67 429
CASE 16562
PATENTE Nº 86 976

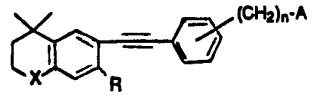
"Processo de preparação de acetilenos di-substituídos com um grupo fenilo e um grupo heterobicíclico, apresentando actividade do tipo retinoide e de composições farmacêuticas que os contêm"

para que

ALLERGAN, INC., pretende obter privilégio de invenção em Portugal.

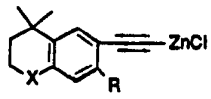
R E S U M O

O presente invento refere-se ao processo de preparação de compostos, com actividade do tipo retinoide, de fórmula

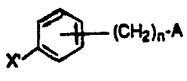


I

onde X é S, O ou NR_1 onde R_1 é hidrogénio ou alquilo inferior; n é 0-5; R é H ou alquilo inferior e A é H, -COOH ou um seu sal, éster ou amida farmaceuticamente aceitáveis, $-CH_2OH$ ou um seu derivado éter ou éster, ou -CHO ou um derivado acetal, ou $-COR_2$ ou um derivado cetal onde R_2 é $-(CH_2)_mCH_3$ onde m é 0-4; ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável, o qual compreende a reacção de um composto de fórmula II com um composto de fórmula III



II



III

ou a desprotecção de um ácido, álcool aldeído ou cetonas protegidos.

O presente invento refere-se ainda ao processo de preparação de composições farmacêuticas contendo estes compostos.

MEMORIA DESCRITIVA

Antecedentes

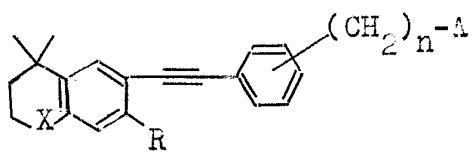
Este invento descreve a preparação de novos compostos com actividade do tipo retinoide. Mais especificamente o invento refere-se à preparação de compostos com uma função etinilfenilo substituída e com uma segunda porção que é um grupo tetra-hidroquinolinilo, tiocromanilo ou cromanilo. Prevê-se que os produtos de oxidação destes compostos, em particular os óxidos dos compostos tiocromanílicos, tenham actividade semelhante à dos compostos de que derivam.

Estado da Arte

Os derivados dos ácidos carboxílicos úteis para inibir a degenerescência de cartilagens, com a fórmula ácido 4-(2-(4,4-dimetil-6-X)-2-metilvinil)benzoico onde X é tetra-hidroquinolinilo, cromanilo ou tiocromanilo, foram revelados no pedido de patente europeia 0133795, publicado em 9 de Janeiro de 1985. Um artigo da J. Med. Chem., 27, 1516 (1984), por M.I. Dawson et al., revelam compostos semelhantes aos aqui reivindicados usando, o inventor, um grupo acetilénico em lugar da dupla ligação trans substituída por metilo usada por Dawson. Ver também o pedido de patente europeia 176034 A, publicada em 2 de Abril de 1986, onde se revelam compostos tetra-hidronaftalénicos com um grupo de ácido etinilbenzóico.

Sumário do Invento

Este invento cobre compostos de fórmula I



I

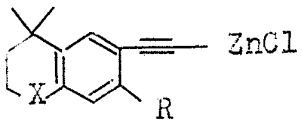
onde X é S, O ou NR_1 onde R_1 é hidrogénio ou alquilo inferior;

n é 0-5; R é H ou alquilo inferior e A é H, -COOH ou um seu sal, éster ou amida, farmaceuticamente aceitáveis, $-CH_2OH$ ou um seu derivado, éter ou éster ou -CHO ou um seu derivado acetal, ou $-COR_2$ ou um seu derivado cetal onde R_2 é $-(CH_2)_mCH_3$ onde m é 0-4; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

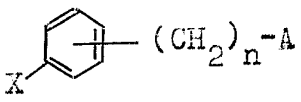
Num segundo aspecto este invento refere-se ao uso dos compostos de fórmula I para tratar dermatoses como o acne, a doença de Darier, a psoriase, a ictiose, o eczema, a dermatite atópica e os cancros epiteliais. Estes compostos também são úteis no tratamento de doenças artriticas e de outros distúrbios imunológicos (por exemplo lupus eritematoso), na promoção da cicatrização de feridas, no tratamento do sindroma do olho seco e na inversão dos efeitos prejudiciais do sol sobre a pele.

Este invento refere-se também à preparação de formulações farmacêuticas contendo um composto de fórmula I misturado com um excipiente farmaceuticamente aceitável.

Num outro aspecto, este invento refere-se ao processo de preparação de um composto de fórmula I, processo que compreende fazer reagir um composto de fórmula II com um composto de fórmula III na presença de $Pd(PQ_3)_4$ (Q é fenilo) ou de um complexo semelhante.



II

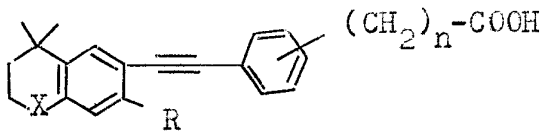


III

onde X' é um halogénio, de preferência I; R é hidrogénio ou alquilo inferior; n é como acima se definiu; e A é H ou um ácido, álcool, aldeído ou cetona protegidos, obtendo-se um composto de fórmula I; ou

desprotegendo um ácido, álcool, aldeído ou cetona protegidos, ou

homologando um composto de fórmula



onde n é 0-4, obtendo-se um composto ácido de fórmula I; ou convertendo um ácido de fórmula I num sal de ácido; ou convertendo um ácido de fórmula I num éster; ou convertendo um ácido de fórmula I numa amida; ou reduzindo um ácido de fórmula I a um álcool ou aldeído; ou convertendo um álcool de fórmula I num éter ou éster; ou oxidando um álcool de fórmula I a um aldeído ou cetona; ou convertendo um aldeído de fórmula I num acetal; ou convertendo uma cetona de fórmula I num cetal.

Concretizações Gerais

Definições

O termo "éster" aqui usado refere-se e cobre qualquer composto que caia dentro da definição clássica desse termo usada em química orgânica. Quando A for -COOH este termo cobre os produtos derivados do tratamento desta função com álcoois. Quando o éster for derivado de compostos onde A seja $-CH_2OH$ este termo cobre os compostos de fórmula $-CH_2OOCR$ onde R é qualquer grupo alifático, aromático ou alifático-aromático, substituído ou não.

Os ésteres preferidos derivam dos álcoois ou ácidos alifáticos de 10 ou menos átomos de carbono ou dos álcoois e ácidos cíclicos alifáticos saturados ou cíclicos, de 5 a 10 átomos de carbono. Os ésteres alifáticos particularmente preferidos são os derivados de ácidos e álcoois de alquilos inferiores. O termo alquilo "inferior", onde quer que seja aqui usado significa que possui 1 a 6 átomos de carbono. Também se preferem os ésteres fenílicos ou (alquil inferior)fenílicos.

"Amidas" tem o significado clássico acordado em química orgânica. Neste caso, ele inclui as amidas não substituídas e todas as amidas alifáticas e aromáticas mono e dissubstituídas. As amidas preferidas são as amidas mono e dissubstituídas derivadas de (alquil inferior) aminas substituídas ou de (alquil inferior) aminas substituídas, alifáticas, cíclicas ou aromáticas (fenil por exemplo). Amidas particularmente preferidas são

as derivadas de (mono ou dialquil inferior) aminas substituídas. Preferem-se também as amidas mono- e dissubstituídas derivadas de aminas fenílicas ou (alquil inferior)fenílicas. Também se preferem as amidas não susbtituídas.

Os "acetais"e cetais incluem os radicais -CK onde K é $(-OR)_2$ Aqui, R é alquilo inferior. K também pode ser $-OR_1C-$ onde R_1 é alquileno de 2-5 átomos de carbono, de cadeia linear ou ramificada.

Um sal farmaceuticamente aceitável pode ser preparado a partir de qualquer composto desta patente que tenha uma funcionalidade capaz de formar esse sal, por exemplo uma funcionalidade ácido ou amina. Um sal farmaceuticamente aceitável é qualquer sal que retenha a actividade do composto donde deriva e que não confira qualquer efeito nocivo ou adverso, ao paciente ao qual é administrado e no contexto em que é administrado.

Um sal farmaceuticamente aceitável de um ácido pode derivar de uma base orgânica ou inorgânica. Esse sal pode ser um ião mono-ou polivalente. Têm particular interesse os iões inorgânicos, sódio potássio, cálcio e magnésio. Os sais orgânicos podem ser preparados com aminas, em particular os sais de amónio como as mono-, di- e trialquilaminas ou etanolaminas. Os sais podem também ser formados com cafeína, trometamina e moléculas semelhantes. Quando se formem sais de adição ácida a partir de aminas, podem ser usados quaisquer ácidos orgânicos ou inorgânicos. Os sais preferidos são os cloridratos, sulfatos, fosfatos e sais de ácidos orgânicos simples de 2 a 6 carbonos, quer mono- quer diácidos. Os compostos quaternários de amónio podem ser preparados a partir de agentes alquilantes como o iodeto de metilo e semelhantes.

Os compostos preferidos deste invento são aqueles em que o radical designado por $(CH_2)_n$-A está em posição para - em relação ao grupo etinilo do anel fenílico; n é 0,1 ou 2; e A é -COOH ou um seu sal de metal alcalino ou sal de amina orgânica, ou um éster de alquilo inferior, ou $-CH_2OH$ e os seus ésteres de alquilo inferior e éteres. Os compostos de maior preferência são:
ácido 4-[4,4-dimetiltiocroman-6-iletinil]benzóico;
4-[4,4-dimetiltiocroman-6-iletinil]benzoato de etilo;

4-[4,4-dimetilcroman-6-iletinil]benzoato de etilo; e ácido 4-[4,4-dimetilcroman-6-iletinil]benzóico.

Os compostos deste invento podem ser administrados sistémica ou topicamente, dependendo de considerações como o estado a tratar, necessidade de tratamento especificamente localizado, quantidade de droga a ser administrada e de numerosas outras considerações.

No tratamento de dermatoses, prefere-se geralmente administrar a droga topicamente, ainda que em certos casos, como no tratamento do acne cístico grave, possa também ser usada a administração oral. Pode usar-se qualquer formulação tópica comum como solução, suspensão, gel, unguento ou pomada e semelhantes. A preparação destas formulações tópicas está bem descrita na arte das formulações farmacêuticas como exemplificado , por exemplo na Remington's Pharmaceutical Science, Edição 17, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania. Na aplicação tópica, estes compostos podem também ser administrados sob a forma de pó ou por aspersão, particularmente sob a forma de aerossol.

Se a droga se destinar a ser administrada sistemicamente pode ser confeccionada como pó, pílula, comprimido ou semelhantes, ou como xarope ou elixir para administração oral. Para administração endovenosa ou intraperitoneal o composto será preparado como solução ou suspensão capaz de ser administrada por injecção. Em certos casos, pode ser útil formular estes compostos sob a forma de supositório ou como formulação de libertação prolongada para depósito sob a pele ou injecção intramuscular.

Podem ser adicionados outros medicamentos a estas formulações tópicas para certos fins secundários como o tratamento da secura da pele, fornecimento de protecção contra a luz; outros medicamentos para tratar dermatoses, evitar a infecção, reduzir a irritação, inflamação e semelhantes.

O tratamento de dermatoses ou de outras indicações que se sabe ou venha a saber serem susceptíveis de tratamento por compostos do tipo ácido retinóico, será efectuado por administração da dose terapeuticamente eficaz de um ou mais compostos preparados pelo presente invento. Uma concentração terapeutica se-

rá aquela que reduz um estado particular ou que retarda a sua expansão. Em certos casos a droga poderia potencialmente ser usada de modo profilático para evitar o início de um estado particular. Uma dada concentração terapêutica variará de estado para estado e em certos casos pode variar com a gravidade do estado a tratar e com a susceptibilidade do paciente ao tratamento. Assim, uma dada concentração terapêutica será melhor determinada, no momento e lugar, por experimentação de rotina. Prevê-se contudo que no tratamento de, por exemplo, acne ou outra destas dermatoses, uma formulação contendo entre 0,001 e 5 por cento em peso, de preferência cerca de 0,01 a 1%, constituirá usualmente uma concentração terapeuticamente eficaz. Se administrada sistematicamente, uma quantidade entre 0,01 e 100 mg por kg de peso de corpo, por dia, mas de preferência de cerca de 0,1 a 10 mg/kg, terá na maioria dos casos, um resultado terapêutico.

A actividade do tipo da do ácido retinoico destes compostos foi confirmada através da medição clássica da actividade do ácido retinóico, envolvendo os efeitos deste composto sobre a ornitina descarboxilase. O trabalho original sobre a correlação entre o ácido retinóico e o decréscimo da proliferação celular, foi realizado por Verma e Boutwell, Cancer Research, 1977, 37, 2196-2201. Esta referência mostra que a actividade da ornitina descarboxilase (ODC) aumenta antes da biosintese das poliaminas. Foi já estabelecido que o aumento na síntese de poliaminas pode ser correlacionado ou associado à proliferação celular. Assim, se a actividade da ODC puder ser inibida, a hiperproliferação celular poderá ser modulada. Ainda que se desconheçam todas as causas do aumento da actividade da ODC, sabe-se que o 12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato (TPA) induz a actividade da ODC. O ácido retinóico inibe esta indução da actividade da ODC pelo TPA. Os compostos deste invento inibem também a indução da ODC pelo TPA como se demonstra por um ensaio que segue essencialmente o procedimento estabelecido em Cancer Res: :1662-1670, 1975.

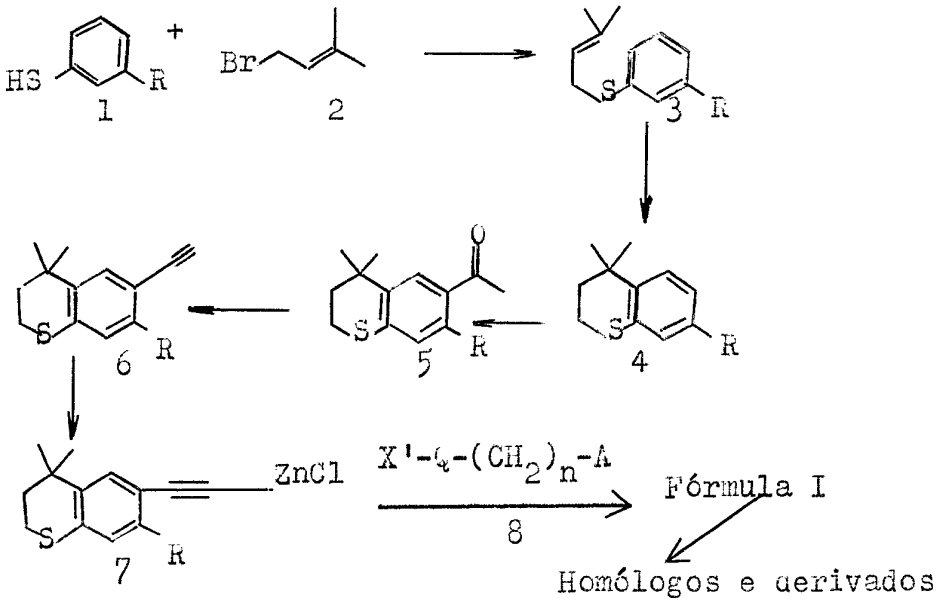
Concretizações Específicas

Os compostos deste invento podem ser obtidos por diferentes vias sintéticas químicas. Para ilustrar este invento está aqui delineada uma série de passos usados na preparação dos compostos de fórmula I quando essa síntese é seguida conscenciosamente.

O químico de síntese aperceber-se-à facilmente de que as condições aqui expostas são concretizações específicas que podem ser generalizadas para todo e qualquer dos compostos representados pela fórmula I.

Os compostos de fórmula I, onde X é enxofre, podem ser preparados pelo Esquema Reaccional I

Esquema Reaccional I



onde n é 0-5, R é hidrogénio ou alquilo inferior, A é H ou um ácido, álcool, aldeído ou cetona protegidos e Q é fenilo. X' pode ser Br, Cl ou I, mas Br e I são preferíveis quando n=0, e é I quando n é 1-5.

As condições gerais de reacção aplicáveis à síntese descrita no Esquema Reaccional I estão abaixo descritas. O tiofenol de fórmula 1 é primeiro tratado com uma quantidade aproximadamente equimolar de uma base forte como um hidróxido de metal alcalino, de preferência o hidróxido de sódio, num solvente polar como a acetona sob refluxo durante 1 a 4 horas, de preferência 2,5 horas, após o que se trata a solução com uma quantidade equimolar de fórmula 2, o 1-bromo-3-metilo-2-buteno (Aldrich) e se dissolve no solvente. O refluxo continua por cerca de 2 dias, agita-se depois a solução por mais 24 horas à temperatura ambiente, formando-se o composto de fórmula 3. O produto é isolado por meios convencionais.

O fecho do anel realiza-se (composto 4) tratando o sulfureto, cuja formação se descreveu acima, com pentóxido fosforoso na presença de ácido fosfórico em atmosfera inerte. Dissolve-se primeiro o sulfureto num solvente inerte como o benzeno, tolueno ou semelhantes, trata-se depois com um pequeno excesso de pentóxido fosforoso simultaneamente com ácido fosfórico concentrado. Aquece-se a solução sob refluxo, sob agitação em gás inerte, como o argon ou o azoto, até 24 horas. Recolhe-se então o produto e purifica-se por meios convencionais.

A cetona de fórmula 5 é obtida por tratamento do composto de tiocromano com cloreto de acetilo na presença de cloreto de alumínio. Prepara-se uma suspensão de cloreto de alumínio num solvente polar inerte, em atmosfera inerte e a temperatura reduzida, por exemplo, de -10 a 10°C. A atmosfera inerte pode ser de argon ou de azoto, de preferência argon. A reacção é convenientemente realizada num solvente como o cloreto de metileno. À suspensão de cloreto de alumínio junta-se o tiocromano e o cloreto de acetilo, via funil de gotas ou dispositivo semelhante. Usa-se um excesso de cerca de 5% molar de cloreto de acetilo e um excesso de 10% molar de cloreto de alumínio, em relação ao material de tiocromano. A reacção realiza-se sob agitação,

durante 0,5-4 horas, a uma temperatura entre 10 e 50°C. De preferência a reacção efectua-se em cerca de 2 horas à temperatura ambiente. Interrompe-se depois a reacção com água e/ou gelo, extrai-se o produto e purifica-se por destilação ou por outros meios adequados.

A função acetilénica na fórmula 6 é introduzida por meio da diisopropilamida de lítio ou por uma base semelhante, a temperatura reduzida sob atmosfera inerte. A reacção realiza-se num solvente do tipo éter, como um dialquileter ou um éter cíclico, por exemplo tetra-hidrofurano, pirano ou semelhante.

Mais especificamente a diisopropilamida de lítio é gerada in situ misturando diisopropilamina num solvente seco como o tetra-hidrofurano que é então arrefecido entre -70 e -50°C, em atmosfera inerte. Junta-se uma quantidade equimolar de um composto de alquil-lítio como o n-butil-lítio num solvente adequado, à temperatura reduzida, e mistura-se por tempo adequado para permitir a formação de diisopropilamida de lítio (LDA). Dissolve-se a cetona de fórmula 5 (em excesso de pelo menos 10% molar) no solvente da reacção, arrefece-se a solução até à temperatura de msitura de LDA e junta-se a essa solução. Depois de breve mistura, trata-se a solução com um clorofosfato de dialquilo de preferência clorofosfato de dietilo num excesso cerca de 20% molar. Leva-se gradualmente a solução reaccional até à temperatura ambiente. Junta-se esta solução a uma segunda solução de diisopropilamida de lítio, preparada in situ usando solvente seco, sob atmosfera inerte, de preferência argon, a temperatura reduzida (por exemplo -78°C). Aquece-se de novo a mistura reaccional até à temperatura ambiente, sendo então agitada por um período de tempo prolongado, de preferência de 10 a 20 horas, ainda com maior preferência cerca de 15 horas. Acidifica-se a solução e recolhe-se o produto por meios convencionais.

Os compostos de fórmula 7, os sais de cloreto de zinco, preparam-se em condições que excluam a água e o oxigénio. Pode usar-se como solvente um solvente seco, tipo éter, como um dialquiléter ou um éter cíclico como o furano ou pirano, em particular o tetra-hidrofurano. Uma solução de fórmula 6 é primeiro preparada, sob atmosfera inerte por exemplo argon ou azoto, de-

pois junta-se uma base forte por exemplo n-butil-lítio (em excesso de cerca de 10% molar). A reacção começa a uma temperatura reduzida, entre -10 e + 10°C, de preferência cerca de 0°C. Agita-se durante pouco tempo a mistura reaccional, entre 30 minutos e 2 horas, e trata-se depois com cloreto de zinco fundido, num excesso de cerca de 10% molar, dissolvido no solvente da reacção. Agita-se esta mistura por mais 1-3 horas a uma temperatura próxima da inicial, depois eleva-se a temperatura até à temperatura ambiente durante 10-40 minutos.

Os compostos de fórmula I são preparados ligando os sais de ZnCl de fórmula 7 com o fragmento com base em fenil substituído por halogéneo de fórmula 8 onde A é hidrogénio ou um ácido, álcool, aldeído ou cetona protegidos ou hidrogénio. Estes últimos compostos, ácido protegido, etc., podem ser todos obtidos de fabricantes de produtos químicos ou podem ser preparados por métodos já divulgados. Se o material inicial for um ácido, este é esterificado por refluxo do ácido numa solução do álcool apropriado, na presença de cloreto de tionilo. O refluxo por 2 a 5 horas dá o desejado éster. O éster é recolhido e purificado por meios convencionais. Os álcoois, aldeidos e cetonas podem todos ser protegidos formando, respectivamente, éteres e ésteres, acetais ou cetais por métodos já conhecidos, como os descritos em McOmie, Plenum Publishing Press, 1973 e Protecting Groups, Ed. Greene, John Wiley Sons, 1981.

Para aumentar o valor de n, quando tais compostos não sejam obteníveis no comércio, o ácido benzóico halo-substituído ou os homólogos de ácidos fenilalquílicos, são submetidos a homologação por tratamentos sucessivos nas condições de Arndt-Eistert. Estes ácidos são então esterificados pelo procedimento geral delineado no parágrafo anterior Também podem ser preparados, a partir destes ácidos, os correspondentes álcoois ou aldeídos que, após esterificação ou formação de um acetal ou por reacção de protecção semelhante, são usados na reacção de ligação seguinte:

Para preparar um composto de fórmula I, (via reacção de ligação), dissolve-se primeiro um composto de fórmula 8 num solvente seco. O composto de fórmula 8 é usado numa quantidade

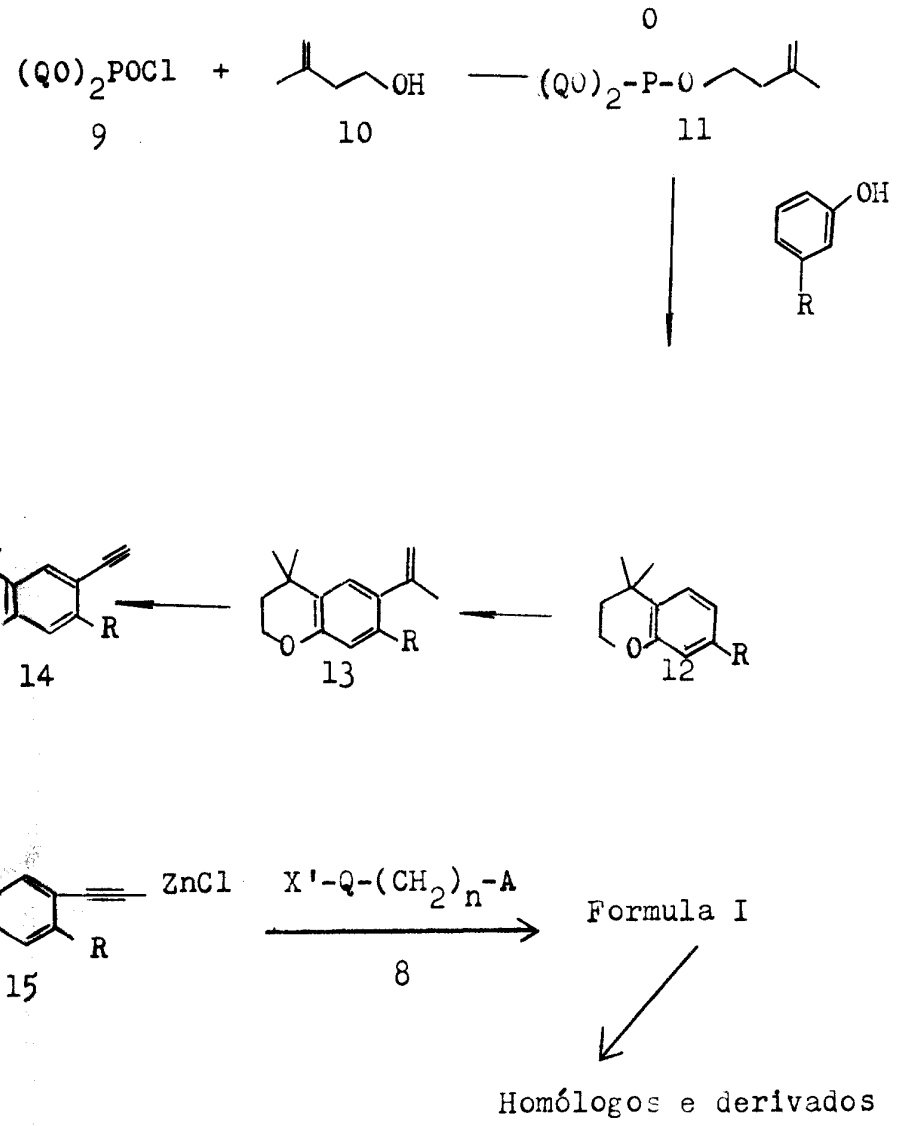
próxima da concentração molar do composto de fórmula 7. Introduz-se esta solução numa suspensão de tetraquis-trifenilfosfina paládio (numa quantidade cerca de 5 a 10% molar em relação aos reagentes) no solvente da reacção, a uma temperatura entre cerca de -10 e +10°C. Agita-se esta mistura brevemente durante cerca de 15 minutos. A esta mistura recem-preparada junta-se então a solução pré-preparada do composto de fórmula 7, sendo a adição realizada a temperatura próxima da ambiente. Agita-se esta solução por um período prolongado, entre cerca de 15 e 25 horas à temperatura ambiente. Interrompe-se então a reacção com ácido e o produto é separado e purificado por meios convencionais, obtendo-se os compostos de fórmula I.

Um meio alternativo de preparar compostos onde n é 1 a 5, é submeter os compostos de fórmula I onde n é zero e A é uma função ácido, a uma homologação usando o método de Arndt-Eistert acima referido.

Os compostos de fórmula I onde X é oxigénio são preparados pelo Esquema Reaccional II.

segue esquema

Esquema Reaccional II



Aqui, tal como no Esquema Reaccional I, n é 0-5, R é hidrogénio ou alquilo inferior, A é H ou um ácido, álcool, aldeído ou cetona protegidos e X' pode ser Br, Cl ou I. Preferem-se Br e I quando n é 0 e prefere-se I quando n é 1-5.

Estes compostos são preparados do modo seguinte: o fosfato de fórmula 11 é preparado a partir do correspondente clorofosfato de difenilo e de 3-metil-3-buteno-1-ol, comercializados por Aldrich ou preparados por métodos já conhecidos na arte. Prefere-se preparar um composto de fórmula 11 dissolvendo o ál-

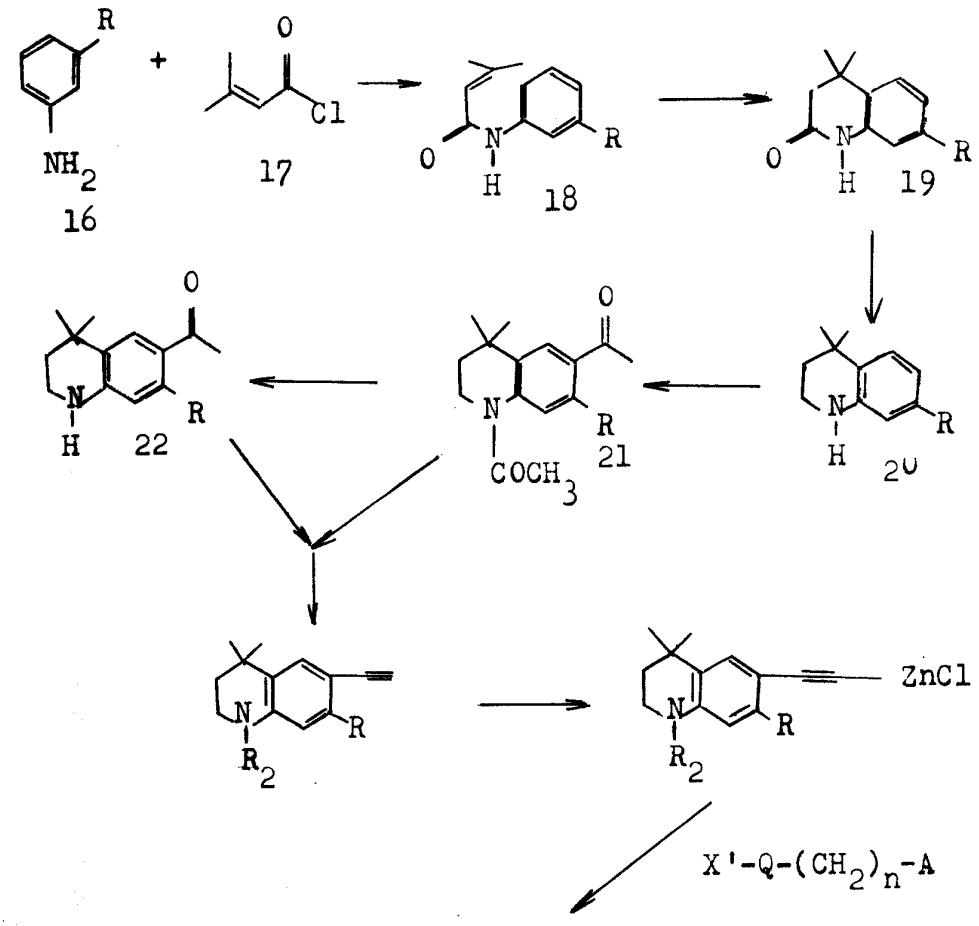
cool de fórmula 10 em piridina (num excesso de cerca de 10%) ou em composto semelhante, em atmosfera inerte, arrefecido a aproximadamente -10 a 10°C. Junta-se então, gota a gota, esta solução em atmosfera inerte, a uma solução de clorofosfato de difenilo numa quantidade aproximadamente igual do solvente da reacção. Emprega-se um excesso molar de 2-5% de clorofosfato de difenilo em relação ao álcool. A atmosfera pode ser de argon, azoto ou de outro gás inerte. Aquece-se a mistura sob refluxo entre 1 e 5 horas, de preferência cerca de 3, para realizar a reacção. Recolhe-se então o produto por processos convencionais.

O éster fosfato difenílico do parágrafo anterior (fórmula 11) reage então com um fenol para formar o composto 12. Por exemplo, junta-se fenol a um balão contendo já cloreto estânico, sob argon arrefecido entre -10 e 10°C. Depois de agitação intensa desta combinação durante cerca de 15 minutos a 1 hora, a temperatura reduzida, junta-se o fosfato a temperatura reduzida. Ambos os passos se realizam sob atmosfera inerte como o argon ou o azoto. Quando a adição de fosfato se completa agita-se a mistura a temperatura próxima da ambiente até 24 horas. Interrompe-se então a reacção com uma solução diluída aquosa de uma base de metal alcalino ou semelhante. Recolhe-se o produto por extracção e outros meios convencionais.

Os compostos de fórmula 12 são depois tratados sequencialmente do mesmo modo descrito para a preparação da cetona, composto acetilénico e os seus sais de ZnCl, reacção de ligação e formação dos compostos de fórmula I pelos passos subsequentes do Esquema Reaccional I.

Quando X for azoto, os compostos podem ser preparados pelo seguinte Esquema Reaccional

Esquema Reaccional III



Homólogos e derivados

Aqui, tal como acima, n é 0-5, A é H ou um ácido, álcool, aldeído ou cetona protegidos. R_2 pode ser hidrogénio ou um grupo protector como $-COCH_3$. X' pode ser Br, Cl ou I. Preferem-se Br e I quando n é 0 e prefere-se I quando n é 1-5.

A parte tetra-hidroquinolina, isto é, quando X é azoto, é preparada pelo método descrito no pedido de patente europeia 0130795, publicado em 1 de Setembro de 1985. Primeiro faz-se reagir cloreto de 3-metilcrotonoílo com anilina para se obter a amida (fórmula 18). Esta amida é então ciclizada usando cloreto de alumínio, na ausência de solvente, obtendo-se o composto de fórmula 19! Usa-se então hidreto de alumínio e lítio ou outro agente redutor aceitável, de tipo semelhante, para reduzir

a 2-oxo-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina, de preferência num solvente inerte como um éter dietílico. Esta amina é então acetilada usando cloreto de acetilo num solvente polar como a piridina, seguindo-se a acetilação na presença de cloreto de alumínio, obtendo-se o composto de fórmula 21. O composto de fórmula 21 é então submetido a uma hidrólise alcalina obtendo-se a amina secundária de fórmula 22. O composto de fórmula 22 é tratado como se descreve no Esquema Reaccional I para a preparação dos compostos 6 e 7, a fim de se obterem os compostos de fórmula 23 e 24, respectivamente. O composto de fórmula 25 é ligado como se descreveu acima, obtendo-se os compostos de fórmula I.

Os ácidos e sais derivados dos compostos de fórmula I são facilmente obtidos a partir dos ésteres correspondentes. A saponificação alcalina com uma base de metal alcalino fornece o ácido. Por exemplo, um éster de fórmula I pode ser dissolvido num solvente polar, como um alcanol, de preferência numa atmosfera inerte, à temperatura ambiente, com um excesso de cerca de 3 molar de base, por exemplo de hidróxido de potássio. Agita-se a solução durante um período de tempo prolongado, entre 15 e 20 horas, arrefece-se, acidifica-se e recolhe-se o hidrolisado por meios convencionais.

A amida pode ser preparada por qualquer meio de amidação adequado, conhecido da arte. Um modo de preparar estes compostos é converter um ácido num cloreto de ácido e depois tratar este composto com hidróxido de amónio ou com uma amina apropriada. Por exemplo, o ácido é tratado com uma solução alcoólica de uma base por exemplo KOH etanólico (num excesso de aproximado 10% molar) à temperatura ambiente, durante cerca de 30 minutos. Remove-se o solvente e toma-se o resíduo num solvente orgânico como éter dietílico, trata-se com uma formamida dialquílica e depois com um excesso de 10 × de cloreto de oxalilo. Realiza-se tudo isto a uma temperatura moderadamente reduzida, entre cerca de -10 e + 10°C. A última solução mencionada é então agitada à temperatura reduzida durante 1-4 horas, de preferência 2 horas. Por remoção do solvente obtém-se um resíduo que é tomado num solvente inorgânico inerte como benzeno, arrefecido até cerca de 0°C e tratado com hidróxido de amónio con-

centrado. A mistura resultante é agitada a uma temperatura reduzida durante 1-4 horas. Recolhe-se o produto por meios convencionais.

Os alcoois são preparados convertendo os ácidos correspondentes nos cloretos de ácidos com cloreto de tionilo (J. March, "Advanced Organic Chemistry", 2ª Edição, McGraw-Hill Book Company) e depois reduzindo os cloretos de ácidos com boro-hidreto de sódio (March, Ibid., pg. 1124) obtendo-se os álcoois correspondentes; ou reduzindo éster correspondente com hidreto de alumínio e lítio a baixas temperaturas. Por alquilação destes álcoois com halogenetos de alquilo adequados nas condições de reacção de Williamson (March, Ibid., pg.357) obtêm-se os éteres correspondentes. Os ésteres destes álcoois podem ser preparados fazendo reagir os álcoois com ácidos carboxílicos na presença de catalisadores ácidos ou de diciclo-hexilcarbodiimida e dimetilaminopiridina.

Os aldeídos podem ser preparados a partir dos álcoois primários correspondentes usando agentes de oxidação suave como o dicromato de piridínio em cloreto de metileno (Corey, E.J., Schmidt, G., Tet. Lett., 399, 1979) ou o dimetilsulfóxido e cloreto de oxalilo em cloreto de metileno (Omura, K., Swen, D., Tetrahedron, 1978, 34, 1651).

Os acetais e cetais podem ser preparados a partir do aldeído ou cetona correspondente pelo método descrito em March, Ibid, p 810.

Os exemplos seguintes são apresentados para ilustrar o invento, não para a limitar,

Exemplo 1

Fenil-3-metilbut-2-enilsulfureto

Uma mistura de 14,91 g (135,324 mmol) de tiofenol e 5,5 g (137,5 mmol) de NaOH em 100 ml de acetona, foi aquecida ao refluxo durante 2,5 horas e depois tratada gota a gota com uma solução de 20 g (134,19 mmol) de 1-bromo-3-metil-2-buteno em 20ml de acetona. Submeteu-se esta solução a refluxo durante 40 ho-

ras e depois agitou-se à temperatura ambiente durante 24 horas. Removeu-se o solvente no vácuo, tomou-se o resíduo em água e extraíu-se com 3×50 ml de éter. Juntaram-se os extractos etéreos e lavaram-se com 3×30 ml de solução a 5% de NaOH, depois com água, solução saturada de NaCl e secaram-se ($MgSO_4$). Removeu-se o solvente no vácuo e purificou-se ainda o resíduo por destilação com Kugelrohr (80°C; 0,75 mm), obtendo-se o composto do título sob a forma de óleo amarelo pálido RPM ($CDCl_3$): δ 1,57 (3H, s), 1,69 (3H, s), 3,52 (2H, d, J~7,7Hz), 5,29 (1H, t, J~7,7 Hz), 7,14 (1H, t, J~7,0 Hz), 7,24 (2H, t, J~7,0 Hz), 7,32 (2H, d, J~7,0Hz).

Procedendo de modo semelhante mas substituindo o tiofenol pelo 3-alquiltiofenol apropriado, podem preparar-se os seguintes compostos:

3-metilfenil-3-metilbut-2-enilsulfureto;
3-etilfenil-3-metilbut-2-enilsulfureto;
3-propilfenil-3-metilbut-2-enilsulfureto;
3-butilfenil-3-metilbut-2-enilsulfureto;
3-pentilfenil-3-metilbut-2-enilsulfureto; e
3-hexilfenil-3-metilbut-2-enilsulfureto

Exemplo 2

4,4-Dimetiltiocromano

A uma solução de 15,48 g (86,824 mmol) de fenil-3-metilbut-2-enilsulfureto (do Exemplo 1) em 160 ml de benzeno, juntaram-se sucessivamente 12,6 g (88,767 mmol) de pentóxido de fósforo e 11 ml de ácido fosfórico a 85%. Submeteu-se esta solução a refluxo sob agitação vigorosa, sob argon, durante 20 horas e depois arrefeceu-se até à temperatura ambiente. A camada orgânica sobrenadante foi decantada e o resíduo xaroposo foi extraído com 3 × 50 ml de éter. Juntaram-se as fracções orgânicas, lavaram-se com água, soluções saturadas de $NaHCO_3$ e soluções saturadas de NaCl e secaram-se ($MgSO_4$). Removeu-se o solvente no vácuo e purificou-se o resíduo por destilação com Kugelrohr (80°C; 0,5 mm), obtendo-se o composto do título sob a forma de óleo

amarelo pálido. RPM ($CDCl_3$): δ 1,30 (6H, s), 1,90-1,95 (2H, m), 2,95-3,00 (2H, m), 6,96-7,00 (2H, m), 7,04-7,07 (1H, m), 7,30--7,33 (1H, m).

Este método pode ser usado para preparar análogos alquil na posição 6-, de que são exemplo os seguintes compostos:

4,4,7-trimetiltiocromano;
4,4-dimetil-7-etiltiocromano;
4,4-dimetil-7-propiltiocromano;
4,4-dimetil-7-butiltiocromano; e
4,4-dimetil-7-hexiltiocromano.

Exemplo 3

4,4-Dimetil-6-acetiltiocromano

Uma solução de 14,3 g (80,21 mmol) de 4,4-dimetiltiocromano (do exemplo 2) e 6,76 g (86,12 mmol) de cloreto de acetilo em 65 ml de benzeno foi arrefecida em banho de gelo e tratada gota a gota com 26,712 g (102,54 mmol) de cloreto estânico. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 12 horas, depois tratou-se com 65 ml de água e 33 ml de cloreto de hidrogénio conc. e aqueceu-se sob refluxo durante 0,5 hora. Depois de se arrefecer até temperatura ambiente, separou-se a camada orgânica e extraiu-se a camada aquosa com 5×50 ml de benzeno. Juntaram-se as fracções orgânicas recolhidas e lavaram-se com carbonato de sódio a 5%, água, NaCl saturado e depois secaram-se ($MgSO_4$). Removeu-se o solvente no vácuo e purificou-se o resíduo por cromatografia "flash" (sílica; acetato de etilo a 5% em hexanos) seguida de destilação com Kugelrohr (150°C; 0,7 mm) obtendo-se o composto do título sob a forma de óleo amarelo pálido RPM ($CDCl_3$): δ 1,35 (6H, s), 1,92-1,98 (2H, m) 2,54 (3H, s), 3,02-3,08 (2H, m), 7,13 (1H, d, J~8,6 Hz), 7,58 (1H, dd, J~8,6 Hz, 2Hz), 7,99 (1H, d, J~2Hz).

Este procedimento serve para acetilar todos os compostos que podem ser preparados pelo processo do Exemplo 2.

Exemplo 4

4,4-Dimetil-6-etiniltiocromano

A uma solução de 1,441 g (14,2405 mmol) de diisopropilamina em 30 ml de tetra-hidrofurano seco, sob argon a -78°C, juntaram-se gota a gota 9 ml de solução 1,6 M (14,4 mmol) de n-butil-lítio em hexano. Depois de agitar esta solução a -78°C durante 1 hora, tratou-se gota a gota com uma solução de 2,95 g (13,389 mmol) de 4,4-dimetil-6-acetiltiocromano (do Exemplo 3) em 5 ml de tetra-hidrofurano seco. Após outra hora de agitação a -78°C, tratou-se a solução com 2,507 g (14,53 mmol) de clorofosfato de dietilo e levou-se até à temperatura ambiente, altura em que foi agitada por 3,75 horas. Transferiu-se esta solução usando uma pipeta para uma solução de diisopropilamida de lítio [preparada usando 2,882 g (28,481 mmol) de diisopropilamina e 18 ml de n-butil-lítio 1,6 M (28,8 mmol) em hexano] em 60 ml de tetra-hidrofurano seco a -78°C. Removeu-se o banho de arrefecimento e agitou-se a solução à temperatura ambiente durante 15 horas, depois interrompeu-se a reacção com água e acidificou-se a pH1 com cloreto de hidrogénio 3N. Extraíu-se a mistura com 5×50 ml de pentano, lavaram-se as fracções orgânicas juntas com cloreto de hidrogénio 3N, água, $NaHCO_3$ saturado e NaCl saturado e depois secaram-se ($MgSO_4$). Removeu-se o solvente no vácuo e purificou-se o resíduo por destilação com Kugelrohr (100°C; 0,7 mm) obtendo-se o composto do título sob a forma de uma substância sólida amarelo pálido. RPM ($CDCl_3$): δ 1,34 (6H,s), 1,94-1,99 (2H, m), 3,04-3,08 (3H, m), 7,06 (1H, d, J~8,4 Hz), 7,17 (1H, dd, J~8,4 Hz, 2,1 Hz), 7,51 (1H, d, J~2,1Hz).

De modo semelhante o grupo acetilo de todos os compostos preparados pelo Exemplo 3 pode ser convertido numa função etinilo.

Exemplo 5

4-Iodobenzoato de etilo

A uma suspensão de 10 g (40,32 mmol) de ácido 4-iodobenzóico em 100 ml de etanol absoluto, juntaram-se 2 ml de cloreto de tionilo e aqueceu-se a mistura sob refluxo durante 3 horas. Removeu-se o solvente no vácuo e dissolveu-se o resíduo em 100 ml de éter. A solução etérea foi lavada com soluções saturadas de $NaHCO_3$ e soluções saturadas de NaCl e seca ($MgSO_4$). Removeu-se o solvente no vácuo e purificou-se o resíduo por destilação com Kugelrohr (100°C; 0,55 mm) obtendo-se o composto do título como um óleo incolor. RPM ($CDCl_3$): δ 1,42 (3H, t, J~7Hz), 4,4 (2H, q, J~7Hz), 7,8 (4H).

Do mesmo modo mas substituindo o ácido 4-iodobenzóico pelo ácido apropriado, podem preparar-se os seguintes compostos:

4-iodofenilacetato de etilo;

3-(4-iodofenil)propionato de etilo;

4-(4-iodofenil)butanoato de etilo; e

5-(4-iodofenil)pentanoato de etilo.

Exemplo 6

4-[4,4-dimetiltiocroman-6-iletinil]benzoato de etilo

Os vasos reaccionais usados neste procedimento foram secos à chama, sob vácuo, e todas as operações foram realizadas em atmosfera isenta de oxigénio, por exemplo de argon ou de azoto. A uma solução de 533,9 mg (2,6389 mmol) de 4,4-dimetil-6-etiniltiocromano (do Exemplo 4) em 4 ml de tetra-hidrofurano seco a 0°C, juntaram-se gota a gota 1,7 ml de n-butil-lítio 1,6 M (2,72 mmol) em hexano. Agitou-se a 0°C durante 10 minutos e à temperatura ambiente durante 15 minutos, arrefeceu-se de novo a 0°C e tratou-se depois com uma solução de 410 mg (3,005 mmol) de $ZnCl_2$ fundido em 4 ml de tetra-hidrofurano seco usando uma pipeta. Em seguida agitou-se a solução a 0°C durante 45 minutos e depois à temperatura ambiente, durante 20 minutos. Transferiu-se por pipeta uma solução de 724,4 mg (2,6243 mmol) de 4-iodobenzoato de etilo (do Exemplo 5) em 4 ml de tetra-hidrofurano seco, para uma suspensão de 520 mg (0,45 mmol) de tetraquistrifenilfosfina paládio em 5 ml de tetra-hidrofurano seco e agi-

tou-se à temperatura ambiente durante 20 minutos e depois tratou-se, usando uma pipeta, com a solução de cloreto de alquinil-zinco preparada acima. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 18 horas, interrompeu-se a reacção com gelo e 30 ml de cloreto de hidrogénio.3N. Recolheu-se o produto por extracção com 3×75 ml de éter. Juntaram-se as fracções etéreas e lavaram-se sucessivamente com soluções saturadas de $NaHCO_3$ e de NaCl, e secaram-se ($MgSO_4$). Removeu-se o solvente no vácuo e purificou-se o resíduo por cromatografia "flash" (sílica; acetato de etilo a 5% em hexano) seguida de HPLC (Whatman Partisil M-9 10/50; acetato de etilo a 4% em hexano), obtendo-se o composto do título como um óleo incolor. RPM ($CDCl_3$): δ 1,36 (6H), 1,42 (3H, t, J~7Hz), 1,93-1,99 (2H, m), 3,03-3,08 (2H, m), 4,40 (2H, q, J~7Hz), 7,09 (1H, d, J~8,4Hz), 7,22 (1H, dd, J~8,4 Hz, 2,1 Hz), 7,56 (1H, d, J~2,1Hz), 7,59 (2H, d, J~7,8Hz), 8,04 (2H, d, J~7,8Hz).

Usando o mesmo procedimento mas usando o etiniltiocromano apropriado do Exemplo 4 e o éster fenílico halo-substituído apropriado do Exemplo 5, podem preparar-se os seguintes compostos:

4-[4,4,7-trimetiltiocroman-6-iletinil]benzoato de etilo;
3-[4,4,7-trimetiltiocroman-6-iletinil]benzoato de etilo;
2-[4,4,7-trimetiltiocroman-6-iletinil]benzoato de etilo;
3-[4,4-dimetiltiocroman-6-iletinil]benzoato de etilo;
2-[4,4-dimetiltiocroman-6-iletinil]benzoato de etilo;
4-[4,4-dimetil-7-etiltiocroman-6-iletinil]benzoato de etilo;
4-[4,4-dimetil-7-propiltiocroman-6-iletinil]benzoato de etilo;
4-[4,4-dimetil-7-hexiltiocroman-6-iletinil]benzoato de etilo;
2-[4-(4,4,7-trimetiltiocroman-6-iletinil)fenil]acetato de etilo;
2-[4-(4,4-dimetil-7-etiltiocroman-6-iletinil)fenil]acetato de etilo;
2-[4-(4,4-dimetil-7-propiltiocroman-6-iletinil)fenil]ace

tato de etilo;

2-[4-(4,4-dimetil-7-butiltiocroman-6-iletinil)fenil]acetato de etilo

2-[4-(4,4-dimetil-7-pentiltiocroman-6-iletinil)fenil]acetato de etilo;

2-[4-(4,4-dimetil-7-hexiltiocroman-6-iletinil)fenil]acetato de etilo;

2-[3-(4,4-dimetiltiocroman-6-iletinil)fenil]acetato de etilo;

2-[2-(4,4-dimetiltiocroman-6-iletinil)fenil]acetato de etilo;

3-[4-(4,4-dimetiltiocroman-6-iletinil)fenil]propanoato de etilo

3-[3-(4,4-dimetiltiocroman-6-iletinil)fenil]propanoato de etilo

3-[2-(4,4-dimetiltiocroman-6-iletinil)fenil]propanoato de etilo

4-[4-(4,4-dimetiltiocroman-6-iletinil)fenil]butanoato de etilo;

4-[3-(4,4-dimetiltiocroman-6-iletinil)fenil]butanoato de etilo;

4-[2-(4,4-dimetiltiocroman-6-iletinil)fenil]butanoato de etilo;

5-[4-(4,4-dimetiltiocroman-6-iletinil)fenil]pentanoato de etilo;

5-[3-(4,4-dimetiltiocroman-6-iletinil)fenil]pentanoato de etilo;

5-[2-(4,4-dimetiltiocroman-6-iletinil)fenil]pentanoato de etilo;

2-[4-(4,4,7-trimetiltiocroman-6-iletinil)fenil]pentanoato de etilo

2-[4-(4,4-dimetil-7-etiltiocroman-6-iletinil)fenil]pentanoato de etilo

2-[4-(4,4-dimetil-7-propiltiocroman-6-iletinil)fenil]pentanoato de etilo;

2-[4-(4,4-dimetil-7-butiltiocroman-6-iletinil)fenil]pentanoato de etilo;

2-[4-(4,4-dimetil-7-pentiltiocroman-6-iletinil)fenil]pentanoato de etilo e

2-[4-(4,4-dimetil-7-hexiltiocroman-6-iletinil)fenil]pentanoato de etilo

Exemplo 7

Fosfato de difenil-3-metil-3-buten-1-ilo

A uma solução arrefecida em gelo de 12,2 g (141,65 mmol) de 3-metil-3-buten-1-ol (Aldrich) e 11,9 g (150,44 mmol) de piridina em 100 ml de tetra-hidrofurano, juntou-se gota a gota sob argon uma solução de 38,5 g (143,21 mmol) de clorofosfato de difenilo em 100 ml de tetra-hidrofurano. Aqueceu-se a mistura sob refluxo durante 3 horas, depois arrefeceu-se e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado no vácuo e dissolveu-se o resíduo em 400 ml de éter (hexano (1:1) e depois lavou-se com 2×200 ml de água, 75 ml de solução saturada de NaCl e secou-se $MgSO_4$. Removeu-se o solvente no vácuo obtendo-se o composto do título sob a forma de óleo amarelo pálido. RPM ($CDCl_3$): δ 1,69 (3H, s), 2,37 (2H, t, J~7Hz), 4,32 (2H, q, J~7Hz), 4,72 (1H, s), 4,80 (1H), 7,10-7,35 (10H, m).

Exemplo 8

4,4-dimetilcromano

A um balão seco, arrefecido em gelo, contendo 34,95 g (0,134 mol) de cloreto estânico juntaram-se rapidamente, sob argon, 63,0 g (0,669 mol) de fenol. Agitou-se a mistura a 0°C durante 0,5 hora e depois tratou-se com 43,0 g (0,135 mol) de fosfato de difenil-3-metil-3-buten-1-ilo (do Exemplo 7) seguindo-se a lavagem com 5 ml de bissulfureto de carbono. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 21 horas e depois interrompeu-se a reacção vertendo sobre 700 g de gelo e 1 l de NaOH 1,5 N. Extraiu-se a mistura com 1×600 ml e 2×300 ml de éter. As fracções etéreas juntas foram lavadas com NaOH2N, NaCl

saturado e secas ($MgSO_4$). Removeu-se o solvente no vácuo e purificou-se o resíduo por cromatografia "flash" (sílica; éter a 2% em hexano) obtendo-se o composto do título sob a forma de óleo incolor. RPM ($CDCl_3$)δ: 1,34 Æ 6HÇÀ $1^{o}80$-$1^{o}85$ Æ 2HÀ mÇÀ 4° 15-$4^{o}20$ Æ 2HÀ mÇÀ $6^{o}80$ Æ 1HÀ ddÀ J~8,1Hz, 1,5Hz), 6,87 (1H, td, J~8,1Hz, 1,5 Hz), 7,07 (1H, td, J~8,1Hz, 1,5Hz), 7,26 (1H, dd, J~8,1Hz, 1,5Hz).

De modo semelhante mas substituindo o fenol por 3-alquilfenol, podem preparar-se os seguintes compostos:

4,4,7-trimetilcromano;

4,4-dimetil-7-etilcromano;

4,4-dimetil-7-propilcromano; e

4,4-dimetil-7-pentilcromano.

Exemplo 9

4,4-Dimetil-6-acetilcromano

A uma solução agitada de 7,94 g (48,9425 mmol) de 4,4-dimetilcromano (do Exemplo 8) em 70 ml de nitrometano juntaram-se, sob argon, 4,0 g (50,96 mmol) de cloreto de acetilo seguido de 6,8 g (51 mmol) de cloreto de alumínio. Agitou-se à temperatura ambiente durante 5,5 horas, depois arrefeceu-se em banho de gelo e tratou-se lentamente com 70 ml de cloreto de hidrogénio 6N. Agitou-se a mistura resultante à temperatura ambiente, durante 10 minutos e em seguida tratou-se com 100 ml de éter e separou-se a camada orgânica. Lavou-se a camada orgânica com água, soluções saturadas de $NaHCO_3$ e/de NaCl e secou-se ($MgSO_4$). Removeu-se o solvente no vácuo e purificou-se o resíduo por cromatografia "flash" (sílica; acetato de etilo a 10% em hexanos). Seguiu-se a destilação com Kugelrohr (95-100°C; 0,15 mm) obtendo-se o composto do título sob a forma de óleo incolor. RPM ($CDCl_3$): δ 1,40 (6H), 1,95-2,00 (2H, m), 2,58 (3H), 4,25-4,30 (2H, m), 6,83 (1H, d, J~8,0Hz), 7,62 (1H, dd, J~8,0Hz, 1,5Hz), 8,00 (1H, d, J~1,5Hz).

Procedendo de igual modo, os outros compostos cromânicos, preparados como no Exemplo 8, são convertidos nos seus respec-

tivos análogos acetil.

Exemplo 10

4,4-Dimetil-6-etinilcromano

A uma solução de 2,47 g (24,41 mmol) de diisopropilamina em 40 ml de tetra-hidrofurano seco, sob argon, a -78°C, juntou-se gota a gota 15,2 ml de n-butil-lítio 1,6M (24,32 mmol) em hexano. Esta mistura foi agitada a -78°C durante 1 hora e depois tratou-se gota a gota com uma solução de 4,98 g (24,38 mmol) de 4,4-dimetil-6-acetilcromano (do Exemplo 9) em 4 ml de tetra-hidrofurano seco. Depois de agitar a -78°C durante 1 hora, tratou-se a solução com 4,2 g (24,36 mmol) de clorofosfato de dietilo. Removeu-se então o banho refrigerante e agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 2,75 horas. Transferiu-se então esta solução, usando uma pipeta, para uma solução de diisopropilamida de lítio [preparada usando 4,95 g (48,92 mmol) de diisopropilamina e 30,5 ml de n-butil-lítio 1,6 M (48,8 mmol) em hexano] em 80 ml de tetra-hidrofurano seco a -78°C. O banho refrigerante foi removido e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 18 horas e interrompeu-se a reacção com 50 ml de água e 25 ml de cloreto de hidrogénio 3N. Extraiu-se a mistura com 2×100 ml e 3×50ml de pentano e as fracções orgânicas juntas foram lavadas com cloreto de hidrogénio 3N, água, soluções saturadas de $NaHCO_3$ e de NaCl e depois secas ($MgSO_4$). O solvente foi então removido no vácuo e purificou-se o resíduo por cromatografia "flash" (sílica; acetato de etilo a 10% em hexano), seguida de destilação com Kugelrohr (70°C; 0,35 mm) obtendo-se o composto do título sob a forma de uma substância sólida, cristalina, incolor. RPM ($CDCl_3$): δ 1,33 (6H), 1,81-1,86 (2H, m), 3,00 (1H, s), 4,19-4,24 (2H, m), 6,75 (1H, d, J~8,5Hz), 7,22 (1H, dd, J~8,5 Hz, 2,3 Hz), 7,44 (1H, d, J~2,3Hz).

Usando este método os derivados acetil preparados no Exemplo 9 são convertidos para a forma etinil.

Exemplo 11

4-[4,4-Dimetilcroman-6-iletinil]benzoato de etilo

Os vasos de reacção usados neste procedimento são secos à chama, sob vácuo, e todas as operações se realizam numa atmosfera de argon ou azoto isenta de oxigénio. A uma solução de 509,4 mg (2,74 mmol) de 4,4-dimetil-6-etinil-cromano (do Exemplo 10) em 4 ml de tetra-hidrofurano seco a 0°C, juntou-se gota a gota 1,72 ml de n-butil-lítio 1,6M (2,75 mmol) em hexano. Iniciou-se a agitação a 0°C durante 30 minutos e à temperatura ambiente durante 15 minutos, após o que a solução é de novo arrefecida a 0°C e depois tratada com uma solução de 380 mg (2,79 mmol) de cloreto de zinco fundido em 5 ml de tetra-hidrofurano seco, usando uma pipeta. A solução resultante é agitada a 0°C durante 1 hora e depois à temperatura ambiente durante 15 minutos. Transfere-se com uma pipeta, uma solução de 628,6 mg (2,74 mmol) de 4-bromobenzoato de etilo em 4 ml de tetra-hidrofurano seco, para uma suspensão de 380 mg (0,33 mmol) de tetraquistrifenilfosfina paládio em 5 ml de tetra-hidrofurano seco e agita-se à temperatura ambiente durante 15 minutos, trata-se depois, usando uma pipeta, com a solução de cloreto de alquinil zinco preparada acima. Agita-se a mistura à temperatura ambiente durante 20 horas e depois interrompe-se a reacção com gelo e 30 ml de cloreto de hidrogénio 3N. Extrai-se então a mistura com 3×75 ml de éter e os extractos etéreos são juntos e lavados sucessivamente com soluções saturadas de $NaHCO_3$ e NaCl e depois secos ($MgSO_4$). Remove-se o solvente no vácuo e purifica-se ainda o resíduo por cromatografia "flash" (sílica; acetato de etilo a 10% em hexano) para se obter o composto do título sob a forma de substância sólida, branca. RPM ($CDCl_3$): δ 1,36 (6H), 1,42 (3H, t, J~7,3Hz), 1,82-1,86 (2H, m), 4,21-4,25 (2H, m), 4,40 (2H, q, J~7,3Hz), 6,79 (1H, d, J~8,1Hz), 7,28 (1H, dd, J~8,1Hz, 2,2 Hz), 7,50 (1H, d, J~2,2 Hz), 7,58 (2H, d, J~8,7Hz), 8,03 (2H, d, J~8,7Hz).

Usando o mesmo procedimento mas usando o etinilcromano

adequado do Exemplo 10 e o feniléster halo-substituído do Exemplo 5, podem preparar-se os seguintes compostos:

4-[4,4,7-trimetilcroman-6-iletinil]benzoato de etilo

4-[4,4-dimetil-7-etilcroman-6-iletinil]benzoato de etilo

4-[4,4-dimetil-7-propilcroman-6-iletinil]benzoato de etilo

4-[4,4-dimetil-7-hexilcroman-6-iletinil]benzoato de etilo

3-[4,4,7-trimetilcroman-6-iletinil]benzoato de etilo

2-[4,4,7-trimetilcroman-6-iletinil]benzoato de etilo

3-[4,4-dimetilcroman-6-iletinil]benzoato de etilo

2-[4,4-dimetilcroman-6-iletinil]benzoato de etilo

2-[4-(4,4,7-trimetilcroman-6-iletinil)fenil]acetato de etilo

2-[4-(4,4-dimetil-7-etilcroman-6-iletinil)fenil]acetato de etilo

2-[4-(4,4-dimetil-7-propilcroman-6-iletinil)fenil]acetato de etilo

2-[4-(4,4-dimetil-7-butilcroman-6-iletinil)fenil]acetato de etilo

2-[4-(4,4-dimetil-7-pentilcroman-6-iletinil)fenil]acetato de etilo

2-[4-(4,4-dimetil-7-hexilcroman-6-iletinil)fenil]acetato de etilo

2-[3-(4,4-dimetilcroman-6-iletinil)fenil]acetato de etilo

2-[2-(4,4-dimetilcroman-6-iletinil)fenil]acetato de etilo

3-[4-(4,4-dimetilcroman-6-iletinil)fenil]propanoato de etilo

3-[3-(4,4-dimetilcroman-6-iletinil)fenil]propanoato de etilo

3-[2-(4,4-dimetilcroman-6-iletinil)fenil]propanoato de etilo

4-[4-(4,4-dimetilcroman-6-iletinil)fenil]butanoato de etilo

4-[3-(4,4-dimetilcroman-6-iletinil)fenil]butanoato de e-

tilo

4-[2-(4,4-dimetilcroman-6-iletinil)fenil]butanoato de etilo

5-[4-(4,4-dimetilcroman-6-iletinil)fenil]pentanoato de etilo

5-[3-(4,4-dimetilcroman-6-iletinil)fenil]pentanoato de etilo

5-[2-(4,4-dimetilcroman-6-iletinil)fenil]pentanoato de etilo

2-[4-(4,4,7-trimetilcroman-6-iletinil)fenil]pentanoato de etilo

2-[4-(4,4-dimetil-7-etilcroman-6-iletinil)fenil]pentanoato de etilo

2-[4-(4,4-dimetil-7-propilcroman-6-iletinil)fenil]pentanoato de etilo

2-[4-(4,4-dimetil-7-butilcroman-6-iletinil)fenil]pentanoato de etilo

2-[4-(4,4-dimetil-7-pentilcroman-6-iletinil)fenil]pentanoato de etilo

2-[4-(4,4-dimetil-7-hexilcroman-6-iletinil)fenil]pentanoato de etilo

Exemplo 12

Ácido 4-[4,4-dimetilcroman-6-iletinil]benzóico e ácido 4-[4,4-dimetiltiocroman-6-iletinil]benzóico

O etanol absoluto usado nesta experiência foi desgaseificado por aplicação de vácuo fazendo, simultaneamente, borbulhar azoto através dele. Uma solução de 101,1 mg (0,30 mmol) de 4-[(4,4-dimetilcroman-6-il)etinil]benzoato de etilo (do Exemplo 11) em 2 ml de etanol, foi tratada sob argon com 0,7 ml de uma solução 1,81 M (1,27 mmol) de hidróxido de potássio em etanol e água. Agitou-se esta mistura à temperatura ambiente durante 60 horas e depois removeu-se o solvente no vácuo. Dissolveu-se o resíduo em 25 ml de água e extraíu-se com 25 ml de éter e des-

carregou-se o extracto etéreo. Acidificou-se a camada aquosa com ácido acético glacial e extraíu-se com 4×50 ml de éter. Juntaram-se os extractos etéreos e lavaram-se com água, depois com solução saturada de NaCl e secaram-se ($MgSO_4$). Removeu-se o solvente no vácuo obtendo-se o composto do título sob a forma de uma substância sólida, branca. RPM($(CD_3)_2CO$): δ 1,39 (6H), 1,86-1,90 (2H, m), 4,23-4,27 (2H, m), 6,79 (1H, d, J~8,4Hz), 7,28 (1H, dd, J~8,4Hz, 1,9Hz), 7,50 (1H, d, J~1,9Hz), 7,61 (2H, d, J~8,3Hz), 8,08 (2H, d, J~8,3Hz).

Seguindo o procedimento geral descrito acima mas usando o 4-⌈4,4-dimetiltiocroman-6-iletinil⌋benzoato de etilo (do Exemplo 6), sintetizou-se o ácido 4-⌈4,4-dimetiltiocroman-6-iletinil⌋benzóico sob forma de um sólido, branco. RPM ($(CD_3)_2CO$): δ 1,34(6H), 1,93-1,98 (2H, m), 3,06-3,10 (2H, m), 7,09 (1H, d, J~8,5 Hz), 7,23 (1H, dd, J~8,5 Hz, 1,7 Hz), 7,62 (1H, d, J~1,7 Hz), 7,63 (2H, d, J~9,0 Hz), 8,03 (2H, d, J~9,0 Hz).

Procedendo de modo semelhante, os ésteres deste invento podem ser convertidos nos seus ácidos correspondentes.

Exemplo 13

Álcool 4-⌈4,4-dimetilcroman-6-iletinil⌋benzílico

Um balão de 3 tubuladuras, de 250 ml é equipado com um agitador, funil de gotas, entrada de azoto e um termómetro. No balão coloca-se uma solução de 379,5 mg (10 mmol) de hidreto de alumínio e lítio em 30 ml de éter dietílico seco. Arrefece-se a solução a -65°C sob azoto e junta-se, gota a gota, a uma velocidade tal que a temperatura não exceda -60°C, uma solução de 3,3441 g (10 mmol) de 4-(4,4-dimetilcroman-6-iletinil)benzoato de etilo em 15 ml de éter seco. Agita-se a mistura a -30°C durante 1 hora e o excesso de hidreto é então destruído pela adição de 300 mg (3,4 mmol) de acetato de etilo. Hidroliza-se depois a mistura reaccional pela adição de 3 ml de solução saturada de cloreto de amónio, deixando a temperatura subir até à ambiente. Filtra-se então a mistura e lava-se o resíduo com éter. Lava-se depois a camada etérea com solução saturada de

cloreto de sódio, seca-se ($MgSO_4$) e concentra-se no vácuo. Purifica-se o resíduo por cromatografia seguida de recristalização, obtendo-se o composto do título.

Pelo mesmo processo, os ésteres ou ácidos deste invento podem ser convertidos nos seus análogos álcoois primários correspondentes.

Exemplo 14

4-[4,4-Dimetilcroman-6-iletinil]-1-acetoximetil-benzeno

Uma solução de 2,92 g (10 mmol) de álcool 4-[4,4-dimetilcroman-6-iletinil]benzílico, 600 mg (10 mmol) de ácido acético glacial, 2,06 g (10 mmol) de diciclo-hexilcarbodiimida e 460 mg (3,765 mmol) de 4-dimetilaminopiridina em 150 ml de cloreto de metileno, é agitada à temperatura ambiente durante 48 horas. Filtra-se depois a mistura reaccional e lava-se o resíduo com 50 ml de cloreto de metileno, Concentra-se então o filtrado no vácuo e purifica-se o resíduo por cromatografia seguida de recristalização, obtendo-se o composto do título.

Este procedimento pode ser usado para esterificar qualquer dos álcoois primários deste invento.

Exemplo 15

4-[4,4-Dimetilcroman-6-iletinil]benzaldeído

Num balão de 4 tubuladuras, equipado com um agitador, um termómetro e dois funis de carga igualizadores de pressão equipados com tubos de secagem, coloca-se uma solução de 1,396 g (11 mmol) de cloreto de oxalilo recém destilado em 25 ml de cloreto de metileno. Arrefece-se a solução a -60°C e depois trata-se gota a gota com uma solução de 1,875 g (24 mmol) de sulfóxido de dimetilo (destilado de hidreto de cálcio) em 5 ml de cloreto de metileno ao longo de um período de cinco minutos. Agita-se a mistura reaccional a -60°C por mais 10 minutos. Jun-

ta-se então à mistura reaccional, ao longo de um período de 5 minutos, uma solução de 2,92 g (10 mmol) de álcool 4-[4,4-dimetilcroman-6-iletinil]benzílico em 10 ml de cloreto de metileno. Agita-se a mistura por mais 15 minutos e depois trata-se com 5,06 g (50 mmol) de tritilamina. O banho refrigerante é então retirado e deixa-se a mistura aquecer até à temperatura ambiente. Juntam-se depois 30 ml de água à mistura e continua-se a agitar por mais 10 minutos. Separa-se então a camada orgânica e extrai-se a camada aquosa com 20 ml de cloreto de metileno. As camadas orgânicas são então juntas e lavadas sucessivamente com HCl diluído, água e solução diluída de Na_2CO_3 e depois secam-se ($MgSO_4$). Filtra-se então a solução, concentra-se no vácuo e purifica-se o resíduo por cromatografia seguida de recristalização, obtendo-se o composto do título.

Os álcoois deste invento podem ser oxidados por este método nos seus aldeídos ou cetonas correspondentes.

Exemplo 16

4-[4,4-Dimetilcroman-6-iletinil]-1-(1-hidroxipropil)benzeno

Quatro ml de uma solução 3M (12 mmol) de brometo de etilmagnésio em éter são colocados num balão de 3 tubuladuras equipado com um agitador mecânico, um condensador de refluxo protegido por um tubo de secagem e um funil de gotas iqualizador de pressão protegido por um tubo de secagem. Arrefece-se o balão em banho de gelo e junta-se lentamente, sob agitação vigorosa, uma solução de 2,9 g (10 mmol) do carboxaldeído do Exemplo 15 em 10 ml de éter seco. Remove-se então o banho refrigerante e aquece-se a mistura sob refluxo durante 3 horas. Arrefece-se depois a mistura em banho de sal/gelo e juntam-se 5 ml de solução saturada de cloreto de amónio. Agita-se a mistura por mais uma hora, depois filtra-se e lava-se o resíduo com duas porções de 10 ml de éter. Separa-se então a solução etérea, seca-se ($MgSO_4$) e remove-se o éter no vácuo. Purifica-se depois o resíduo por cromatografia seguida de recristalização, obtendo-se

o composto do título.

Usando o mesmo procedimento mas usando outro aldeído, qualquer dos outros aldeídos deste invento pode ser convertido num álcool secundário.

Exemplo 17

4-[4,4-Dimetilcroman-6-iletinil]-1-dimetoximetilbenzeno

Um balão de fundo redondo é equipado com um dispositivo Dean-Stark sob um condensador de refluxo protegido por um tubo de secagem. Coloca-se no balão uma mistura de 3,48 g (12 mmol) de 4-[4,4-dimetilcroman-6-iletinil]benzaldeido, 4,80 mg (15 mmol) de metanol anidro, 2 mg de ácido p-tolueno-sulfónico mono-hidratado e 10 ml de benzeno anidro, e aquece-se a mistura sob refluxo, em atmosfera de azoto, até se obter na ratoeira Dean-Stark uma quantidade de água próxima da teórica. Arrefece-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente e extrai-se sucessivamente com 5 ml de solução a 10% de hidróxido de sódio e duas porções de 5 ml de água, e depois seca-se ($MgSO_4$). Filtra-se então a solução e remove-se o solvente no vácuo. Purifica-se o resíduo por cromatografia e recristalização, obtendo-se o composto do título.

De modo semelhante, qualquer aldeído ou cetona deste invento pode ser convertido num acetal ou cetal

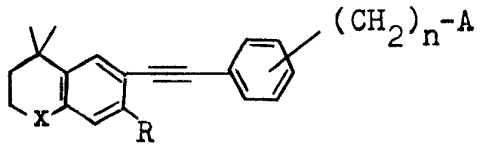
Exemplo 18

De preferência estes compostos podem ser administrados topicamente usando várias formulações como a seguinte:

Ingredientes	Peso/Percentagem
Solução	
Retinoide	0,1
BHT	0,1
Álcool USP	58,0
Polietilenoglicol 400 NF	41,8
Gel	
Retinoide	0,1
BHT	0,1
Álcool USP	97,8
Hidroxipropilcelulose	2,0

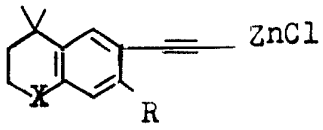
- R E I V I N D I C A Ç Õ E S -

1ª. - Processo de preparação de um composto de fórmula I

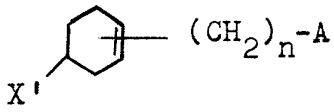


I

onde X é S, O ou NR' onde R' é hidrogénio ou alquilo inferior; R é hidrogénio ou alquilo inferior; e A é H, um álcool, aldeído, cetona ou ácido protegidos; processo caracterizado por se fazer reagir um composto de fórmula II com um composto de fórmula III na presença de $Pd(PQ_3)_4$ (Q é fenilo) ou de um complexo semelhante



II



III

onde X' é um halogénio, de preferência I; X e n são definidos como acima; e A é H, um álcool, aldeído, cetona ou ácido protegidos, obtendo-se o composto correspondente de fórmula I.

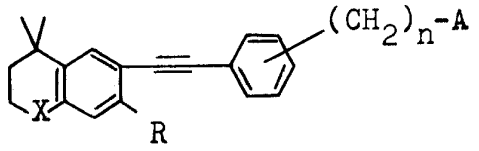
2ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R ser hidrogénio ou metilo e n ser 0, 1 ou 2.

3ª. - Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por A ser um ácido protegido.

4ª. - Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por o composto resultante ser o 6-[2-(4,4-dimetiltiocromano-6-il)etinil]benzoato de etilo.

5ª. - Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por o composto resultante ser 6-[2-(4,4-dimetilcromano-6-il)etinil]benzoato de etilo.

6ª. - Processo de preparação de um composto de fórmula I



I

onde X é S, O ou NR' onde R' é hidrogénio ou alquilo inferior; R é hidrogénio ou alquilo inferior; e A é -COOH ou uma cetona, álcool, aldeído ou um sal farmaceuticamente aceitável, caracterizado por se desproteger um ácido, álcool, aldeído ou cetona, protegidos.

7ª. - Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por os compostos resultantes serem o ácido 6-[2-(4,4-dimetiltiocromano-6-il)etinil]benzóico, o ácido 6-[2-(4,4-dimetilcromano-6-il)etinil]benzóico ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

8ª. - Processo de preparação de uma composição farmacêutica contendo um composto de fórmula I, como se definiu em qualquer das reivindicações 1 a 7, caracterizado por se associar o composto com um veículo farmaceuticamente aceitável.

Lisboa, 14 MAR 1967

Por ALLERGAN, INC.
- O AGENTE OFICIAL -