



(I D) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 88095 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 5)

C07C321/00 A C07C323/00 B

C07C381/00 B C07C317/00 B

A61K031/19 B A61K031/095 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1988.07.25	(73) <i>Titular(es):</i> BOEHRINGER MANNHEIM GMBH. 116, SANDHOFER STRASSE, D-68 305 MANNHEIM 31 DE
(30) <i>Prioridade:</i> 1987.07.28 DE 3724923	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1989.06.30	(72) <i>Inventor(es):</i> ERNST-CHRISTIAN WITTE DE LIESEL DOERGE DE ERHARD REINHOLZ DE JOHANNES PILL DE KARLHEINZ STEGMEIER DE
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 08/94 1994.08.22	(74) <i>Mandatário(s):</i> JOÃO DE ARANTES E OLIVEIRA RUA DO PATROCÍNIO 94 1350 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS COMPOSTOS COM ENXOFRE E DE COMPOSIÇÕES FARMACÉUTICAS QUE OS CONTÊM

(57) *Resumo:*

[Fig.]

Memória descritiva referente à patente de invenção de BOEHRINGER MANNHEIM GMBH, alemã, industrial e comercial, com sede em 6800 Mannheim 31, República Federal Alemã, (inventores: Dr. Erhard Reinholz, Dr. rer.nat. Ernst-Christian Witte, Dr. med. Liesel Doerge, Dr.Dr. Johannes Pill e Dr. rer.nat. Karlheinz Stegmeier, residentes na Alemanha Ocidental), para "PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE NOVOS COMPOSTOS COM ENXOFRE E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM".

MEMÓRIA DESCRITIVA

A presente invenção refere-se a compostos sulfenilo, sulfinilo e sulfonilo substituídos e seus derivados, a processos para a sua preparação, bem como a composições farmacêuticas que os contêm, com a fórmula geral I



na qual

R₁ representa um grupo alquilo com C₁-C₆ ou alcenilo com C₂-C₆, um radical cicloalquilo com C₃-C₇, um radical aralquilo, aralcenilo ou arilo, podendo o radical arilo ser substituído uma ou mais vezes por halogéneo, alquilo com C₁-C₆,

alcoxi com C_1-C_6 , hidroxilo, trifluor-metilo, ciano, nitro, amino, alquil-amino com C_1-C_6 , dialquil-amino com C_2-C_{12} , acil-amino com C_1-C_6 , acilo com C_1-C_{16} ou azida, e podendo o radical alquilo ou alcenilo apresentar respectivamente 1-5 ou 2-3 átomos de carbono;

m representa 0, 1 ou 2;

B representa uma cadeia alquileno saturado, linear ou ramificada, com um máximo de 6 átomos de carbono;

W representa 1,2-fenileno, 1,3-fenileno ou 1,4-fenileno;

A representa um grupo alquilo com C_1-C_6 ou alcenilo com C_2-C_6 , um grupo formilalquilo tendo o radical alquilo C_0-C_6 , um grupo carboxi-alquilo tendo o radical alquilo C_0-C_5 , um radical de ácido oxi-acético ou um radical $D-R_2$ no qual D representa um grupo $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -C- \end{array}$ ou $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ -CH- \end{array}$ e R_2 representa um átomo

de hidrogénio, um grupo alquilo com C_1-C_5 , um radical hidroxi-alquilo com C_1-C_5 ou carboxi-alquilo tendo o radical alquilo C_0-C_4 e eventualmente as suas lactonas,

bem como os seus sais, ésteres e amidas farmacologicamente toleráveis.

Os novos compostos da fórmula geral I apresentam um excelente efeito antagonistas contra a tromboxana A_2 bem como contra os endoperóxidos das prostaglandinas. Inibem a agregação das plaquetas sanguíneas e impedem a constricção da musculatura lisa bem como a bronco-constricção. Para além disso, são fármacos importantes para o tratamento de alterações patológicas da função renal. Revelaram-se ainda eficazes lipido-redutores.

Estas propriedades fazem deles importantes fármacos para o tratamento por exemplo de doenças cárdio-vasculares e da asma, e para a profilaxia de choque pulmonar. Podem ainda ser utilizados nos transplantes de órgãos e na diálise renal, e são adequados para impedir as recidivas em caso de úlceras gástricas. Um significado especial reside no facto de



influenciarem favoravelmente ou impedirem os processos trombóticos. São indicados para o tratamento de doenças de oclusão arterial periférica, e podem ser utilizados por exemplo contra estados de isquemia cerebral.

No caso de R_1 representar um grupo alquilo ou alcenilo, compreendem-se aqui grupos de cadeia linear ou ramificada com 1-6 ou 2-6 átomos de carbono, respectivamente. Dá-se preferência aos grupos metilo, etilo, butilo, hexilo, butenilo e pentenilo.

Como radical ciclo-alquilo para R_1 podem considerar-se por exemplo o radical ciclo-propilo, ciclo-pentilo ou ciclo-hexilo.

Como "radicais arilo", por si só ou em combinação com uma cadeia alquilo ou alcenilo, compreendem-se em qualquer dos casos hidrocarbonetos aromáticos com 6-14 átomos de carbono, em especial os radicais fenilo, bifenilo, naftilo ou fluorenilo. Estes radicais arilo podem ser substituídos uma ou mais vezes em qualquer das posições possíveis, considerando-se como substituintes halogêneo, grupos alquilo com C_1-C_6 , grupos alcóxido com C_1-C_6 , hidróxido, trifluormetilo, ciano, nitro, amino, alquil-amino com C_1-C_6 , dialquil-amino com C_2-C_{12} , acilamino com C_1-C_6 , acilo com C_1-C_6 e azida.

Por halogêneo compreende-se em todos os casos flúor, cloro e bromo.

Substituintes preferidos são por exemplo os grupos metoxi, etoxi, metilo, etilo, propilo, tert.-butilo, acetilamino, acetilo, metilamino, dimetil-amino, etilamino e dietil-amino.

Como radicais aralquilo R_1 podem considerar-se aquelas cuja cadeia alquileno linear ou ramificada apresenta 1-5 átomos de carbono. Radicais aralquilo preferidos R_1 são os radicais benzilo ou fenetilo eventualmente substituídos

Por radicais aralcenilo R_1 compreendem-se aqueles cuja cadeia alcenilo apresente 2-3 átomos de carbono. Neste caso dá-se preferência aos radicais cinamilo e 4-cloro-cinamilo.

m representa 0, 1 ou 2.

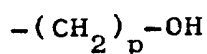
B representa uma cadeia alquilenos com 1-6 átomos de carbono. Dá-se preferência às cadeias com 1-5 átomos de carbono.

A é definido como um radical de ácidos oxi-acético ou uma cadeia alquilo com 1-6 átomos de carbono, que pode ser substituído por funções contendo átomos de oxigênio tais como grupos oxo ou hidroxil, e eventualmente grupos carboxil adicionais.

Dá-se preferência aos grupos A indicados em seguida:

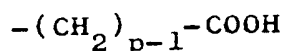
1. A = uma cadeia alquilo linear ou ramificada, saturada ou simplesmente insaturada, com 2-6 átomos de carbono, de preferência os grupos etil, n-propil, n-butil e propenil.

2. A = uma cadeia alquilo linear ou ramificada, saturada, que compreende na posição terminal um grupo hidroxil, em especial com a fórmula:



na qual p representa 1 a 6.

3. A = uma cadeia alquilo linear ou ramificada, saturada ou simplesmente insaturada, que apresenta na posição terminal uma função carboxil, em especial com a fórmula



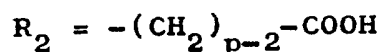
na qual p representa 1 a 6.

4. A = um grupo acil $-COR_2$, no qual

a) $R_2 = H$ (radical formil) ou

b) R_2 = um radical alquilo de cadeia linear ou ramificada, saturado, com 1-5 átomos de carbono; dá-se preferência aos grupos metilo, etilo, n-propilo e n-butilo.

c) R_2 = uma cadeia alquilo linear ou ramificada com função carboxilo na posição terminal, dando-se preferência aos compostos com a fórmula



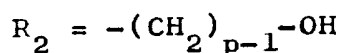
na qual p representa 2 a 6, e em especial 4 a 6

5. A = um grupo $-CH-R_2$
 $\begin{array}{c} | \\ OH \end{array}$

no qual R_2 tem as definições anteriores.

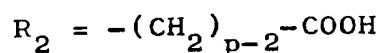
No caso de R_2 representar um radical alquilo conforme definido em 3, dá-se também aqui preferência aos grupos metilo, etilo, n-propilo e n-butilo.

Pelo contrário, se R_2 representar um grupo alquilo com grupo hidroxil terminal, dá-se preferência aos compostos com



nos quais p = 3, 4 ou 5.

No caso de R_2 representar um grupo alquilo com função carboxil terminal, dá-se preferência aos compostos nos quais



em que p representa 4 ou 5.

6. A = um grupo $-OCH_2COOH$.

Dá-se especial preferência aos compostos da fórmula geral I, na qual

. R_1 representa um grupo metilo, etilo, butilo, butenilo, pente
.



nilo ou n-hexilo, um grupo ciclo-hexilo, um radical benzi-
lo, fenetilo, ou cinamilo, nos quais o radical fenilo pode
ser substituído por halogêneo, um radical fenilo eventual-
mente substituído por halogêneo, metilo, i-propilo, tri-
flúor-metilo, metoxi, hidroxio, ciano, nitro azida, acetilo
ou acetilamino; um grupo naftilo ou um grupo bifenilo que
pode ser substituído com halogêneo.

m representa 0, 1 ou 2;

B representa um grupo metileno, etileno, propileno, butileno
ou pentileno;

W representa 1,2-fenileno, 1,3-fenileno ou 1,4-fenileno;

A representa um grupo etilo, propilo, butilo, pentilo even-
tualmente substituídos por hidroxio ou carboxilo, ou que
para além de com hidroxio sejam substituídos ainda por car-
boxilo ou um outro grupo hidroxio; para além disso, A pode
representar um grupo hidroximetilo, formilo, carboxilo ou
propenilo, um radical acetilo, propionilo ou butirilo que
podem eventualmente ser substituídos por carboxilo, etoxi-
-carbonilo e metoxi-carbonilo ou um radical carboxi-metilo
ou carboxi-metiloxi, bem como os seus ésteres, amidas ou
lactonas, desde que estes compostos apresentem um grupo car-
boxilo ou um grupo hidroxio e um grupo carboxilo.

Em todos os casos a definição "função carboxi-
lo" deverá englobar também os ésteres e amidas desses ácidos
carboxílicos.

Como ésteres podem considerar-se os de álcoois
simples de cadeia curta (como p. e. metanol ou t-butanol), ou
os de álcoois polifuncionais (como p.e. glicerina), estando
também englobados os álcoois que possuem ainda outros grupos
funcionais como por exemplo etanolamina.

São igualmente reivindicados os "ésteres in-
ternos" dos ácidos hidroxio-carboxílicos com cadeias de compri

mento adequado, as lactonas. No caso de a função A apresentar átomos de carbono assimétricos, estão também englobados tanto os isômeros ópticos puros, como as suas misturas e racematos. Em todos os casos que surjam ligações duplas C=C são também reivindicados os isômeros E e Z puros, bem como as suas misturas.

A preparação dos compostos da fórmula geral I com $m = 0$ (i.e. a preparação dos compostos sulfenilo) caracteriza-se por

a) fazer-se reagir um composto da fórmula geral II



na qual B, W e A têm as definições anteriores e X representa aqui e em todos os restantes casos um radical reactivo como por exemplo halogéneo, ou um éster de um ácido sulfónico, como p.e. tosilato ou mesilato, com um mercaptano da fórmula geral III



na qual R_1 tem as definições anteriores. No caso de A apresentar grupos hidroxí, utiliza-se de preferência um composto II que em lugar do grupo hidroxí apresente um grupo oxo ou uma função éster (ou eventualmente ambas). Estes grupos são reduzidos para funções hidroxí no final da reacção.

a1) Por outro lado pode, no caso de R_1 representar um radical alquilo, alcenilo, ciclo-alquilo ou aralquilo, fazer-se reagir um mercaptano da fórmula geral IV

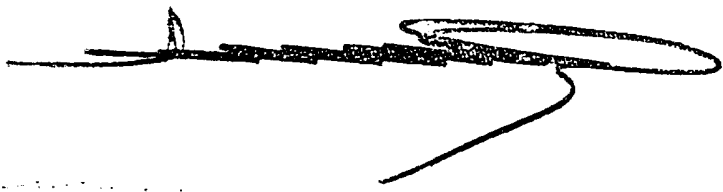


com um composto da fórmula geral V



nas quais A, B, R_1 , W e X têm as restantes definições anteriormente indicadas.

a2) Os compostos sulfenilo podem também ser obtidos através



de reacção de compostos com $m = 1$ ou 2 com agentes redutores adequados.

b) A preparação de compostos da fórmula geral I com $m = 1$ (i.e. a preparação de compostos sulfinilo) faz-se através de reacção de compostos com a fórmula geral I com $m = 0$ com agentes oxidantes adequados. Pode também fazer-se através da reacção de compostos com $m = 2$ com agentes redutores adequados.

c) A preparação de compostos com a fórmula geral I com $m = 2$ (i.e. a preparação de compostos sulfonilo) faz-se ou

c1) através de oxidação de compostos da fórmula geral I com $m = 0$ com agentes oxidantes adequados, ou

c2) através de oxidação de compostos da fórmula geral I com $m = 1$ com agentes oxidantes adequados.

c3) Uma outra possibilidade para a preparação de compostos da fórmula geral I com $m = 2$ consiste em fazer-se reagir um ácido sulfénico com a fórmula geral VI



na qual R_1 tem as restantes definições anteriormente indicadas, ou um dos seus sais com um composto da fórmula geral II. No caso de A apresentar grupos hidroxí, utiliza-se de preferência um composto II que em lugar do grupo hidroxí apresente um grupo oxo ou uma função éster (ou eventualmente ambos). Estes grupos são reduzidos para a função hidroxí no final da reacção.

c4) Para além disso, podem obter-se os compostos da fórmula geral I na qual $m = 2$ através de reacção de compostos da fórmula geral II na qual $X = SO_2Hal$, com compostos aromáticos adequados.

d) Para a composição de compostos da fórmula geral I, na qual W representa um grupo fenileno substituído na posição orto, meta ou para, podem fazer-se reagir compostos da fórmula

mula geral VII

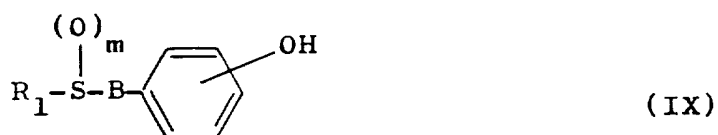


na qual R_1 , B e m têm as definições anteriormente indicadas, com compostos da fórmula geral VIII ou VIIIa



nas quais X representa halogênio e R_2 tem as restantes definições anteriormente indicadas.

- e) Para além disso, os compostos da fórmula geral I, na qual A representa um grupo OCH_2COOH podem ser obtidos através da reacção de compostos da fórmula geral IX



na qual R_1 , B e m têm as definições anteriormente indicadas.

com ácido cloro-acético ou bromo-acético, ou com os seus ésteres.

No caso de A apresentar um grupo de ácido carboxílico, utiliza-se de preferência um éster deste ácido. Estes ésteres podem ser de novo saponificados no final da reacção.

Os compostos desejados da fórmula geral I podem também ser obtidos através da transformação de grupos funcionais.

- a) Para introdução de grupos hidroxí no radical A podem considerar-se os seguintes processos:

1. redução de um grupo carbonilo
2. redução de uma função de ácido carboxílico ou de éster de ácido carboxílico
3. redução simultânea de ambos.

b) A introdução de ligações duplas no radical A faz-se eliminando de um grupo (X) presente em A



na qual Y representa halogênio ou hidroxilo ou um grupo hidroxilo funcionalmente transformado, o composto HY.

bl) Uma outra possibilidade reside na transformação de compostos oxo com compostos organo-fosforados adequados no sentido de reações de Wittig (modificadas). Como compostos de partida servem neste caso compostos da fórmula geral II na qual

a) $A = -(\text{CH}_2)_q - \underset{\text{R}}{\underset{|}{\text{C}}}=\text{O}$ em que q representa 0-5 e R representa hidrogênio ou alquilo, ou

b) $A = -(\text{CH}_2)_q - \text{PO}(\text{O-Alq})_2$ em que q representa 1-6, ou

c) $A = -(\text{CH}_2)_q - \text{PR}_3 \text{Hal}^-$ em que q representa 1-6 e R representa p.e. fenilo.

c) Através da hidrogenação dos compostos com radical A insaturados obtidos de acordo com b) ou bl) obtêm-se compostos análogos com cadeia de carbono saturada. Tais compostos podem também ser obtidos através da redução de grupos cetônicos contidos em A.

A transformação das mercaptanas da fórmula geral III com compostos da fórmula geral II ou das mercaptanas da fórmula geral IV com compostos da fórmula geral V faz-se de preferência adicionando um agente de ligação de ácidos, por exemplo um carbonato alcalino, um hidróxido alcalino, um alcoolato de um álcool alifático de cadeia curta ou de um hidreto alcalino.



Como meio de reacção pode utilizar-se um álcool alifático de cadeia curta, uma cetona alifática de cadeia curta ou um solvente polar aprótico como DMF.

A oxidação de compostos sulfenilo de modo a obter os respectivos compostos sulfinilo ou sulfonilo faz-se ou com um agente de oxidação inorgânico como H_2O_2 , $NaJO_4$, $KMnO_4$, $NaClO$ ou Oxon^R (hidrogeno-peroxomonosulfato de potássio), com um ácido orgânico peroxílico como p.e. ácido m-cloro-perbenzóico. Como solventes podem considerar-se água, ácidos carboxílicos alifáticos de cadeia curta tais como p.e. ácido acético, ou hidrocarbonetos clorados.

A preparação dos compostos sulfinilo faz-se adicionando um equivalente do respectivo agente de oxidação ao composto sulfenilo.

Para evitar a formação de compostos sulfonilo pode também oxidar-se com oxigénio na presença de nitrato de ceramónia em acetonitrilo, nas condições indicadas por Riley et al., J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1986, 1097.

É também vantajosa a oxidação com Oxon em clorato de metileno na presença de um catalizador de transferência de fases, em analogia com Evans et al., Synth. Comm. 16, 1207 (1986).

A preparação dos compostos sulfonilo faz-se através da adição de dois equivalentes do agente de oxidação aos compostos sulfenilo, ou de um equivalente ao composto sulfinilo.

Para alquilação dos ácidos sulfénicos da fórmula geral VI transformam-se estes de preferência num dos seus sais alcalinos e fazem-se reagir com compostos da fórmula geral II num álcool alifático de cadeia curta, numa cetona alifática de cadeia curta ou em DMF.

A transformação de halogenetos de sulfonilo com compostos aromáticos faz-se adicionando um ácido de Lewis, p.e. AlCl_3 , por exemplo em CS_2 , ou utiliza-se o próprio composto aromático como solvente.

A transformação de compostos da fórmula geral IX com ácido cloro-acético ou bromo-acético, ou com os seus ésteres, faz-se de preferência adicionando um agente de ligação de ácidos como por exemplo um hidróxido alcalino, um carbonato alcalino, um hidreto alcalino ou um alcoolato de um álcool alifático de cadeia curta. Como meio de reacção pode utilizar-se água, um álcool alifático de cadeia curta, uma cetona alifática de cadeia curta ou um solvente polar aprótico como p.e. DMF.

As possíveis transformações no radical A a seguir a formação dos compostos sulfenilo, sulfinilo ou sulfonilo podem ser descritas da seguinte forma:

Para transformação de um grupo carbonilo num grupo hidroxil podem ser utilizados todos os processos de redução usuais nestes casos. Dá-se preferência à redução com hidretos de boro complexos, por exemplo borohidreto de sódio, servindo de meio de reacção solventes próticos tais como água, álcoois (aquosos) ou dioxano aquoso. Na ausência de outros grupos redutíveis a redução pode também ser feita com hidretos de alumínio complexos, como LiAlH_4 ou Dibal (aluminiohidreto de diisobutilo), servindo neste caso de meio de reacção solventes apróticos tais como éteres, THF ou dioxano. A redução do grupo carbonilo pode fazer-se no entanto também com hidrogénio estimulado cataliticamente, por exemplo com H_2 /níquel de Raney, ou através da transformação com ligas de níquel e alumínio em soluções alcalinas aquosas.

Para redução da função carboxilo são indicados todos os agentes redutores usuais para este fim, p.e. hidretos complexos como hidreto de lítio e alumínio ou Dibal,



ou aductos de borano, como p.e. BH_3 . THF. No entanto, a redução pode também fazer-se de preferência através da redução de um derivado do ácido carboxílico, por exemplo de um anidrido misto do ácido carboxílico e de um semiéster do ácido carbônico. Como agentes de redução utilizam-se aqui de preferência borohidretos complexos como p.e. NaBH_4 em solventes próticos.

Derivados dos ácidos carboxílicos adequados para a redução são por exemplo também os seus ésteres, que podem ser transformados em álcoois primários pelos processos já conhecidos da literatura. Os agentes de redução preferidos são também aqui os hidretos complexos de alumínio, como p.e. lítio-alanato ou Dibal.

Caso se pretenda reduzir a função carboxílica sem se reduzir em simultâneo um grupo oxo também presente em A, este deve ser protegido intermediamente por exemplo através de cetalização. Tais hidroxí-cetonas podem também ser preparadas através de redução tanto do grupo cetónico, como também da função carboxílica (obtendo-se assim os dióis igualmente reivindicados) e oxidando em seguida selectivamente a função hidroxí secundária na função cetónica. Para tal é adequado p.e. dióxido de manganês activo.

A redução dos compostos sulfonilo ou sulfinilo de modo a obter os respectivos compostos sulfinilo ou sulfenilo é possível com todos os agentes redutores usuais, tais como p.e. LiAlH_4 , alumínio-hidreto de diisobutilo, boranos, silanos, hidretos de estanho, SnCl_2/HCl ou reagentes fosforados de valência 3. A redução pode no entanto ser também feita com hidrogénio na presença de um catalizador, como p.e. paládio ou através de aquecimento com enxofre elementar.

Para transformação dos ésteres nos respectivos ácidos carboxílicos podem considerar-se todos os processos de saponificação usuais: saponificação catalizada por ácidos, podendo o ácido ser orgânico ou inorgânico, ou saponifi-

cação catalizada por bases com o hidróxido ou um carbonato alcalino, ou um bicarbonato alcalino.

Para introdução de ligações duplas no radical A são adequadas todas as reacções de eliminação usuais:

Eliminação de água de compostos hidroxílicos (catalizada por ácidos, através de aquecimento por exemplo com ácido sulfúrico ou ácido fosfórico a 85%); eliminação de ácido halogenídrico dos halogenetos ou de ácidos sulfônicos dos compostos sulfoniloxi, como p.e. tosiloxi por meio de bases fortes como tert.-butanolato de potássio ou DBU (diazabicyclo-undecano), e finalmente a eliminação de ácido acético de compostos acetoxi e de ácido xantogénico de xantogenatos por meio de aquecimento. Para a obtenção de grupos A que contenham uma ligação dupla é também indicada a condensação de duas componentes, das quais uma apresente um grupo oxo e a outra apresente pelo contrário um grupo de sal de fosfônio (reacção de Wittig) ou um grupo fosfato (reacção de Wittig, Horner e Emons). Estas reacções podem ser realizadas nos mais diversos solventes, como p.e. água, metanol, DMF, etileno-glicol ou glicolêteres, na presença de bases como p.e. carbonato de sódio, alcoolatos de sódio, hidreto de sódio ou butil-lítio nos respectivos solventes adequados, podendo consoante as condições de reacção obter-se os isómeros cis ou trans ou misturas de ambos.

Para preparação de compostos nos quais A representa uma cadeia alquilo saturada pode utilizar-se entre outros processos a hidrogenação de grupos A olefínicos. A hidrogenação é feita de preferência sob pressão normal ou sob pressão aumentada na presença de catalizadores metálicos como p.e. paládio ou platina, em solventes como p.e. ácido acético ou em álcoois de cadeia curta. Para além disso, dá-se preferência à redução de compostos que contêm no radical A um grupo hidroxil ou oxo. A redução de compostos contendo grupos hidroxil faz-se na presença de ácidos fortes como p.e. vestígios de ácido perclórico, por meio de hidrogénio com o auxílio de



um catalizador de paládio ou platina. Para a redução de um grupo oxo são adequados numerosos processos. A redução pode ser feita p.e. segundo Clemmensen com zinco/ácido clorídrico, ou formando primeiramente uma tosíl-hidrazona a partir da cetona, e reduzindo depois a primeira. Dá-se no entanto preferência também neste caso à redução por meio de hidrogênio estimulado cataliticamente, nas condições acima indicadas.

Uma função alcanóilo já existente na molécula pode ser transformada numa cadeia de ácido alquil-carboxílico com o mesmo número de átomos de carbono, submetendo-a às condições de uma reacção de Willgerodt ou de Willgerodt-Kindler, i.e. fazendo-a reagir com morfolina e enxofre, e hidrolizando em seguida a tiomorfolina assim obtida. Desta forma é possível p.e. transformar uma acetofenona substituída num ácido fenil-acético substituído.

Uma outra possibilidade de transformação de um grupo acetilo num ácido acético consiste na oxidação com $\text{Ti}(\text{NO}_3)_3$.

Para a preparação de sais com bases orgânicas ou inorgânicas farmacologicamente toleráveis, como p.e. hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de cálcio, hidróxido de amônia, metilglucamina, morfolina ou etanolamina, podem fazer-se reagir os ácidos carboxílicos com as respectivas bases. Podem também considerar-se misturas dos ácidos carboxílicos com um carbonato ou bicarbonato alcalino adequado.

Para a preparação de composições farmacêuticas os compostos da fórmula geral I são misturados por processos já conhecidos com os excipientes, aromas, sabores e corantes farmacêuticos adequados, e confeccionados por exemplo sob a forma de comprimidos ou drageias, ou dissolvidos ou suspensos em água ou óleo, como p.e. azeite, adicionando-se os adjuvantes adequados:

Os compostos da fórmula geral I podem ser administrados por

~~CONFIDENTIAL~~

via oral ou parenteral, sob forma líquida ou sólida. Como meio injectável pode considerar-se de preferência água, que contenha os agentes de estabilização, de dissolução e/ou tampões usuais nas soluções injectáveis. Tais aditivos são p.e. tampões de tartarto ou borato, etanol, dimetilsulfóxido, agentes complexantes (como ácido etilenodiamino-tetracético), polímeros de elevado peso molecular (como polietilenóxido líquido) para regulação da viscosidade ou derivados polietilênicos de anidridos de sorbitol. Excipientes sólidos são p.e. amido, lactose, manitol, metil-celulose, talco, ácido silícico altamente disperso, ácidos gordos de elevado peso molecular (como o ácido esteárico), gelatina, agar-agar, fosfato de cálcio, estearato de magnésio, gorduras animais ou vegetais ou polímeros sólidos de elevado peso molecular (como polietileno-glicóis). Composições adequadas para a administração oral podem conter, se desejado, agentes corrector do sabor e edulcorantes.

A posologia administrada depende da idade, estado de saúde e peso do doente, da extensão da doença, do tipo de outros tratamentos eventualmente administrados em simultâneo, da frequência das tomas e do tipo do efeito desejado. Em geral a dose diária de composto activo é de 0,1 a 50 mg/kg de peso corporal. Geralmente são eficazes 0,5 a 40, e de preferência 1,0 a 20 mg/kg diários, numa ou mais tomas por dia, de modo a obter os resultados desejados.

Para além dos compostos da fórmula geral I referidos nos exemplos bem como dos seus ésteres metílicos, etílicos e tert.-butílicos, e amidas, são preferidos no âmbito da presente invenção os seguintes compostos:

ácido 7-fenil-sulfonil-heptanocarboxílico

ácido 7-(4-clorofenilsulfonilo)-heptanocarboxílico

ácido 7-(4-clorobenzilsulfonilo)-heptanocarboxílico

ácido 8-(4-clorofenilsulfonilo)-octanocarboxílico

• ácido 8-(4-clorobenzilsulfonilo)-octanocarboxílico

• ácido 8-fenil-sulfonilo-octanocarboxílico

ácido 8-(4-cloro-fenetil-sulfonilo)-octanocarboxílico
 ácido 9-(4-clorofenil-sulfonilo)-nonanocarboxílico
 ácido 9-(4-clorobeneil-sulfonilo)-nonanocarboxílico
 ácido 9-(4-cloro-fenetil-sulfonilo)-nonanocarboxílico
 ácido 7-fenil-sulfonilo-4-heptenocarboxílico
 ácido 7-fenil-sulfonilo-4-heptenocarboxílico
 ácido 7-(4-cloro-fenil-sulfonilo)-4-heptinocarboxílico
 ácido 7-(4-cloro-fenil-sulfonilo)-4-heptenocarboxílico
 ácido 7-(4-cloro-benzil-sulfonilo)-4-heptinocarboxílico
 ácido 7-(4-cloro-benzil-sulfonilo)-4-heptenocarboxílico
 ácido 8-butil-sulfonilo-octanocarboxílico
 ácido 8-(2-butenil-sulfonilo)-octanocarboxílico
 ácido 8-(3-pentenil-sulfonilo)-octanocarboxílico

 ácido 4-4-(fenilsulfonilo)-butano-1-ilo₇-fenilacético
 ácido 4-4-(4-metil-fenilsulfonilo)-butano-1-ilo₇-fenilacético
 ácido 4-4-(fenilsulfinilo)-butano-1-ilo₇-fenilacético
 ácido 4-4-(fenilsulfenilo)-butano-1-ilo₇-fenilacético
 ácido 4-4-(4-metil-fenilsulfinilo)-butano-1-ilo₇-fenilacético
 ácido 4-4-(4-metil-fenilsulfenilo)-butano-1-ilo₇-fenilacético
 ácido 2-2-(4-cloro-fenilsulfonilo)-etano-1-ilo₇-fenoxiacético
 ácido 2-4-(4-cloro-fenilsulfonilo)-butano-1-ilo₇-fenoxiacé-
 tico
 ácido 3-3-(fenilsulfonilo)-propano-1-ilo₇-fenoxiacético
 ácido 3-3-(4-cloro-fenilsulfonilo)-propano-1-ilo₇-fenoxiacé-
 tico
 ácido 2-3-(4-cloro-fenilsulfonilo)-propano-1-ilo₇-fenoxiacé-
 tico

 ácido 3-4-(fenilsulfonilo)-butano-1-ilo₇-fenoxiacético
 ácido 3-4-(4-cloro-fenilsulfonilo)-butano-1-ilo₇-fenoxiacé-
 tico
 ácido 3-3-(4-bromo-fenilsulfonilo)-propano-1-ilo₇-fenoxiacé-
 tico
 ácido 3-4-(4-bromo-fenilsulfonilo)-butano-1-ilo₇-fenoxiacé-
 tico
 ácido 2-2-(4-cloro-fenilsulfonilo)-etano-1-ilo₇-fenilacético

ácido 2- $\sqrt{3}$ -(4-cloro-fenilsulfonilo)-propano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenilacético

ácido 2- $\sqrt{4}$ -(4-cloro-fenilsulfonilo)-butano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenilacético

ácido 3- $\sqrt{3}$ -(fenilsulfonilo)-propano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenilacético

ácido 3- $\sqrt{3}$ -(4-cloro-fenilsulfonilo)-propano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenilacético

ácido 3- $\sqrt{4}$ -(4-cloro-fenilsulfonilo)-butano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenilacético

ácido 3- $\sqrt{5}$ -(4-cloro-fenilsulfonilo)-pentano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenilacético

ácido 3- $\sqrt{3}$ -(4-bromo-fenilsulfonilo)-propano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenilacético

ácido 3- $\sqrt{4}$ -(4-bromo-fenilsulfonilo)-butano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenilacético

ácido 4- $\sqrt{3}$ -(4-cloro-fenilsulfonilo)-propano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenilbutírico

ácido 4- $\sqrt{3}$ -(4-cloro-fenilsulfonilo)-propano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenilhexanocarboxílico

4- $\sqrt{3}$ -(4-cloro-fenilsulfonilo)-propano-1-ilo $\sqrt{7}$ -feniletano

4- $\sqrt{3}$ -(4-cloro-fenilsulfonilo)-propano-1-ilo $\sqrt{7}$ -feniletanol

ácido 4- $\sqrt{\quad}$ -(4-cloro-fenilsulfonilo)-metil $\sqrt{7}$ -fenilacético

ácido 4- $\sqrt{3}$ -(metil-sulfonilo)-propano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenoxiacético

ácido 4- $\sqrt{3}$ -(hexil-sulfonilo)-propano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenilacético

ácido 4- $\sqrt{3}$ -(4-cloro-fenetilsulfonilo)-propano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenoxiacético

ácido 4- $\sqrt{3}$ -(4-fenil-fenilsulfonilo)-propano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenoxiacético

4-hidroxi-4- $\sqrt{3}$ -(4-cloro-fenilsulfonilo)-propano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenilbutanol

ácido 4-hidroxi-4- $\sqrt{3}$ -(4-cloro-fenilsulfonilo)-propano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenilbutírico

Exemplo 1

Hidrogenar 42 g (0,17 mol) de 4-(3-cloro-1-oxo-propano-1-ilo)-fenilacetato de etilo em 400 ml de etanol com 1% de Pd sobre carvão A, à temperatura ambiente e sob pressão normal. Depois de filtrar por aspiração o catalizador e de evaporar o solvente, retomar o resíduo em acetato de etilo



e extrair com solução de NaHCO_3 e HCl diluído. Em seguida lavar até reacção neutra e evaporar. Obtêm-se 37 g (rendimento: 93% do valor teórico) de 4-(3-cloropropil)-fenilacetato de etilo, sob a forma de óleo.

Dissolver 1,15 g (50 mmol) de sódio em 50 ml de etanol e juntar 6,2 g (50 mmol) de 2-metil-tiofenol. Ferver então durante 10 minutos sob refluxo e depois de arrefecer juntar gota a gota 11,4 g (50 mmol) de 4-(3-cloropropil)-fenilacetato de etilo. De seguida agitar durante 20 horas à temperatura ambiente, depois evaporar e retomar em acetato de etilo. Extrair por 3 vezes com água, secar e evaporar.

Obtêm 7,4 g (rendimento: 458 do valor teórico) de 4-3-(2-metil-fenilsulfenil)-propano-1-ilo7-fenilacetato de etilo, sob a forma de óleo.

Em analogia obtém-se a partir de 4-(3-cloropropil)-benzoato de etilo:

2) 4-3-(4-cloro-fenilsulfenil)-propano-1-ilo7-benzoato de etilo

Rendimento: 52% do valor teórico; óleo incolor.

Em analogia pode preparar-se a partir de 4-(clorometil)-fenilacetato de metilo:

3) 4-(4-cloro-fenilsulfenilmetil)-fenilacetato de metilo

Rendimento: 84% do valor teórico; Fp.: 84-85°C.

Em analogia obtém-se a partir de 2-(2-bromometil)-fenilacetato de metilo:

4) 2-2-(4-cloro-fenilsulfenil)-etil7-fenilacetato de metilo

Rendimento: 55% do valor teórico; óleo incolor.

Em analogia podem preparar-se a partir de 4-(3-cloropropil)-fenilacetato de etilo e do respectivo tiofenol:

5) 4-3-(fenilsulfenil)-propano-1-ilo7-fenilacetato de etilo
Rendimento: 81% do valor teórico; óleo.

6) 4-3-(2-clorofenilsulfenil)-propano-1-ilo7-fenilacetato de etilo
Rendimento: 24% do valor teórico; óleo.

7) 4-3-(3-clorofenilsulfenil)-propano-1-ilo7-fenilacetato de etilo
Rendimento 52% do valor teórico; óleo.

Em analogia obtêm-se a partir de 4-(4-clorobutil)-fenilacetato de etilo e do respectivo tiofenol:

8) 4-4-(4-metoxi-fenilsulfenil)-butano-1-ilo7-fenilacetato de etilo
Rendimento: 81% do valor teórico; óleo.

9) 4-4-(4-cloro-fenilsulfenil)-butano-1-ilo7-fenilacetato de etilo
Rendimento: 74% do valor teórico; óleo.

10) 4-4-(3-metil-fenilsulfenil)-butano-1-ilo7-fenilacetato de etilo
Rendimento: 69% do valor teórico; óleo

11) 4-4-(2-metil-fenilsulfenil)-butano-1-ilo7-fenilacetato de etilo
Rendimento: 75% do valor teórico; óleo

12) 4-4-(2-clorofenilsulfenil)-butano-1-ilo7-fenilacetato de etilo
Rendimento: 91% do valor teórico; óleo.

13) 4-4-(3-bromo-fenilsulfenil)-butano-1-ilo7-fenilacetato de etilo
Rendimento: 73% do valor teórico; óleo;

e a partir de 4-(4-clorobutil)-fenilacetato de metilo:

14) 4-4-(4-metil-fenilsulfenil)-butano-1-ilo7-fenilacetato

de metilo

Rendimento: 92% do valor teórico; óleo.

15) 4-4-(fenilsulfenil-butano-1-ilo₇-fenilacetato de metilo

Rendimento: 90% do valor teórico; óleo;

e a partir de 4-4-(3-bromopropil)-fenil₇-butirato de metilo obtém-se em analogia:

16) 4-4-3-(4-cloro-fenilsulfenil)-propano-1-ilo₇-fenil>butirato de metilo

Rendimento: 72% do valor teórico; Fp.: 51-52°C (metanol).

A partir do respectivo tiofenol e de ácido 4-4-(3-bromopropil)-fenil₇-4-oxo-butírico obtém-se em analogia:

17) 4-4-3-(4-cloro-fenilsulfenil)-propano-1-ilo₇-fenil>4-oxo-butirato de metilo

Rendimento: 63% do valor teórico; Fp.: 121°C:

e a partir de 4-4-(4-bromobutil)-fenil₇-4-oxo-butirato de metilo:

18) 4-4-4-(4-cloro-fenilsulfenil)-butano-1-ilo₇-fenil>4-oxo-butirato de metilo

Rendimento: 39% do valor teórico, óleo;

e a partir de 6-4-(3-cloropropil)-fenil₇-hexanocarboxilato de metilo obtém-se em analogia:

19) 6-4-3-(4-cloro-fenilsulfenil)-propano-1-ilo₇-fenil>hexanocarboxilato de metilo

Rendimento: 75% do valor teórico; Fp.: 40-41°C (etanol).

Exemplo 2

4-3-(2-metil-fenilsulfinil)-propano-1-ilo₇-fenilacetato de etilo



Dissolver 6,9 g (21 mmol) de 4-3-(2-metil-fenilsulfenil)-propano-1-ilo7-fenilacetato de etilo em 50 ml de ácido acético glacial, juntar 1,53 ml de H₂O₂ a 30% e agitar durante 2 dias à temperatura ambiente. Em seguida juntar um pouco de negro de platina, agitar durante 2 horas à temperatura ambiente, filtrar e evaporar. Obtêm-se 5,3 g (rendimento: 73% do valor teórico) do composto em epígrafe sob a forma de óleo.

Em analogia podem ser preparados a partir dos respectivos compostos sulfenilo:

2) 4-3-(2-cloro-fenilsulfinil)-propano-1-ilo7-fenilacetato de etilo

3) 4-3-(3-cloro-fenilsulfinil)-propano-1-ilo7-fenilacetato de etilo

Rendimento: 47% do valor teórico; óleo;

4) 4-4-(4-metoxi-fenilsulfinil)-butano-1-ilo7-fenilacetato de etilo

Rendimento: 32% do valor teórico; óleo;

5) 4-4-(3-metil-fenilsulfinil)-butano-1-ilo7-fenilacetato de etilo

Rendimento 97% do valor teórico; óleo;

6) 4-4-(2-metil-fenilsulfinil)-butano-1-ilo7-fenilacetato de etilo

Rendimento: 77% do valor teórico; óleo;

7) 4-4-(2-cloro-fenilsulfinil)-butano-1-ilo7-fenilacetato de etilo

Rendimento: 60% do valor teórico; óleo;

8) 4-4-(3-bromo-fenilsulfinil)-butano-1-ilo7-fenilacetato de etilo

Rendimento: 82% do valor teórico; óleo.

.
. Exemplo 3

Ácido 4- $\sqrt{3}$ -(fenilsulfinil)-propano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenilacético

Dissolver 3,44 g (12 mmol) de ácido 4- $\sqrt{3}$ -(fenilsulfinil)-propano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenilacético em 24 ml de ácido acético glacial, juntar 1,24 ml de H_2O_2 a 30% e agitar durante 3 horas à temperatura ambiente. Em seguida juntar um pouco de negro de platina e agitar durante mais uma hora à temperatura ambiente. O composto precipitado é dissolvido por meio de aquecimento, e depois filtra-se o negro de platina. Depois de destilar o ácido acético glacial dissolver o resíduo em éter e extrair por três vezes com solução de $NaHCO_3$. Depois de acidificar, filtrar o precipitado e depois de secar, ferver com ligroína.

Obtêm-se 2,6 g (72% do valor teórico) do composto em epígrafe, com um ponto de fusão de 125-126°C.

Em analogia obtêm-se a partir do respectivo ácido sulfenil-carboxílico:

2) ácido 4- $\sqrt{4}$ -(4-cloro-fenilsulfinil)-butano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenilacético

Rendimento: 35% do valor teórico; óleo.

Exemplo 4

4- $\sqrt{3}$ -(4-cloro-fenilsulfinil)-propano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenilacético de etilo

Manter durante 3 horas à temperatura de refluxo uma mistura de 9,2 g (27,3 mmol) de ácido 4- $\sqrt{3}$ -(4-cloro-fenilsulfinil)-propano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenilacético, 100 ml de etanol e 0,15 g de ácido p-tolueno-sulfônico. Em seguida destilar o etanol, dissolver o resíduo em cloreto de metileno, lavar a fase de cloreto de metileno com solução diluída de soda e água, e secar (Na_2SO_4). Depois de evaporar purificar o éster sobre sílica gel com cloreto de metileno + metanol (99:1 vol.). Rendimento: 4,4 g (44% do valor teórico); p.f.: 53-54°C.



Por processo análogo obtêm-se a partir dos res-
pectivos ácidos carboxílicos:

2) 4- $\sqrt{3}$ -(4-cloro-fenilsulfenil)-propano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenilacetato
de etilo

Rendimento: 92% do valor teórico; óleo;

3) 4- $\sqrt{3}$ -(4-cloro-fenilsulfonil)-propano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenilacetato
de etilo

Rendimento: 68% do valor teórico; Fp.: 66-67°C.

Exemplo 5

4-(4-Cloro-fenilsulfonilmetil)-fenilacetato de metilo

Manter durante 6 horas à temperatura de refl_u-
xo uma mistura de 3,9 g (12,7 mmol) de 4-(4-cloro-fenilsulfe-
nilmetil)-fenilacetato de metilo, 25 ml de etanol, 120 ml de
água e 5,44 g (25,4 mmol) de periodato de sódio, e em seguida
evaporar o etanol. Extrair o resíduo com éter, secar a fase
etérea com MgSO₄ e depois evaporar à secura. Rendimento: 3,0
g (70% do valor teórico); P.f.: 150-152°C.

Exemplo 6

Ácido 4- $\sqrt{3}$ -(4-Cloro-fenilsulfinil)-propano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenilacético

Agitar durante 5 horas à temperatura ambiente
uma mistura de 5,0 g (15,5 mmol) de ácido 4- $\sqrt{3}$ -(4-cloro-fenil-
sulfenil)-propano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenilacético, 150 ml de água, 200 ml
de metanol e 3,65 g (17,1 mmol) de periodato de sódio; desti-
lar o metanol no vácuo, retomar o resíduo com água e extrair
com éter. Lavar as fases etéreas reunidas com água, e secar
com Na₂SO₄. Depois evaporar à secura e recrystalizar com meta-
nol aquoso. Rendimento: 3,2 g (61% do valor teórico); P.f.:
118-119°C.

Exemplo 7

4- $\sqrt{3}$ -(2-Metil-fenilsulfonil)-propano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenilacetato de etilo

Dissolver 7,5 g (23 mmol) de 4- $\sqrt{3}$ -(2-metil-fenilsulfenil)-propano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenilacetato de etilo em 50 ml de ácido acético glacial, juntar 5 ml de H₂O₂ a 30% e agitar à temperatura ambiente. Após 24 horas juntar mais 5 ml de H₂O₂ a 30% e voltar a agitar durante mais 48 horas à temperatura ambiente. Por fim juntar um pouco de negro de platina, agitar durante 2 horas à temperatura ambiente, filtrar e evaporar. Obtêm-se 6,0 g (72% do valor teórico) sob a forma de óleo.

Em analogia obtêm-se a partir dos respectivos compostos sulfenilo:

- 2) 4- $\sqrt{3}$ -(4-cloro-fenilsulfonilo)-propano-1-ilo $\sqrt{7}$ -benzoato de etilo

Rendimento: 48% do valor teórico; Fp.: 113-114°C (éter dietílico);

- 3) 2- $\sqrt{2}$ -(4-cloro-fenilsulfonilo)-etilo $\sqrt{7}$ -fenilacetato de metilo
Rendimento: 92% do valor teórico; óleo incolor;

- 4) 4- $\sqrt{3}$ -(4-Cloro-fenilsulfonilo)-propano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenilacetato de metilo

Rendimento: 72% do valor teórico; Fp.: 65-66°C (metanol);

- 5) 4- $\sqrt{3}$ -(2-cloro-fenilsulfonil)-propano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenilacetato de etilo

Rendimento: 50% do valor teórico; óleo;

- 6) 4- $\sqrt{3}$ -(3-cloro-fenilsulfonilo)-propano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenilacetato de etilo

Rendimento: 44% do valor teórico; óleo;

- 7) 4- $\sqrt{4}$ -(fenilsulfonilo)-butano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenilacetato de metilo
Rendimento: 74% do valor teórico; óleo;

- 8) 4- $\sqrt{4}$ -(4-metil-fenilsulfonilo)-butano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenilacetato de metilo

Rendimento: 85% do valor teórico; óleo;

- 9) 4-4-(2-metil-fenilsulfonilo)-butano-1-ilo7-fenilacetato de etilo
Rendimento: 93% do valor teórico; óleo;
- 10) 4-4-(2-cloro-fenilsulfonilo)-butano-1-ilo7-fenilacetato de etilo
Rendimento: 67% do valor teórico; óleo;
- 11) 4-4-(3-bromo-fenilsulfonilo)-butano-1-ilo7-fenilacetato de etilo
Rendimento: 71% do valor teórico; óleo;
- 12) 4-<4-3-(4-cloro-fenilsulfonilo)-propano-1-ilo7-fenil>-butirato de metilo
Rendimento: 94% do valor teórico; Fp.: 65-66°C
- 13) 4-<4-3-(4-cloro-fenilsulfonilo)-propano-1-ilo7-fenil>-4-oxo-butirato de metilo
Rendimento: 92% do valor teórico; óleo
- 14) 4-<-4-(4-cloro-fenilsulfonilo)-butano-1-ilo7-fenil>-4-oxo-butirato de metilo
Rendimento: 71% do valor teórico; óleo
- 15) 6-<-4-3-(4-cloro-fenilsulfonilo)-propano-1-ilo7-fenil>-hexanocarboxilato de metilo
Rendimento: 91% do valor teórico; Fp.: 60-61°C (etanol).

Exemplo 8

Ácido 4-3-(fenilsulfonilo)-propano-1-ilo7-fenilacético

Dissolver 3,44 g (12 mmol) de ácido 4-3-fenilsulfenilo)-propano-1-ilo7-fenilacético em 24 ml de ácido acético glacial, juntar 3,72 ml de H₂O₂ a 30% e agitar durante 20 horas à temperatura ambiente. Em seguida juntar um pouco de negro de platina e agitar durante mais uma hora à temperatura ambiente. Dissolver o composto precipitado por meio de aquecimento, e filtrar o negro de platina. Depois de evaporar o ácido acético glacial dissolver o resíduo em acetato de etilo aquecendo ligeiramente e filtrar. Juntar ao filtrado li-

groina até turvação ligeira e filtrar o composto precipitado. Obtêm-se 2,6 g (68% do valor teórico) do composto em epígrafe, com p.f. de 141-142°C.

Em analogia obtêm-se a partir dos respectivos ácidos sulfenilo-carboxílicos:

2) ácido 4-4-(4-metoxi-fenilsulfônilo)-butano-1-ilo7-fenilacético

Rendimento: 66% do valor teórico; óleo

3) ácido 4-4-(4-cloro-fenilsulfonilo)-butano-1-ilo7-fenilacético

Rendimento: 55% do valor teórico; óleo

4) ácido 4-4-(3-metil-fenilsulfonilo)-butano-1-ilo7-fenilacético

Rendimento: 64% do valor teórico; óleo.

Exemplo 9

4-3-(3-Trifluormetil-fenilsulfonilo)-propano-1-ilo7-fenilacetato de etilo

Dissolver 8,1 g (35 mmol) de sal sódico do ácido 3-trifluormetil-fenilsulfínico em 50 ml de DMF e juntar uma solução de 9,43 g (39,2 mmol) de 4-(3-cloropropil)-fenilacetato de etilo em 50 ml de DMF. Depois agitar durante 6 horas a 100°C. Em seguida evaporar o DMF, retomar o resíduo com acetato de etilo, extrair por 3 vezes com solução diluída de NaOH, lavar até reação neutra, secar e evaporar. Após purificação sobre coluna de sílica gel com o sistema ligroina/éter (15:10) obtêm-se 2,3 g (16% do valor teórico) do composto em epígrafe, sob a forma de óleo.

Em analogia obtêm-se a partir do respectivo ácido sulfínico e do respectivo halogéneo:

2) 4-4-(4-ciano-fenilsulfonilo)-butano-1-ilo7-fenilacetato de etilo

Rendimento: 30% do valor teórico; óleo.

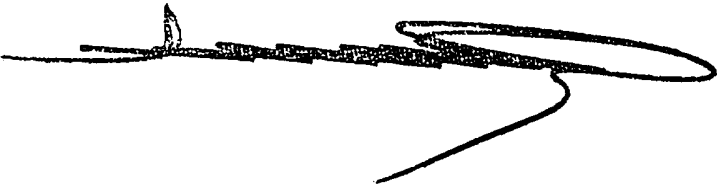
Exemplo 10

Ácido 4- $\sqrt{3}$ -(2-metil-fenilsulfonilo)-propano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenilacético

Dissolver 14,4 g (40 mmol) de 4- $\sqrt{3}$ -(2-metil-fenilsulfonilo)-propano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenilacetato de etilo em 30 ml de etanol, juntar 60 ml de NaOH 2 N e agitar durante 4 horas a 50°C. Em seguida evaporar o etanol, juntar água ao resíduo e extrair por 3 vezes com acetato de etilo. Depois de acidificar com HCl 2N extrair a fase aquosa por 3 vezes com acetato de etilo, secar a fase orgânica e evaporar. Separar o resíduo sobre uma coluna de silicagel com o eluente ligroina/éter dietílico/ácido acético glacial (60:5:0,5). Obtêm-se 13,2 g (rendimento 100% do valor teórico) do composto em epígrafe com um p.f. de 143-144°C.

Através de saponificação dos dos respectivos ésteres obtiveram-se em analogia:

- 2) ácido 4- $\sqrt{3}$ -(4-cloro-fenilsulfonilo)-propano-1-ilo $\sqrt{7}$ -benzoico
Rendimento: 79% do valor teórico; Fp.: 195-196°C (acetato de etilo)
- 3) ácido 4-(4-cloro-fenilsulfenilmetil)-fenilacético
Rendimento: 74% do valor teórico; Fp.: 132-133°C (ácido acético)
- 4) ácido 4-(4-cloro-fenilsulfonilmetil)-fenilacético
Rendimento: 82% do valor teórico; Fp.: 222-224°C (ácido acético)
- 5) ácido 2- $\sqrt{2}$ -(4-cloro-fenilsulfonil)etil $\sqrt{7}$ -fenilacético
Rendimento: 40% do valor teórico; Fp.: 156-157°C (acetato de etilo + isohexano)
- 6) ácido 4- $\sqrt{3}$ -(fenilsulfenil)-propano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenilacético
Rendimento: 100% do valor teórico; Fp.: 103-104°C (ligroina/éter dietílico)

- 
- 7) ácido 4- $\sqrt{3}$ -(2-cloro-fenilsulfenil)-propanol-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenil
acético
rendimento: 66% do valor teórico; Fp. 99-101°C (ligroina)
- 8) ácido 4- $\sqrt{3}$ -(2-cloro-fenilsulfinil)-propano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenil-
acético
rendimento: 90% do valor teórico; Fp.: 94-96°C (ligroina/
éter dietílico)
- 9) ácido 4- $\sqrt{3}$ -(2-cloro-fenilsulfonilo)-propano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenil-
acético
rendimento: 96% do valor teórico; Fp.: 154-155°C
- 10) ácido 4- $\sqrt{3}$ -(2-metil-fenilsulfenilo)-propano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenil-
acético
rendimento: 56 % do valor teórico; Fp.: 85-86°C (ligroi-
na/éter dietílico)
- 11) ácido 4- $\sqrt{3}$ -(2-metil-fenilsulfinilo)-propano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenil-
acético
rendimento: 95% do valor teórico; Fp.: 108-110°C (éter di-
etílico)
- 12) ácido 4- $\sqrt{3}$ -(3-cloro-fenilsulfenilo)-propano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenil-
acético
rendimento: 60% do valor teórico; Fp.: 77-78°C (ligroina/
éter dietílico)
- 13) ácido 4- $\sqrt{3}$ -(3-cloro-fenilsulfinilo)-propano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenil-
acético
rendimento: 100% do valor teórico; Fp. 93-94°C (ligroina/
éter dietílico)
- 14) ácido 4- $\sqrt{3}$ -(3-cloro-fenilsulfonilo)-propano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenil-
acético
rendimento: 98% do valor teórico; Fp.: 150-152°C (ligroi-
na/éter dietílico)
- 15) ácido 4- $\sqrt{3}$ -(4-cloro-fenilsulfonilo)-propano-1-ilo $\sqrt{7}$ fenil-
acético
rendimento: 89% do valor teórico; Fp.: 180-181°C (H₂O,
etanol)

- 
- 16) ácido 4-3(3-trifluormetil-fenilsulfonilo)-propano-1-ilo7-
-fenilacético
rendimento: 60% do valor teórico; Fp.: 170-172°C (ligroina)
- 17) ácido 4-4-(fenilsulfonilo)-butano-1-ilo7-fenilacético
rendimento: 85% do valor teórico; massa pastosa
- 18) ácido 4-4-(2-cloro-fenilsulfenilo)-butano-1-ilo7-fenil-
acético
rendimento: 87% do valor teórico; óleo
- 19) ácido 4-4-(2-cloro-fenilsulfinilo)-butano-1-ilo7-fenil-
acético
rendimento: 96% do valor teórico; óleo
- 20) ácido 4-4-(2-cloro-fenilsulfonilo)-butano-1-ilo7-fenil-
acético
rendimento: 92% do valor teórico; óleo
- 21) ácido 4-4-(4-cloro-fenilsulfenilo)-butano-1-ilo7-fenil-
acético
rendimento: 93% do valor teórico; Fp.: 64-70°C (acetato
de etilo)
- 22) ácido 4-4-(3-bromo-fenilsulfenilo)-butano-1-ilo7-fenil-
acético
rendimento: 91% do valor teórico; Fp.: 40-42°C (ligroina)
- 23) ácido 4-4-(3-bromo-fenilsulfinilo)-butano-1-ilo7-fenil-
acético
rendimento: 96% do valor teórico; óleo
- 24) ácido 4-4-(3-bromo-fenilsulfonilo)-butano-1-ilo7-fenil-
acético
rendimento: 97% do valor teórico; Fp.: 100-105°C (éter di
etílico)
- 25) ácido 4-4-(2-metil-fenilsulfenilo)-butano-1-ilo7-fenil-
acético
rendimento: 88% do valor teórico; óleo
- 26) ácido 4-4-(2-metil-fenilsulfinilo)-butano-1-ilo7-fenil-
acético
rendimento: 100% do valor teórico; óleo

- 27) ácido 4-4-(2-metil-fenilsulfonilo)-butano-1-ilo₇-fenil-
acético
rendimento: 98% do valor teórico; óleo
- 28) ácido 4-4-(3-metil-fenilsulfenilo)-butano-1-ilo₇-fenil-
acético
rendimento: 91% do valor teórico; óleo
- 29) ácido 4-4-(3-metil-fenilsulfinilo)-butano-1-ilo₇-fenil-
acético
rendimento: 100% do valor teórico; óleo
- 30) ácido 4-4-(4-metil-fenilsulfonilo)-butano-1-ilo₇-fenil-
acético
rendimento: 81% do valor teórico; Fp.: 93-94°C (etanol
aquoso).
- 31) ácido 4-4-(4-ciano-fenilsulfonilo)-butano-1-ilo₇-fenil-
acético
rendimento: 92% do valor teórico; Fp.: 119-120°C (etanol/
H₂O).
- 32) ácido 4-4-(4-metoxi-fenilsulfenilo)-butano-1-ilo₇-fenil-
acético
rendimento: 75% do valor teórico; Fp.: 55-60°C (etanol)
- 33) ácido 4-4-(4-metoxi-fenilsulfinilo)-butano-1-ilo₇-fenil-
acético
rendimento: 100% do valor teórico; óleo
- 34) ácido 4-4-3-(4-cloro-fenilsulfonilo)-propano-1-ilo₇-fe-
nil>-butanocarboxílico
rendimento: 90% do valor teórico; Fp.: 162-163°C (acetato
de etilo)
- 35) ácido 4-4-3-(4-cloro-fenilsulfonilo)-propano-1-ilo₇-fe-
nil>-4-oxo-butano-carboxílico
rendimento: 90% do valor teórico; Fp.: 154-157°C
- 36) ácido 4-4-4-(4-cloro-fenilsulfonilo)-butano-1-ilo₇-fe-
nil>-4-oxo-butancarboxílico
rendimento: 90% do valor teórico; óleo

- 
- 37) ácido 6- $\sqrt[3]{4}$ -(4-cloro-fenilsulfenilo)-propano-1-ilo $\sqrt[7]{7}$ -fenil>-hexanocarboxílico
rendimento: 83% do valor teórico; Fp.: 80-81°C (etanol)
- 38) ácido 6- $\sqrt[3]{4}$ -(4-cloro-fenilsulfonilo)-propano-1-ilo $\sqrt[7]{7}$ -fenil>-hexanocarboxílico
rendimento: 75% do valor teórico; Fp.: 135-136°C (ácido acético)
- 39) ácido 3- $\sqrt[3]{3}$ -(4-cloro-fenilsulfonilo)-propano-1-ilo $\sqrt[7]{7}$ -fenil-acético
rendimento: 64% do valor teórico; Fp.: 126-127°C (etanol aquoso)
- 40) -ácido 3- $\sqrt[3]{3}$ -(4-bromo-fenilsulfonilo)-propano-1-ilo $\sqrt[7]{7}$ -fenilacético
rendimento: 81% do valor teórico; Fp.: 134-135°C

Exemplo 11

Ácido 4- $\sqrt[3]{3}$ -(4-cloro-fenilsulfenilo)-propano-1-ilo $\sqrt[7]{7}$ -fenilacético

Manter durante 18 horas a 135°C uma mistura de 73,0 g (0,24 mol) de 4- $\sqrt[3]{3}$ -(4-cloro-fenilsulfenilo)-propano-1-ilo $\sqrt[7]{7}$ -acetofenona, 15,3 g (0,48 g atômicos) de enxofre e 41,8 g (0,48 mol) de morfolina; arrefecer e juntar a uma mistura de 96 g de hidróxido de potássio, 100 ml de água e 300ml de etanol. Manter a mistura durante 5 horas à temperatura de refluxo, depois destilar o álcool no vácuo e diluir o resíduo com água. Filtrar as partes insolúveis, e acidificar a fase aquosa com HCl concentrado, tendo o cuidado de arrefecer a mistura. Filtrar por aspiração o ácido precipitado e lavá-lo com um pouco de água. Para melhor purificação, dissolvê-lo em solução de bicarbonato de sódio, extrair esta solução com éter, tratar com carvão activo e finalmente triturar com tanto HCl concentrado até precipitar todo o ácido. Filtrar então por aspiração, lavar com um pouco de água e secar. Rendimento: 46,6 g (61 % do valor teórico); p.f.: 94-95°C (de ácido acético glacial + água).



Por processo análogo obtém-se a partir de 4-2-(fenilsulfonilo)etil7-acetofenona o composto

- 2) ácido 4-2-(fenilsulfonilo)-etil7-fenilacético
rendimento: 56% do valor teórico; p.f.: 158°C (tolueno)

Exemplo 12

4-3-(4-Cloro-fenilsulfenilo)-propano-1-ilo7-acetofenona

a) 3-(4-Cloro-fenilsulfenilo)-propilbenzeno

A uma solução de 30% de metilato de sódio con-
tendo 0,4 g atômicos de Na, adicionar agitando sempre, 57,8 g
(0,4 mol) de 4-cloro-tiofenol, e depois adicionar gota a gota
ao longo de uma hora 79,6 g (0,4 mol) de 1-bromo-3-fenil-pro-
pano, e aquecer durante uma hora à temperatura de refluxo. De-
pois de arrefecer dissolver em 1,5 l de água, extrair com éter
e secar a fase etérea (Na₂SO₄). Depois de evaporar o éter, des-
tilar o resíduo no vácuo. Rendimento 88,6 g (84% do valor teó-
rico); p. eb.: 158°C/0,13 mbar. n_D = 1,6070.

b) 4-3-(4-Cloro-fenilsulfenilo)-propano-1-ilo7-acetofenona

A 88,0 g (335 mmol) de 3-(4-cloro-fenilsulfe-
nilo)-propilbenzeno em 600 ml de cloreto de metileno juntar
28,9 g (369 mmol) de cloreto de acetilo, arrefecer e adicio-
nar pouco a pouco a uma temperatura de 5-10°C 133,3 g (1,0
mol) de cloreto de alumínio, agitando sempre. Depois agitar
durante uma hora a 5-10°C e mais 3 horas à temperatura ambien-
te. Vazar para dentro de uma mistura de gelo e ácido clorídri-
co, separar a fase do cloreto de metileno, lavá-la com água,
secar (Na₂SO₄) e evapo ar. O composto bruto é recristalizado
com uma mistura de heptano e tolueno. Rendimento: 74,0 g (73%
do valor teórico); p.f. 42-45°C.

Por processo análogo a b) obtêm-se através de
acilação com cloreto de acetilo:

2) a partir de fenil-fenetil-sulfona:

4-2-(fenilsulfonilo)-etil7-acetofenona

rendimento: 67% do valor teórico; Fp.: 100°C (heptano + tolueno)

3) a partir de 4-clorofenil-fenetil-sulfona:

4-2-(4-cloro-fenilsulfonilo)-etil7-acetofenona

rendimento: 76% do valor teórico; Fp.: 114-115°C (heptano; e através de acilação com cloreto de propionilo:

4) a partir de 4-clorofenil-fenetil-sulfona:

4-2-(4-cloro-fenilsulfonilo)-etil7-propiofenona

rendimento: 66% do valor teórico; Fp.: 99°C (heptano + tolueno).

Através de processo análogo de acilação de Friedel-Crafts com cloreto de succinato de etilo obtém-se a partir de 4-clorofenil-fenilpropil-sulfona:

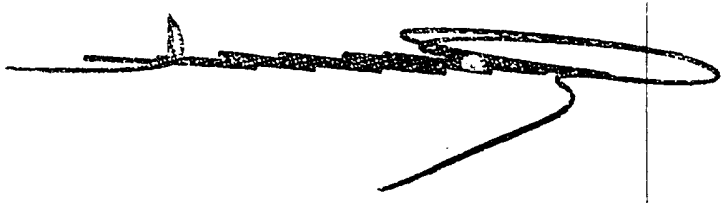
5) 4-4-(3-(4-cloro-fenilsulfonil)-propano-1-ilo7-fenil)-4-oxo-butanocarboxilato de etilo

rendimento: 81% do valor teórico; Fp.: 85°C (etanol)

Exemplo 13

1-2-(Benzenosulfonilo)-etil7-4-(1-hidroxietil)-benzeno

A uma solução de 10,0 g (35 mmol) de 4-2-(benzenosulfonil)-etil7-acetofenona, 100 ml de etanol e 37,5 ml de metanol juntar pouco a pouco ao todo 1,3 g (35 mmol) de borohidreto de sódio; em seguida agitar durante uma hora e meia e depois evaporar no vácuo. Misturar o resíduo em água com gelo, e depois extrair com cloreto de metileno. Depois de secar o extracto com Na₂SO₄ evaporar à secura. Juntar heptano ao resíduo e juntar tolueno quente até se iniciar a dissolução. O cristalizado que se forma após forte arrefecimento é filtrado por aspiração.



Rendimento: 7,5 g (74% do valor teórico); p.f.: 64-65°C.

Por processo análogo obtêm-se a partir das respectivas acetofenonas:

2) 1- $\sqrt{2}$ -(4-cloro-fenilsulfonilo)-etil $\sqrt{7}$ -4-(1-hidroxietil)-benzeno

rendimento: 76% do valor teórico; p.f.: 99-100°C (heptano + tolueno)

Por processo análogo obtêm-se a partir da respectiva propiofenona

3) 1- $\sqrt{2}$ -(4-cloro-fenilsulfonil)-etil $\sqrt{7}$ -4-(1-hidroxipropil)-benzeno

rendimento: 74% do valor teórico; p.f.: 91-92°C (heptano + tolueno)

Exemplo 14

Alcool 4- $\sqrt{3}$ -(4-cloro-fenilsulfonil)-propano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenetílico

A 5,5 ml de éter absoluto gelado juntar pouco a pouco, e agitando sempre, 736 mg (5,52 mmol) de AlCl_3 , e depois 212 mg (5,52 mmol) de LiAlH_4 . Em seguida juntar gota a gota a uma temperatura interna da mistura de -12°C, uma solução de 1,3 g (3,68 mmol) de 4- $\sqrt{3}$ -(4-cloro-fenilsulfonilo)-propano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenilacetato de etilo e 10 ml de THF absoluto, e agitar durante mais 1 hora a -12°C. Em seguida decompor através da adição gota a gota de solução diluída de hidróxido de sódio, filtrar por aspiração, lavar o resíduo de filtração com cloreto de metileno e evaporar os filtrados reunidos. Retomar o resíduo com cloreto de metileno. Lavar a fase do cloreto de metileno com água, secar com Na_2SO_4 e evaporar. Depois de recristalizar com etanol obtêm-se 0,7 g (86% do valor teórico) de composto com um p.f. de 105-106°C.

Através de redução com alanato de lítio obtêm

-se o seguinte composto a partir do respectivo fenilacetato de etilo:

2) Álcool 4-2-(benzenosulfonilo)-etil7-fenetílico

Adicionar gota a gota uma solução de 5,3 g (16 mmol) de 4-2-(benzenosulfonilo)-etil7-fenilacetato de etilo e 50 ml de éter a uma suspensão de 0,5 g (12 mmol) de alanato de lítio e 50 ml de éter, de tal forma que a mistura entre em ebulição ligeira. Depois deixar reagir durante mais 1 hora e tratar como acima descrito.

Rendimento: 3,8 g (82% do valor teórico); Fp.: 57-58°C.

Exemplo 15

β-Lactona do ácido 4-4-3-(4-cloro-fenilsulfonilo)-propano-1-
-ilo7-fenil>-4-hidroxi-butanocarboxílico

A uma mistura de 8,16 g (20 mmol) de 4-4-3-(4-cloro-fenilsulfonilo)-propano-1-ilo7-fenil>-4-oxo-butanocarboxilato de metilo e 200 ml de isopropanol juntar pouco a pouco ao todo 0,30 g de borohidreto de sódio, e em seguida agitar durante 48 horas com 10 ml de ácido clorídrico 1N, agitar durante mais uma hora e juntar 50 ml de solução de hidróxido de sódio 2N. Aquecer a 50 °C e destilar o solvente passa das 4 horas. Retomar o resíduo com éter dietílico e extrair por três vezes com água. Acificar as fases aquosas com ácido clorídrico 2N, extrair por 3 vezes com acetato de etilo, lavar de novo as fases orgânicas reunidas com água, secar sobre sulfato de sódio e evaporar à secura. Obtêm-se 6,7 g de um resíduo sólido, que é recristalizado com acetato de etilo.

Rendimento: 4,2 g (52% do valor teórico); p.f. 133-134°C (decomposição).

Exemplo 16

1-4-3-(4-Cloro-fenilsulfonilo)-propano-1-ilo7-fenil>-buta-
nodiol-1,4



A uma mistura de 1,52 g (40 mmol) de alanato de lítio e 100 ml de THF anidro adicionar gota a gota e lentamente uma solução de 4-4-3-(4-cloro-fenilsulfonilo)-propano-1-ilo7-fenil -4-oxo-butanocarboxilato de metilo e 50 ml de THF absoluto. Agitar durante mais 2 horas e decompor com acetato de etilo, arrefecendo a mistura. Após adição de 1,5 ml de solução de hidróxido de sódio a 10% filtrar e evaporar o filtrado. Cromatografar o resíduo oleoso sobre sílicagel com uma mistura de ligroino + acetato de etilo + ácido acético glacial (1,5 + 1 + 0,0065 volumes), e depois com acetato de etilo. Depois de destilar o solvente levar a cristalizar com éter e ligroina, e filtrar por aspiração. Rendimento: 2,0 g (30% do valor teórico); p.f.: 90-97°C (decomposição).

Exemplo 17

4-3-(4-Cloro-fenetilsulfenilo)-propano-1-ilo7
-fenoxi-acetato de metilo

a) 4-(3-hidroxipropil)-fenoxi-acetato de etilo

Aquecer a 80°C durante 1 hora uma mistura de 10,0 g (66 mmol) de 4-(3-hidroxipropil)fenol, 13,7 g (99 mmol) de K₂CO₃ pulv. sicc. e 100 ml de butanona, juntar 13,2 g (79 mmol) bromo-acetato de etilo e alguns cristais de iodeto de potássio e manter durante 5 horas a 80°C. Depois filtrar por aspiração, lavar com acetona e evaporar. Continuar a tratar em bruto o óleo assim obtido (rendimento quantitativo)

b) 4-(3-bromopropil)-fenoxiacetato de etilo

A uma mistura de 5,75 g (21,3 mmol) de PBr₃ e 60 ml de éter juntar gota a gota uma solução de 15,2 g (63,8 mmol) de 4-(3-hidroxipropil)-fenoxiacetato de etilo e manter em seguida durante 3 horas à temperatura de refluxo. Depois destilar o éter no vácuo, retomar o resíduo com acetato de etil



lo, e lavar a solução com uma solução saturada de NaHCO_3 , e depois duas vezes com água. Depois de secar sobre Na_2SO_4 evaporar e purificar por meio de cromatografia em coluna (silica gel/cloreto de metileno). Rendimento: 12,9 g (67% do valor teórico); óleo incolor.

c) 4- $\sqrt{3}$ -(4-Cloro-fenetilsulfenilo)-propano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenoxiacetato de metilo

A 6,4 ml de uma solução a 30% de metilato de sódio em metanol (corresp. a 34,5 mmol de NaOMe) juntar gota a gota 5,68 g (32,9 mmol) de 4-cloro-fenetil-mercaptano e depois uma solução de 9,9 g (32,9 mmol) de 4-(3-bromopropil)-fenoxiacetato de etilo e manter durante 1 hora à temperatura de refluxo. Depois misturar em 300 ml de água com gelo, extrair com éter e secar a solução sobre Na_2SO_4 . Depois de evaporar o éter, cromatografar sobre silicagel, primeiro com n-heptano + cloreto de metileno (9+1 volumes), depois com cloreto de metileno puro. Rendimento: 10,6 g (85% do valor teórico); óleo incolor.

Por processo análogo a c) obteve-se:

- a partir de 2-(2-bromometilo)-fenoxiacetato de metilo e 4-cloro-tiofenol:
 - 2) 2- $\sqrt{2}$ -(4-cloro-fenilsulfenil)-etil $\sqrt{7}$ -fenoxi-acetato de metilo rendimento: 72% do valor teórico; Fp.: 50°C (ligroina).
- a partir de 2-(3-bromopropil)-fenoxi-acetato de etilo e 4-cloro-tiofenol:
 - 3) 2- $\sqrt{3}$ -(4-cloro-fenilsulfenil)-propano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenoxi-acetato de etilo rendimento: 70% do valor teórico; óleo
- a partir de 3-(3-bromopropil)-fenoxi-acetato de etilo e tiofenol:



4) 3- $\sqrt{3}$ -(fenilsulfenil)-propano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenoxi-acetato de etilo
rendimento: 90% do valor teórico; óleo incolor

e 4-bromo-tiofenol:

5) 3- $\sqrt{3}$ -(4-bromo-fenilsulfenil)-propano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenoxi-acetato
de etilo

rendimento: 72% do valor teórico; óleo incolor

e 4-cloro-tiofenol:

6) 3- $\sqrt{3}$ -(4-cloro-fenilsulfenil)-propano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenoxi-acetato
de etilo

rendimento: 75% do valor teórico; óleo

- e a partir de 4-(3-bromopropil)-fenoxi-acetato de etilo

e n-hexil-mercaptano:

7) 4- $\sqrt{3}$ -(n-hexilsulfenil)-propano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenoxi-acetato de
etilo

rendimento: 83% do valor teórico; óleo incolor

e 4-cloro-tiofenol:

8) 4- $\sqrt{3}$ -(4-cloro-fenilsulfenil)-propano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenoxi-acetato
de etilo

rendimento: 69% do valor teórico; óleo

e 4-fenil-tiofenol:

9) 4- $\sqrt{3}$ -(4-fenil-fenilsulfenil)-propano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenoxi-acetato
de etilo

rendimento: 68% do valor teórico; p.f.: 118-120°C.

Exemplo 18

4- $\sqrt{4}$ -(4-Cloro-fenilsulfenil)-butano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenoxi-acetato de
etilo

a) 4-(4-Metoxi-fenil)-4-oxo-butirato de metilo



Dissolver 32,66 g (302 mmol) de anisol e 50,0 g (322 mmol) de cloreto de succinato de metilo em 500 de cloreto de metileno e adicionar pouco a pouco a 5-10°C 120,8 g (903 mmol) de AlCl_3 . Agitar durante 1 hora à temperatura de banho de gelo e depois durante 3 horas à temperatura ambiente. Vazar sobre uma mistura de gelo e HCl e separar a fase orgânica. Lavá-la com água, extrair com NaOH diluída, e depois lavar de novo com água e secar com Na_2SO_4 . Depois de evaporar, destilar o resíduo oleoso. Rendimento: 34,8 g (52% do valor teórico) de composto incolor, que funde a 49-50°C, com um ponto de ebulição de 142-144°C/0,13 mbar.

b) 4-(4-Metoxi-fenil)-butirato de metilo

Hidrogenar 30,5 g (137 mmol) do cetoéster obtido em a) numa mistura de 300 ml de metanol e 10 ml de éter contendo HCl, adicionando carvão e paládio, a uma pressão de 40 mbar. Obtém-se o fenilbutirato de metilo com rendimento quantitativo, sob a forma de óleo incolor.

c) 4-(4-Hidroxi-butil)-anisol

Obtém-se através da redução do 4-(4-metoxi-fenil)-butirato de metilo por meio de LiAlH_4 em solução etérea, sob a forma de óleo incolor com um rendimento praticamente quantitativo.

d) 4-(4-Bromo-butil)-fenol

Manter durante 4 horas à temperatura de refluxo uma mistura de 19,0 g (105 mmol) de 4-(4-hidroxi-butil)-anisol, 60 ml de HBr a 48% e 35 ml de ácido acético glacial, arrefecer, misturar em água com gelo e extrair com éter. Extrair por três vezes a fase etérea com NaOH diluída. Adicionando ácido clorídrico precipita-se da fase da solução de soda o fenol livre. Extrair o fenol com éter, lavar a fase etérea com água, secar (Na_2SO_4) e evaporar o éter. Purificar o re


síduo oleoso sobre uma coluna de silicagel com tolueno como solvente. Rendimento: 13,0 g (54% do valor teórico); óleo incolor.

e) Êter tetrahidropiranílico do 4-(4-bromobutil)-fenol

A 28,6 g (0,34 mol) de dihidropirano adicionar gota a gota à temperatura ambiente uma mistura de 39,0 g (0,17 mol) de 4-(4-bromobutil)-fenol e 100 ml de cloreto de metileno; agitar mais durante duas horas e depois destilar o cloreto de metileno no vácuo, bem como o excesso de dihidropirano. Como resíduo obtém-se com rendimento quantitativo um composto oleoso, que é aplicado em bruto no passo seguinte.

f) Êter tetrahidropiranílico do 4-(4-(4-cloro-fenilsulfenil)-butano-1-ilo)-fenol

A uma mistura de 23,1 g (0,16 mol) de 4-cloro-tiofenol e 0,16 mol de metilato de sódio (sob a forma de uma solução metanólica a 30%), adicionar lentamente, gota a gota, uma solução de 50,0 g (0,16 mol) do éter tetrahidropiranílico obtido em a) e 20 ml de metanol, em seguida aquecer durante 3 horas à temperatura de refluxo, arrefecer e vaziar dentro de 1 litro de água. Extrair depois com éter e secar a fase etérea com Na_2SO_4 e evaporar. Depois de purificar sobre silicagel/cloreto de metilo mais ligroina (1:1 vol.) obtém-se 42,3 g (70% do valor teórico) de composto sob a forma de óleo incolor.

g) 4-(4-(4-cloro-fenilsulfenilo)-butano-1-ilo)-fenol

Obtém com um rendimento quantitativo agitando o éter tetrahidropiranílico obtido em f) numa mistura de acetona e HCl 2N, destilando depois a acetona, diluindo o resíduo com água, extraíndo com éter e secando a fase etérea com Na_2SO_4 depois de a lavar com água e evaporando-se. Óleo incolor.

h) 4- $\sqrt{4}$ -(4-cloro-fenilsulfenilo)-butano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenoxi-acetato de etilo

Agitar durante uma hora a 90°C uma mistura de 34,8 g (120 mmol) de 4- $\sqrt{4}$ -(4-cloro-fenilsulfenilo)-butano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenol, 400 ml de butanona e 18,1 g (130 mmol) de carbonato de potássio seco, pulverizado; arrefecer ligeiramente, juntar 15,9 g (130 mmol) de cloro-acetato de etilo e manter durante 15 horas à temperatura de refluxo. Adicionando mais 7,95 g (65 mmol) de cloro-acetato de etilo e aquecendo finaliza-se a reacção, filtra-se por aspiração ainda quente, lavar o resíduo de filtração com acetona morna e evaporar as fases orgânicas reunidas. Depois de purificar sobre sílica-gel/li-groina + tolueno (10:1 vol.) obtêm-se 26,4 g (59% do valor teórico) de um composto oleoso incolor.

Exemplo 19

Em analogia com o Exemplo 3 obtêm-se através de oxidação de ácido 4- $\sqrt{3}$ -(4-cloro-fenilsulfenilo)-propano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenoxi-acético com H₂O₂/ácido acético:

-ácido 4- $\sqrt{3}$ -(4-cloro-fenilsulfenilo)-propano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenoxi-acético

rendimento: 55% do valor teórico; Fp.: 126-127°C (acetato de etilo).

Exemplo 20

4- $\sqrt{4}$ -(4-cloro-fenilsulfenilo)-butano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenoxi-acetato de etilo

Agitar durante 5 horas à temperatura ambiente e depois durante mais 5 horas a 50°C uma mistura de 7,0 g (18,4 mmol) de 4- $\sqrt{4}$ -(4-cloro-fenilsulfenilo)-butano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenoxi-acetato de etilo, 4,34 g (20,3 mmol) de NaIO₄, 210 ml de água e 250 ml de metanol. Em seguida destilar no vácuo o metanol, juntar água ao resíduo e extrair com éter. Secar a fa-

~~CONFIDENTIAL~~

se etérea com Na_2SO_4 e evaporar. Depois de purificar sobre uma coluna de silicagel utilizando como eluente CH_2Cl_2 /metanol (100:1) obtêm-se 6,4 g (87% do valor teórico) do composto em epígrafe com um ponto de fusão de 50-51°C.

Exemplo 21

4- $\sqrt{4}$ -(4-cloro-fenilsulfonilo)-butano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenoxi-acetato de etilo

Deixar repousar durante 5 dias à temperatura ambiente uma mistura de 3,95 g (10 mmol) de 4- $\sqrt{4}$ -(4-cloro-fenilsulfonilo)butano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenoxi-acetato de etilo, 35 ml de ácido acético glacial e 2,8 ml de H_2O_2 a 30%. Depois diluir com água. Depois de secar com Na_2SO_4 evaporar e purificar o composto sobre uma coluna de silicagel com cloreto de metileno. Obtêm-se 2,75 g (67% do valor teórico) do composto em epígrafe com um ponto de fusão de 63-64°C.

Exemplo 22

Por processo análogo ao descrito no exemplo 7, obtêm-se a partir dos respectivos sulfenil-fenoxi-acetatos os seguintes sulfonil-fenoxi-acetatos:

- 1) 2- $\sqrt{2}$ -(4-cloro-fenilsulfonilo)-etil $\sqrt{7}$ -fenoxi-acetato de metilo
rendimento: 83% do valor teórico; Fp.: 87-88°C (metanol)
- 2) 2- $\sqrt{3}$ -(4-cloro-fenilsulfonilo)-propano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenoxi-acetato de etilo
rendimento: 60% do valor teórico; óleo
- 3) 3- $\sqrt{3}$ -(fenilsulfonilo)-propano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenoxi-acetato de etilo
rendimento: 59% do valor teórico; óleo
- 4) 3- $\sqrt{3}$ -(4-bromo-fenilsulfonilo)-propano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenoxi-acetato de etilo

rendimento: 71% do valor teórico; óleo incolor

- 5) 4- $\sqrt{3}$ -(n-hexil-sulfonilo)-propano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenoxi-acetato de etilo

rendimento: 75% do valor teórico; óleo em parte cristalizando

- 6) 4- $\sqrt{3}$ -(4-cloro-fenetilsulfonilo)-propano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenoxi-acetato de metilo

rendimento: 85% do valor teórico; Fp.: 92-93°C (etanol a 66%).

- 7) 4- $\sqrt{3}$ -(4-fenil-fenilsulfonilo)-propano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenoxi-acetato de etilo

rendimento: 91% do valor teórico; Fp.: 90-94°C (éter + ligroina)

Exemplo 23

3- $\sqrt{3}$ -(4-cloro-fenilsulfonilo)-propano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenoxi-acetato de etilo

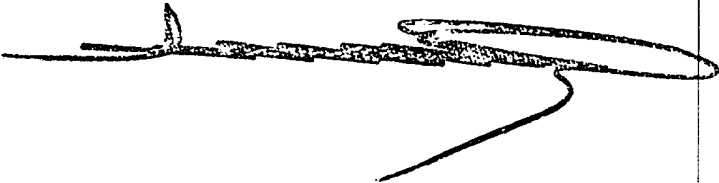
Manter durante duas horas a 75°C uma mistura de 4,0 g (11 mmol) de 3- $\sqrt{3}$ -(4-cloro-fenilsulfenilo)-propano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenoxi-acetato de etilo, 35 ml de etanol, 15 ml de água e 4,3 g (22 mmol) de periodato de sódio. Depois juntar mais 2,0 g de periodato e agitar durante mais duas horas a 75°C. Em seguida evaporar, juntar água, e extrair com éter. Secar o extracto etéreo com Na₂SO₄ e evaporar. Rendimento: quantitativo; óleo incolor.

Exemplo 24

Por processo análogo ao descrito no exemplo 10 obtêm-se através de saponificação dos respectivos ésteres fenoxi-acéticos os seguintes ácidos fenoxi-acéticos:

- 1) ácido 2- $\sqrt{2}$ -(4-cloro-fenilsulfenilo)-etil $\sqrt{7}$ -fenoxi-acético
rendimento: 87% do valor teórico; Fp: 115°C (ácido acético)

- 
- 2) ácido 2- $\sqrt{2}$ -(4-cloro-fenilsulfonilo)-etil $\sqrt{7}$ -fenoxi-acético
rendimento: 83% do valor teórico; Fp: 201-202°C (ácido acético)
 - 3) ácido 2- $\sqrt{3}$ -(4-cloro-fenilsulfonilo)-propano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenoxi-acético
rendimento: 94% do valor teórico; Fp: 87-89°C (ligroina)
 - 4) ácido 3- $\sqrt{3}$ -(fenilsulfonilo)-propano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenoxi-acético
rendimento: 93% do valor teórico; óleo incolor
 - 5) ácido 3- $\sqrt{3}$ -(4-cloro-fenilsulfonilo)-propano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenoxi-acético
rendimento: 78% do valor teórico; Fp: 123-124°C (tolueno)
 - 6) ácido 3- $\sqrt{3}$ -(4-bromo-fenilsulfonilo)-propano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenoxi-acético
rendimento: 45% do valor teórico; Fp: 135-135,5°C (acetato de etilo)
 - 7) ácido 4- $\sqrt{3}$ -(metanosulfonilo)-propano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenoxi-acético
rendimento: 87% do valor teórico; Fp: 139-140°C
 - 8) ácido 4- $\sqrt{3}$ -(n-hexanosulfonilo)-propano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenoxi-acético
rendimento: 63% do valor teórico; Fp: 133-135°C (ligroina)
 - 9) ácido 4- $\sqrt{3}$ -(4-cloro-fenetilsulfenilo)-propano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenoxi-acético
rendimento: 80% do valor teórico; Fp: 91-92°C (etanol a 66%)
 - 10) ácido 4- $\sqrt{3}$ -(4-cloro-fenetilsulfonilo)-propano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenoxi-acético
rendimento: 94% do valor teórico; Fp: 159-160°C (etanol)
 - 11) ácido 4- $\sqrt{3}$ -(4-cloro-fenilsulfenilo)-propano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenoxi-acético
rendimento: 95% do valor teórico; Fp: 123-124°C (i-hexano)
 - 12) ácido 5- $\sqrt{3}$ -(4-cloro-fenilsulfonilo)-propano-1-ilo $\sqrt{7}$ -fenoxi-acético



rendimento: 52% do valor teórico; Fp: 164°C (acetato de etilo)

13) ácido 4-3-(4-fenil-fenilsulfonilo)-propano-1-ilo7-fenoxi-acético

14) ácido 4-4-(4-cloro-fenilsulfenilo)-butano-1-ilo7-fenoxi-acético

rendimento: 93% do valor teórico; Fp: 135-136° (H₂O, etanol)

15)-ácido 4-4-(4-cloro-fenilsulfinilo)-butano-1-ilo7-fenoxi-acético

rendimento: 87% do valor teórico; Fp: 106-107°C (etanol aquoso)

16) ácido 4-4-(4-cloro-fenilsulfonilo)-butano-1-ilo7-fenoxi-acético

rendimento: 93% do valor teórico; Fp: 106-107°C (H₂O, etanol)

17) ácido 3-4-(4-cloro-fenilsulfonilo)-butano-1-ilo7-fenoxi-acético

rendimento: 81% do valor teórico; Fp: 115°C (H₂O, etanol)

18) ácido 4-2-(fenilsulfonilo)-etil7-fenoxi-acético

rendimento: 95% do valor teórico; p.f.: 179-181°C (etanol)

19) ácido 4-3-(fenilsulfonilo)-propano-1-ilo7-fenoxi-acético

rendimento: 71% do valor teórico; P.f.: 51-52°C (etanol).

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

- 12 -

Processo para a preparação de novos compostos da fórmula geral I



na qual

R_1 representa um grupo alquilo com $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ou alcenilo com $\text{C}_2 - \text{C}_6$, um radical ciclo-alquilo com $\text{C}_3 - \text{C}_7$, um radical aralquilo, aralcenilo ou arilo, podendo o radical arilo ser substituído uma ou mais vezes por halogéneo, alquilo com $\text{C}_1 - \text{C}_6$, alcoxi com $\text{C}_1 - \text{C}_6$, hidroxilo, trifluór-metilo, ciano, nitro, amino, alquil-amino com $\text{C}_1 - \text{C}_6$, dialquil-amino com $\text{C}_2 - \text{C}_{12}$, acilamino com $\text{C}_1 - \text{C}_6$, acilo com $\text{C}_1 - \text{C}_{16}$ ou azida, e podendo o radical alquilo ou alcenilo apresentar respectivamente 1-5 ou 2-3 átomos de carbono,

m representa 0, 1 ou 2,

B representa uma cadeia alquilenos saturada, de cadeia linear ou ramificada com um máximo de 6 átomos de carbono,

W representa 1,2-fenileno, 1,3-fenileno ou 1,4-fenileno,

A representa um grupo alquilo com $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ou alcenilo com $\text{C}_2 - \text{C}_6$, um grupo formil-alquilo tendo o radical alquilo $\text{C}_1 - \text{C}_5$, um grupo hidroxi-alquilo tendo o radical alquilo $\text{C}_0 - \text{C}_6$, um grupo carboxi-alquilo tendo o radical alquilo $\text{C}_0 - \text{C}_5$, um radical de ácido oxi-acético ou um radical D-R_2 no qual D representa um grupo $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{C}- \end{array}$ ou $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ -\text{CH}- \end{array}$ e R_2 representa um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo com $\text{C}_1 - \text{C}_5$, um radical hidroxi-alquilo com $\text{C}_1 - \text{C}_5$ ou carboxi-alquilo tendo o radical al-

quilo C_0-C_4 e eventualmente as suas lactonas,
bem como dos seus sais, ésteres e amidas farmacologicamen-
te toleráveis,
caracterizado por

a) fazer-se reagir um composto da fórmula geral II



na qual B, W e A têm as definições anteriores e X represen-
ta um radical reactivo, ou com um tiol com a fórmula geral
III



ou com um ácido sulfínico da fórmula geral VI ou com um dos
seus sais



na qual R_1 tem as definições anteriores,
e em seguida eventualmente oxidar-se o composto sulfenilo
assim obtido de modo a obter o composto sulfinilo ou sulfo-
nilo, ou se reduzir o composto sulfonilo de modo a obter o
composto sulfinilo ou sulfenilo, ou se reduzir o composto
sulfinilo assim obtido de modo a obter o composto sulfeni-
lo, ou

b) no caso de R_1 representar um radical alquilo, alcenilo, ci-
clo-alquilo ou aralquilo, se fazer reagir um tiol da fórmu-
la IV



com um composto da fórmula V



nas quais A, B, R_1 , W e X têm as definições anteriores;
ou

c) fazer-se reagir um composto com a fórmula geral VII



na qual R_1 , B e m têm as definições anteriores,

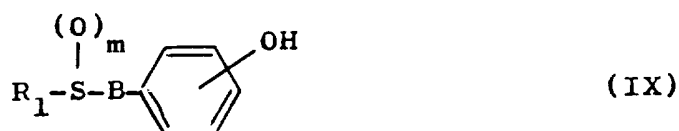
com compostos das fórmulas gerais VIII ou VIIIa



nas quais X representa um átomo de halogênio e R_2 têm as definições anteriores:

ou

- d) no caso de A representar um grupo OCH_2COOH , fazer-se reagir um composto com a fórmula geral IX



na qual R_1 , B e m têm as definições anteriores, com ácido cloro-acético ou bromo-acético ou com os seus ésteres, e em seguida se transformarem eventualmente os compostos da fórmula I assim obtidos em outros compostos da fórmula geral I, ou se transformarem os ácidos livres obtidos nos seus sais ésteres ou amidas farmacologicamente toleráveis, ou se transformarem os ésteres ou amidas obtidos nos ácidos livres.

- 28 -

Processo para a preparação de composições farmacêuticas caracterizado por se incorporar como princípio ativo um composto quando preparado de acordo com a reivindicação 1, em combinação com excipientes ou adjuvantes usuais.

A requerente declara que o primeiro pedido

desta patente foi apresentado na República Federal Alemã em
28 de Julho de 1987, sob o No. P 37 24 923.1.

Lisboa, 25 de Julho de 1988

o AGENTE oFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

A handwritten signature in black ink, consisting of a series of loops and a long horizontal stroke.



R E S U M O

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS COMPOSTOS COM ENXOFRE E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"

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



bem como dos seus sais, ésteres e amidas farmacologicamente toleráveis,
que compreende

a) fazer-se reagir um composto da fórmula geral II



ou com um tiol com a fórmula geral III



ou com um ácido sulfínico da fórmula geral VI ou com um dos seus sais



e em seguida eventualmente oxidar-se o composto sulfenilo assim obtido de modo a obter o composto sulfinilo ou sulfonylo, ou se reduzir o composto sulfonilo de modo a obter o composto sulfinilo ou sulfenilo, ou se reduzir o composto sulfinilo assim obtido de modo a obter o composto sulfenilo, ou

b) no caso de R_1 representar um radical alquilo, alcenilo, ciclo-alquilo ou aralquilo, fazer-se reagir um tiol da fórmula IV



com um composto da fórmula V



ou

c) fazer-se reagir um composto com a fórmula geral VII



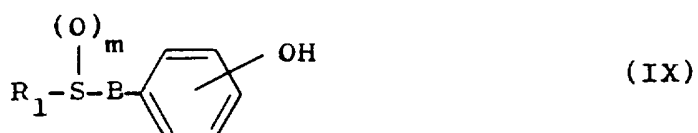
com compostos das fórmulas gerais VIII ou VIIIa



nas quais X representa um átomo de halogéneo e R_2 tem as definições anteriores,

ou

d) no caso de A representar um grupo OCH_2COOH , fazer-se reagir um composto com a fórmula geral IX



com ácido cloroacético ou bromo-acético ou com os seus ésteres,

em seguida se transformarem eventualmente os compostos da fórmula geral I assim obtidos noutros compostos da fórmula geral I, ou se transformarem os ácidos livres obtidos nos seus sais ésteres ou amidas farmacològicamente toleráveis, ou se transformarem os ésteres ou amidas obtidos nos ácidos livres.