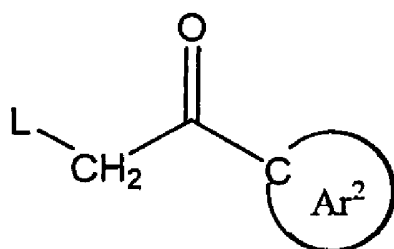
- (b) fazer reagir o composto de acordo com a Fórmula II formado no passo (a), ou um sal da mesma, com um agente de oxidação capaz de oxidar um sulfureto para um sulfóxido para formar um composto

de acordo com a Fórmula II, em que X é CH e n é 1, ou um sal da mesma.

O composto de acordo com a Fórmula II formado no passo (a), ou um sal da mesma, pode opcionalmente ser isolado antes de fazer reagir com um agente de oxidação no passo (b), ou a oxidação do passo (b) pode ser realizada sem o isolamento do composto intermediário da Fórmula II.

De acordo com outra forma de realização da invenção, os compostos de acordo com a Fórmula II, em que X é CH e n é 2, ou um sal da mesma, podem ser preparados, por exemplo, por um processo que compreende os passos de:

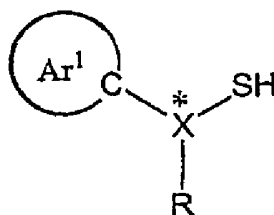
- (a) fazer reagir um composto de acordo com a Fórmula IIa, ou um sal da mesma:



IIa

em que Ar^2 é definido como para compostos da Fórmula I, e L é um grupo lábil,

com um composto de acordo com a Fórmula IIb, ou um sal da mesma:



IIb

em que X é CH, e Ar¹, * e R são como acima definidos para compostos de acordo com a Fórmula I,

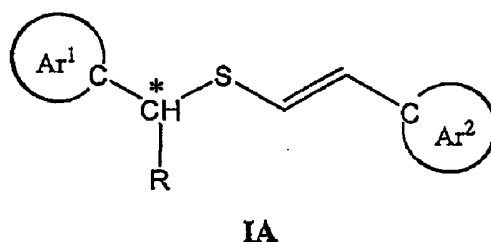
para formar um composto de acordo com a Fórmula II, em que X é CH e n é 0, ou um sal da mesma; e

(b) fazer reagir o composto de acordo com a Fórmula II formado no passo (a), ou um sal da mesma, com um agente de oxidação capaz de oxidar um sulfureto para uma sulfona para formar um composto de acordo com a Fórmula II, em que X é CH e n é 2, ou um sal da mesma.

II. Intermediários

São providos compostos, os quais sendo úteis como intermediários nos processos acima descritos para a preparação dos compostos da Fórmula I com actividade antiproliferativa.

De acordo com um exemplo, é provido um composto de acordo com a Fórmula IA (isto é, um composto da Fórmula I em que X é CH e n é 0), ou um sal da mesma:



em que:

Ar¹ e Ar² são seleccionados independentemente do arilo substituído ou heteroaril substituído ou não substituído;

R é -H ou -(C₁-C₈)hidrocarbíl;

* indica que, quando R é outro que não -H, a configuração dos substituintes no átomo de carbono de X é (R)-; (S)- ou qualquer mistura de (R)- e (S)-.

Os intermediários preferidos de acordo com a Fórmula IA incluem aqueles onde os substituintes no Ar¹ do arilo ou heteroaril substituído são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste de halogéneo, -(C₁-C₈)hidrocarbíl, -C(=O)R², -NR²₂, -NHC(=O)R³, -NHSO₂R³, -NH(C₂-C₆)alquileno-C(=O)R⁶, -NHCR²R⁴C(=O)R⁶, -C(=O)OR², -C(=O)NR²₂, -NO₂, -ON, -OR², -OC(=O)R³, -OSO₂R³, -O(C₂-C₆)alquileno-C(=O)R⁶, -OCR²R⁴C(=O)R⁶, -P(=O)(OR²)₂, -OP(=O)(OR²)₂, -O(C₂-C₆)alquileno-N((C₁-C₃)alquilo)₂, -NHC(=NH)NHR², -(C₁-C₆)haloalquilo, -O(C₁-C₆)haloalquilo e -N=CH-R⁷; e os substituintes no Ar² do arilo substituído ou heteroaril substituído são independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste de -(C₁-C₈)hidrocarbíl, -C(=O)R², halogéneo, -NO₂, -C=N, -OR², -C(=O)OR², -NR²₂, -(C₁-C₆)haloalquilo e -O(C₁-C₆)haloalquilo;

em que

cada R² é independentemente seleccionado a partir do grupo que consiste de -H e -(C₁-C₈)hidrocarbíl;

cada R³ é independentemente seleccionado a partir do grupo que consiste de: -(C₁-C₈)hidrocarbíl, -O(C₁-C₈)hidrocarbíl, arilo substituído e não substituído, heterociclílico alquilo(C₁-C₃)substituído e não substituído, heteroaril(C₁-C₃)alquilo substituído e não substituído, -(C₂-C₁₀)heteroalquil, -(C₁-C₆)haloalquilo, -CR²R⁴NHR⁵, -NR²₂, -(C₁-C₃)alquilenoNH₂, -(C₁-C₃)alquileno-N((C₁-C₃)alquilo)₂, -(C₁-C₃)perfluoroalquileno-N((C₁-C₃)alquilo)₂, -(C₁-C₃)alquileno-N⁺((C₁-C₃)alquilo)₃, -(C₁-C₃)alquileno-N⁺(CH₂CH₂OH)₃, -(C₁-C₃)alquileno-OR², -(C₁-C₄)alquileno-CO₂R², -(C₁-C₄)alquileno-C(=O)halogéneo, halo(C₁-C₃)alquilo-, -(C₁-C₃)alquileno-C(=O)(C₁-C₃)alquilo, e -(C₁-C₄)perfluoroalquileno-CO₂R²;

cada R⁴ é independentemente seleccionado a partir do grupo que consiste de -H, -(C₁-C₆)alquilo, -(CH₂)₃-NH-C(NH₂)(=NH), -CH₂C(=O)NH₂, -CH₂CO₂R², -CH₂SH, -(CH₂)₂C(=O)-NH₂, -(CH₂)₂CO₂R², -CH₂-(2-imidazolil), -(CH₂)₄-NH₂, -(CH₂)₂-S-CH₃, fenilo, -CH₂-fenilo, -CH₂-OH, -CH(OH)-CH₃, -CH₂-(3-indolil), e -CH₂-(4-hidroxifenil);

cada R^5 é independentemente seleccionado a partir do grupo que consiste de $-H$, $-C(=O)(C_1-C_7)$ hidrocarbíl e um resíduo peptídil terminalmente ligado por carboxi que contém de 1 a 3 aminoácidos nos quais o grupo amino terminal do resíduo peptídil está presente como um grupo funcional seleccionado a partir do grupo que consiste de $-NH_2$, $-NHC(=O)(C_1-C_6)$ alquilo, $-NH(C_1-C_6)$ alquilo, $-N((C_1-C_6)$ alquilo) $_2$ e $-NHC(=O)O(C_1-C_7)$ hidrocarbíl;

cada R^6 é independentemente seleccionado a partir do grupo que consiste de $-OR^2$, $-NR^2_2$, e um resíduo peptídil terminalmente ligado por amino que contém desde 1 a 3 aminoácidos nos quais o grupo carboxil terminal do resíduo peptídil está presente como um grupo funcional seleccionado a partir do grupo que consiste de $-CO_2R^2$ e $-C(=O)NR^2_2$; e

cada R^7 é independentemente seleccionado a partir do grupo que consiste de arilo substituído e não substituído e heteroaril substituído e não substituído;

desde que o maior número de substituintes no Ar^1 e Ar^2 seja igual ao número de átomos de hidrogénio substituíveis no anel ao qual os substituintes estão anexados.

Os substituintes nos grupos heteroaril ou arilo substituídos que compreendem R^3 ou R^7 são, de preferência, independentemente seleccionados do grupo que consiste de $-(C_1-C_6)$ alquilo, $-(C_1-C_6)$ alcoxi, halogéneo, $-C(=O)(C_1-C_6)$ alquilo, $-NN_2$, $-NH(C_1-C_6)$ alquilo, $-N(C_1-C_6)$ alquilo) $_2$, $-NHC(=O)(C_1-C_6)$ alquilo, $-NO_2$, $C=N$, (C_1-C_6) haloalquilo, $-(C_1-C_6)$ alquileno- NH_2 , $-CO_2H$, $CONH_2$, $C(=NH)NH_2$, e heterociclil (C_1-C_6) alquilo; em que os anéis heterocíclicos que compreendem heterociclil (C_1-C_6) alquilo são opcionalmente substituídos por $-(C_1-C_6)$ alquilo ou $C(=O)(C_1-C_6)$ alquilo.

Os substituintes nos grupos heterociclil substituídos que compreendem R^3 são, de preferência, independentemente

seleccionados a partir do grupo que consiste de
-(C₁-C₆)alquilo, -(C₁-C₆)alcoxi, halogéneo,
-C(=O)(C₁-C₆)alquilo, -CO₂H, e CONH₂.

Mais preferivelmente, para intermediários de acordo com a
Fórmula IA, os substituintes no Ar¹ são seleccionados a partir
do grupo que consiste de -OR², -NR², e -NH-CR²R⁴-C(=O)R⁶; e os
substituintes no Ar² são seleccionados a partir do grupo que
consiste de -OR².

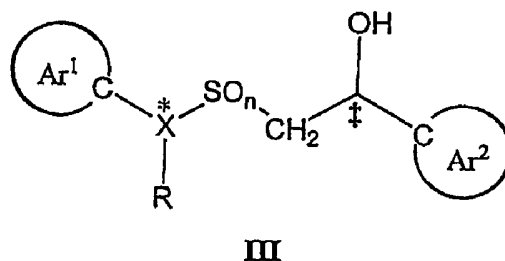
Preferivelmente, para intermediários de acordo com a Fórmula
IA, um dos Ar¹ e Ar² é fenilo substituído. Mais preferivelmente,
para intermediários de acordo com a Fórmula IA, o Ar¹ e Ar² são
fenilo substituído.

Outros intermediários da Fórmula IA são aqueles em que os grupos
arilo e heteroaril que compreendem Ar¹ e Ar² são mono-, bi- ou
tri-substituídos. Em outros exemplos, os grupos arilo e
heteroaril que compreendem Ar¹ e Ar² são substituídos em todas
as posições substituíveis. De acordo com alguns exemplos
preferidos, Ar¹ e Ar² são substituídos nas posições 3- e 4-.
De acordo com alguns exemplos preferidos, Ar² é substituído nas
posições 2- e 6-. De acordo com outros exemplos preferidos, Ar²
é substituído nas posições 2-, 4- e 6-.

Nos compostos da fórmula IA, R é preferivelmente -H ou
-(C₁-C₈)alquilo, mais preferivelmente -H ou -(C₁-C₆)alquilo,
mais preferivelmente -H; R² é preferivelmente -H ou
-(C₁-C₃)alquilo, mais preferivelmente -H ou -CH₃, mais
preferivelmente -H; R⁴ é preferivelmente -H, fenilo ou
-(C₁-C₆)alquilo; mais preferivelmente -H, fenilo ou
-(C₁-C₃)alquilo, mais preferivelmente -H, -CH₃ ou fenilo; e R⁶
é preferivelmente -OR².

Os compostos preferidos de acordo com a Fórmula IA incluem:
 (*E*)-5-((2,4,6-trimetoxiestiriltio)metilo)-2-metoxifenol;
 ácido propanóico (*E*)-2-(5-((2,4,6-trimetoxiestiriltio)-metilo)-2-metoxifenilamino); (*E*)-5-((2,4,6-trimetoxiestiriltio)metilo)-2-metoxibenzenoamino; ácido acético (*E*)-2-(5-((2,4,6-trimetoxiestiriltio)metilo)-2-metoxifenilamino); (*E*)-(4-fluoroestiril) (benzil) sulfano; (*E*)-(4-iodoestiril) (benzil) sulfano; (*E*)-(4-cloroestiril) (benzil) sulfano; (*E*)-(4-cloroestiril) (4-metoxibenzil) sulfano; (*E*)-(4-metoxibenzil) (estiril) sulfano; (*E*)-(4-metoxibenzil) (4-metoxiestiril) sulfano; (*E*)-(4-clorobenzil) (4-cloroestiril) sulfano; (*E*)-(4-clorobenzil) (4-fluoroestiril) sulfano; (*E*)-(4-bromoestiril) (4-clorobenzil) -sulfano; e (*E*)-2-(5-((2,4,6-trimetoxiestiriltio)metilo)-2-metoxifenilamino)-2-ácido fenilacético; e sais dos mesmos.

De acordo com outro exemplo, é provido um composto de acordo com a Fórmula III, ou um sal da mesma:



em que:

Ar¹ e Ar² são seleccionados independentemente do arilo substituído e não substituído e heteroaril substituído e não substituído;

X é N ou CH;

N é 0, 1 ou 2;

R é -H ou -(C₁-C₈)hidrocarbíl;

* indica que, quando X é CH, e R é outro que não -H, a configuração dos substituintes no átomo de carbono de X

é (R)-, (S)- ou qualquer mistura de (R)- e (S)-; e
‡ indica que a configuração dos substituintes no átomo de
carbono designado é (R)-, (S)- ou qualquer mistura de (R)-
e (S)-;

desde que:

quando X é N, então n é 2;

quando X é N e Ar² é fenilo não substituído, então Ar¹ é
substituído por outro que não -OH, -O(C₁-C₆)alquilo, -NH₂
ou -N((C₁-C₆)alquilo)₂; e

quando Ar² é fenilo não substituído, então Ar¹ é outro que
não 4-(C₁-C₆)alcoxifenil.

Os substituintes preferidos no Ar¹ e Ar² do arilo ou heteroaril
substituídos são como definidos aqui para compostos de acordo
com a Fórmula I.

Em alguns exemplos preferidos dos compostos de acordo com a
Fórmula III, Ar¹ é fenilo substituído ou não substituído, mais
preferivelmente fenilo substituído. Em outros exemplos
preferidos, Ar² é fenilo substituído ou não substituído, mais
preferivelmente fenilo substituído. Ainda em outros exemplos
preferidos, Ar¹ e Ar² são fenilo substituído ou não substituído,
mais preferivelmente fenilo substituído.

Os compostos preferidos de acordo com a Fórmula III incluem:

5-((2-hidroxi-2-(2,4,6-trimetoxifenil)etilsulfonil)
metilo)-2-metoxifenol; ácido propanóico

2-(5-((2-hidroxi-2-(2,4,6-trimetoxifenil)etilsulfonil)
metilo)-2-metoxifenilamino);

2-(3-amino-4-metoxibenzilsulfonil)-1-(2,4,6-
trimetoxifenil)etanol; ácido acético

2-(5-((-2-hidroxi-2-(2,4,6-trimetoxifenil)etilsulfonil)
metil)-2-metoxifenilamino);

2-(benzilsulfonil)-1-(4-fluorofenilo)etanol;

2-(benzilsulfonil)-1-(4-clorofenilo)etanol;
2-(benzilsulfonil)-1-(4-iodofenilo)etanol;
2-(4-metoxibenzil-sulfonil)-1-(4-clorofenilo)etanol;
2-(4-metoxibenzilsulfonil)-1-feniletanol;
2-(4-metiloxibenzilsulfonil)-1-(4-metoxifenil)etanol;
2-(4-clorobenzilsulfonil)-1-(4-clorofenilo)etanol;
2-(4-clorobenzilsulfonil)-1-(4-fluorofenilo)etanol;
2-(4-clorobenzilsulfonil)-1-(4-bromofenil)etanol;
2-(5-((2-hidroxi-2-(2,4,6-trimetoxifenil)etil-sulfonil)metilo)-2-metoxifenilamino)-2-ácido fenilacético;
5-((2-hidroxi-2-(2,4,6-trimetoxifenil)etil-sulfonil)metilo)-2-metoxifenol;
2-(5-((2-hidroxi-2-(2,4,6-trimetoxifenil)etil-sulfonil)metilo)-2-metoxifenilamino)-ácido propanóico;
2-(3-amino-4-metoxibenzilsulfonil)-1-(2,4,6-trimetoxifenil)etanol; ácido acético
2-(5-((-2-hidroxi-2-(2,4,6-trimetoxifenil)etil-sulfonil)metilo)-2-metoxifenilamino);
2-(benzilsulfonil)-1-(4-fluorofenilo)etanol;
2-(benzilsulfonil)-1-(4-clorofenilo)etanol;
2-(benzilsulfonil)-1-(4-iodofenilo)etanol;
2-(4-metoxibenzilsulfonil)-1-(4-clorofenilo)etanol;
2-(4-metoxibenzilsulfonil)-1-feniletanol;
2-(4-metoxibenzilsulfonil)-1-(4-metoxifenil)etanol;
2-(4-clorobenzilsulfonil)-1-(4-clorofenilo)etanol;
2-(4-clorobenzilsulfonil)-1-(4-fluorofenilo)etanol;
2-(4-clorobenzilsulfonil)-1-(4-bromofenil)etanol;
2-(5-((2-hidroxi-2-(2,4,6-trimetoxifenil)etil-sulfonil)metilo)-2-metoxifenilamino)-2-ácido fenilacético;
5-((2-hidroxi-2-(2,4,6-trimetoxifenil)etil-sulfonil)metilo)-2-metoxifenol; ácido propanóico
2-(5-((2-hidroxi-2-(2,4,6-trimetoxifenil)etil-sulfonil)metilo)-2-metoxifenilamino);
2-(3-amino-4-metoxibenzilsulfonil)-1-(2,4,6-trimetoxifenil)

etanol; ácido acético
 2-(5-((-2-hidroxi-2-(2,4,6-trimetoxifenil)etiltio)-metilo)-2-metoxifenilamino);
 2-(benziltio)-1-(4-fluorofenilo)etanol;
 2-(benziltio)-1-(4-clorofenilo)etanol;
 2-(benziltio)-1-(4-iodofenilo)etanol;
 2-(4-metoxibenziltio)-1-(4-clorofenilo)etanol;
 2-(4-metoxibenziltio)-1-feniletanol;
 2-(4-metoxibenziltio)-1-(4-metoxifenil)etanol;
 2-(4-clorobenziltio)-1-(4-clorofenilo)etanol;
 2-(4-clorobenziltio)-1-(4-fluorofenilo)etanol;
 2-(4-clorobenziltio)-1-(4-bromofenil)etanol;
 2-(5-((2-hidroxi-2-(2,4,6-trimetoxifenil)etilotio)metilo)-2-metoxifenilamino)-2-ácido fenilacético;
 5-(2-hidroxi-2-(2,4,6-trimetoxifenil)etilsulfonilamino)-2-metoxifenol; ácido propanóico
 2-(5-((2-hidroxi-2-(2,4,6-trimetoxifenil)etilsulfonil)metilo)-2-metoxifenilamino);
 2-(3-amino-4-metoxibenzilsulfonil)-1-(2,4,6-trimetoxifenil)etanol; ácido acético
 2-(5-((-2-hidroxi-2-(2,4,6-trimetoxifenil)etilsulfonil)metilo)-2-metoxifenilamino);
 2-(benzilsulfonil)-1-(4-fluorofenilo)etanol;
 2-(4-metoxibenzilsulfonil)-1-(4-clorofenilo)etanol;
 2-(benzilsulfonil)-1-(4-iodofenilo)etanol;
 2-(benzilsulfonil)-1-(4-clorofenilo)etanol;
 2-(4-clorobenzilsulfonil)-1-(4-clorofenilo)etanol;
 2-(4-metoxibenzilsulfonil)-1-feniletanol;
 2-(4-clorobenzilsulfonil)-1-(4-fluorofenilo)etanol;
 2-(4-clorobenzilsulfonil)-1-(4-bromofenil)etanol;
 2-(5-((2-hidroxi-2-(2,4,6-trimetoxifenil)etilsulfonil)metilo)-2-metoxifenilamino)-2-ácido fenilacético; e sais dos mesmos.

De acordo com alguns sub-exemplos dos compostos de acordo com a Fórmula III, a configuração dos substituintes no átomo de carbono designados por ‡ é (*R*)-, e o composto é substancialmente livre do (*S*)-enantiómero correspondente do mesmo composto; ou é (*S*)-, e o composto está substancialmente livre (*R*)-enantiómero correspondente do mesmo composto.

De acordo com um sub-exemplo dos compostos de acordo com a Fórmula III, o composto compreende um (*R*)-enantiómero com respeito à configuração absoluta no carbono designado por ‡, e é substancialmente livre do (*S*)-enantiómero correspondente do mesmo composto.

De acordo com outro sub-exemplo dos compostos de acordo com a Fórmula III, o composto compreende um (*S*)-enantiómero com respeito à configuração absoluta no carbono designado por ‡, e é substancialmente livre do (*R*)-enantiómero correspondente do mesmo composto.

Definições

Onde os exemplos são dados nas definições que se seguem, os exemplos destinam-se a ser ilustrativos e não limitadores.

O termo "alquilo", por si só ou como parte de outros substituintes significa, excepto de outro modo indicado, um radical hidrocarboneto de cadeia linear, ramificada ou cíclica, incluindo bi- e multi-radicais, com o número de átomos de carbono designado numa expressão tal como (C_x-C_y)alquilo. A expressão "(C_x-C_y)alquilo", em que $x < y$, representa uma cadeia alquilo que contém um mínimo de átomos de carbono x e um máximo de átomos de carbono y . Os exemplos incluem: metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, neopentilo, hexilo, ciclohexil e ciclopropilmetil. O

preferido é (C₁-C₃)alquilo, particularmente etilo, metilo e isopropilo.

O termo "cicloalquilo" refere-se a grupos alquilo que contêm, pelo menos, uma estrutura cíclica. Os exemplos incluem ciclohexil, ciclopentilo, norbornilo, adamantilo e ciclopropilmetil. O preferido é (C₃-C₁₂)cicloalquilo, particularmente ciclopentilo, norbornilo, e adamantilo.

O termo "alquilenos" refere-se ao radical alquilo divalente com o número de átomos de carbono designado, isto é (C₁-C₆) significa -CH₂-; -CH₂CH₂-; -CH₂CH₂CH₂-; -CH₂CH₂CH₂CH₂-; -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-; e -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-, e também inclui estruturas divalentes ramificadas tais como, por exemplo, -CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂- e -CH(CH₃)CH(CH₃)-, e estruturas cíclicas divalentes tais como, por exemplo 1,3-ciclopentilo.

O termo "arileno", por si só ou como parte de outros substituintes significa, excepto se de outro modo indicado, um radical arilo divalente. Os preferidos são os radicais fenilo divalentes, ou grupos "fenileno", particularmente 1,4-radicaís fenilo divalentes.

O termo "heteroarileno", por si só ou como parte de outros substituintes significa, excepto se de outro modo indicado, um radical heteroaril divalente. O preferido é o heteroarileno monocíclico com cinco ou seis membros. Mais preferidos são as partes de heteroarileno que compreendem os anéis heteroaril divalentes seleccionados do grupo que consiste de piridina, pirimidina, pirazina, furano, tiofeno, pirrolo, tiazola, imidazole e oxazole, tal como, por exemplo pirrolo, tiofeno, furano, tiazola, oxazole e imidazole 2,5-divalente.

O termo "alcoxi" usado sozinho ou em combinação com outros termos significa, excepto se indicado pelo contrário, um grupo alquilo com o número designado de átomos de carbono, como acima definido, ligado ao resto da molécula através de um átomo de oxigénio, tal como, por exemplo, metoxi, etoxi, 1-propoxi, 2-propoxi (isopropoxi) e os maiores homólogos e isómeros. Os preferidos são (C₁-C₆)alcoxi, particularmente etoxi e metoxi.

As cadeias de carbono nos grupos alquilo e alcoxi, que podem ocorrer nos compostos da invenção, podem ser cíclicas, lineares ou ramificadas, sendo preferido as cadeias lineares. A expressão "(C₁-C₆)alquilo" abrange assim os grupos alquilo que contêm um, dois, três, quatro, cinco ou seis carbonos. A expressão "(C₁-C₆)alcoxi" abrange assim para os grupos alcoxi que contêm um, dois, três, quatro, cinco ou seis carbonos.

O termo "hidrocarbíl" refere-se a qualquer parte que compreende apenas átomos de hidrogénio e carbono. O termo inclui, por exemplo, grupos alquilo, alquenil, alquinil, arilo e benzil. Os preferidos são (C₁-C₇)hidrocarbíl. Os mais preferidos são (C₁-C₆)alquilo e (C₁-C₁₂)cicloalquilo.

O termo "heteroalquil", por si só ou em combinação com outros termos significa, excepto de outro modo indicado, um radical de cadeia linear ou ramificada estável que consiste de um número indicado de átomos de carbono e um ou mais heteroátomos seleccionados a partir do grupo que consiste de O, N, e S, e em que os átomos de nitrogénio e enxofre podem ser opcionalmente oxidados e o heteroátomo de nitrogénio pode ser opcionalmente quaternizado. O(s) heteroátomo(s) pode(m) ser colocado(s) em qualquer posição do grupo heteroalquil, incluindo entre o resto do grupo heteroalquil e o fragmento para o qual é anexo, assim como anexo ao maior átomo de carbono distal no grupo heteroalquil. Os exemplos incluem: -O-CH₂-CH₂-CH₃, -

$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-OH}$, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_3$, $\text{-CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH}_3$, e
 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-S(=O)-CH}_3$. Até dois heteroátomos podem ser
consecutivos, tais como, por exemplo, $\text{-CH}_2\text{-NH-OCH}_3$, ou
 $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S-S-CH}_3$.

Os termos "halo" ou "halogéneo", por si só ou como parte de outro
substituente significa, excepto se de outro modo indicado, um
átomo de flúor, cloro, bromo ou iodo.

O termo "aromático" refere-se a um carbociclo ou heterociclo
com um ou mais anéis poliinsaturados com electrões π (pi) de
carácter aromático ($4n + 2$). O termo "aromático" destina-se a
incluir não apenas os sistemas de anel que contêm apenas átomos
de anel de carbono mas também sistemas que contêm um ou mais
átomos não carbono como átomos de anel. Os sistemas que contêm
um ou mais átomos não carbono podem ser conhecidos como sistemas
"heteroaril" ou "heteroaromático". O termo "aromático" é
considerado assim incluir sistemas de anel "arilo" e
"heteroaril".

A expressão "acilação electrofílica" refere-se a uma reacção
de substituição aromática electrofílica em que o reagente
electrofílico é um composto carbonilo tal como, por exemplo,
um ácido carboxílico, um halogeneto de ácido carboxílico são
um ácido anidrido. A acilação electrofílica é geralmente uma
acilação "Friedel Crafts". Uma acilação Friedel Crafts pode ser
catalisada por um ácido Lewis ou por um ácido mineral.

A expressão "ácido Lewis" refere-se a uma substância que age
como um aceitador de par de electrões. Os exemplos incluem, mas
não estão limitados a AlCl_3 , BF_3 , BCl_3 , SnCl_2 , ZnBr_2 , ZnCl_2 ,
 $\text{Al(C}_1\text{-C}_6\text{ alquilo)}_3$, $\text{AlCl(C}_1\text{-C}_6\text{ alquilo)}_2$, e $\text{AlCl}_2\text{(C}_1\text{-C}_6\text{ alquilo)}$.

A expressão "grupo lábil" refere-se a um átomo, ou um grupo de átomos, que é movido de uma molécula como espécies estáveis durante uma reacção química, particularmente, uma reacção de deslocação nucleofílica. O grupo lábil leva consigo electrões de valência da ligação que liga o grupo lábil à molécula da qual é deslocada. O grupo lábil é geralmente um anião, por exemplo Cl^- ou CH_3SO_3^- .

Um "ácido mineral" é geralmente um ácido forte tal como, por exemplo, HCl , HBr , H_2SO_4 , ou HNO_3 .

O termo "arilo" usado sozinho ou em combinação com outros termos significa, excepto se de outro modo indicado, um sistema aromático carbocíclico que contém um ou mais anéis (normalmente um, dois ou três anéis) em que tais anéis podem unidos de uma forma pendente, tal como bifenilo, ou podem ser fundidos, tal como naftaleno. Os exemplos incluem fenilo, antracilo, e naftilo que podem ser substituídos ou não substituídos. A listagem anteriormente mencionada de partes de arilo destina-se a ser representativa mas não limitativa.

O termo "heterociclo" ou "heterociclil" ou "heterocíclico" por si só ou como parte de outros substituintes significa, excepto de outro modo indicado, um sistema de anel estável heterocíclico monocíclico ou policíclico estável, substituído ou não substituído que consiste de átomos de carbono e, pelo menos, um heteroátomo seleccionado a partir do grupo que consiste de N, O, e S, e em que os heteroátomos de nitrogénio e enxofre podem ser opcionalmente oxidados, e o átomo de nitrogénio pode ser opcionalmente quaternizado. O sistema heterocíclico pode ser anexado, excepto de outro modo indicado, em qualquer heteroátomo ou átomo de carbono que suporta uma estrutura estável.

Os grupos heterociclil incluem grupos heteroaril policíclicos e monocíclicos e grupos monocíclicos e policíclicos que não são aromáticos, tais como grupos monocíclicos e policíclicos,

saturados e parcialmente saturados, e monocíclicos e policíclicos parcialmente saturados.

O termo "heteroaril" ou "heteroaromático" refere-se a um heterociclo com carácter aromático, e inclui os monocíclicos heteroaril monocíclicos e grupos heteroaril policíclicos. Um grupo heteroaril policíclico pode incluir um ou mais anéis que são parcialmente saturados.

Os exemplos dos grupos heteroaril monocíclicos incluem: piridil; pirazinil; pirimidinil, particularmente 2- e 5-pirimidinil; piridazinil; tienil; furil; pirrolil, particularmente 2-pirrolil e 1-alkilo-2-pirrolil; imidazolil, particularmente 2-imidazolil; tiazolil, particularmente 2-tiazolil; oxazolil, particularmente 2-oxazolil; pirazolil, particularmente 3- e 5-pirazolil, isotiazolil, 1,2,3-triazolil, 1,2,4-triazolil, 1,3,4-triazolil, tetrazolil, 1,2,3-tiadiazolil, 1,2,3-oxadiazolil, 1,3,4-tiadiazolil; e 1,3,4-oxadiazolil.

Os exemplos de heterociclos monocíclicos que não são aromáticos incluem grupos monocíclicos saturados tais como: aziridina, oxirano, tiirano, azetidina, oxetano, tietano, pirrolidina, pirrolina, imidazolina, pirazolidina, dioxolane, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, sulfolano, tetrahydrofurano, tiofano, piperazina, morfolina, tiomorfolina, tetrahydropirano, homopiperazina, homopiperidina, 1,3-dioxepano, hexametilénóxico e piperidina; e grupos monocíclicos parcialmente saturados tais como: 1,2,3,6-tetrahydropiridina, 1,4-diidropiridina, 2,3-diidrofurano, 2,5-diidrofurano, 2,3-diidropirano, 1,2-diidrotiazole, 1,2-diidrooxazola, 1,2-diidroimidazole e 4,7-diidro-1,3-dioxepin.

Exemplos de grupos heteroaril policíclicos incluem: indolil, particularmente 3-, 4-, 5-, 6- e 7-indolil, quinolil,

isoquinolil, particularmente 1- e 5-isoquinolil, cinolinil, quinoxalinil, particularmente 2- e 5-quinoxalinil, quinazolinil, ftalazinil, 1,8-naftiridinil, 1,4-benzodioxanil, cumarina, benzofuril, particularmente 3-, 4-, 1,5-naftiridinil, 5-, 6- e 7-benzofuril, 1,2-benzisoxazolil, benzotienil, particularmente 3-, 4-, 5-, 6-, e 7-benzotienil, benzoxazolil, benzotiazolil, particularmente 2-benzotiazolil e 5-benzotiazolil, purinil, benzimidazolil, particularmente 2-benzimidazolil, benzotriazolil, tioxantinil, carbazolil, carbolinil, acridinil, tetrahydroquinolil; 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolil; diidro-cumarinil; 2,3-dihidrobenzofuril; 2,3-dihidrobenzotienil, N-metilo-2-indolinil; e indolinil.

Os exemplos de heterociclos policíclicos não aromáticos incluem: pirrolizidinil e quinolizidinil.

A listagem acima mencionada de partes heterocíclicas não aromáticas e partes heteroaril destina-se a ser representativa mas não limitativa.

Os grupos heteroaril preferidos são 2-, 3- e 4-piridil; pirazinil; 2- e 5-pirimidinil; 3-piridazinil; 2- e 3-tienil; 2- e 3-furil; pirrolil; particularmente N-metilopirrol-2-il; 2-imidazolil; 2-tiazolil; 2-oxazolil; pirazolil; particularmente 3- e 5-pirazolil; isotiazolil; 1,2,3-triazolil; 1,2,4-triazolil; 1,3,4-triazolil; tetrazolil, 1,2,3-tiadiazolil; 1,2,3-oxadiazolil; 1,3,4-tiadiazolil e 1,3,4-oxadiazolil; indolil, particularmente 2-, 3-, 4-, 5-, 6- e 7-indolil; cinolinil; quinoxalinil, particularmente 2- e 5-quinoxalinil; quinazolinil, particularmente 2-, 5-, 6-, 7- e 8-quinazolinil; ftalazinil; 1,8-naftiridinil; 1,5-naftiridinil,

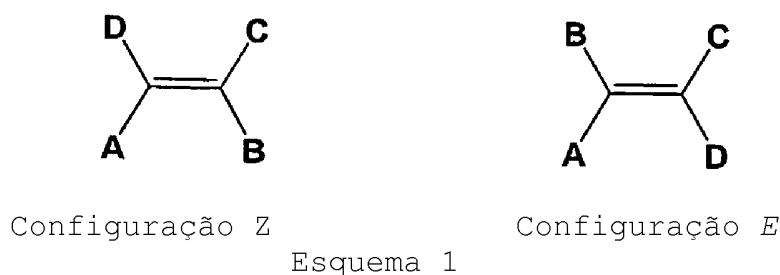
particularmente 1,5-naftiridina-3-il e 1,5-naftiridina-4-il; 1,4-benzodioxanil; cumarinil; benzofuril, particularmente 2-, 3-, 5-, 6- e 7-benzofuril; 1,2-benzisoxazolil; benzotienil, particularmente 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, e 7-benzotienil; benzoxazolil; benzotiazolil, particularmente 2-benzotiazolil e 5-benzotiazolil; purinil; benzimidazolil, particularmente 2-benzimidazolil; benzotriazolil; tioxantinil; carbazolil; carbolinil; e acridinil, particularmente 6-acridinil.

Os grupos heteroaril mais preferidos são 2-, 3- e 4-piridil; 2- e 3-tienil; 2- e 3-furil; 2-pirrolil; 2-imidazolil; 2-tiazolil; 2-oxazolil; 2- e 3-indolil; 2-, e 3-benzofuril; 3-(1,2-benzisoxazolil); 2-, e 3-benzotienil; 2-benzoxazolil; 1- e 2-benzimidazolil, 2-, 3- e 4-quinolil; e 2- e 5-benzotiazolil. Os grupos heteroaril mais preferidos são 2- e 3-indolil; 2- e 3-pirrolil, 2-, e 3-benzofuril; e 2-, e 3-benzotienil.

O termo "substituído" significa que um átomo ou grupo de átomos substituiu o hidrogénio como o substituinte anexo ao outro grupo. Para os grupos arilo e heteroaril, o termo "substituído" refere-se a qualquer nível de substituição, nomeadamente mono-, bi-, tri-, tetra-, ou penta-substituição, onde seja permitida tal substituição. Os substituintes são independentemente seleccionados, e a substituição pode ser em qualquer posição quimicamente acessível.

Os sulfuretos, sulfonas, sulfóxidos e sulfonamidas α , β insaturados são caracterizados pelo isomerismo que resulta da presença de uma dupla ligação. Este isomerismo é comumente referido como um isomerismo cis-trans, mas a convenção de designação mais abrangente utiliza as designações *E* e *Z*. Os compostos são designados de acordo com o *Cahn-Ingold-Prelog system*, the IUPAC 1974 Recommendations, Section E:

Stereochemistry, in *Nomenclature of Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 4th ed., 1992, p. 127-138. Usando este sistema de nomenclatura, os quatro grupos sobre uma dupla ligação são priorizados de acordo com uma série de regras. De seguida, esse isómero com os dois grupos de maior classificação, no mesmo lado da dupla ligação, é designado com *Z* (da palavra alemã "zusammen", que significa em conjunto). O outro isómero, no qual os dois grupos de maior classificação estão nos lados opostos da dupla ligação, é designado com *E* (da palavra alemão "entgegen", que significa "oposto"). Assim, se os quatro grupos numa dupla ligação carbono-carbono forem classificados, com A sendo a classificação mais baixa e D sendo a mais elevada, $A > B > C > D$, os isómeros serão designados como no Esquema 1.



Os sulfuretos, sulfonas, sulfóxidos e sulfonamidas α , β insaturados (arilo ou heteroaril) na configuração *E* são formados selectivamente no processo da presente invenção.

Alguns dos sulfuretos, sulfonas, sulfóxidos e sulfonamidas de acordo com as Fórmulas I e III podem ser caracterizados por isomerismo que resulta da presença de um centro quiral em X, quando X é CH e R é outro que não -H. Os compostos de acordo com a Fórmula III possuem um centro quiral no carbono designado por †. Os isómeros que resultam da presença de um centro quiral compreendem um par de isómeros não-sobreponível que são designados "enantiómeros." Os enantiómeros individuais de um composto puro são opticamente activos, isto é, são capazes de

rodar o plano do plano da luz polarizada. Os enantiómeros individuais são designados de acordo com o sistema *Cahn-Ingold-Prelog*. Consultar March, *Advanced Organic Chemistry*, 4th Ed., (1992), p. 109. Uma vez que é determinada a classificação de prioridade dos quatro grupos, a molécula é orientada de modo que o grupo de classificação baixa esteja apontado de forma afastada de quem observa. De seguida, se a ordem de classificação descendente dos outros grupos avançar no sentido dos ponteiros do relógio, a molécula é designada (*R*) e se a classificação descendente dos outros grupos avançar no sentido contrário dos ponteiros do relógio, a molécula é designada (*S*). No exemplo mostrado no Esquema 2 em baixo, a classificação *Cahn-Ingold-Prelog* é $A > B > C > D$. O átomo de classificação mais baixa, *D*, é disposto de modo mais afastado de quem observa.



Configuração (*R*)

Configuração (*S*)

Esquema 2

Excepto se de outro modo indicado, as configurações absolutas e misturas das mesmas são incluídas no âmbito de sulfuretos, sulfonas, sulfóxidos e sulfonamidas α , β insaturados (arilo ou heteroarilo) e sulfonamidas da Fórmula I que podem ser preparadas de acordo com o processo da invenção e novos compostos da Fórmula III.

A expressão "substancialmente livre" do (*R*)- ou (*S*)-enantiómero, quando usada para referir um composto opcionalmente activo de acordo com a Fórmula III, significa que os (*R*)- e (*S*)-enantiómeros do composto foram separados de tal modo que a composição é 80% ou mais por peso de um único enantiómero. Preferivelmente, a composição é 90% ou mais por peso de um único enantiómero. Preferivelmente, a composição é 95% ou mais por peso de um único enantiómero. Mais

preferivelmente, a composição é 99% ou mais por peso de um único enantiómero.

Deste modo, pela expressão "(R)-enantiómero de um composto de acordo com a Fórmula III substancialmente livre do (S)-enantiómero" significa um composto que compreende 80% ou mais por peso do seu (R)-enantiómero e, do mesmo modo, contém 20% ou menos do seu (S)-enantiómero como um contaminante, por peso.

Os isómeros ópticos isolados podem ser purificados de misturas racémicas por técnicas de separação quiral bem conhecidas. De acordo com um de tais métodos, uma mistura racémica de um composto com a estrutura da Fórmula I, ou um intermediário quiral da mesma, é separada em 99% em peso de isómeros ópticos puros por HPLC usando uma coluna quiral adequada, tal como um membro das séries da família de colunas DAICEL® CHIRALPAK® (Daicel Chemical Industries, Ltd., Tokyo, Japan). A coluna é operada de acordo com as instruções do fabricante.

Adicionalmente, os compostos quirais, tais como os álcoois secundários de acordo com a Fórmula III, podem ser preparados por redução quiral de compostos de cetona intermediária de acordo com a Fórmula II. A síntese assimétrica catalítica que usa complexos de metal quiral como precursores catalíticos foi usada de forma bem-sucedida para reduzir as cetonas proquirais para álcoois secundários opticamente activos. Consultar, Noyori R., *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, New York, John Wiley, 1994, pages 1-82.

Para compostos de acordo com a Fórmula III, podem estar presentes numa molécula mais de um centro quiral, isto é, o átomo de carbono de X quando X é CH e R é outro que não -H, e o átomo de carbono é designado por ‡. Dois pares de enantiómeros resultam da presença de dois centros quirais. Apenas a relação entre os isómeros espelhados é designada enantiomérica. A relação entre um enantiómero isolado e outros isómeros que

existem como um resultado dos centros quirais adicionais é designada "diastereomérica." Os pares diastereoméricos podem ser resolvidos por técnicas de separação conhecidas, incluindo cromatografia de fase normal e inversa, e cristalização. Os compostos da presente invenção de acordo com a Fórmula III, em que X é CH e R é outro que não -H, compreendem diastereómeros isolados, por ex., (R,R), (R,S), (S,R), e (S,S); pares diastereoméricos isolados, por ex., (R,R) e (R,S), ou (S,R), e (S,S); e todas as misturas de diastereómeros em qualquer proporção.

A nomenclatura aqui utilizada para providenciar nomes sistemáticos para compostos aqui descritos pode ser derivada usando o programa informático, CHEMDRAW®, CambridgeSoft Corporation, Cambridge, MA 02140.

Descrição Detalhada da Invenção

A preparação dos compostos da Fórmula I pelo processo da presente invenção compreende a redução de um composto β -cetossulfureto, β -cetossulfóxido, β -cetossulfona, ou β -cetossulfonamida da Fórmula II para formar um álcool secundário da Fórmula III. Este passo é seguido por desidratação do álcool da Fórmula III para formar um composto de acordo com a Fórmula I.

A. Redução de Compostos de Acordo com a Fórmula II

A redução de um composto da Fórmula II para criar um álcool secundário da Fórmula III pode ser realizada ao fazer reagir o composto da Fórmula II com um agente redutor adequado sob condições de reacção capazes de reduzir selectivamente uma cetona para o álcool correspondente. O agente redutor e condições de reacção podem ainda ser seleccionados para reduzir

outras partes presentes no composto da Fórmula II se a redução de tais partes adicionais servirem para permitir a preparação de um composto desejado específico da Fórmula I.

Os agentes redutores adequados incluem reagentes de hidreto, tais como borohidreto de sódio, hidreto de alumínio lítio e hidreto de bis(2-metoxietoxi) alumínio e sódio. A reacção é preferencialmente realizada na presença de um solvente. Os solventes adequados incluem solventes orgânicos, tais como, por exemplo, éter dietílico, éter t-butil metílico, tetrahidrofurano (THF) e tolueno. A reacção é preferencialmente realizada à temperatura na ordem de cerca de 0 °C até cerca de 100 °C, mais preferencialmente de cerca de 0 °C até cerca de 50 °C, o mais preferencial até cerca de 0 °C até cerca de 30 °C.

O composto desejado de acordo com a Fórmula II pode ser isolado da mistura de reacção por, por exemplo, adicionar uma fonte de protões adequada, por ex., água, ácido acético, HCl aquoso, ou NH_4^+Cl aquoso, à reacção de mistura para eliminar qualquer restante reagente de hidreto, hidrolisando espécies metais intermediárias, removendo compostos voláteis da mistura de reacção sob vácuo e purificando o resíduo, por ex., através de separação cromatográfica.

As condições adequadas para reduzir um composto da Fórmula II para resultar num álcool secundário da Fórmula III também incluem condições de hidrogenação catalítica. Os catalisadores adequados para hidrogenação catalítica incluem reagentes de platina, paládio, ruténio e níquel. A reacção é preferencialmente realizada na presença de um solvente adequado. Os solventes adequados incluem álcoois alquilo, tais como metanol e etanol, THF e dioxano. A reacção é preferencialmente realizada a uma pressão de hidrogénio na gama

de cerca de 1 até cerca de 5 atmosferas, mais preferencialmente de 1 a 3 atmosferas. A reacção é preferencialmente realizada à temperatura na ordem de cerca de 0 °C até cerca de 50 °C, mais preferencialmente na ordem de cerca de 20 °C até cerca de 30 °C. O composto desejado de acordo com a Fórmula II pode ser isolado da mistura de reacção ao, por exemplo, remover o catalisador, preferencialmente por filtração, concentrando a mistura de reacção filtrada para formar um resíduo, e purificar o resíduo, por ex., por separação cromatográfica.

As condições de reacção exemplares para realizar a hidrogenação catalítica são descritas em R. L. Augustine, *Catalytic Hydrogenation*, Marcel Dekker, Inc., New York (1965), and Paul N. Rylander, *Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis*, Academic Press, New York (1979) e referências aí citadas.

A redução de um composto da Fórmula II para resultar um álcool secundário opticamente activo da Fórmula III pode ser realizada ao usar qualquer agente de redução e condições de reacção capazes de reduzir assimetricamente uma cetona para o álcool opticamente activo correspondente. As reacções adequadas incluem, por exemplo, hidrogenação catalítica com Rh(I), Ir(I), Ru(II) quirais, ou complexo lantanídeo como precursor catalisador; hidrogénio; e auxiliar quiral e hidroboração enantioselectiva com reagentes tais como, por exemplo, (+)-*B*-clorodiisopinocanfeilborano ou (-)-*B*-clorodiisopinocanfeilborano .

Os auxiliares quirais adequados para reduções catalíticas quirais incluem, por exemplo, BINAP (2,2'-bis-(difenilfosfino)-1,1'-binaftil) ou um análogo do mesmo, e PNP (6-difenilfosfinometilo)-piridina. Os catalisadores de hidrogenação preferidos incluem, por exemplo, Ru-(*R*)BINAP(Br)₂, Ru-(*R*)BINAP(Cl)₂, Ru-(*S*)BINAP(Br)₂, Ru-

(S)BINAP(Cl)₂, Ru-(R)BINAP(OAc)₂, e Ru-(S)BINAP(OAc)₂. Uma pressão de hidrogénio adequada para redução assimétrica está preferencialmente na ordem de cerca de 1 até cerca de 100 atmosferas, mais preferencialmente de cerca de 1 até cerca de 70 atmosferas. A reacção é preferencialmente realizada à temperatura na ordem de cerca de 0 °C até cerca de 50 °C, mais preferencialmente de cerca de 20 °C até cerca de 30 °C.

B. Desidratação de Compostos de Acordo com a Fórmula III

A desidratação de um composto da Fórmula III para obter uma sulfona, sulfóxido ou sulfonamida α,β insaturados da Fórmula I pode ser realizada através da reacção com um agente desidratante adequado sob condições capazes de conseguir tal desidratação.

A desidratação do composto da Fórmula III pode ser realizada ao fazer reagir o composto da Fórmula III com um ácido Lewis ou uma mistura de diferentes ácidos Lewis. Os ácidos Lewis preferidos incluem eterato BF₃, BCl₃ e cloreto de alumínio. A reacção é preferencialmente realizada na presença de um solvente adequado, mais preferencialmente um solvente que forma um azeótropo de baixa ebulição com água. Os solventes adequados incluem, por exemplo, solventes não-próticos tais como acetato de metil, éter dietílico, acetato de etilo, THF, tolueno, cloreto de metileno, clorofórmio ou tetracloreto de carbono.

A reacção pode ser realizada a uma temperatura na ordem de, por exemplo, cerca de -20 °C até cerca de 100 °C, preferencialmente na ordem de cerca de -20 °C até cerca de 25 °C, mais preferencial na ordem de cerca de 0 °C até cerca de 10 °C.

O produto desejado da Fórmula I pode ser isolado a partir da mistura de reacção de desidratação, por exemplo, ao remover os

compostos voláteis da mistura de reacção sob vácuo e purificar o resíduo através de separação cromatográfica.

A desidratação do álcool na Fórmula III pode também ser conseguida ao derivar o grupo -OH, por exemplo, por acilação ou halogenação, antes de, ou durante, a reacção de desidratação. O álcool derivado da Fórmula III reage então para formar a olefina da Fórmula I através de uma β -eliminação, por ex., dehidrohalogenação. A derivação do grupo -OH serve para substituir -OH com um grupo lábil que é mais reactivo do que -OH (por ex., tosil, mesil, trifil, nosil, cloro, bromo ou iodo) e desse modo facilitar a β -eliminação do -OH derivado para conseguir uma ligação dupla. As derivações adequadas do grupo -OH de um composto da Fórmula III incluem, por exemplo, acilação, por ex., acetilação; sulfonilação, por ex., tosilação; e halogenação, por ex., clorinação.

A acilação do grupo -OH de um composto da Fórmula III pode ser conseguida por reacção do composto da Fórmula III com um agente de acilação como um anidrido, por ex., anidrido acético ou um halogeneto de ácido, por ex., cloreto de acetil. A reacção de acilação é preferencialmente realizada na presença de um solvente adequado. Os solventes adequados incluem solventes apróticos tais como, por exemplo THF ou éter.

A sulfonilação de um grupo -OH de um composto da Fórmula III pode ser conseguida por reacção de um composto da Fórmula III com um agente de sulfonilação tal como, por exemplo, um anidrido por ex., anidrido tríflico ou um halogeneto de ácido sulfónico, por ex., cloreto de tosil. A reacção de sulfonilação é preferencialmente realizada na presença de um solvente adequado. Os solventes adequados incluem solventes apróticos tais como, por exemplo THF ou éter.

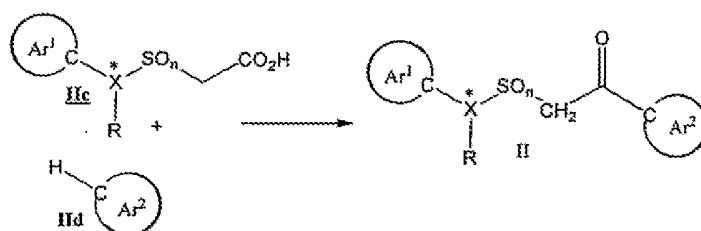
A halogenação do grupo -OH ou um composto da Fórmula III pode ser conseguida através da reacção do composto da Fórmula III com um agente de halogenação tal como, por exemplo, cloreto de

tionil ou oxicloreto fosforoso. A reacção de halogenação é preferencialmente realizada na presença de um solvente adequado. Os solventes adequados incluem solventes apróticos tais como, por exemplo THF ou éter. A reacção de halogenação serve para substituir o grupo -OH com um halogéneo.

A desidratação de um composto de acordo com a Fórmula II, ou um composto da Fórmula II derivado, por acilação, sulfonilação ou halogenação, por exemplo, pode ser conseguida através de reacção com uma base tal como trietilamina (TEA), *N,N*-diisopropiletilamina (DEEA) ou diazabicycloundeceno (DBU). A reacção é preferencialmente realizada na presença de um solvente adequado tal como, por exemplo, acetato de metil, éter dietílico, acetato de etilo, THF, tolueno, cloreto de metileno, clorofórmio ou tetracloreto de carbono. Preferencialmente, a reacção é realizada a uma temperatura elevada de cerca de 30 °C até cerca de 100 °C, mais preferencialmente à temperatura de refluxo do solvente na qual a reacção é realizada.

C. Preparação de Compostos de Acordo com a Fórmula II.

Um método preferido para a preparação de compostos de acordo com a Fórmula II é através de acilação electrofílica de um composto aromático que compreende Ar², de acordo com o Esquema 3.

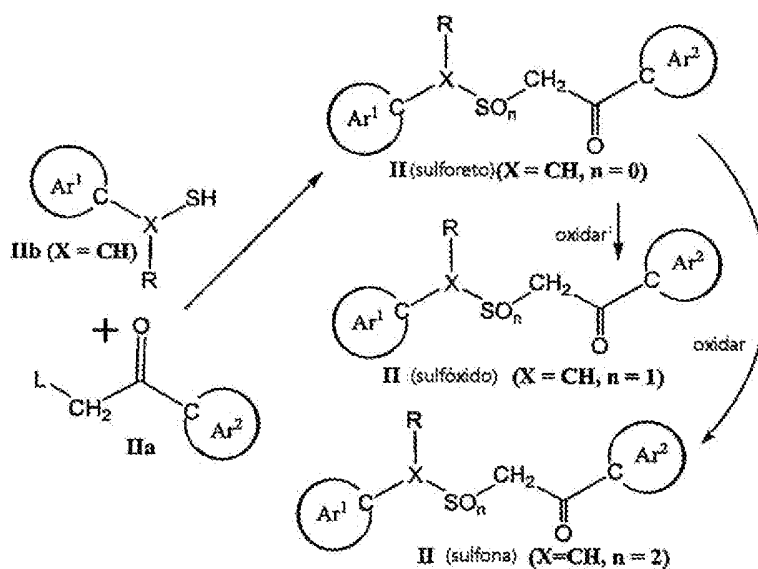


Esquema 3

A reacção de um composto da Fórmula IIc e um composto da Fórmula IIId é preferencialmente realizada, de acordo com o Esquema 3, ao adicionar um ácido Lewis a uma solução dos compostos reagentes, e aquecer a mistura de reacção resultante até uma temperatura de reacção adequada. A reacção é preferencialmente

realizada a uma temperatura na ordem de cerca de 50 °C até cerca de 200 °C, preferencialmente de cerca de 80 °C até cerca de 150 °C. Se o reagente da Fórmula IIId for um líquido, pode ser utilizado como o solvente na reacção. Os compostos da Fórmula IIId que possam ser utilizados como o solvente na reacção incluem benzeno, fluorobenzeno, clorobenzeno e anisolo. Se o reagente da Fórmula IIId não for adequado como solvente, um solvente adequado é preferencialmente um solvente com elevado ponto de ebulição, que não seja reactivo em condições de reacção, por ex., nitrobenzeno. Os ácidos Lewis adequados incluem, por exemplo, AlCl₃, BF₃, BCl₃, ZnCh, ZnBr₂, e P₂O₅.

Uma preparação preferida de compostos sulfureto de acordo com a Fórmula II procede, como mostrado no Esquema 4, ao fazer reagir um mercaptano aromático de acordo com a Fórmula IIb e um composto da Fórmula IIa, em que Ar¹, Ar², R, e * são definidos como para a Fórmula I acima, e X é CH. Os compostos sulfóxidos da Fórmula II ou composto sulfona da Fórmula II podem ser preparados de acordo com o Esquema 7, ao oxidar um composto sulfureto da Fórmula II (X = CH, n = 0) para o sulfóxido ou sulfona correspondente de acordo com a Fórmula II.



Esquema 4

A reacção de um composto da Fórmula IIa e um composto da Fórmula IIb (X = CH), de acordo com o Esquema 4, é preferencialmente realizada ao colocar em contacto o composto da Fórmula IIa com um sal de adição de base do composto da Fórmula IIb (X = CH), preferencialmente um solvente adequado.

Os sais de adição de base preferidos de um composto da Fórmula IIb são sais metais alcalinos ou sais metais alcalino-terrosos. O sal do composto de acordo com a Fórmula IIb pode ser preparado, por exemplo, ao colocar em contacto o composto da Fórmula IIb com uma solução de uma base, por ex., hidróxido de sódio de um solvente adequado. Os solventes adequados incluem solventes orgânicos polares, os quais são capazes de solver a base, preferencialmente um álcool de baixo ponto de ebulição, tal como metanol ou etanol. A quantidade de solvente é preferencialmente suficiente para conseguir uma concentração do composto da Fórmula IIb no intervalo de cerca de 0,1M até cerca de 0,3M, mais preferencialmente cerca de 0,2M. Preferencialmente, é usado cerca de um equivalente da base, com base na quantidade do composto da Fórmula IIa. A formação do sal do composto da Fórmula IIb é preferencialmente realizada à temperatura na ordem de cerca de 0 °C até cerca de 50 °C, mais preferencialmente de cerca de 0 °C até cerca de 30 °C, mais preferencial até cerca de 25 °C.

O composto de acordo com a Fórmula IIa compreende um grupo lábil G. Os grupos lábeis preferidos são halogéneos e sulfonatos, por ex., tosilato e mesilato. Preferencialmente, o composto da Fórmula IIa é adicionado ao composto da Fórmula IIb em porções ou continuamente ao longo de um período de tempo adequado. Preferencialmente, o intervalo de tempo é de cerca de 2 a cerca de 60 minutos, mais preferencialmente de cerca de 5 até cerca de 30 minutos. A adição do composto da Fórmula IIa é preferencialmente realizada a uma temperatura na ordem de cerca

de 0 °C até cerca de 50 °C, mais preferencialmente de cerca de 0 °C até cerca de 30 °C, mais preferencial a cerca de 25 °C. Quando a adição está concluída, a mistura de reacção resultante é preferencialmente aquecida a uma temperatura de reacção adequada. Uma temperatura adequada é preferencialmente na ordem dos 50 °C até cerca de 100 °C, mais preferencialmente a cerca do ponto de ebulição da mistura de reacção.

A mistura de reacção é mantida à temperatura de reacção até a reacção estar concluída. A determinação da conclusão da reacção pode ser determinada por quaisquer meios razoáveis. Preferencialmente, a reacção é monitorizada por uma cromatografia de camada fina (TLC) ou através de cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC).

Quando a reacção está concluída, o composto sulfureto da Fórmula II é preferencialmente isolado ao arrefecer a mistura de reacção e ao verter a mistura da reacção para gelo ou água gelada para precipitar o produto. O produto do composto sulfureto da Fórmula II pode então ser separado, por ex., por filtração e seco a vácuo.

Os compostos sulfóxidos da Fórmula II e os compostos sulfona da Fórmula II podem ser preparados ao oxidar o composto sulfureto da Fórmula II. A oxidação do composto sulfona da Fórmula II pode ser conseguida por reacção com qualquer agente oxidante e condições de reacção capazes de oxidar um sulfureto para uma sulfona. Os reagentes oxidantes adequados para ambas as reacções de oxidação incluem, por ex., peróxidos, tais como peróxidos de hidrogénio, perácidos tais como ácido meta-cloroperoxibenzóico (MCPBA) e persulfatos tais como OXONE® (peroximonosulfato de potássio). A reacção é preferencialmente realizada na presença de um solvente

adequado. Os solventes adequados incluem por ex., água, ácido acético ou solventes não polares tais como diclorometano (DCM).

A reacção para formar selectivamente um composto sulfóxido da Fórmula II é preferencialmente realizada a baixa temperatura, mais preferencialmente a cerca de $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ a cerca de $20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Uma reacção para formar o composto sulfóxido da Fórmula II é preferencialmente monitorizada de modo a terminar a reacção antes de oxidação significativa da sulfona correspondente. Quando a reacção está completa, a mistura de reacção pode ser vertida em gelo esmagado. Pode ser recolhido por filtração um precipitado sólido do produto bruto e recristalizado a partir de um solvente adequado, ta como por ex., água quente, para resultar no composto sulfóxido purificado da Fórmula II.

A reacção para formar o composto sulfona da Fórmula II pode ser realizada a temperatura mais elevada, por ex., de cerca de $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ até cerca de $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ com um agente oxidante tal como, por ex., 30% de peróxido de hidrogénio em ácido acético glacial. Quando a reacção estiver completa, a mistura da reacção pode ser arrefecida até à temperatura ambiente e vertida em gelo esmagado. Pode ser recolhido por filtração um precipitado sólido do produto bruto e recristalizado a partir de um solvente adequado, tal como por ex., água quente, para resultar no composto sulfona purificado da Fórmula II.

D. Uso de Grupos de Protecção na Preparação de Compostos da Invenção

Nas reacções aqui descritas para preparar compostos da Fórmula I, quaisquer grupos reactivos presentes podem ser protegidos durante uma reacção por grupos de protecção. Um "grupo de protecção" é uma funcionalidade química que bloqueia selectivamente um ou mais locais reactivos num composto

multifuncional de modo a que uma reacção química possa ser realizada selectivamente em outro local de reacção não protegido. Determinados processos para a preparação de compostos de acordo com a presente invenção podem depender que grupos de protecção bloqueiem grupos funcionais que estejam presentes nos reagentes. Os exemplos de grupos reactivos que podem ser bloqueados por grupos de protecção adequados incluem grupos $-NH_2$ ou $-OH$ que podem estar presentes, por exemplo, em intermediários químicos de acordo com a Fórmula IIb. Se tais grupos não forem bloqueados por grupos de protecção adequados antes da reacção com um intermediário de acordo com a Fórmula IIa, podem ocorrer reacções secundárias não desejadas. Um exemplo de tal reacção secundária é que um grupo $-NH_2$ ou $-OH$ no composto da Fórmula IIb pode reagir com o intermediário da Fórmula IIa além de, e em concorrência, com o grupo $-SH$ no composto da Fórmula IIb.

Deste modo, o grupo protector pode ser introduzido antes de realizar uma reacção em particular que pode afectar um grupo químico que não aquele desejado. O grupo de protecção é opcionalmente removido em qualquer ponto adequado na síntese após a reacção que necessita do grupo de protecção.

Por exemplo, no processo de preparar um composto de acordo com a Fórmula I, o produto desejado da Fórmula I pode ter um grupo acetilo em Ar^1 . Se um intermediário da Fórmula II for substituído por um grupo acetilo e for reduzido para formar um intermediário da Fórmula III, o grupo acetilo em Ar^1 será reduzido na reacção. Deste modo, o intermediário da Fórmula II seria preparado com o grupo acetilo protegido, por exemplo, como cetal. O cetal não será reactivo em condições necessárias para reduzir o intermediário da Fórmula I para um intermediário da Fórmula III.

Os grupos de protecção podem ser escolhidos de entre quaisquer grupos de protecção descritos na literatura ou conhecidos dos técnicos da área como adequados para a protecção do grupo funcional que deve ser protegido. Os grupos de protecção podem ser introduzidos e removidos por quaisquer métodos de síntese química adequada que seja descrita na técnica ou conhecidos por um químico experiente como adequado para a remoção do grupo de protecção em particular. Os métodos de remoção de grupos de protecção são preferencialmente seleccionados de modo a efectuar uma remoção selectiva do grupo protector com um efeito mínimo em outras funcionalidades químicas na molécula.

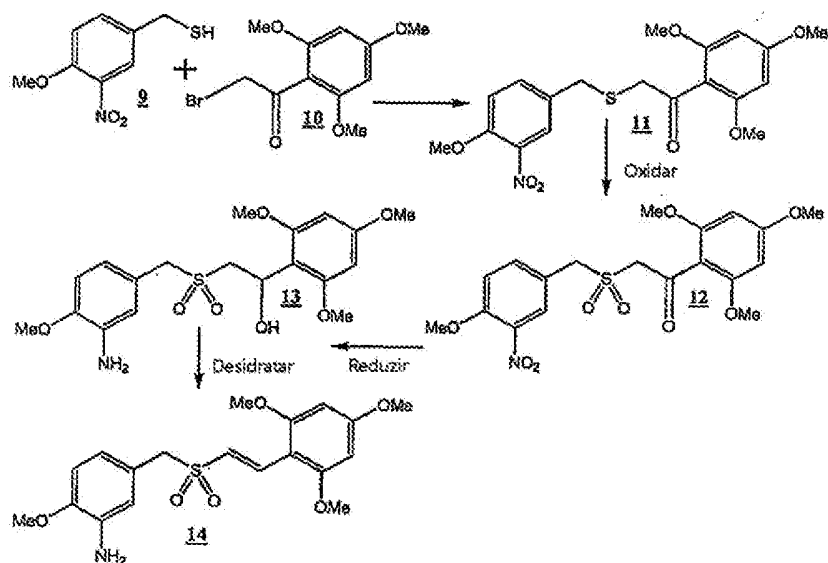
Os grupos de protecção para grupos hidroxilo fenólicos ou alcoólicos incluem, por exemplo, acetatos, carbonatos haloalquilo, éteres benzílicos, éteres alquilsilil, éteres heterocíclicos e éteres metílicos ou éteres alquílicos. Os grupos de protecção para os grupos carboxílicos incluem éteres t-butil, benzil ou metil. Os grupos de protecção para os grupos amina incluem benzil, 2,4-dimetoxibenzil, CBZ, p-metoxibenziloxicarbonil, p-nitrobenziloxicarbonil, t-BOC, trifluoroacetilo. Os métodos para remoção dos grupos de protecção hidróxi e amino incluem, por exemplo, hidrólise catalisada por ácido, base, metal ou enzima para CBZ; ácido ou iodo trimetilosilano para remoção de grupos t-BOC; hidrogenação de benzilo e CBZ; e fotólise para o-nitrobenziloxicarbonil.

Os grupos de protecção também podem incluir diferentes estados de oxidação de um grupo químico. Um exemplo de tal grupo protector é um grupo nitro, que pode prontamente ser reduzido para um grupo amino. O grupo amino pode ser reactivo sob condições de reacção de um passo sintético, enquanto o grupo nitro correspondente pode ser inerte a condições de reacção. Em tais casos, o passo sintético pode ser realizado com um grupo

nitro em vez do grupo amino. O grupo nitro pode ser, posteriormente, reduzido para o grupo amino desejado na síntese.

Podem ser encontrados mais exemplos em Green and Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, published by John Wiley and Sons, New York (1999) e Harrison et al., "Compendium of Synthetic Organic Methods," Vols. 1-8 by John Wiley and Sons (1971-1996).

Um exemplo da aplicação de grupos de protecção é mostrado no Esquema 5, para a preparação do composto (E)-5-((2,4,6-trimetoxiestirilsulfonil)metilo)-2-metoxibenzenamina 14:



Esquema 5

De acordo com o Esquema 5, (4-metoxi-3-nitrofenil)metanotiol 10 (um mercaptano aromático de acordo com a Fórmula IIb) é reagido com 2-bromo-1-(2,4,6-trimetoxifenil)etanona (um composto de acordo com a Fórmula IIa) para formar 2-(4-metoxi-3-nitrobenziltio)-1-(2,4,6-trimetoxifenil)etanona 11 (um sulfureto de acordo com a Fórmula II). As condições de reacção

adequadas para esta reacção são descritas acima para a reacção de um composto da Fórmula IIa e um composto da Fórmula IIb.

O composto 11 é reagido com um agente oxidante capaz de oxidar um sulfureto para uma sulfona, formando assim 2-(4-metoxi-3-nitrobenzilsulfonyl)-1-(2,4,6-trimetoxifenil)etanona 12 (um composto sulfona de acordo com a Fórmula II). As condições de oxidação adequadas são como acima descritas para a oxidação de um composto sulfureto da Fórmula II para um composto sulfona da Fórmula II.

O composto 12 é reagido sob condições suficientes para reduzir a parte de cetona para um álcool secundário formando deste modo 2-(3-amino-4-metoxibenzilsulfonyl)-1-(2,4,6-trimetoxifenil)etanol, 13 (um composto de acordo com a Fórmula III). A redução é realizada sob quaisquer condições suficientes para reduzir a parte de cetona do composto 12 para um álcool secundário, e suficiente para reduzir a parte de nitro do composto 12 para uma amina. A redução pode ser realizada, por exemplo, por hidrogenação na presença de um catalisador de hidrogenação. A hidrogenação é preferencialmente realizada na presença de um solvente. Os solventes adequados incluem, por exemplo, etanol, metanol, THF e ácido acético. Os catalisadores de hidrogenação adequados incluem platina, paládio, níquel e ruténio. A reacção de hidrogenação é preferencialmente realizada à temperatura na ordem de cerca de 0 °C a cerca de 100 °C, mais preferencialmente cerca de 10 °C até cerca de 60 °C, mais preferencial desde cerca de 20 °C até cerca de 30 °C. A reacção de hidrogenação é preferencialmente realizada a uma pressão de hidrogénio na ordem de cerca de 1 até cerca de 100 atmosferas, mais preferencialmente de cerca de 1 até cerca de 10 atmosferas, mais preferencial de cerca de 1 até cerca de 3 atmosferas.

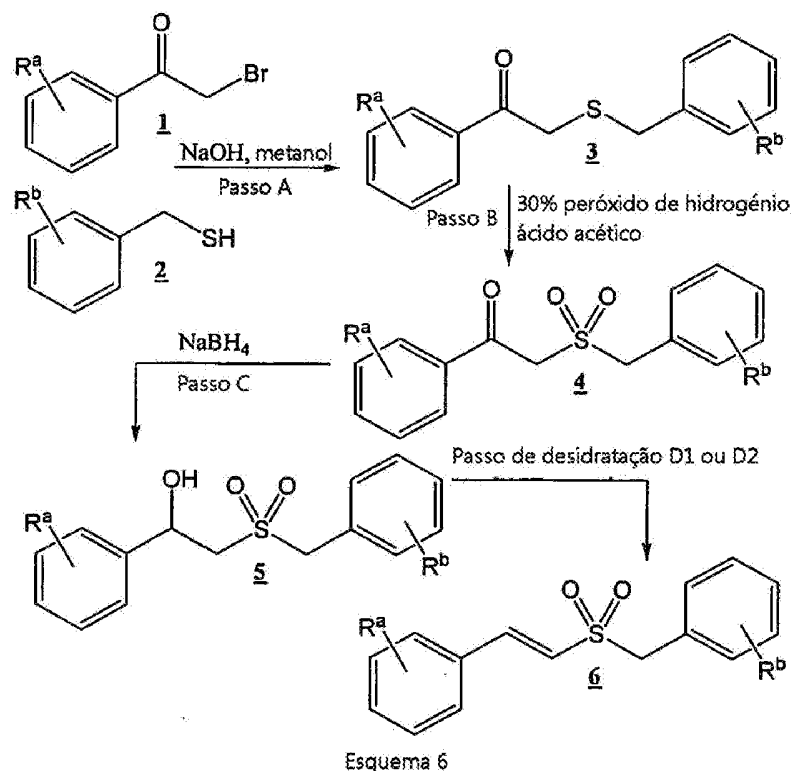
Alternativamente, a redução da parte de cetona e parte de nitro do composto 12 pode ser realizada como passos de reacção separados. Por exemplo, a parte de cetona pode ser reduzida por reacção com um reagente hidreto, tal como borohidreto de sódio, hidreto de alumínio lítio e hidreto de bis(2-metoxietoxi) alumínio e sódio como aqui descrito. Após redução da parte de cetona, a parte de nitro pode ser reduzida, por exemplo, por hidrogenação catalítica como descrito acima, ou através de outro procedimento tal como, por exemplo, reacção com zinco e ácido acético, ou estanho e HCl aquoso, ou através de outros métodos de redução do grupo nitro aromático conhecido na técnica. O composto 13 é reagido sob condições suficientes para desidratar a parte de álcool secundário do composto 13 para formar (E)-5-((2,4,6-trimetoxiestirilossulfonil)metilo)-2-metoxibenzenamina, 14 (um composto de acordo com a Fórmula I). As condições adequadas sob as quais o composto 13 pode ser desidratado para formar o composto 14 são como descritas acima para a desidratação de um composto da Fórmula III para formar um composto da Fórmula I.

A prática da invenção é ilustrada pelos seguintes exemplos não limitativos.

Exemplos

I. Exemplos 1-6

Os compostos de acordo com a Fórmula I são preparados de acordo com o Esquema 6:



Passo A. Preparação de arilometanosulfureto fenacil substituído 3:

Um benzil ou benzil mercaptano substituído 1 (10 mmol) é adicionado lentamente a uma solução de hidróxido de sódio (10 mmol) em metanol (50 mL) à temperatura ambiente (25 °C) para formar uma solução. A esta solução é adicionada, em porções, um fenacil ou brometo fenacil substituído 2 (10 mmol). Após a adição, a mistura resultante é aquecida à temperatura de refluxo com agitação durante 8 horas. A reacção é monitorizada por TLC para determinar quando a reacção está concluída. Quando a reacção está concluída, a solução é então arrefecida até à temperatura ambiente (25 °C) e vertida para gelo esmagado (cerca de 200 g). O produto bruto arilometanosulfureto fenacil 3 precipita e é recolhido por filtração e seco a vácuo. O

arilometanosulfureto fenacil é usado para o próximo passo sem purificação adicional.

Passo B. Preparação de arilometanesulfona fenacil substituída 4:

A uma solução de arilometanosulfureto fenacil 3 (5 g) em ácido acético glacial (40 mL), é adicionado 30% de peróxido de hidrogénio (10 mL). A solução resultante é agitada à temperatura ambiente (25 °C) durante 8 horas. A reacção é monitorizada por TLC para determinar quando a reacção está concluída. Quando a reacção estiver concluída, a solução é então vertida em gelo esmagado (cerca de 200 g). Um sólido precipita e é separado por filtração. O sólido separado é recristalizado de 2-propanol para conseguir produto purificado arilometanosulfona fenacil 4. A arilometanosulfona fenacil 4 intermediária é um composto de acordo com a Fórmula II.

Passo C. Preparação de 1-Arilo-2-arilometanosulfonil-etanol 5:

A uma solução de arilometanosulfona fenacil 4 (10 mmol) em tetrahidrofurano (30 mL) é adicionado borohidreto de sódio (20 mmol). A mistura resultante é agitada durante 8 h à temperatura ambiente (25 °C). A reacção é monitorizada por TLC para determinar quando a reacção está concluída. Após conclusão da reacção, o solvente é removido a vácuo para formar um resíduo. É adicionada água (220 mL) ao resíduo. Forma-se um precipitado sólido. O precipitado é separado por filtração, lavado com água (3 x 25 mL) e purificado por cromatografia de coluna para obter o produto purificado 1-arilo-2-arilometanosulfonil-etanol 5. O intermediário 1-arilo-2-arilometanosulfonil-etanol 5 é um composto da invenção de acordo com a Fórmula III.

Passo D1. Preparação de benzilsulfona (*E*)-estiril 6 (Método 1):

É adicionado eterato de trifluoreto de boro (5 mmol) a uma solução de anidrido acético (10 mL) do 1-arilo-2-arilometanosulfonil-etanol 5 (mmol) a 0 °C. A mistura resultante é agitada durante 0,5 h. A mistura é então vertida em clorofórmio (25 mL). A camada orgânica é separada. A camada orgânica é separada com NaHCO₃ aquoso saturado (2 x 25 mL), e água (2 x 25 mL). A camada orgânica é então seca com sulfato de sódio, filtrada e concentrada a vácuo para originar um resíduo. O resíduo é recristalizado de 2-propanol para se obter o produto desejado benzilsulfona (*E*)-estiril 6.

Passo D2. Preparação de benzilsulfona (*E*)estiril 6 (Método 2):

A uma solução arrefecida de arilometanosulfona fenacil 4 (5 mmol) em etanol (50 mL) é adicionado borohidreto de sódio (5 mmol). A mistura resultante é agitada durante 1 h à temperatura ambiente (25 °C). Alguns cristais azul de bromocresol são adicionados como indicador de pH e a mistura resultante é aquecida até à temperatura de refluxo e mantida à temperatura de refluxo durante 1 h. O HCL concentrado é adicionado gota a gota à solução aquecida até a cor da solução mudar para amarelo. Após refluxo durante 5 h, a solução é diluída com água (50 mL). A mistura diluída é arrefecida até 0 °C durante 0,5 h. Forma-se um precipitado sólido. O precipitado é separado por filtração, lavado com água (2 x 25 mL), e seco para resultar no desejado produto benzilsulfona (*E*)-estiril 6. O produto benzilsulfona (*E*)-estiril 6 é um composto de acordo com a Fórmula I preparado de acordo com o processo da invenção.

Os compostos dos Exemplos 1-6 foram preparados de acordo com os procedimentos dos Passos A, B, C, D1 e D2. A Tabela 1 indica as arilometanosulfonas fenacil intermediárias 4, as quais

foram preparadas de acordo com o Passo B como intermediários na preparação dos compostos dos Exemplos 1-6.

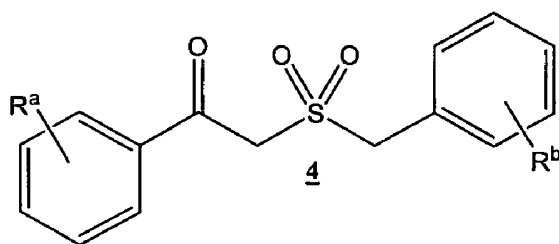


Tabela 1: Intermediários 4 na Preparação dos Compostos do Exemplo 1-6

| Nº. do Exemplo | R ^a | R ^b | Ponto de fusão (°C) | Rendimento (%) |
|----------------|--------------------|--------------------|---------------------|----------------|
| 1 | 4-Cl | 4-OCH ₃ | 154-156 | 77 |
| 2 | H | 4-OCH ₃ | 112-114 | 82 |
| 3 | 4-OCH ₃ | 4-OCH ₃ | 132-134 | 69 |
| 4 | 4-F | 4-Cl | Não realizado | 74 |
| 5 | 4-Cl | 4-Cl | 156-158 | 82 |
| 6 | 4-Br | 4-Cl | 172-174 | 86 |

A Tabela 2 indica os 1-arilo-2-artilometanosulfonil-etanóis 5 intermediários, os quais foram preparados de acordo com o Passo C como intermediários na preparação dos compostos dos Exemplos 1-6.

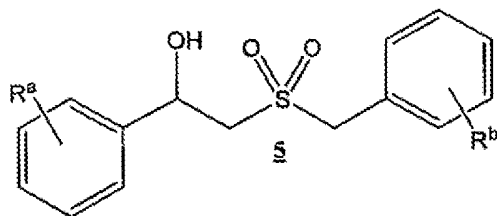


Tabela 2: Intermediários 5 na Preparação dos Compostos do Exemplo 1-6

| Nº. do Exemplo | R ^a | R ^b | Ponto de fusão (°C) | Rendimento (%) |
|----------------|--------------------|--------------------|---------------------|----------------|
| 1 | 4-Cl | 4-OCH ₃ | 164-166 | 71 |
| 2 | H | 4-OCH ₃ | 186-188 | 68 |
| 3 | 4-OCH ₃ | 4-OCH ₃ | 170-174 | 62 |
| 4 | 4-F | 4-Cl | 144-146 | 74 |
| 5 | 4-Cl | 4-Cl | 168-169 | 78 |
| 6 | 4-Br | 4-Cl | 160-162 | 70 |

A Tabela 3 indica os produtos benzilsulfonas (*E*)-estiril 6 que foram preparados de acordo com o Passo D1.

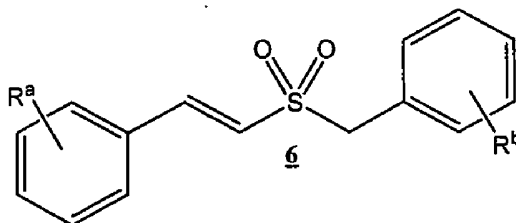
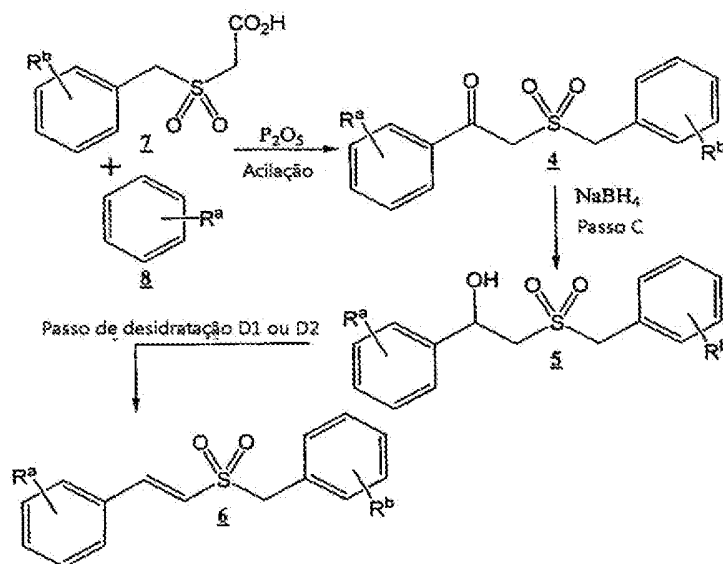


Tabela 3: Compostos do Exemplo 1-6 (6)

| Nº do Ex. | Nome do Composto | R ^a | R ^b | Ponto de fusão °C | Rendimento (%) |
|-----------|--|--------------------|--------------------|-------------------|----------------|
| 1 | 1-((<i>E</i>)-2-(4-metoxibenzilsulfonyl)vinil)-4-clorobenzeno | 4-Cl | 4-OCH ₃ | 176-177 | 64 |
| 2 | 1-((<i>E</i>)-2-(4-metoxibenzilsulfonyl)vinil)-benzeno | H | 4-OCH ₃ | Não realizado | Não realizado |
| 3 | (<i>E</i>)-1-((4-metoxiestirilsulfonyl)-metil)-4-metoxibenzeno | 4-OCH ₃ | 4-OCH ₃ | 150-152 | 58 |
| 4 | (<i>E</i>)-1-((4-fluoroestirilsulfonyl)-metil)-4-clorobenzeno | 4-F | 4-Cl | 161-162 | 69 |
| 5 | (<i>E</i>)-1-((4-cloroestirilsulfonyl)-metil)-4-diorobenzeno | 4-Cl | 4-Cl | 170-171 | 61 |
| 6 | (<i>E</i>)-1-((4-bromoestirilsulfonyl)-metil)-4-clorobenzeno | 4-Br | 4-Cl | 158-160 | 72 |

II. Exemplos 7-10

Os compostos de acordo com a Fórmula I são alternativamente preparados de acordo com o Esquema 7, em que os Passos C e D1/D2 são realizados de acordo com os mesmos procedimentos descritos nos Exemplos 1-6:



Esquema 7

Passo A2. Preparação de Arilmetanosulfona Fenacil 4

O ácido acético benzilsulfonil 7 (4,1 mmol) é adicionado a um composto fenil 8 (30 mL). A esta mistura é adicionado pentóxido fosforoso (4,0 g). A mistura resultante da reacção é aquecida até 81 °C e mantida a essa temperatura até a reacção estar completa. A reacção é monitorizada por TLC. Quando a reacção estiver completa por análise TLC, a mistura da reacção é arrefecida para a temperatura ambiente (25 °C). É adicionado diclorometano (25 mL) à mistura de reacção arrefecida. Forma-se um precipitado sólido viscoso. O precipitado é separado por filtração. O precipitado é lavado com diclorometano (2 x 50 mL). As lavagens do filtrado e diclorometano são combinadas e concentradas a vácuo para se obter um resíduo. O resíduo é purificado por cromatografia de coluna para se obter o composto

arilometanosulfona fenacil 4 purificado de acordo com a Fórmula II.

A Tabela 4 indica as arilometanosulfonas intermediárias 4, as quais foram preparadas de acordo com o Passo A2 como intermediários químicos.

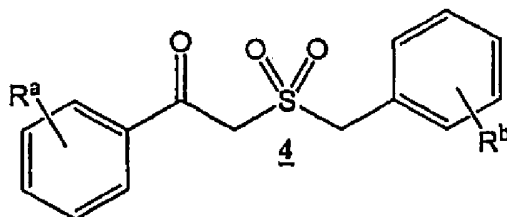


Tabela 4: Intermediários 4 na Preparação dos Compostos do Exemplo 7-10

| N° de Exemplo | R ^a | R ^b | Ponto de fusão (°C) | Rendimento (%) |
|---------------|----------------|----------------|---------------------|----------------|
| 7 | H | 4-F | 141-142 | 88 |
| 8 | H | 4-Cl | 150-154 | 92 |
| 9 | H | 4-I | 159-160 | 83 |
| 10 | 4-F | 4-F | 148-150 | 65 |

Um técnico experiente na técnica irá rapidamente reconhecer que a presente invenção está bem adaptada para realizar os objectivos e obter as finalidades e vantagens finais mencionadas, bem como aquelas aí inerentes.

Lisboa, 05 de Julho de 2013

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo Titular tem como único objectivo ajudar o leitor e não forma parte do documento de patente europeia. Ainda que na sua elaboração se tenha tido o máximo cuidado, não se podem excluir erros ou omissões e a EPO não assume qualquer responsabilidade a este respeito.

Documentos de Pedidos de Patente citadas na descrição

US 6599932 B

US 6576675 B

US 6548553 B

US 6541475 B

US 6486210 B

US 6414034 B

US 6359013 B

US 6201154 B

US 6656973 B

US 6762207 B

Literatura que não é patente citada na descrição

REDDY et al. *Acta. Chim. Hung.*, 1984, vol. 115, 269-71

REDDY et al. *Sulfur Letters*, 1991, vol. 13, 83-90

REDDY et al. *Synthesis*, 1984, vol. 4, 322-323

REDDY et al. *Sulfur Letters*, 1987, vol. 7, 43-48

VEDULA et al. *New Styryl Sulfone as Anti-Cancer Agents.*
European Journal of Medicinal Chemistry, 2003, vol 38(9),
811-824.

Nomenclature of Organic Chemistry. John Wiley & Sons, Inc.
1992, 127-138

MARCH, Advanced Organic Chemistry, 1992, 109

NOYORI R. Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis. John Wiley,
1994, 1-82.

R. L. AUGUSTINE, Catalytic Hydrogenation, Marcel Dekker, Inc,
1965.

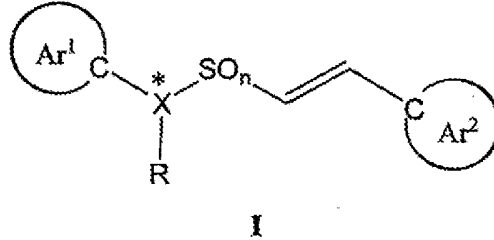
PAUL N. RYLANDER. Catalytic Hydrogenation in Organic
Synthesis. Academic Press, 1979.

GREEN; WUTS. Protecting Groups in Organic Synthesis. John Wiley
and Sons, Vol. 19990000.

HARRISON et al. Compendium of Synthetic Organic Methods. John
Wiley and Sons, 1971, vol. 1-8.

REIVINDICAÇÕES

1. Um processo para preparar um composto de acordo com a Fórmula I, ou um sal da mesma:



em que:

Ar¹ e Ar² são seleccionados independentemente do arilo substituído e não substituído e heteroaril substituído e não substituído;

X é N ou CH;

n é 0, 1 ou 2;

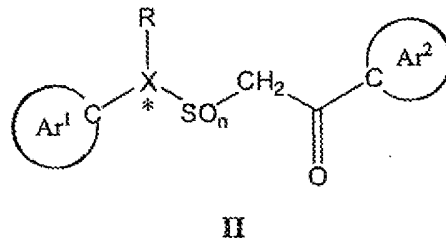
R é -H ou -(C₁-C₈)hidrocarbíl; e

* indica que, quando X é CH, e R é outro que não -H, a configuração dos substituintes no átomo de carbono de X é (R)-, (S)- ou qualquer mistura de (R)- e (S)-;

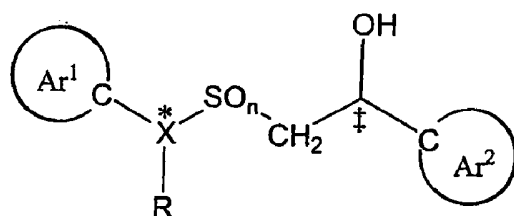
desde que quando X é N, então n é 2;

o dito processo que compreende os passos de:

- (a) ao fazer reagir um composto de acordo com a Fórmula II, ou um sal da mesma:



em que, Ar^1 , Ar^2 , R , n , X e $*$ são como definidos acima, sob condições suficientes para reduzir a parte da cetona do composto da Fórmula II para um álcool secundário, para formar um composto de acordo com a Fórmula III, ou um sal da mesma:



III

em que Ar^1 , Ar^2 , X , n , $*$ e R são como definidos para os compostos de acordo com a Fórmula I, e ‡ indica que a configuração dos substituintes no átomo de carbono designado é (*R*)-, (*S*)- ou qualquer mistura de (*R*)- e (*S*)-;

- (b) ao fazer reagir o dito composto de acordo com a Fórmula III preparada no passo (a), ou um sal da mesma, sob condições suficientes para desidratar a parte do álcool secundário do composto da Fórmula III para formar um composto de acordo com a Fórmula I, ou um sal da mesma; e
- (c) ao isolar o dito composto de acordo com a Fórmula I formado no passo (b), ou um sal da mesma, da mistura de reacção do passo (b).

2. Um processo de acordo com a reivindicação, em que:

os substituintes no Ar^1 do arilo substituído e heteroaril substituído são independentemente seleccionados do grupo que consiste de halogéneo, $-(C_1-C_8)$ hidrocarbíl, $-C(=O)R^2$, $-NR^2_2$, $-NHC(=O)R^3$, $-NHSO_2R^3$, $-NH(C_2-C_6)$ alquileno- $C(=O)R^6$, $-NHCR^2R^4C(=O)R^6$, $-C(=O)OR^2$, $-C(=O)NR^2_2$, $-NO_2$, $-C\equiv N$, $-OR^2$, $-OC(=O)R^3$, $-OSO_2R^3$,

$-O(C_2-C_6)$ alquilenos- $C(=O)R^6$, $-OCR^2R^4C(=O)R^6$, $-P(=O)(OR^2)_2$, $-OP(=O)(OR^2)_2$, $-O(C_2-C_6)$ alquilenos- $N((C_1-C_3)$ alquilo) $_2$, $-NHC(=NH)NHR^2$, $-(C_1-C_6)$ haloalquilo, $-O(C_1-C_6)$ haloalquilo e $-N=CH-R^7$; e

os substituintes no Ar^2 do arilo substituído e heteroaril substituído podem ser independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste de $-(C_1-C_8)$ hidrocarbilo, $-C(=O)R^2$, halogéneo, $-NO_2$, $-C\equiv N$, $-OR^2$, $-C(=O)OR^2$, $-NR^2_2$, $-(C_1-C_6)$ haloalquilo e $-O(C_1-C_6)$ haloalquilo;

em que:

cada R^2 é independentemente seleccionado a partir do grupo que consiste de $-H$ e $-(C_1-C_8)$ hidrocarbilo;

cada R^3 é independentemente seleccionado a partir do grupo que consiste de $-(C_1-C_8)$ hidrocarbilo, $-O(C_1-C_8)$ hidrocarbilo, arilo substituído e não substituído, heterociclilo (C_1-C_3) alquilo substituído e não substituído, heteroaril (C_1-C_3) alquilo substituído e não substituído, $-(C_2-C_{10})$ heteroalquil, $-(C_1-C_6)$ haloalquilo, $-CR^2R^4NHR^5$, $-NR^2_2$, $-(C_1-C_3)$ alquilenos- NH_2 , $-(C_1-C_3)$ alquilenos- $N((C_1-C_3)$ alquilo) $_2$, $-(C_1-C_3)$

perfluoroalquilenos- $N((C_1-C_3)$ alquilo) $_2$, $-(C_1-C_3)$ alquilenos- $N^+((C_1-C_3)$ alquilo) $_3$, $-(C_1-C_3)$ alquilenos- $N^+(CH_2CH_2OH)_3$, $-(C_1-C_3)$ alquilenos- OR^2 , $-(C_1-C_4)$ alquilenos- CO_2R^2 , $-(C_1-C_4)$ alquilenos- $C(=O)$ halogéneo,

halo (C_1-C_3) alquilo-, $-(C_1-C_3)$ alquilenos- $C(=O)(C_1-C_3)$ alquilo, e $-(C_1-C_4)$ perfluoroalquilenos- CO_2R^2 ;

cada R^4 é independentemente seleccionado a partir do grupo que consiste de $-H$, $-(C_1-C_6)$ alquilo, $-(CH_2)_3-NH-C(NH_2)(=NH)$, $-CH_2C(=O)NH_2$, $-CH_2CO_2R^2$, $-CH_2SH$, $-(CH_2)_2C(=O)-NH_2$, $-(CH_2)_2CO_2R^2$, $-CH_2-(2-imidazolilo)$, $-(CH_2)_4-NH_2$, $-(CH_2)_2-S-CH_3$, fenilo, $-CH_2$ -fenilo, $-CH_2-OH$, $-CH(OH)-CH_3$, $-CH_2-(3-indolilo)$, e $-CH_2(4-hidroxifenilo)$;

cada R^5 é independentemente seleccionado a partir do grupo que consiste de $-H$, $-C(=O)(C_1-C_7)$ hidrocarbilo e um resíduo peptidil

terminalmente ligado por carboxi que contém de 1 a 3 aminoácidos nos quais o grupo amino terminal do resíduo peptidil está presente como um grupo funcional seleccionado a partir do grupo que consiste de $-NH_2$, $-NHC(=O)(C_1-C_6)$ alquilo, $-NH(C_1-C_6)$ alquilo, $-N((C_1-C_6)$ alquilo) $_2$ e $-NHC(=O)O(C_1-C_7)$ hidrocarbíl;

cada R^6 é independentemente seleccionado a partir do grupo que consiste de $-OR^2$, $-NR^2_2$, e um resíduo peptidil terminalmente ligado por amino que contém desde 1 a 3 aminoácidos, nos quais o grupo carboxil do resíduo peptidil está presente como um grupo funcional seleccionado a partir do grupo que consiste de $-CO_2R^2$ e $-C(=O)NR^2_2$; e

cada R^7 é independentemente seleccionado a partir do grupo que consiste de arilo substituído e não substituído e heteroaril substituído e não substituído;

em que o termo "alquilo", por si só ou como parte de outro substituinte significa uma cadeia saturada de hidrocarboneto linear, ramificada ou cíclica; e

o termo "alquileno" refere-se a um radical alquilo divalente e inclui estruturas divalentes ramificadas e estruturas cíclicas divalentes; e

desde que o maior número de substituintes no Ar^1 e Ar^2 seja igual ao número de átomos de hidrogénio substituíveis no anel ao qual os substituintes estão anexados.

3. Um processo de acordo com a reivindicação 1, em que o composto de acordo com a Fórmula II compreende, pelo menos, um grupo nitro como substituinte em, pelo menos, um dos Ar^1 e Ar^2 .

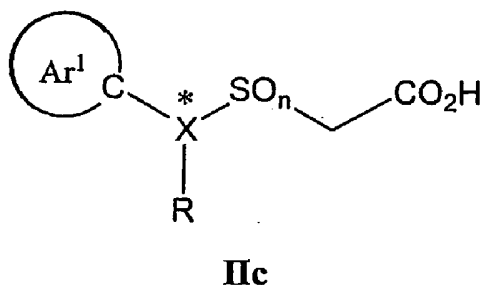
4. Um processo de acordo com a reivindicação 3 que compreende ainda o passo de redução do grupo nitro para uma amina.

5. Um processo de acordo com a reivindicação 3, em que as condições de reacção no passo (a), que são suficientes para

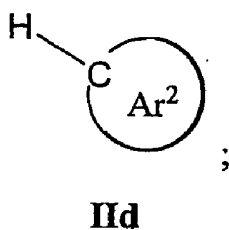
reduzir a parte de cetona do composto da Fórmula II para um álcool secundário, são também suficientes para reduzir o grupo nitro para uma amina.

6. Um processo de acordo com a reivindicação 1, em que o composto de acordo com a Fórmula II, ou um sal da mesma, é preparado por um processo de compreende os passos de:

(a) fazer reagir um composto de acordo com a Fórmula IIc, ou um sal da mesma:



em que Ar¹, X, * e R são como definidos na reivindicação 1, com um composto de acordo com a Fórmula IIId ou um sal da mesma:



em que Ar² é como definido na reivindicação 1, sob condições adequadas para acilação electrofílica do anel aromático do Ar²; e

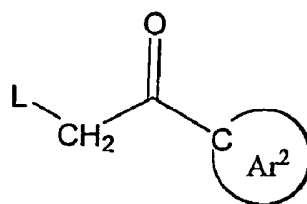
(b) isolar um composto de acordo com a Fórmula II, ou um sal da mesma, dos produtos de reacção do passo (a).

7. Um processo de acordo com a reivindicação 1, em que X é CH.

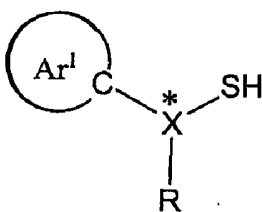
8. Um processo de acordo com a reivindicação 7, em que n é 0.

9. Um processo de acordo com a reivindicação 8, em que o composto de acordo com a Fórmula II, ou um sal da mesma, é preparado por um processo que compreende os passos de:

- (a) fazer reagir um composto de acordo com a Fórmula IIa, ou um sal da mesma:



em que Ar² é seleccionado de arilo substituído e não substituído e heteroaril substituído e não substituído, e L é um grupo lábil, com um composto de acordo com a Fórmula IIb, ou um sal da mesma:



em que:

Ar¹ é seleccionado de arilo substituído e não substituído e heteroaril substituído e não substituído;

X é CH;

R é -H ou -(C₁-C₈)hidrocarbíl; e

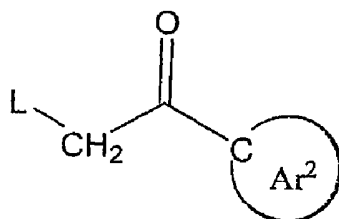
* indica que, quando R é outro que não -H, a configuração dos substituintes do átomo de carbono de X é (R)-, (S)- ou qualquer mistura de (R)- e (S)-;

para formar um composto de acordo com a Fórmula II, em que X é CH e n é 0, ou um sal da mesma.

10. Um processo de acordo com a reivindicação 7, em que n é 1.

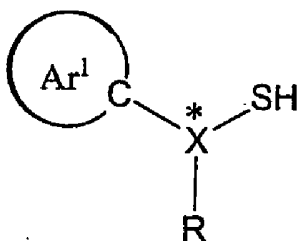
11. Um processo de acordo com a reivindicação 10, em que o composto da Fórmula II, ou um sal da mesma, é preparado por um processo que compreende os passos de:

(a) fazer reagir um composto de acordo com a Fórmula IIa, ou um sal da mesma:



IIa

em que Ar² é seleccionado de arilo substituído e não substituído e heteroaril substituído e não substituído, e L é um grupo lábil, com um composto de acordo com a Fórmula IIb, ou um sal da mesma:



IIb

em que Ar¹ é seleccionado de arilo substituído e não substituído e heteroaril substituído e não substituído;

X é CH;

R é -H ou -(C₁-C₈)hidrocarbíl; e

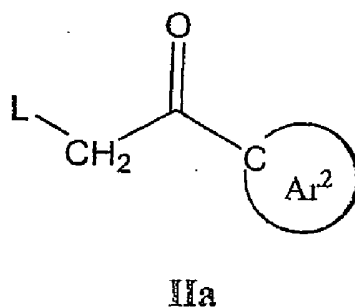
* indica que, quando R é outro que não -H, a configuração dos substituintes do átomo de carbono de X é (R)-, (S)- ou qualquer mistura de (R)- e (S)-; para formar um composto de acordo com a Fórmula II, ou um sal da mesma; e

(b) fazer reagir o composto de acordo com a Fórmula II formado no passo (a), ou um sal da mesma, com um agente oxidante capaz de oxidar um sulfureto para um sulfóxido para formar um composto de acordo com a Fórmula II, em que X é CH e n é 1, ou um sal da mesma.

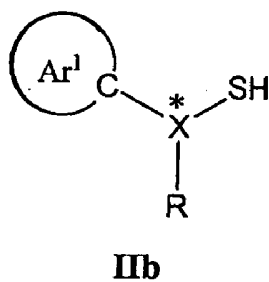
12. Um processo de acordo com a reivindicação 7, em que n é 2.

13. Um processo de acordo com a reivindicação 12, em que o composto da Fórmula II, ou um sal da mesma, é preparado por um processo que compreende os passos de:

(a) fazer reagir um composto de acordo com a Fórmula IIa, ou um sal da mesma:



em que Ar² é seleccionado de arilo substituído e não substituído e heteroaril substituído e não substituído, e L é um grupo lábil, com um composto de acordo com a Fórmula IIb, ou um sal da mesma:



em que Ar¹ é seleccionado de arilo substituído e não substituído e heteroaril substituído e não substituído;

X é CH;

R é -H ou -(C₁-C₈)hidrocarbíl; e

* indica que, quando R é outro que não -H, a configuração dos substituintes do átomo de carbono de X é (R)-, (S)- ou qualquer mistura de (R)- e (S); para formar um composto de acordo com a Fórmula II, ou um sal da mesma; e

(b) fazer reagir o composto de acordo com a Fórmula II formado no passo (a), ou um sal da mesma, com um agente oxidante capaz de oxidar um sulfureto para uma sulfona para formar um composto de acordo com a Fórmula II, em que X é CH e n é 2, ou um sal da mesma.

14. Um processo de acordo com a reivindicação 1, em que o composto preparado de acordo com a Fórmula I é seleccionado do grupo que consiste de

(E)-5-(2,4,6-trimetoxiestirilsulfonamido)-2-metoxifenol;
5-({[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil}amino)-2-metoxifenilamina; ácido acético 2-[5-({[(1E)-2-(2,4,6-trimetoxifenil)vinil]sulfonil}amino)-2-metoxi-fenilo amino]; (E)-N-fenilo-4-fluoroestirilsulfonamida;
(E)-N-fenilo-4-iodoestirilsulfonamida;
(E)-N-fenilo-4-cloroestirilsulfonamida;
(E)-N-4-metoxifenil-4-cloroestirilsulfonamida;
(E)-N-4-metoxifenil-estirilsulfonamida;
(E)-N-4-metoxifenil-4-metoxiestirilsulfonamida;
(E)-N-4-clorofenil-4-cloroestirilsulfonamida;
(E)-N-4-clorofenil-4-fluoroestirilsulfonamida;
(E)-N-4-clorofenil-4-bromoestirilsulfonamida;
(E)-5-((2,4,6-trimetoxiestirilsulfonil)-metilo)-2-metoxifenol; ácido propanóico
(E)-2-(5-((2,4,6-trimetoxiestirilsulfonil)metilo)-2-

metoxifenilamina);

(E)-5-((2,4,6-trimetoxiestirilsulfonil)metilo)-2-metoxibenzenamina; ácido acético

(E)-2-(5-((2,4,6-trimetoxiestirilsulfonil)metilo)-2-metoxifenilamina);

1-((E)-2-(benzilsulfonil)vinil)-4-fluorobenceno;

1-((E)-2-(benzilsulfonil)vinil)-4-iodobenceno;

1-((E)-2-(benzilsulfonil)vinil)-4-clorobenceno;

(E)-1-((4-cloroestirilsulfonil)metilo)-4-metoxibenzeno;

(E)-1-metoxi-4-((estirilsulfonil)metilo)benzeno;

(E)-1-((4-metoxiestirilsulfonil)metilo)-4-metoxibenzeno;

(E)-1-((4-cloroestirilsulfonil)metilo)-4-clorobenceno;

(E)-1-((4-fluoroestirilsulfonil)metilo)-4-clorobenceno;

(E)-1-((4-bromoestirilsulfonil)metilo)-4-clorobenceno;

(E)-2-(5-((2,4,6-trimetoxiestirilsulfonil)metilo)-2-metoxifenilamina)-2-ácido fenilacético;

(E)-5-((2,4,6-trimetoxiestirilsulfonil)metilo)-2-metoxifenol; ácido propanóico

(E)-2-(5-((2,4,6-trimetoxiestirilsulfonil)metilo)-2-metoxifenilamina);

(E)-5-((2,4,6-trimetoxiestirilsulfonil)metilo)-2-metoxibenzenamina; ácido acético (E)-2-(5-((2,4,6-trimetoxiestirilsulfonil)metilo)-2-metoxifenilamina);

1-((E)-2-(benzilsulfonil)vinil)-4-fluorobenceno;

1-((E)-2-(benzilsulfonil)vinil)-4-iodobenceno;

1-((E)-2-(benzilsulfonil)vinil)-4-clorobenceno;

(E)-1-((4-cloroestirilsulfonil)metilo)-4-metoxibenzeno;

(E)-1-metoxi-4-((estirilsulfonil)metilo)benzeno;

(E)-1-((4-metoxiestirilsulfonil)metilo)-4-metoxibenzeno;

(E)-1-((4-cloroestirilsulfonil)metilo)-4-clorobenceno;

(E)-1-((4-fluoroestirilsulfonil)metilo)-4-clorobenceno;

(E)-1-((4-bromoestirilsulfonil)metilo)-4-clorobenceno;

(E)-2-(5-((2,4,6-trimetoxiestirilsulfonil)metilo)-2-metoxifenilamina)-2-ácido fenilacético;

(*E*)-5-((2,4,6-trimetoxiestiriltio)metilo)-2-metoxifenol;
 ácido propanóico
 (*E*)-2-(5-((2,4,6-trimetoxiestiriltio)metilo)-2-metoxifenilamino);
 (*E*)-5-((2,4,6-trimetoxiestiriltio)metilo)-2-metoxibenzenamina; ácido acético
 (*E*)-2-(5-((2,4,6-trimetoxiestiriltio)metilo)-2-metoxifenilamino); (*E*)-(4-fluoroestiril) (benzil) sulfano;
 (*E*)-(4-iodoestiril) (benzil) sulfano;
 (*E*)-(4-cloroestiril) (benzil) sulfano;
 (*E*)-(4-cloroestiril) (4-metoxibenzil) sulfano;
 (*E*)-(4-metoxibenzil) (estiril) sulfano;
 (*E*)-(4-metoxibenzil) (4-metoxiestiril) sulfano;
 (*E*)-(4-clorobenzil) (4-cloroestiril) sulfano;
 (*E*)-(4-clorobenzil) (4-fluoroestiril) sulfano;
 (*E*)-(4-bromoestiril) (4-clorobenzil) sulfano;
 (*E*)-2-(5-((2,4,6-trimetoxiestiriltio)metilo)-2-metoxifenilamino)-2-ácido fenilacético; e sais dos mesmos.

15. Um processo de acordo com a Reivindicação 1 em que o composto preparado de acordo com a Fórmula I é seleccionado a partir do grupo que consiste de
 (*E*)-5-((2,4,6-trimetoxiestiriltio)metilo)-2-metoxifenol;
 ácido propanóico (*E*)-2-(5-((2,4,6-trimetoxiestiriltio)metilo)-2-metoxifenilamino); (*E*)-5-((2,4,6-trimetoxiestiriltio)metilo)-2-metoxibenzenoamino; ácido acético
 (*E*)-2-(5-((2,4,6-trimetoxiestiriltio)metilo)-2-metoxifenilamino); (*E*)-(4-fluoroestiril) (benzil) sulfano;
 (*E*)-(4-iodoestiril) (benzil) sulfano; (*E*)-(4-cloroestiril) (benzil) sulfano; (*E*)-(4-cloroestiril) (4-metoxibenzil) sulfano; (*E*)-(4-metoxibenzil) (estiril) sulfano; (*E*)-(4-metoxibenzil) (4-metoxiestiril) sulfano; (*E*)-(4-clorobenzil) (4-cloroestiril) sulfano; (*E*)-(4-clorobenzil) (4-fluoroestiril) sulfano; (*E*)-(4-bromoestiril) (4-clorobenzil)

-sulfano; e (E)-2-(5-((2,4,6-trimetoxiestiriltio)metilo)-2-metoxifenilamino)-2-ácido fenilacético; e sais dos mesmos.

16. Um processo de acordo com a reivindicação 5 para preparar o composto da Fórmula I, (E)-5-((2,4,6-trimetoxiestirilsulfonil)metil)-2-metoxibenzenamina, ou um sal da mesma, o dito processo compreendendo os passos de:

(a) fazer reagir o composto da Fórmula II 2-(4-metoxi-3-nitrobenzilsulfonil)-1-(2,4,6-trimetoxifenil)etanona sob condições suficientes para reduzir a parte de cetona do dito composto da Fórmula II para um álcool secundário, e suficiente para reduzir a parte nitro do dito composto da Fórmula II para uma amina, para formar o composto da Fórmula II, 2-(3-amino-4-metoxibenzilsulfonil)-1-(2,4,6-trimetoxifenil)etanol, ou um sal do mesmo; e

(b) fazer reagir o 2-(3-amino-4-metoxibenzilsulfonil)-1-(2,4,6-trimetoxifenil)etanol formado no passo (a) sob condições suficientes para desidratar a parte de álcool secundário do dito composto da Fórmula III para formar o composto da Fórmula I, (E)-5-((2,4,6-trimetoxiestirilsulfonil)metilo)-2-metoxibenzenamina, ou um sal do mesmo;

em que:

a dita 2-(4-metoxi-3-nitrobenzilsulfonil)-1-(2,4,6-trimetoxifenil)etanona é preparada por um processo que compreende os passos de:

(c) fazer reagir o 4-metoxi-3-nitrofenil)metanotiol, ou um sal do mesmo, com

2-bromo-1-(2,4,6-trimetoxifenil)etanona ou
2-cloro-1-(2,4,6-trimetoxifenil)etanona, para formar
2-(4-metoxi-3-nitrobenziltio)-1-(2,4,6-
trimetoxifenil) etanona; e

- (d) fazer reagir a
2-(4-metoxi-3-nitrobenziltio)-1-(2,4,6-
trimetoxifenil)etanona formado no passo (c) com um
agente oxidante capaz de oxidar um sulfureto para
uma sulfona, para formar a dita
2-(4-metoxi-3-nitrobenzilsulfonil)-1-(2,4,6-
trimetoxifenil)etanona.

Lisboa, 5 de Julho de 2013