69 668
EJS/MAK/P/259

PATENTE Nº 91 409

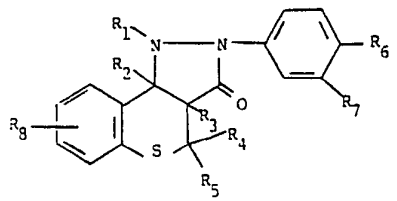
"Processo de preparação de [1]-benzotiopirano[4,3-c]pirazolos"

para que

THE BOOTS COMPANY PLC, pretende obter privilégio de invenção em Portugal.

R E S U M O

O presente invento refere-se ao processo de preparação de compostos de fórmula I



I

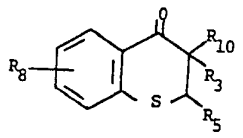
em que R_1 representa hidrogénio ou juntamente com R_2 representa uma ligação; R_2 juntamente com qualquer um de R_1 e R_3 representa uma ligação; R_3 representa metilo ou juntamente com qualquer um de R_2 e R_4 forma uma ligação; R_4 representa hidrogénio ou juntamente com R_3 representa uma ligação; R_5 representa metilo ou etilo quando R_3 juntamente com qualquer um de R_2 e R_4 forma uma ligação ou R_5 representa hidrogénio quando R_3 representa metilo; R_6 representa hidrogénio, halo, trifluorometilo, um grupo alquiltio em C_{1-6}, um grupo alquilo em C_{1-6} ou um grupo alcoxi em C_{1-6}; R_7 representa hidrogénio, halo ou trifluorometilo; e R_8 representa hidrogénio, halo, trifluorometilo, hidroxi ou um grupo alquilo em C_{1-6}.

O processo compreende:

a) a oxidação de compostos de fórmula I em que R_1 representa hidrogénio, R_2 e R_3 representam uma ligação, R_4 representa hidrogénio; ou

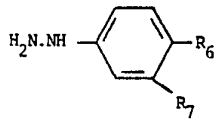
b) a redução de compostos de fórmula (I), em que R_1 e R_2 representam uma ligação e R_3 e R_4 representam uma ligação; ou

c) a reacção de compostos de fórmula V



V

com uma hidrazina de fórmula VI



VI

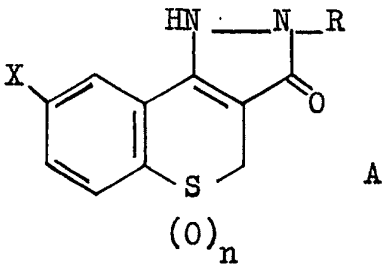
Os compostos preparados pelo presente invento possuem actividade imunomoduladora.

MEMÓRIA DESCRITIVA

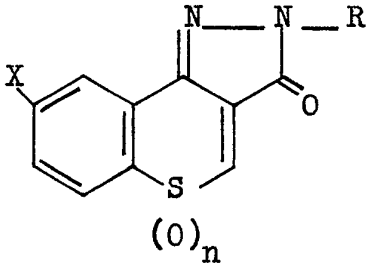
AGENTES TERAPÊUTICOS

O presente invento refere-se a processos para preparação de [1]benzotiopirano[4,3-c]pirazolos novos e à sua actividade terapêutica com agentes imunomoduladores.

Revela-se na Patente Americana 4 268 516 que certos compostos são capazes de suprimir a resposta imune em mamíferos. Estes compostos formam um pequeno grupo de 1,2,3,4-tetra-hidro-[1]benzotiopirano[4,3-c]pirazol-3-onas e 2,3-di-hidro[1]-benzotiopirano[4,3-c]pirazol-3-onas de estruturas respectivamente A e B



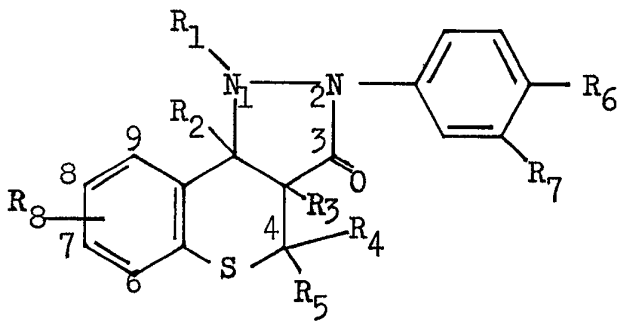
A



B

em que n é um inteiro de valor 0 a 2; R é fenilo, fenilo mono-substituído com cloro, bromo, fluoro, metilo, metoxi, nitro ou trifluorometilo; ou fenilo di-substituído com cloro; e X é hidrogénio ou cloro.

Os processos do presente invento fornecem compostos de fórmula I

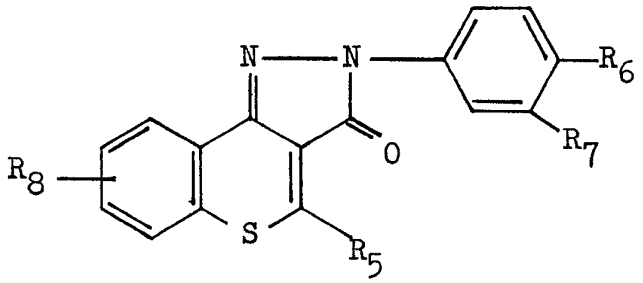


I

em que R_1 representa hidrogénio ou juntamente com R_2 representa uma ligação; R_2 juntamente com qualquer de R_1 e R_3 representa uma ligação; R_3 representa metilo ou juntamente com qualquer de R_2 e R_4 forma uma ligação; R_4 representa hidrogénio ou juntamente com R_3 representa uma ligação; R_5 representa metilo ou etilo quando R_3 juntamente com qualquer de R_2 e R_4 forma uma ligação ou R_5 representa hidrogénio quando R_3 representa metilo; R_6 representa hidrogénio, halo, trifluorometilo, um grupo alquiltio em C_{1-6}, um grupo alquilo em C_{1-6} ou um grupo alcoxi em C_{1-6}; R_7 representa hidrogénio, halo ou trifluorometilo; e R_8 representa hidrogénio, halo, trifluorometilo, hidroxi ou um grupo alquilo em C_{1-6}.

Entende-se que um grupo contendo uma cadeia de 3 ou mais átomos de carbono pode ser linear ou ramificada por exemplo propilo inclui n-propilo e isopropilo, e butilo inclui n-butilo, sec-butilo, isobutilo e terc-butilo. O termo "halo" cobre fluoro, cloro ou bromo.

Um grupo preferido de compostos de fórmula I, em que R_1 e R_2 representam uma ligação e R_3 e R_4 representam uma ligação, é representado pela fórmula II

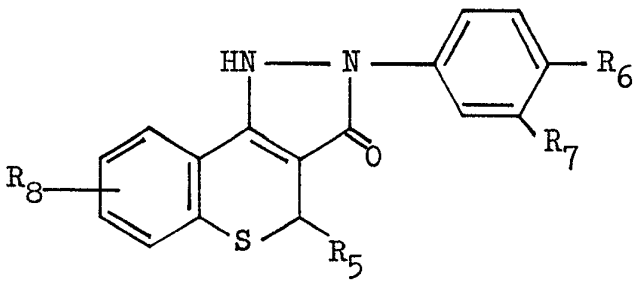


II

em que R_5, R_6, R_7 e R_8 são como se definiu atrás.

Um grupo ainda preferido de compostos de fórmula I, em que R_1 representa hidrogénio, R_2 e R_3 representam um ligação e R_4 representa hidrogénio, é representado por compostos de fór

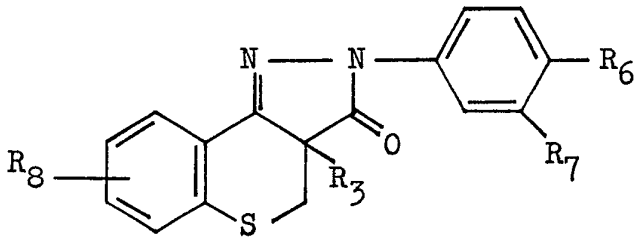
mula III, ou os seus tautómeros



III

em que R_5, R_6, R_7 e R_8 são como se definiu atrás.

Um grupo ainda preferido de compostos de fórmula I, no qual R_1 e R_2 representam uma ligação, R_3 representa metilo e R_4 representa hidrogénio, é representado pela fórmula IV



IV

em que R_6, R_7 e R_8 são como se definiu atrás.

Em compostos de fórmula I, R_5 pode representar hidrogénio, metilo ou etilo. Em compostos preferidos da fórmula I, R_5 representa metilo quando R_3 juntamente com qualquer de R_2 e R_4 forma uma ligação. Em compostos ainda preferidos, R_5 representa hidrogénio quando R_3 representa metilo.

Em compostos de fórmula I, R_6 representa adequadamente hidrogénio, halo, trifluorometilo, um grupo alquiltio em C_{1-4}, por exemplo metiltio e etiltio, um grupo alquilo em C_{1-4}, por exemplo metilo ou etilo, ou um grupo alcoxi em C_{1-4}, por exemplo metoxi ou etoxi. De preferência R_6 representa halo, tri-

fluorometilo ou metiltio, mais preferencialmente halo tal como o cloro ou bromo ou trifluorometilo.

Em compostos de fórmula I, R_7 representa preferencialmente hidrogénio. Num grupo ainda preferido de compostos, R_7 representa halo, por exemplo fluoro ou cloro, especialmente cloro. Vantajosamente quando R_7 representa halo, R_6 representa um substituinte que não o hidrogénio, por exemplo um grupo alquilo em C_{1-6} tal como o metilo ou halo.

Em compostos de fórmula I, R_8 representa adequadamente hidrogénio, halo, trifluorometilo, hidroxi ou um grupo alquilo em C_{1-4} tal como metilo. Os substituintes podem estar localizados nas posições 6-, 7-, 8-, ou 9- do anel benzénico, de preferência na posição 8- ou 9- do anel benzénico, e especialmente na posição 8-. Em compostos de fórmula I preferidos, R_8 representa hidrogénio, fluoro, trifluorometilo ou hidroxi. Mais preferencialmente R_8 representa hidrogénio ou fluoro, mais preferencialmente hidrogénio.

Um grupo preferido de compostos de acordo com o invento são aqueles em que R_1 representa hidrogénio ou juntamente com R_2 representa uma ligação; R_2 juntamente com qualquer de R_1 e R_3 representa uma ligação; R_3 representa metilo ou juntamente com qualquer de R_2 e R_4 forma uma ligação; R_4 representa hidrogénio ou juntamente com R_3 representa uma ligação; R_5 representa metilo ou etilo quando R_3 juntamente com qualquer um de R_2 e R_4 forma uma ligação ou R_5 representa hidrogénio quando R_3 representa metilo; R_6 representa halo, trifluorometilo ou um grupo alquiltio em C_{1-6}, R_7 representa hidrogénio, halo ou trifluorometilo; e R_8 representa hidrogénio, fluoro, trifluorometilo ou hidroxi.

Em compostos de fórmula II os substituintes R_5, R_6, R_7 e R_8 podem ser como se definiu atrás. Um grupo mais preferido de compostos de fórmula II são aqueles em que R_5 representa metilo, R_6 representa cloro ou trifluorometilo e R_7 representa hidrogénio ou cloro e R_8 representa hidrogénio.

Em compostos de fórmula III, os substituintes R_5, R_6, R_7 e R_8 podem ser como se definiu atrás. Um grupo mais preferido de compostos de fórmula III é o daqueles em que R_5 representa metilo, R_6 representa bromo ou trifluorometilo e R_7 e R_8 representam, cada um, hidrogénio.

Em compostos de fórmula IV, os substituintes R_3, R_6, R_7 e R_8 podem ser como se definiu acima. Um grupo mais preferido de compostos de fórmula IV é o daqueles em que R_3 representa metilo, R_6 representa cloro, bromo ou trifluorometilo, R_7 representa hidrogénio ou cloro, especialmente cloro, e R_8 representa hidrogénio.

São compostos particulares de fórmula I:

2-(4-clorofenil)-3a-metil-3a,4-di-hidro[1]benzotiopirano[4,3-c]pirazol-3(2H)-ona (incluindo as formas R- e S-)

2-(4-fluorofenil)-3a-metil-3a,4-di-hidro[1]benzotiopirano[4,3-c]pirazol-3(2H)-ona (incluindo as formas R- e S-)

2-(3,4-diclorofenil)-3a-metil-3a,4-di-hidro[1]benzotiopirano-[4,3-c]pirazol-3(2H)-ona (incluindo as formas R- e S-)

2-(3-clorofenil)-3a-metil-3a,4-di-hidro[1]benzotiopirano[4,3-c]pirazol-3(2H)-ona (incluindo as formas R- e S-)

8-cloro-2-(3,4-diclorofenil)3a-metil-3a,4-di-hidro[1]benzotiopirano[4,3-c]pirazol-3(2H)-ona (incluindo as formas R- e S-)

3a-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-3a,4-di-hidro[1]benzotiopirano[4,3-c]pirazol-3(2H)-ona (incluindo as formas R- e S-)

2-(4-bromo-3-clorofenil)-3a-metil-3a,4-di-hidro[1]benzotiopirano[4,3-c]pirazol-3(2H)-ona (incluindo as formas R- e S-)

2-(3-cloro-4-fluorofenil)-3a-metil-3a,4-di-hidro[1]benzotiopirano[4,3-c]pirazol-3(2H)-ona (incluindo as formas R- e S-)

2-(3-cloro-4-metilfenil)-3a-metil-3a,4-di-hidro[1]benzotiopirano[4,3-c]pirazol-3(2H)-ona(incluindo as formas R- e S-)

2-(4-bromofenil)-3a-metil-3a,4-di-hidro[1]benzotiopirano[4,

3-c _7pirazol-3(2H)-ona (incluindo as formas R- e S-)

3a-metil-2-(4-metiltiofenil)-3a,4-di-hidro/_1_7benzotiopirano-/_4,3-c _7pirazol-3(2H)-ona (incluindo as formas R- e S-)

2-(4-clorofenil)-8-fluoro-3a-metil-3a,4-di-hidro/_1_7benzotiopirano/_4,3-c _7pirazol-3(2H)-ona (incluindo as formas R- e S-)

2-(4-clorofenil)-4-metil-1,4-di-hidro/_1_7benzotiopirano/_4,3--c _7pirazol-3(2H)-ona (incluindo as formas R- e S-)

2-(3,4-diclorofenil)-4-metil-1,4-di-hidro/_1_7benzotiopirano-/_4,3-c _7pirazol-3(2H)-ona (incluindo as formas R- e S-)

2-(4-fluorofenil)-4-metil-1,4-di-hidro/_1_7benzotiopirano/_4,3-c _7pirazol-3(2H)-ona (incluindo as formas R- e S-)

2-(4-clorofenil)-4-etil-1,4-di-hidro/_1_7benzotiopirano/_4,3--c _7pirazol-3(2H)-ona (incluindo as formas R- e S-)

4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-1,4-di-hidro/_1_7benzotiopirano/_4,3-c _7pirazol-3(2H)-ona (incluindo as formas R- e S-)

2-(4-bromofenil)-4-metil-1,4-di-hidro/_1_7benzotiopirano/_4,3-c _7pirazol-3(2H)-ona (incluindo as formas R- e S-)

2-(4-clorofenil)-4-metil/_1_7benzotiopirano/_4,3-c _7pirazol--3(2H)-ona

2-(4-fluorofenil)-4-metil/_1_7benzotiopirano /_4,3-c _7pirazol--3(2H)-ona

2-(4-clorofenil)-4-etil/_1_7benzotiopirano/_4,3-c _7pirazol--3(2H)-ona

4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)/_1_7benzotiopirano/_4,3-c _7-pirazol-3(2H)-ona

2-(4-bromofenil)-4-metil/_1_7benzotiopirano/_4,3-c _7pirazol--3(2H)-ona

2-(4-metoxifenil)-4-metil/_1_7benzotiopirano/_4,3-c _7pirazol--3(2H)-ona

2-(4-clorofenil)-4,8-dimetil/_1_7benzotiopirano/_4,3-c _7pira-

zol-3(2H)-ona

2-(3-clorofenil)-4-metil[1]benzotiopirano[4,3-c]pirazol--3(2H)-ona

2-(3,4-diclorofenil)-4-metil[1]benzotiopirano[4,3-c]pirazol-3(2H)-ona

Os compostos de fórmula I podem conter um ou mais centros quirais e existem em formas opticamente activas diferentes. Quando os compostos de fórmula I contêm um centro quiral, os compostos existem em duas formas enantioméricas e o presente invento inclui os enantiómeros e misturas de enantiómeros. Os enantiómeros podem ser resolvidos por métodos conhecidos dos especialistas no ramo, por exemplo por cromatografia líquida de alta precisão num suporte quiral, por exemplo sílica com um ligando quiral ligado.

Quando os compostos de fórmula I contêm mais de um centro quiral, os compostos podem existir em formas diastereoisoméricas. O presente invento inclui cada um dos diastereoisómeros e misturas de diastereoisómeros. Os diasterioisómeros podem ser separados por métodos conhecidos dos especialistas no ramo, por exemplo por cristalização seguida por resolução.

Em uso terapêutico, o composto activo pode ser administrado oral, rectal, parenteral ou topicamente, preferivelmente, oral ou topicamente. Como tal, as composições terapêuticas tomam a forma de qualquer das composições farmacêuticas conhecidas para administração oral, rectal, parentérica ou tópica. Os veículos farmaceuticamente aceitáveis, adequados para uso nestas composições são bem conhecidos em farmácia.

As composições para administração oral são composições preferidas e estas são formas farmacêuticas conhecidas para tal administração, por exemplo comprimidos, cápsulas, xaropes e suspensões aquosas ou oleosas.

Os compostos de fórmula I são agentes imunomoduladores, geralmente manifestados como imunosupressores, mas alguns com

postos, em certos estados de doença, podem exibir actividade imunoestimulante. Os compostos de acordo com o invento são úteis no tratamento de doenças resultantes de reacções imunes aberrantes. As composições farmacêuticas contendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula I podem ser usadas para tratar doenças com uma associação imunológica por exemplo rejeição de tecidos, tal como a rejeição dos rins; doenças auto-imunes tais como artrite reumatóide e lupus eritematoso sistémico; desordens cutâneas tal como sensibilidade de contacto, eczema e psoríase; e neoplasia, tal como melanoma.

Em tal tratamento, a quantidade do composto de fórmula I administrada por dia será de modo a produzir um efeito terapêutico e está geralmente na gama de 0,1 a 2000 mg, preferencialmente de 1 a 500 mg.

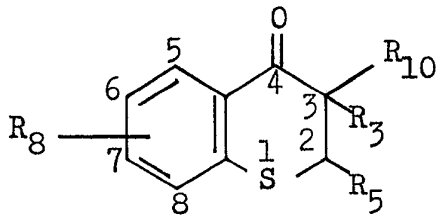
Assim, em outro aspecto, o presente invento também inclui um método de tratamento de doenças com uma associação imunológica, compreendendo a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula I.

Os processos para a preparação de compostos de fórmula I serão agora descritos. Estes processos formam um outro aspecto do presente invento.

Os compostos de fórmula I que são representados pela fórmula II podem ser preparados por oxidação de compostos de fórmula I, os quais são representados pela fórmula III, por exemplo por reacção com cloroanil.

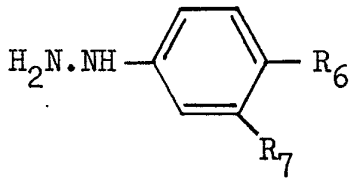
Os compostos de fórmula I que são representados pela fórmula III podem ser preparados reduzindo compostos de fórmula I que são representados pela fórmula II, por exemplo por reacção com boro-hidreto de sódio.

Os compostos de fórmula I que são representados pela fórmula III podem ser preparados por reacção de compostos de fórmula V



V

em que R_5 representa metilo ou etilo, R_3 representa hidrogénio, R_{10} representa carbamoílo ou $COOR_9$, em que R_9 representa um grupo alquilo em C_{1-4} ou um grupo benzilo, com uma hidrazina de fórmula VI



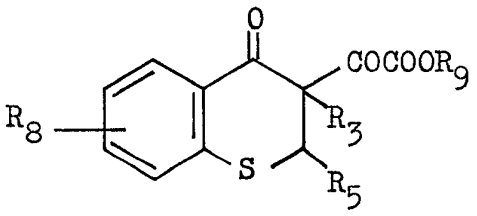
VI

por exemplo por aquecimento a 50-250°C, por exemplo em ácido acético, ou num líquido orgânico inerte contendo um catalisador ácido, por ex. xileno contendo ácido p-tolueno-sulfónico.

Os compostos de fórmula I que são representados pela fórmula IV podem ser preparados por reacção dos compostos de fórmula V, em que R_5 representa hidrogénio, R_3 representa metilo e R_{10} representa carbamoílo ou $COOR_9$, em que R_9 representa um grupo alquilo em C_{1-4} ou um grupo benzilo, com uma hidrazina de fórmula VI, por exemplo por aquecimento a 50-250°C num líquido orgânico inerte contendo um catalisador ácido por exemplo xileno contendo ácido p-tolueno-sulfónico.

Os compostos de fórmula V em que R_{10} representa carbamoílo podem ser preparados a partir de compostos de fórmula V em que R_{10} representa ciano por métodos conhecidos dos especialistas no ramo.

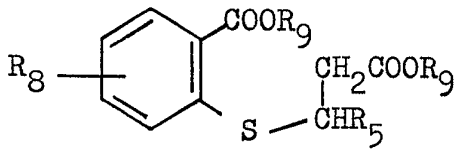
Os compostos de fórmula V em que R_{10} representa $COOR_9$ podem ser preparados por aquecimento dos compostos da fórmula VII



VII

em que R_9 representa um grupo alquilo em C_{1-4} ou um grupo benzilo, por exemplo por aquecimento a 100-300°C com pó de vidro ou lã de vidro.

Os compostos de fórmula V em que R_3 representa hidrogénio e R_{10} representa $COOR_9$, em que R_9 representa um grupo alquilo em C_{1-4} ou um grupo benzilo, podem ser preparados por ciclização de compostos de fórmula VIII

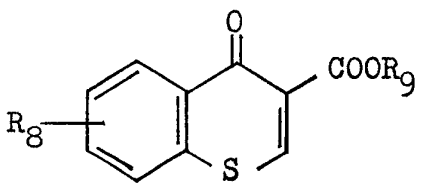


VIII

com uma base, por exemplo hidreto de sódio.

Os compostos de fórmula V em que R_5 representa hidrogénio, R_3 representa metilo e R_{10} representa $COOR_9$, podem ser preparados por reacção de compostos de fórmula V em que R_3 representa hidrogénio com um agente de metilação, por exemplo iodeto de metilo na presença de uma base, por ex. metóxido de sódio.

Os compostos de fórmula V em que R_5 representa hidrogénio, R_3 representa hidrogénio e R_{10} representa $COOR_9$, em que R_9 representa um grupo alquilo em C_{1-4} ou um grupo benzilo podem ser preparados por redução dos compostos de fórmula IX



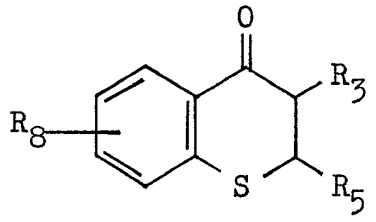
IX

por exemplo por reacção com boro-hidreto de sódio.

Os compostos de fórmula V em que R_5 representa metilo ou etilo, R_3 representa hidrogénio e R_{10} representa $COOR_9$, em que R_9 representa um grupo alquilo em C_{1-4} ou um grupo benzilo, podem ser preparados por alquilação de um composto de fórmula IX, por exemplo por reacção com um lítio dialquil-cobre ou brometo de metilmagnésio na presença de cloreto cuproso.

Os compostos de fórmula VI podem ser preparados por métodos conhecidos dos especialistas no ramo.

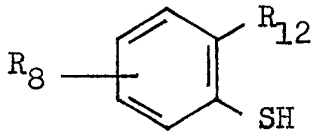
Os compostos de fórmula VII podem ser preparados por reacção de compostos de fórmula X



X

com um éster de oxalato de fórmula $(COOR_9)_2$, em que R_9 representa um grupo alquilo em C_{1-4} ou um grupo benzilo na presença de uma base, por exemplo alcoxido de sódio de fórmula $NaOR_9$, por exemplo metóxido de sódio.

Os compostos de fórmula VIII podem ser preparados por reacção dos compostos de fórmula XI



XI

em que R_{12} representa $COOR_9$ em que R_9 representa um grupo alquilo em C_{1-4} ou um grupo benzilo, com um éster acrílico de fórmula

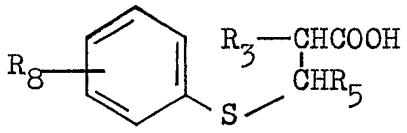
$$R_5CH=CHCOOR_9$$

por exemplo por aquecimento a 50-250°C na presença de um cata-

lisador básico por exemplo piperidina.

Os compostos de fórmula IX podem ser preparados por métodos conhecidos dos especialistas no ramo.

Os compostos de fórmula X podem ser preparados pela ciclização de compostos de fórmula XII



XII

por exemplo por aquecimento a 50-250°C com ácido sulfúrico e ácido polifosfórico.

Os compostos de fórmula XI podem ser preparados por métodos conhecidos dos especialistas no ramo.

Os compostos de fórmula XII podem ser preparados por reacção dos compostos de fórmula XI em que R_{12} representa hidrogénio com um ácido acrílico de fórmula

$$R_5CH=C(R_3)COOH$$

por exemplo por aquecimento a 100-130°C na presença de um catalisador básico, por exemplo piperidina.

Crê-se que alguns compostos intermediários de fórmula II, III, IV, V, VII, VIII, X e XII são compostos novos. Todos os compostos novos aqui referidos são reivindicados como mais um aspecto do invento.

O invento é ilustrado pelos seguintes Exemplos não limitativos.

A actividade terapêutica dos compostos do presente invento foi demonstrada por um teste de hipersensibilidade cutânea (teste CH), no qual os compostos foram administrados parenteralmente a ratinhos BALB/c. Este teste foi levado a cabo da seguinte maneira.

Os ratinhos BALB/c fêmea, com pesos entre 16-24 g, foram

usados em grupos de oito. O abdómen de cada ratinho foi barbeado e foram aplicados 20 µl de uma solução de agente sensibilizador, 4-etoximetileno-2-fenil-2-oxazolina-5-ona (oxazolona) 5% p/v em acetona: etanol (1:1 em volume), à zona barbeada. Imediatamente após a sensibilização, o composto teste foi injectado intraperiotonealmente numa das dosagens listadas abaixo na forma de uma suspensão em 1,5% v/v de ésteres de sorbitano, sob o nome comercial Tween 80, em água estéril (100 µl). Injectaram-se 100 µl da mesma suspensão da mesma forma todas as 24 horas durante mais 7 dias. As dosagens usadas foram seleccionadas a partir dos seguintes valores: 50; 30; 10; 3; 1; 0,3; 0,1; 0,03 ou 0,01 mg/kg.

Usaram-se dois grupos de oito ratinhos BALB/c como controlo simultaneamente com cada teste de forma idêntica à descrita acima com excepção de não se ter incluido composto de teste nas injecções diárias.

No sétimo dia após sensibilização, 10 µl de uma solução 1% p/v de oxazolona em acetona: azeite (1:1 ou 3: em volume) foram aplicados a uma orelha (a orelha desafiada ("challenged") de cada ratinho de teste e do ratinho de controlo. Após 24 h, a espessura da orelha desafiada e a espessura da orelha não desafiada do mesmo animal foram medidas com um micrometro de parafuso. A diferença de espessuras entre a orelha desafiada e a orelha não desafiada de cada animal é uma medida da resposta do animal à oxazolona. Uma comparação entre a resposta dos ratinhos tratados com o composto de teste e dos ratinhos tratados com o controlo indica a eficácia do composto de teste como agente imunomodulador. Os compostos foram considerados activos a uma dose particular se se obteve uma redução de 20% ou mais do inchaço da orelha, que foi estatisticamente significante ($p < 0,05$) de acordo com o teste de Dunnett, entre os grupos tratados e de controlo, em dois de três testes CH, (ou, quando mais do que três testes tiverem sido levados a cabo, numa maioria dos testes) para aquela dose (ver por exemplo Int, Arch. Allergy, 38, p246-259 (1970)).

Cada um dos compostos da fórmula I ilustrados na Tabela A abaixo foi activo a 50 mg/kg em dois de três testes a 50 mg/kg a menos que se indique o contrário (ver Notas a seguir à Tabela). A dose mínima eficaz (i.e. a dose mais baixa, das que se usaram, à qual o composto é activo como se definiu acima) para cada composto é dada na Tabela A. O número ou números de Exemplo (Ex) listados junto de cada composto indica o processo ou processos ilustrando a preparação daquele composto nos Exemplos.

Tabela A

Ex	Nome do composto	Dose mínima eficaz (mg/kg)
11/23	2-(4-clorofenil)-3a-metil-3a,4-di-hidro[1]benzotiopirano[4,3-c]-pirazol-3(2H)-ona	3
12	2-(4-fluorofenil)-3a-metil-3a,4-di-hidro[1]benzotiopirano[4,3-c]-pirazol-3(2H)-ona	50
13/24	2-(3,4-diclorofenil)-3a-metil-3a,4-di-hidro[1]benzotiopirano-[4,3-c]pirazol-3(2H)-ona	0,3
14	2-(3-clorofenil)-3a-metil-3a,4-di-hidro[1]benzotiopirano[4,3-c]-pirazol-3(2H)-ona	3
15	8-cloro-2-(3,4-diclorofenil)-3a-metil-3a,4-di-hidro[1]benzotio-pirano[4,3-c]pirazol-3(2H)-ona	50
16	3a-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-3a,4-di-hidro[1]benzotiopirano-[4,3-c]pirazol-3(2H)-ona	0,3

Tabela A (continua.)

17	2-(4-bromo-3-clorofenil)-3a-metil-3a,4-di-hidro[1]benzotiopirano[4,3-c]-pirazol-3(2H)-ona	0,3	
18	2-(3-cloro-4-fluorofenil)-3a-metil-3a,4-di-hidro[1]benzotiopirano[4,3-c]-pirazol-3(2H)-ona	3	
19	2-(3-cloro-4-metilfenil)-3a-metil-3a,4-di-hidro[1]benzotiopirano[4,3-c]-pirazol-3(2H)-ona	3	
20	2-(4-bromofenil)-3a-metil-3a,4-di-hidro[1]benzotiopirano[4,3-c]-pirazol-3(2H)-ona	1	
21	3a-metil-2-(4-metiltiofenil)-3a,4-di-hidro[1]benzotiopirano[4,3-c]-pirazol-3(2H)-ona	50	
22	2-(4-clorofenil)-8-fluoro-3a-metil-3a,4-di-hidro[1]benzotiopirano[4,3-c]-pirazol-3(2H)-ona	50	(a)
25	2-(4-clorofenil)-4-metil-1,4-di-hidro[1]benzotiopirano[4,3-c]-pirazol-3(2H)-ona	30	
26	2-(3,4-diclorofenil)-4-metil-1,4-di-hidro[1]benzotiopirano[4,3-c]-pirazol-3(2H)-ona	50	(a)
27	2-(4-fluorofenil)-4-metil-1,4-di-hidro[1]benzotiopirano[4,3-c]-pirazol-3(2H)-ona	50	
28	2-(4-clorofenil)-4-etil-1,4-di-hidro[1]benzotiopirano[4,3-c]-pirazol-3(2H)-ona	50	

29/ 34/ 44	4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-1,4-di-hidro[1]benzotiopirano[4,3-c]-pirazol-3(2H)-ona	3
30	2-(4-bromofenil)-4-metil-1,4-di-hidro[1]benzotiopirano[4,3-c]-pirazol-3(2H)-ona	3
35	2-(4-clorofenil)-4-metil[1]-benzotiopirano[4,3-c]pirazol-3(2H)-ona	10
36	2-(4-fluorofenil)-4-metil[1]benzo-tiopirano[4,3-c]pirazol-3(2H)-ona	10
37	2-(4-clorofenil)-4-etil[1]benzo-tiopirano[4,3-c]pirazol-3(2H)-ona	50
38	4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)[1]benzotiopirano[4,3-c]-pirazol-3(2H)-ona	0,3
39	2-(4-bromofenil)-4-metil[1]benzo-tiopirano[4,3-c]pirazol-3(2H)-ona	50
40	2-(4-metoxifenil)-4-metil[1]benzo-tiopirano[4,3-c]pirazol-3(2H)-ona	50
41	2-(4-clorofenil)-4,8-dimetil[1]-benzotiopirano[4,3-c]pirazol-3(2H)-ona	3
42	2-(3-clorofenil)-4-metil[1]benzo-tiopirano[4,3-c]pirazol-3(2H)-ona	50
43	2-(3,4-diclorofenil)-4-metil[1]-benzotiopirano[4,3-c]pirazol-3(2H)-ona	3

Notas:

(a) Activo em um de dois testes a 50 mg/kg e activo num teste individual a 30 mg/kg.

Os compostos do presente invento também mostram actividade numa variedade de outros rastreios in vivo, que mostram a utilidade dos compostos como imunomoduladores, particularmente na supressão da resposta imune. A administração dos compostos é levada a cabo oralmente, parentericamente ou topicamente. Alguns compostos têm-se revelado activos num teste que determina os seus efeitos na imunidade humoral por análise dos soros recolhidos no fim dos testes de hipersensibilidade cutânea induzida por oxazolona descritos acima (testes CH) no que diz respeito a alterações na quantidade de anticorpos anti-oxazolona produzidos, e num teste Enxerto (Graft) versus Hospedeiro (Host) semelhante ao usado por Smith SR, Terminelli C, Kipilman C T e Smith Y., J. Immunopharmacology 1981;3(2), 133--170.

Nos Exemplos, as partes e percentagens estão em peso e as composições de solventes mistos são dadas em volume. A caracterização foi feita por análise elemental e uma ou mais das seguintes técnicas de espectroscopia: ressonância magnética nuclear, espectroscopia de infra-vermelhos e de massa.

Exemplo 1

a) Tratou-se uma mistura agitada de ácido crotónico (26, 0 g) e tiofenol (33,0 g) com piperidina (5 gotas) e depois aqueceu-se com agitação até 235°C durante 1 hora. A mistura foi mantida a esta temperatura durante 20 minutos e depois deixada arrefecer durante 1 hora. Após mais arrefecimento a 10°C foi tratada com ácido sulfúrico concentrado (160 ml) enquanto se manteve a temperatura abaixo de 55°C. Após arrefecimento num banho de gelo, a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 66 horas. O produto foi vertido sobre gelo (5 volumes), agitado com diclorometano e a fase orgânica separada. A fase aquosa foi extraída com diclorometano e os extractos combinados foram lavados com água, secos e evaporados de modo a produzir um resíduo oleoso. O resíduo foi destilado para dar 2-metil-4-tiocromanona na forma de um óleo, p.e. 100-110°C

(0,2-0,4 mm Hg).

b) Uma solução quente de oxalato de dimetilo (1,37 g) numa solução obtida a partir de sódio (0,27 g) em metanol seco (10 ml) foi arrefecida à temperatura ambiente e tratada gota a gota com agitação com uma solução de 2-metil-4-tiocromano (1, 07 g) em metanol seco (6 ml). A agitação foi continuada durante 3 horas e o produto foi então mantido à temperatura ambiente durante 64 horas. O solvente foi evaporado e o resíduo obtido foi submetido a partição entre água e tolueno. A camada aquosa foi basificada com hidróxido de sódio 5M, separada, lavada com tolueno e acidificada com ácido clorídrico diluído. A extracção com éter deu 2-metil-4-oxo-3-tiocromanoglioxilato de metilo na forma de um óleo.

c) Uma mistura de 2-metil-4-oxo-3-tiocromanoglioxilato de metilo (4,9 g) e pó de vidro (2,4 g) foi aquecida com agitação a 180-185°C durante 30 minutos e depois arrefecida, extraída com acetona e filtrada. O filtrado foi evaporado e o resíduo oleoso destilado de forma a dar 2-metil-4-oxo-3-tiocromanocarboxilato de metilo, p.e. 170-190°C (0,03 mm Hg), na forma de um produto oleoso.

Exemplo 2

a) De uma forma idêntica à do Exemplo 1a, aqueceu-se uma mistura de ácido crotónico (26 g), 4-tiocresol (37 g) e piperidina (5 gotas), após o que se arrefeceu e tratou com ácido sulfúrico concentrado (150 ml) de forma a dar um sólido branco que foi recristalizado a partir de gasolina (petrol) (p.e. 60-80° C) de modo a dar 2,6-dimetil-4-tiocromanona, p.f. 58--60°C.

b) De uma forma semelhante à do Exemplo 1b, adicionou-se uma solução de 2,6-dimetil-4-tiocromanona (26 g) em metanol seco (100 ml) a uma mistura contendo oxalato de dimetilo (31 g), sódio (6,1 g) e metanol seco (250 ml) e deixou-se reagir para se obter um produto sólido que foi recristalizado a partir de acetato de etilo de modo a dar 2,6-dimetil-4-oxo-3-tiocroma-

noglioxilato de metilo, p.f. 95-96°C.

c) De uma forma semelhante à do Exemplo 1c, 2,6-dimetil--4-oxo-3-tiocromanoglioxilato de metilo (18,0 g) e pó de vidro (5,0 g) deram 2,6-dimetil-4-oxo-3-tiocromanocarboxilato de metilo, p.e. 126-134°C (0,2 mm Hg).

Exemplo 3

a) De uma forma semelhante à do Exemplo 1a, aqueceu-se uma mistura de ácido trans-2-pentenóico (30 g), tiofenol (30, 8 ml) e piperidina (5 gotas), com agitação, a 225-230°C, após o que se tratou com ácido sulfúrico concentrado (290 ml) de modo a dar um óleo que foi destilado para dar 2-etil-4-tiocromanona, p.e. 127°C (0,8 mm Hg) na forma de um óleo.

b) De uma forma semelhante à do Exemplo 1b, adicionou--se uma solução e 2-etil-4-tiocromanona (16,0 g) em metanol seco (80 ml) a uma mistura contendo oxalato de dimetilo (18,3 g), sódio (3,62 g) e metanol seco (134 ml) para dar 2-etil-4--oxo-3-tiocromanoglioxilato de metilo na forma de um óleo.

c) De uma forma semelhante à do Exemplo 1c, o aquecimento de uma mistura de 2-etil-4-oxo-3-tiocromanoglioxilato de metilo (18,1 g) e pó de vidro (8,4 g) para dar um óleo que foi destilado para dar 2-etil-4-oxo-3-tiocromano-carboxilato de metilo, p.e. 130-134°C (0,05-0,1 mm Hg) na forma de um óleo.

Exemplo 4

Adicionou-se boro-hidreto de sódio (430 mg) em uma porção a uma solução agitada de 4-oxo-4H-3-tiocromanocarboxilato de etilo (10 g) em metanol (250 ml) a 0°C. A mistura foi agitada a 0°C durante 30 minutos e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi retomado em água e extraído com éter. Os extractos combinados foram secos e evaporados de forma a dar um óleo que foi purificado por cromatografia em coluna usando sílica com hexano/éter (4:1) como fase móvel para dar, após evaporação do solvente, 4-oxo-3-tiocromanocarboxilato de etilo, p.f. 33-34°C.

Exemplo 5

Adicionou-se brometo de metil magnésio (10 ml de uma solução 1,5M em tolueno/tetra-hidrofurano, 75:25) gota a gota durante 15 minutos a uma mistura agitada de 4-oxo-4H-3-tiocromenocarboxilato de etilo (4 g), em tetra-hidrofurano seco (100 ml) contendo cloreto de cobre (I) (170 mg) sob azoto a -78°C. Após adição, a mistura foi deixada a aquecer até à temperatura ambiente e deixada a esta temperatura durante uma noite. A mistura foi evaporada sob pressão reduzida e o resíduo retomado em ácido clorídrico 0,5M (60 ml) e extraído com éter. Os extractos etéreos combinados foram lavados, secos e evaporados de modo a dar um óleo amarelo que foi purificado por cromatografia em coluna usando sílica com hexano/éter 4:1 como fase móvel. A evaporação do solvente deu 2-metil-4-oxo-3-tiocromanocarboxilato de etilo na forma de um óleo.

Exemplo 6

a) Aqueceu-se uma mistura de 2-mercaptobenzoato de etilo (1,0 g), acrilato de etilo (0,6 ml) e pirrolidina (2 gotas) a 150°C durante 15 minutos. No arrefecimento, a mistura foi diluída com acetato de etilo (15 ml) e lavada com água. A fase orgânica foi seca e evaporada de forma a dar 3-(2-etoxicarbonilfeniltio) propionato de etilo na forma de um óleo.

b) Adicionou-se uma solução de 3-(2-etoxicarbonilfeniltio) propionato de etilo (1,0 g) em xileno seco (5 ml) a uma suspensão agitada de hidreto de sódio (0,14 g); dispersão a 50% em óleo mineral) em xileno seco (10 ml) sob azoto. Após a adição, a mistura reaccional foi levada à ebulição sob refluxo durante 1 hora. Após arrefecimento, a mistura reaccional foi adicionada a água (50 ml) e esta mistura foi extraída com tolueno. Os extractos de tolueno combinados foram secos e evaporados sob pressão reduzida de modo a dar, 4-oxo-3-tiocromanocarboxilato de etilo na forma de um óleo.

Exemplo 7

a) Adicionou-se oxalato de dimetilo (19,5 g) a uma solução agitada de sódio (3,8 g) em metanol (140 ml) a 20°C. Uma solução de 6-fluoro-4-tiocromanona (15,0 g) em tetra-hidrofurano (130 ml) foi adicionada durante 10 minutos com agitação e a solução agitada a 20°C durante 4 horas. O solvente foi removido e o resíduo foi submetido a partição entre água (300 ml) e tolueno (100 ml). A camada aquosa foi basificada com uma solução de hidróxido de sódio 2M, separada e acidificada com ácido clorídrico concentrado. O sólido precipitado foi recolhido por filtração e seco de modo a dar 6-fluoro-4-oxo--3-tiocromanoglioxilato de metilo p.f. 107-108°C.

b) De uma forma semelhante à do Exemplo 1 (c) aqueceu-se 6-fluoro-4-oxo-3-tiocromanoglioxilato de metilo (10 g) e pó de vidro (2,5 g) a 180°C durante 25 minutos de modo a dar um óleo que foi purificado por cromatografia flash em sílica usando diclorometano como fase móvel de forma a dar um óleo. Este óleo foi triturado com éter de petróleo (p.e. 40-60°C) de modo a dar um sólido que foi recolhido por filtração de modo a dar 6-fluoro-4-oxo-3-tiocromanocarboxilato de metilo, p.f. 62-69°C.

c) Adicionou-se uma solução de 6-fluoro-4-oxo-3-tiocromanocarboxilato de metilo (3,5 g) em tolueno seco (20 ml) a uma solução obtida a partir de sódio (1,38 g) em metanol seco (60 ml). Esta solução foi aquecida sob refluxo durante 10 minutos, deixada a arrefecer até à temperatura ambiente e adicionou-se iodeto de metilo (3,74 ml). A mistura foi agitada durante 21 horas, após o que se adicionou mais iodeto de metilo (3,74 ml). Esta mistura foi aquecida sob refluxo durante 2 horas arrefecida à temperatura ambiente, neutralizada com ácido acético glacial e evaporada até à secura. O resíduo foi submetido a partição entre água e tolueno e a camada aquosa foi separada e lavada com tolueno. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com bicarbonato de sódio aquoso e água e depois secas, filtradas e evaporadas de modo a dar um óleo que foi purificado por cromatografia flash em sílica, usando éter

de petróleo (p.e. 60-80°C)/acetato de etilo (85:15), como fase móvel, de modo a dar um sólido amarelo que foi triturado com éter de petróleo (p.e. 60-80°C) e filtrado para dar 6-fluoro--3-metil-4-oxo-3-tiocromanocarboxilato de metilo, p.f. 94°C.

Exemplo 8

Adicionou-se uma solução de 6-cloro-4-oxo-3-tiocromanocarboxilato de metilo (5,2 g) em tolueno seco (16 ml) e metanol (16 ml) a uma solução obtida a partir de sódio (1,82 g) em metanol seco (26 ml) aquecendo-se a mistura sob refluxo durante 10 minutos. Após arrefecimento à temperatura ambiente, adicionou-se iodeto de metilo (5,2 ml) e a mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas, após o que se deixou em repouso à temperatura ambiente durante 4,5 dias. A mistura foi acidificada com ácido acético glacial e depois evaporada até à secura. O resíduo sólido foi submetido a partição entre tolueno e água. A camada aquosa foi separada e lavada com tolueno. Os extractos orgânicos combinados foram lavados com solução saturada de bicarbonato de sódio, depois água e secos e evaporados de forma a dar um óleo que foi triturado com éter de petróleo (p.e. 60-80°C) e filtrados de modo a dar 6-cloro-3-metil-4-oxo-3-tiocromanocarboxilato de metilo, p.f. 85-88°C.

Exemplo 9

Adicionou-se uma solução de 4-oxo-3-tiocromanocarboxilato de etilo (1,5 g) em metanol (5 ml) a uma solução de metóxido de sódio (1,5 g) em metanol (25 ml) com agitação. Após agitação da mistura à temperatura ambiente durante 10 minutos, adicionou-se iodeto de metilo (4,6 g). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1,5 horas e depois levada à ebulição sob refluxo durante 20 minutos. Após repouso à temperatura ambiente durante 16 horas, adicionou-se ácido acético glacial (1 ml) e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi adicionado a água e a mistura foi extraída com éter. Os extractos etéreos combinados foram lavados com uma

solução saturada de bicarbonato de sódio, água, e secos e evaporados sob pressão reduzida de modo a dar, após recristalização a partir de metanol, 3-metil-4-oxotiocromano-3-carboxilato de metilo, p.f. 79-81°C.

Exemplo 10

De forma semelhante à do Exemplo 9, adicionou-se uma solução de 4-oxo-3-tiocromanocarboxilato de etilo (4,5 g) em etanol seco (10 ml) a uma solução de sódio (1,75 g) em etanol seco (60 ml) com agitação e tratou-se com iodeto de metilo (13,5 g) de modo a dar um óleo que foi separado por cromatografia em coluna de sílica usando hexano/éter (4:1) como fase móvel de modo a dar, após evaporação do solvente, 3-metil-4-oxo-3-tiocromanocarboxilato de etilo na forma de um óleo.

Exemplo 11

Adicionou-se ácido p-tolueno-sulfónico (0,2 g) a uma mistura de 3-metil-4-oxo-3-tiocromanocarboxilato de metilo (8,0 g) e 4-clorofenil-hidrazina (5,1 g) em xileno seco (800 ml) e a mistura foi agitada e aquecida sob refluxo durante 24 horas com remoção da água formada na reacção. Durante a reacção foram adicionados mais porções de ácido p-tolueno-sulfónico (0,2 g) e 4-clorofenil-hidrazina (2,5 g) após 16 horas e após 21 horas adicionaram-se porções adicionais de ácido p-tolueno-sulfónico (0,2 g) e 4-clorofenil-hidrazina (1,2 g). A mistura foi arrefecida, filtrada e depois evaporada de forma a dar um óleo escuro. O óleo foi dissolvido em metanol, levado à ebulição com carvão e filtrado a quente. O filtrado foi arrefecido e mantido durante 16 horas a 0°C. O sólido obtido foi retirado por filtração, lavado e seco de forma a dar 2-(4-clorofenil)--3a-metil-3a,4-di-hidro[1]benzotiopirano[4,3-c]pirazol--3(2H)-ona, p.f. 120-121°C.

Exemplo 12-22

De uma forma semelhante à do Exemplo 11, os compostos de fórmula IV foram preparados por reacção dos compostos de fór-

mula V com compostos de fórmula VI como se sumariza na Tabela 1 abaixo. Na fórmula V R_3=CH_3 ; R_5=H ; R_{10}=$COOCH_3$ e R_8 é como se mostra na Tabela 1. Na fórmula VI, R_6 e R_7 são como se mostra na Tabela 1. Quando houver duas linhas num Exemplo, os reagentes da linha do topo foram aquecidos durante o tempo referido nessa linha e depois adicionaram-se mais reagentes aquecendo-se a mistura durante o tempo referido na segunda linha.

Notas à Tabela 1

(1) : Uma solução de produto em bruto em acetato de etilo foi lavada com água, seca e evaporada antes da cristalização.

(2) : O produto foi purificado por cromatografia em camada fina preparativa seguido por cristalização a partir de metanol.

(3) : Este peso do sal cloridrato de hidrazina apropriado foi convertido na base livre e usado directamente.

(4) : O produto foi purificado por cromatografia flash em sílica usando diclorometano/metanol (99:1) como fase móvel. O produto foi então cristalizado a partir de metanol.

(5) : Como na nota (4) mas o produto foi cristalizado a partir de etanol.

Tabela 1

Ex	VI R_6	VI R_7	V R_8	Quantidades de Reagentes V (g)	VI (g)	Xileno (ml)	Tempo de Refluxo (horas)	p.f. de IV (ºC)	Notas
12	F	H	H	3,4	1,81	300	16		
					0,90		24	127-128	
13	Cl	Cl	H	1,6	1,2	140	24	101,5-102,5	(1) (2)
14	H	Cl	H	1,6	1,16	100	48	102-104	
15	Cl	Cl	6-Cl	3,0	2,10	250	16		
					1,05		16	130-133	(1) (2)
16	CF_3	H	H	3,0	2,23	130	16		
					1,12		16	110-111	
17	Br	Cl	H	2,6	2,44	113	16		
					2,44		16	117-120	(1)
18	F	Cl	H	3,0	2,04	130	16		
					1,02	130	24	125-127	
19	CH_3	Cl	H	2,6	1,72	130	18		
					0,90		24	111-113	

Tabela 1 Continuação

Ex	VI R_6	VI R_7	V R_8	Quantidade de Reagente V (g)	VI (g)	Xileno (ml)	Tempo de refluxo (horas)	p.f. de IV (ºC)	Notas
20	Br	H	H	3,0	2,38	130	17		(1)
					1,2		24	117-119	
21	SCH_3	H	H	2,38	2,86 (3)	140	16	121-122	(4)
22	Cl	H	6-F	1,5	1,1 (3)	50	24		
					1,1 (3)	50	24	121-122	(5)

Ex = Exemplo p.f. = ponto de fusão

Exemplo 23

Aqueceu-se uma mistura 3-metil-4-oxo-3-tiocromanocarboxilato de etilo (0,5 g), 4-clorofenil-hidrazina (0,28 g) e ácido acético glacial (0,2 ml) sob refluxo em xileno (10 ml) durante 20 horas, com remoção da água formada na reacção. Após arrefecimento à temperatura ambiente, a mistura foi evaporada sob pressão reduzida de modo a dar um óleo que foi cristalizado a partir de metanol de modo a dar 2-(4-clorofenil)-3a-metil-3a,4-di-hidro[1]benzotiopirano[4,3-c]pirazol-3(2H)-ona, p.f. 119-120°C.

Exemplo 24

a) Agitou-se uma solução de 3-metil-4-oxo-3-tiocromanocarbonitrilo (1,0g) em metanol seco (50 ml) a uma temperatura de -5 a 0°C e saturou-se com cloreto de hidrogénio. Após repouso à temperatura ambiente durante 5 dias, o metanol foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água e extraído com acetato de etilo. Os extractos orgânicos combinados foram lavados com água secos e evaporados de forma a dar um sólido que foi recristalizado a partir de álcool industrial metilado de modo a dar 3-metil-4-oxo-3-tiocromanocarboxamida, p.f. 137-140°C.

b) Uma mistura de 3-metil-4-oxo-3-tiocromanocarboxamida (111 mg), 3,4-diclorofenil-hidrazina (88,5 mg), xileno (10 ml) e ácido p-tolueno-sulfónico (0,2 g) foi agitada e aquecida sob refluxo durante 24 horas com remoção da água formada. A mistura reaccional foi evaporada sob pressão reduzida e o resíduo digerido em metanol fervente e filtrado a quente de modo a remover a goma insolúvel. O filtrado foi concentrado e arrefecido de modo a dar um sólido que foi recolhido por filtração e seco de modo a dar 2-(3,4-diclorofenil)-3a-metil-3a,4-di-hidro[1]benzotiopirano[4,3-c]pirazol-3(2H)-ona, p.f. 100-103°C.

Exemplo 25

Agitou-se uma mistura de 2-metil-4-oxo-3-tiocromanocarboxilato de metilo (2,8 g) (Exemplo 1) e 4-clorofenil-hidrazina (1,8 g) em ácido acético glacial (5 ml) a 115-120°C sob azoto durante 25 minutos. A mistura foi arrefecida à temperatura ambiente, filtrada e o produto sólido foi lavado com ácido acético e éter de modo a dar 2-(4-clorofenil)-4-metil-1,4-di-hidro[1]benzo-tiopirano[4,3-c]pirazol-3(2H)-ona, p.f. 201-204°C.

Exemplos 26-33

De forma semelhante à do Exemplo 25, os compostos de fórmula III foram preparadas por reacção dos compostos de fórmula V com compostos de fórmula VI como se sumariza na Tabela 2 abaixo. Nos compostos de fórmula V, R_{10}=$COOCH_3$, R_3=H e R_5 e R_8 são como se mostra na Tabela 2. Nos compostos de fórmula VI, R_6 e R_7 são como se mostra na Tabela 2.

NOTAS PARA A TABELA 2

(1): Reagentes aquecidos a 125-130°C.
(2): Reagentes aquecidos a 115-120°C.
(3): A mistura reaccional arrefecida foi diluída com éter.
(4): Recristalização a partir de metanol.
(5): Recristalização a partir de diclorometano/metanol.
(6): O produto foi recristalizado a partir de acetonitrilo e depois purificado por cromatografia flash em sílica usando diclorometano/metanol (9:1) como fase móvel. O produto foi então recristalizado a partir de acetato de etilo.

Tabela 2

Ex	V		VI		Quantidade de Reagentes			Tempo	p.f. de III	Notas
	R_5	R_8	R_6	R_7	V (g)	VI (g)	Ácido Acético (ml)	(mn)	(ºC)	
26	CH_3	H	Cl	Cl	1,44	1,08	3	30	205-207	(1) (3) (4)
27	CH_3	H	F	H	3,54	1,90	7	30	206-208	(1) (3)
28	C_2H_5	H	Cl	H	6,90	4,15	12	30	194-196	(2) (3) (5)
29	CH_3	H	CF_3	H	4,00	2,98	7	40	200-201	(1) (3)
30	CH_3	H	Br	H	6,00	4,75	10,5	40	210-211	(1) (3)
31	CH_3	6-CH_3	Cl	H	12,5	7,8	20	240	190-192	(2) (6)
32	CH_3	H	H	Cl	5,0	3,14	8	90	208-212	(2)
33	CH_3	H	OCH_3	H	5,10	3,00	9	30	189-191	(1) (3)

Ex = Exemplo p.f. = ponto de fusão

Exemplo 34

Agitou-se uma mistura de 2-metil-4-oxo-3-tiocromanocarboxilato de etilo (0,43 g), 4-trifluorometil fenil-hidrazina (0,30 g) e ácido acético glacial (1 ml) e aqueceu-se a 125-130°C durante 30 minutos. A mistura foi arrefecida à temperatura ambiente e adicionou-se éter (15 ml). O precipitado sólido foi recolhido por filtração, lavado com éter e seco de modo a dar 4--metil-2-(4-trifluorometilfenil)-1,4-di-hidro[1]benzotiopirano[4,3-c]pirazol-3(2H)-ona, p.f. 200-202°C.

Exemplo 35

Adicionou-se p-cloranil (0,5 g) a uma solução agitada de 2-(4-clorofenil)-4-metil-1,4-di-hidro[1]benzotiopirano[4,3--c]pirazol-3(2H)-ona (0,65 g), preparada como no Exemplo 25, em dimetil sulfóxido (7 ml) e continuou-se a agitação à temperatura ambiente durante 1 hora. O produto sólido foi recolhido e lavado com dimetil sulfóxido, acetona e éter de petróleo (p.e. 62-68°C). Os cristais obtidos foram secos de modo a dar 2-(4-clorofenil)-4-metil[1]benzotiopirano[4,3-c]pirazol--3(2H)-ona, p.f. 206-210°C (decompõe-se).

Exemplos 36-43

De uma maneira semelhante à do Exemplo 35 preparam-se compostos de fórmula II a partir de compostos de fórmula III como se mostra na Tabela 3 abaixo. R_5, R_6, R_7 e R_8 são os mesmos da Tabela 3.

NOTAS PARA A TABELA 3

(1): Produto lavado com éter.

(2): Mistura reaccional diluída com acetona. O produto foi recolhido por filtração, lavado com acetona e depois recristalizado a partir de diclorometano/álcool industrial metilado (4:1)

Tabela 3

Exemplo	III				Quantidade de Reagentes			Tempo de agitação (horas)	p.f. de II (ºC)	Notas
	R_5	R_6	R_7	R_8	III (g)	DMSO (ml)	p-cloranil (g)			
36(27)	CH_3	F	H	H	1,09	12	0,9	1	192-194	
37(28)	C_2H_5	Cl	H	H	1,2	12	0,9	1	153-155	
38(29)	CH_3	CF_3	H	H	1,00	11	0,688	16	204-205	
39(30)	CH_3	Br	H	H	1,5	15	0,989	16	172-174	
40(33)	CH_3	OCH_3	H	H	2,0	20	1,5	6	174-176	
41(31)	CH_3	Cl	H	8-CH_3	1,36	10	0,91	0,25	192-194	(1)
42(32)	CH_3	H	Cl	H	1,5	30	1,06	3	178-180	
43(26)	CH_3	Cl	Cl	H	2,0	20	1,27	2,25	229-231	(2)

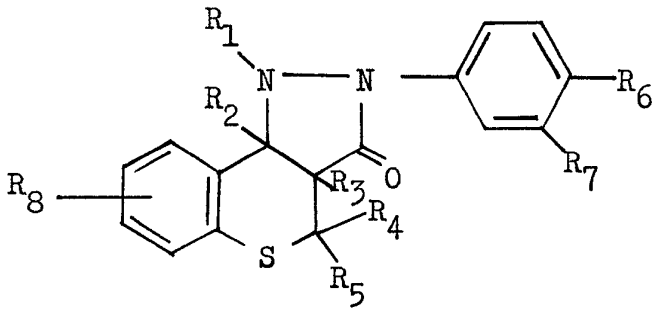
p.f. = ponto de fusão

Exemplo 44

Adicionou-se boro-hidreto de sódio (0,11 g) em porções a uma mistura agitada de 4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)[1]-benzotiopirano[4,3-c]pirazol-3(2H)-ona (0,36 g) em etanol absoluto (8 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora e depois vertida sobre água (80 ml). O pH foi ajustado a 4-5 com ácido acético glacial. O sólido formado foi recolhido por filtração e seco de modo a dar 4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-1,4-di-hidro[1]benzotiopirano[4,3-c]pirazol-3(2H)-ona, p.f. 200-201°C.

REIVINDICAÇÕES

1ª. - Processo de preparação de compostos de fórmula I



I

em que R_1 e R_2 representam uma ligação, R_3 e R_4 representam uma ligação, R_5 representa metilo ou etilo; R_6 representa hidrogénio, halo, trifluorometilo, um grupo alquiltio em C_{1-6}, um grupo alquilo em C_{1-6} ou um grupo alcóxi em C_{1-6}; R_7 representa hidrogénio, halo ou trifluorometilo; e R_8 representa hidrogénio, halo, trifluorometilo, hidroxi ou um grupo alquilo em C_{1-6}, caracterizado por compreender a oxidação de compostos de fórmula I em que R_1 representa hidrogénio, R_2 e R_3 representam uma ligação, R_4 representa hidrogénio e R_5, R_6, R_7 e R_8 são definidos como anteriormente.

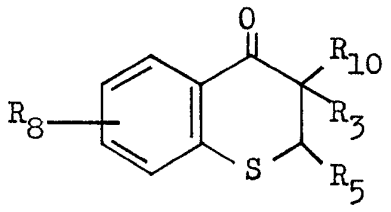
2ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto em que R_5 representa metilo, R_6 representa cloro ou trifluorometilo, R_7 representa hidrogénio ou cloro e R_8 representa hidrogénio.

3ª. - Processo de preparação de compostos de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, na qual R_1 representa hidrogénio, R_2 e R_3 representam uma ligação, R_4 representa hidrogénio, R_5 representa metilo ou etilo; R_6 representa hidrogénio, halo, trifluorometilo, um grupo alquiltio em C_{1-6}, um grupo alquilo em C_{1-6} ou um grupo alcoxi em C_{1-6}; R_7 representa hidrogénio, halo ou trifluorometilo; e R_8 representa hidrogénio, halo, trifluorometilo, hidroxi, ou um grupo alquilo em C_{1-6}, caracteri-

zado por compreender:

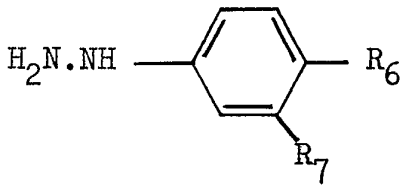
a) a redução de compostos de fórmula I, na qual R_1 e R_2 representam uma ligação, R_3 e R_4 representam uma ligação e R_5, R_6, R_7, e R_8 são definidos como anteriormente; ou

b) a reacção de compostos de fórmula V



V

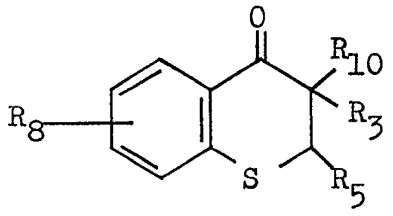
na qual R_5 representa metilo ou etilo, R_3 representa hidrogénio; R_{10} representa carbamoilo ou $COOR_9$ em que R_9 representa um grupo alquilo em C_{1-4} ou um grupo benzilo, com uma hidrazina de fórmula VI



VI

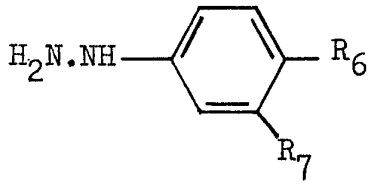
4ª. - Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por se preparar um composto em que R_5 representa metilo, R_6 representa bromo ou trifluorometilo e R_7 e R_8 representam, cada um, hidrogénio.

5ª. - Processo de preparação de compostos de fórmula I de acordo com a reivindicação I, na qual R_1 e R_2 representam uma ligação, R_3 representa metilo, R_4 e R_5 representa hidrogénio, R_6 representa hidrogénio, halo, trifluorometilo, um grupo alquiltio em C_{1-6}, um grupo alquilo em C_{1-6} ou um grupo alcoxi em C_{1-6}; R_7 representa hidrogénio, halo ou trifluorometilo; e R_8 representa hidrogénio, halo, trifluorometilo, hidroxi ou um grupo alquilo em C_{1-6}, caracterizado por compreender a reacção de compostos de fórmula V



V

em que R_5 representa hidrogénio, R_3 representa metilo e R_{10} representa carbamoilo ou $COOR_9$, em que R_9 representa um grupo alquilo em C_{1-4} ou um grupo benzilo, com uma hidrazina de fórmula VI

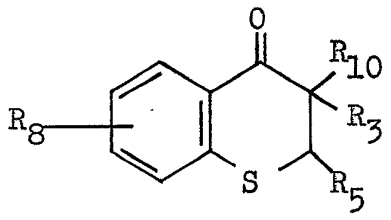


VI

6ª. - Processo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por se preparar um composto em que R_6 representa cloro, bromo ou trifluorometilo, R_7 representa hidrogénio ou cloro e R_8 representa hidrogénio.

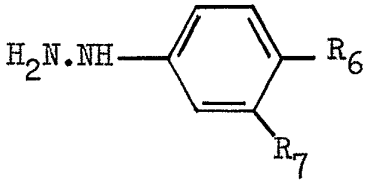
Lisboa, -9 MAI 1989

Por THE BOOTS COMPANY PLC
- O AGENTE OFICIAL -



V

em que R_5 representa hidrogénio, R_3 representa metilo e R_{10} representa carbamoilo ou $COOR_9$, em que R_9 representa um grupo alquilo em C_{1-4} ou um grupo benzilo, com uma hidrazina de fórmula VI



VI

6ª. - Processo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por se preparar um composto em que R_6 representa cloro, bromo ou trifluorometilo, R_7 representa hidrogénio ou cloro e R_8 representa hidrogénio.

Lisboa, -9 NOV 1979

Por THE BOOTS COMPANY PLC
- O AGENTE OFICIAL -