

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 99 188

REQUERENTE: ALLERGAN, INC., norte-americana (Estado de Delaware), com sede em 2525 Dupont Drive, P. O. Box 19534, Irvine, CA 92713-9534, Estados Unidos da América

EPÍGRAFE: "Processo de preparação de acetilenos di-substituídos com um grupo fenilo e um grupo cromanilo, tiocromanilo ou 1,2,3,4-tetra-hidroquinolinilo 2-substituídos e de composições farmacêuticas que os contêm"

INVENTORES: Roshantha A. S. Chandraratna

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883.

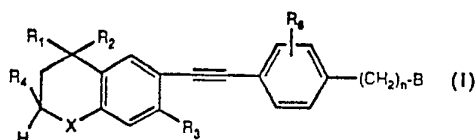
Estados Unidos da América em 9 de Outubro de 1990 sob o nº 07/594 882

PATENTE N° 99 188

"Processo de preparação de acetilenos di-substituídos com um grupo fenilo e um grupo cromanilo, tiocromanilo ou 1,2,3,4-tetra-hidroquinolinilo 2-substituídos e de composições farmacêuticas que os contêm"

RESUMO

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

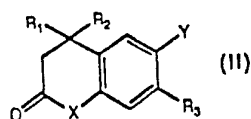


em que X é S, O; R_1 , R_2 e R_3 são hidrogénio ou alquilo inferior ; R_4 e R_5 são hidrogénio ou alquilo inferior com a restrição de que R_4 e R_5 não podem ambos ser hidrogénio, R_6 é hidrogénio, alquilo inferior, alcenilo inferior, cicloalquilo inferior ou halogéneo ; n é 0 - 5, e B é H, -COOH ou um seu sal, éster ou amida farmacêuticamente aceitáveis, -CH₂OH ou um éter ou éster derivado, ou -CHO ou um derivado acetal, ou -COR₁ ou um derivado cetal em que R_1 é -(CH₂)_mCH₃ em que m é 0-4, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

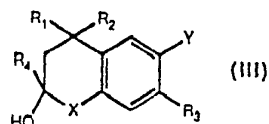
O processo compreende:

A - quando R_4 é alquilo inferior e R_5 é H e os outros símbolos têm os significados indicados anteriormente, os passos de:

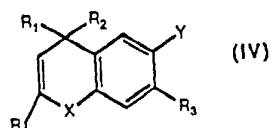
reacção de um composto de fórmula (II)



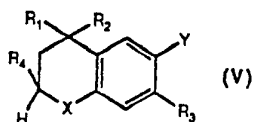
com um reagente de Grignard de fórmula R_4-Mg-X' , para se obter um composto de fórmula (III)



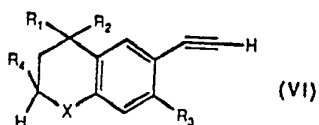
conversão do composto de fórmula (III) num composto de fórmula (IV)



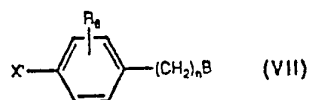
saturação do composto de fórmula (IV) para se obter um composto de fórmula (V)



conversão do composto de fórmula (V) no composto de fórmula (I), incluindo os passos atrás referidos de conversão de (V) em (I) um passo em que se faz reagir um composto de fórmula (VI)



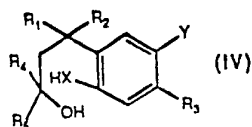
com um composto de fórmula (VII)



ou

B - quando R_4 e R_5 são um alquilo inferior, com a restrição de que R_4 e R_5 não serem iguais, e os outros símbolos têm os significados indicados anteriormente, os passos de:

reacção de um composto de fórmula (II) com um reagente de Grignard de fórmula $R_4\text{-Mg-X'}$, para se obter um composto de fórmula (III), reacção do composto de fórmula (III) com um reagente de Grignard de fórmula $R_5\text{-Mg-X'}$, para se obter um composto de fórmula (IV)



conversão do composto de fórmula (IV) num composto de fórmula (V), conversão do composto de fórmula (V) no composto de fórmula (I), incluindo os passos atrás referidos de conversão de (V) em (I) um passo de reacção de um composto de fórmula (VI) com um composto de fórmula (VII).

O invento refere-se ainda ao processo de preparação de composições farmacêuticas contendo os compostos preparados, os quais apresentam actividade semelhante à retinóide.

MEMÓRIA DESCRITIVAReferência cruzada a um pedido de patente relacionado

1. Este pedido de patente é uma continuação em parte do pedido de patente pendente como número de série 408.488, depositado em 19 de Setembro de 1989, e cedido ao mesmo cessionário que este pedido de patente.

Campo do Invento

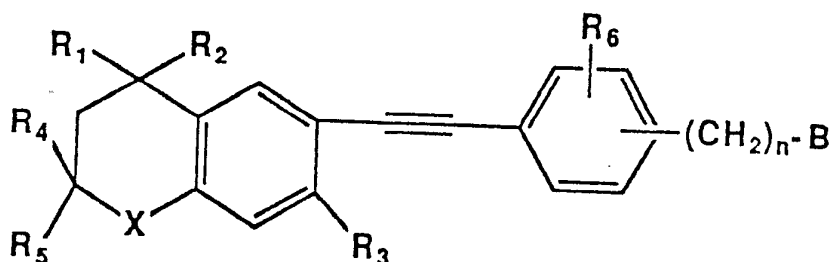
2. Este invento refere-se a novos compostos com actividade semelhante a retinóide. Mais especificamente, o invento refere-se a compostos que possuem uma porção de ácido etinilbenzóico e uma segunda porção constituída por um grupo tetra-hidroquinolinilo, tiocromanilo ou cromanilo 2-substituído. A função ácido pode também ser convertida num álcool, aldeído ou cetona ou derivados destes, ou pode ser reduzida a $-CH_3$.

Arte Relacionada

Os derivados de ácidos carboxílicos úteis para inibirem a degeneração da cartilagem, de fórmula geral ácido 4-(2-(4,4-dimetil-6-X)-2-metilvinil)benzóico, caracterizados por X ser tetra-hidroquinolinilo, cromanilo ou tiocromanilo, estão descritos no Pedido de Patente Europeia 0133795, publicado em 9 de Janeiro de 1985. Ver também o Pedido de Patente Europeia 176034A, publicado em 2 de Abril de 1986, onde se descrevem compostos de tetra-hidronaftaleno contendo um grupo ácido etinilbenzóico e o Pedido de Patente dos Estados Unidos N° 4 739 098, em que três unidades olefínicas da porção do ácido retinóico que contém o ácido estão substituídas por grupos funcionais etinilfenilo.

Sumário do Invento

Este invento refere-se aos compostos de Fórmula 1



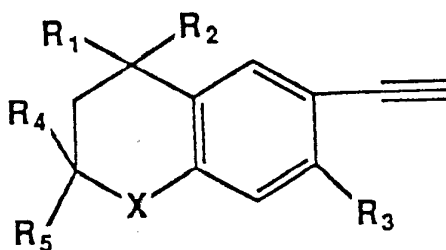
Formula I

em que X é S, O; R_1 - R_3 são hidrogénio ou alquilo inferior, R_4 e R_5 são hidrogénio ou alquilo inferior com a restrição de R_4 e R_5 não poderem ser ambos hidrogénio; R_6 é alquilo inferior, alcenilo inferior, cicloalquilo inferior contendo 1 a 6 carbonos, ou halogéneo; n é 0-5; e B é H, -COOH ou um seu sal, éster ou amida farmaceuticamente aceitável, -CH₂OH ou um derivado éter ou éster, ou -CHO ou um derivado acetal, ou -COR₁ ou um derivado cetal em que R_1 é um grupo alquilo, cicloalquilo ou alcenilo contendo 1 a 5 carbonos.

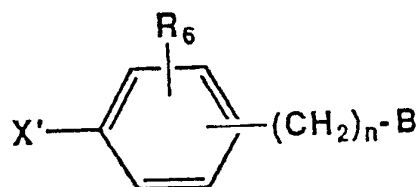
Num segundo aspecto, esta invenção diz respeito ao uso dos compostos de Fórmula 1 para o tratamento de dermatoses, nomeadamente acne, doença de Darier, psoríase, ictiose, eczema, dermatite atópica e cancros epiteliais. Estes compostos são igualmente úteis para o tratamento de doenças artríticas e outras perturbações imunológicas (p.ex., lupus eritematoso), na cicatrização de feridas, no tratamento da síndrome do olho seco e na eliminação dos efeitos das lesões cutâneas provocadas pelo sol.

Este invento refere-se igualmente a uma formulação farmacêutica que compreende um composto de Fórmula 1 misturado com um excipiente farmaceuticamente aceitável.

Noutro aspecto, este invento diz respeito ao processo de produção de um composto de Fórmula 1, processo este que compreende a reacção de um composto de Fórmula 2 com um composto de Fórmula 3 na presença de iodeto cuproso e Pd(PQ₃)₂Cl₂ (Q é fenilo) ou um complexo semelhante,

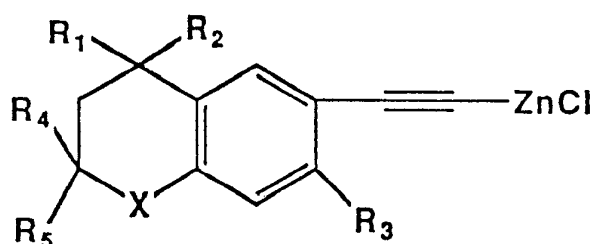


Formula 2



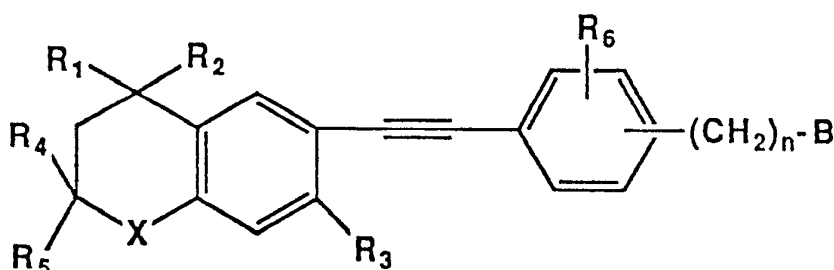
Formula 3

em que R_1 - R_6 são iguais aos descritos anteriormente, X' é um halogéneo, de preferência I; n é igual ao descrito anteriormente; e B é H, ou um ácido, álcool, aldeído ou cetona protegidos, produzindo o composto correspondente de Fórmula 1; ou ao processo de produção de um composto de Fórmula 1 que consiste em fazer reagir um sal de zinco de Fórmula 4 com um composto de Fórmula 3 na presença de $Pd(PQ_3)_4$ (Q é fenilo) ou um complexo semelhante,



Formula 4

em que R_1 - R_6 e X são iguais aos descritos anteriormente, produzindo o composto correspondente de Fórmula 1; ou homologando um composto de Fórmula 5



Formula 5

em que n é 0-4 para dar um ácido de Fórmula 1; ou convertendo um ácido de Fórmula 1 num sal; ou formando um sal de adição de ácido; convertendo um ácido de Fórmula 1 num éster; ou convertendo um ácido de Fórmula 1 numa amida; ou reduzindo um ácido de Fórmula 1 a um álcool ou aldeído; ou convertendo um álcool de Fórmula 1 num éter ou éster; ou oxidando um álcool de Fórmula 1 num aldeído; ou

convertendo um aldeído de Fórmula 1 num acetal; ou
convertendo uma cetona de Fórmula 1 num cetal.

Concretizações Gerais

Definições

O termo "éster" aqui utilizado indica e abrange qualquer composto que se insira na definição deste termo tal como é classicamente usado em química orgânica. Nos casos em que B (da Fórmula 1) é -COOH , este termo abrange os produtos derivados do tratamento desta função com álcoois, de preferência com álcoois alifáticos contendo 1-6 carbonos. Quando o éster é derivado de compostos em que B é $\text{-CH}_2\text{OH}$, este termo abrange compostos de fórmula $\text{-CH}_2\text{OOCR}$, em que R é qualquer grupo alifático, aromático ou alifático-aromático substituído ou não-substituído, de preferência com 1-6 carbonos nas porções alifáticas.

Os ésteres preferidos são derivados dos álcoois ou ácidos alifáticos saturados de dez ou menos átomos de carbono ou dos álcoois e ácidos cíclicos ou alifáticos cíclicos saturados de 5 a 10 átomos de carbono. Preferem-se em particular os ésteres alifáticos derivados de ácidos ou álcoois de alquilo inferiores. O termo alquilo inferior significa aqui, e sempre que for utilizado, um alquilo com 1-6 átomos de carbono e inclui os grupos alquilo de cadeia linear e de cadeia ramificada. Preferem-se igualmente os ésteres fenílicos ou alquilfenílicos inferiores.

Amida tem o significado classicamente atribuído a esse termo em química orgânica. Neste caso, inclui as amidas não-substituídas e todas as amidas alifáticas e aromáticas mono- e di-substituídas. As amidas preferidas são as amidas mono- e di-substituídas derivadas de radicais alifáticos saturados de dez ou menos átomos de carbono ou dos radicais cíclicos ou alifáticos cíclicos, saturados, de 5 a 10 átomos de carbono. Preferem-se em particular as amidas derivadas de alquilaminas inferiores. São igualmente preferidas as amidas mono- e di-substituídas derivadas de fenilaminas ou de (alquil inferior)fenilaminas. Dá-se também preferência às amidas não substituídas.

Os acetais e cetais incluem os radicais de fórmula -CK em que K é $(-OR)_2$. Aqui, R é alquilo inferior. Além disso, K pode ser $-OR_1O-$ em que R_1 é alquilo inferior de 2-5 átomos de carbono, de cadeia linear ou ramificada.

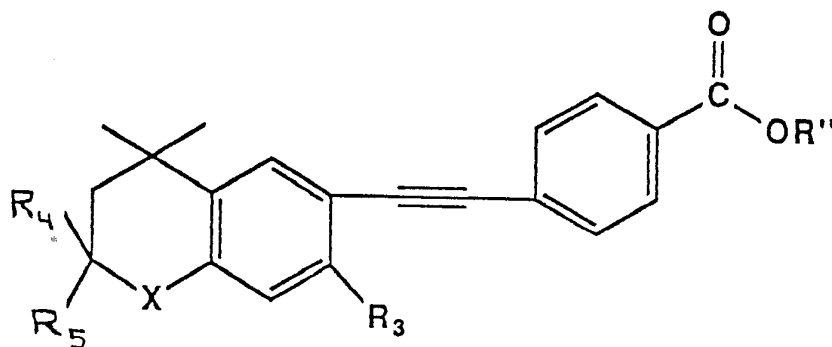
Pode preparar-se um sal farmacologicamente aceitável para qualquer composto deste invento tendo grupos funcionais capazes de formar esse sal, como por exemplo um grupo funcional ácido ou amina. Um sal farmacologicamente aceitável pode ser qualquer sal que conserve a actividade do composto base e não exerça qualquer efeito prejudicial ou desfavorável no indivíduo ao qual é administrado e no contexto em que é administrado.

Este sal pode ser derivado de qualquer ácido ou base orgânico ou inorgânico. O sal pode ser um ião monovalente ou polivalente. No que respeita à função ácida, são de particular interesse os iões inorgânicos sódio, potássio, cálcio e magnésio. Os sais de amina orgânicos podem ser obtidos com aminas, particularmente os sais de amónio, como as mono-, di- e triálquilaminas ou aminas de etanol. Os sais podem igualmente ser formados com cafeína, trometamina e moléculas semelhantes. Quando houver um azoto suficientemente básico para ser capaz de formar sais de adição de ácido, estes podem ser formados com quaisquer ácidos inorgânicos ou orgânicos um agente de alquilação como o iodeto de metilo. Os sais preferidos são os formados com ácidos inorgânicos como o ácido clorídrico, o ácido sulfúrico ou o ácido fosfórico. Pode igualmente usar-se qualquer um de uma série de ácidos orgânicos simples, nomeadamente monoácidos, diácidos ou triácidos.

Os compostos preferidos deste invento são aqueles em que o grupo etinilo e o grupo B estão ligados às posições 1 e 4, respectivamente, de um anel de benzeno (isto é, quando a porção fenilo do composto é substituída em para), n é 0, e B é $-COOH$, um sal de metal alcalino ou um sal de amina orgânica, ou um seu éster de alquilo inferior, ou $-CH_2OH$ e os seus ésteres e éteres de alquilo inferior, ou $-CHO$ e seus derivados acetal. Os compostos mais preferidos, representados na Fórmula 6, são os

seguintes:

4-[(2,2,4,4-tetrametiltiocroman-6-il)-etinil]benzoato de etilo
(Composto 1 X=S, R₃=H, R₄=CH₃, R₅=CH₃, R''=C₂H₅);
ácido 4-[(2,2,4,4-tetrametiltiocroman-6-il)-etinil]benzóico
(Composto 2, X=S, R₃=H, R₄=CH₃, R₅=CH₃, R''=H);
4-[(2,2,4,4-tetrametilcroman-6-il)-etinil]benzoato de etilo
(Composto 3, X=O, R₃=H, R₄=CH₃, R₅=CH₃, R''=C₂H₅);
ácido 4-[(2,2,4,4-tetrametilcroman-6-il)-etinil]benzóico
(Composto 4, X=O, R₃=H, R₄=CH₃, R₅=CH₃, R''=H);
4-[(2,2,4,4,7-pentametiltiocroman-6-il)-etinil]benzoato de etilo
(Composto 5, X=S, R₃=CH₃, R₄=CH₃, R₅=CH₃, R''=C₂H₅);
ácido 4-[(2,2,4,4,7-pentametiltiocroman-6-il)-etinil]benzóico
(Composto 6, X=S, R₃=CH₃, R₄=CH₃, R₅=CH₃, R''=H);
4-[(2,2,4,4,7-pentametilcroman-6-il)-etinil]benzoato de etilo
(Composto 7, X=O, R₃=CH₃, R₄=CH₃, R₅=CH₃, R''=C₂H₅);
ácido 4-[(2,2,4,4,7-pentametilcroman-6-il)-etinil]benzóico
(Composto 8, X=O, R₃=CH₃, R₄=CH₃, R₅=CH₃, R''=H);
4-[(2,4,4-trimetil-6-tiocromanil)-etinil]benzoato de etilo
(Composto 56, X=S, R₃=H, R₄=H, R₅=CH₃, R''=C₂H₅);
ácido 4-[(2,4,4-trimetil-6-tiocromanil)-etinil]benzóico
(Composto 57, X=S, R₃=H, R₄=H, R₅=CH₃, R''=H).



Formula 6

Os compostos deste invento podem ser administrados por via sistêmica ou tópica, dependendo de considerações como a condição a ser tratada, necessidade de um tratamento específico para um dado local, quantidade da droga a administrar e outras

semelhantes.

No tratamento de dermatoses, optar-se-á geralmente por administrar a droga por via tópica, embora em certos casos, como no tratamento do acne cístico grave, se possa também usar a administração oral. Pode utilizar-se qualquer formulação tópica comum, como uma solução, suspensão, gel, unguento, bálsamo ou outras semelhantes. A preparação destas formulações tópicas está bem descrita na técnica de preparações farmacêuticas como exemplificado, por exemplo, em Remington's Pharmaceutical Science, 17ª Edição, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania. Para aplicação tópica, estes compostos podem igualmente ser administrados na forma de pó ou pulverização, em particular em forma de aerossol.

Se a droga se destinar a administração sistémica, pode ser preparado como um pó, pílula, comprimido ou semelhantes, ou como xarope ou elixir, para administração oral. Para administração intravenosa ou intraperitoneal, o composto será preparado como uma solução ou suspensão susceptível de ser administrada por injeção. Em certos casos, pode ser útil formular estes compostos na forma de supositórios ou como uma formulação de libertação prolongada para depósito subcutâneo ou injeção intermuscular.

Podem adicionar-se outros medicamentos a esta formulação tópica com objectivos secundários, como o tratamento da pele seca e a protecção contra a luz; outros medicamentos para o tratamento de dermatoses, a prevenção de infecções, a redução de irritações e inflamações cutâneas, e situações semelhantes.

O tratamento de dermatoses ou de quaisquer outras indicações que se sabe, ou que se verificou, serem susceptíveis de tratamento por compostos semelhantes ao ácido retinóico será efectuado pela administração da dose terapêuticamente eficaz de um ou mais compostos do presente invento. Uma concentração terapêutica será a concentração que produza a regressão da situação particular ou que retarde o seu desenvolvimento. Em certos casos, a droga pode ser usada potencialmente de um modo



profilático para prevenir o advento de uma situação particular. Uma dada concentração terapêutica variará de condição para condição e, em certos casos, pode variar com a gravidade da condição a ser tratada e com a sensibilidade do doente ao tratamento. Assim, a melhor maneira de determinar uma dada concentração terapêutica é no próprio momento e no local através de experimentação de rotina. Contudo, já se sabe antecipadamente que, por exemplo, no tratamento do acne ou de outras dermatoses, uma formulação contendo entre 0,001 e 5% em peso, de preferência entre 0,01 e 1%, constitui em geral uma concentração terapeuticamente eficaz. Se administrada sistemicamente, uma quantidade entre 0,01 e 100 mg por kg de peso corporal e por dia, mas de preferência entre cerca de 0,1 e 10 mg/kg, produzirá um resultado terapêutico na maioria dos casos.

A actividade semelhante ao ácido retinóico destes compostos foi confirmada através da medição clássica da actividade deste ácido envolvendo os efeitos do ácido retinóico na ornitina descarboxilase. O trabalho original sobre a correlação entre o ácido retinóico e a diminuição da proliferação celular foi efectuado por Verma & Boutwell, Cancer Research, 1977, 37, 2196-2201. Nesse artigo, refere-se que a actividade da ornitina descarboxilase (ODC) aumentou antes da biossíntese das poliaminas. Foi estabelecido, noutro lugar, que os aumentos da síntese das poliaminas podem estar correlacionados ou associados com proliferação celular. Deste modo, se se pudesse inibir a actividade da ODC, conseguir-se-ia moderar a hiperproliferação celular. Embora se desconheçam todas as causas do aumento da actividade da ODC, sabe-se que o 12-0-tetradecanoilforbol-13-acetato (TPA) induz actividade da ODC. O ácido retinóico inibe esta indução da actividade da ODC pelo TPA. Os compostos deste invento também inibem a indução da ODC pelo TPA, como foi posto em evidência num ensaio que segue essencialmente o procedimento estabelecido em Cancer Res., 35: 1662-1670, 1975.

A título ilustrativo da actividade semelhante ao ácido retinóico, é de notar que, no ensaio conduzido essencialmente de acordo com o método de Verma & Boutwell, ibid, os exemplos

seguintes dos compostos preferidos do presente invento (Compostos 1, 3 e 7) atingiram uma inibição de 80% da actividade da ODC induzida pelo TPA, com as seguintes concentrações (CI_{80}):

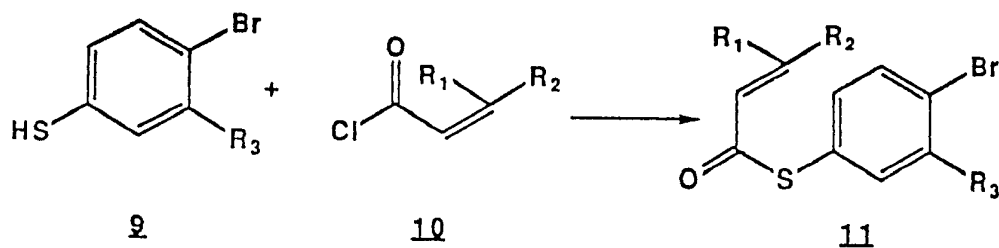
Composto	conc. CI_{80} (nmol)
1	1,2
3	0,1
7	1,0
56	2,2
57	0,24

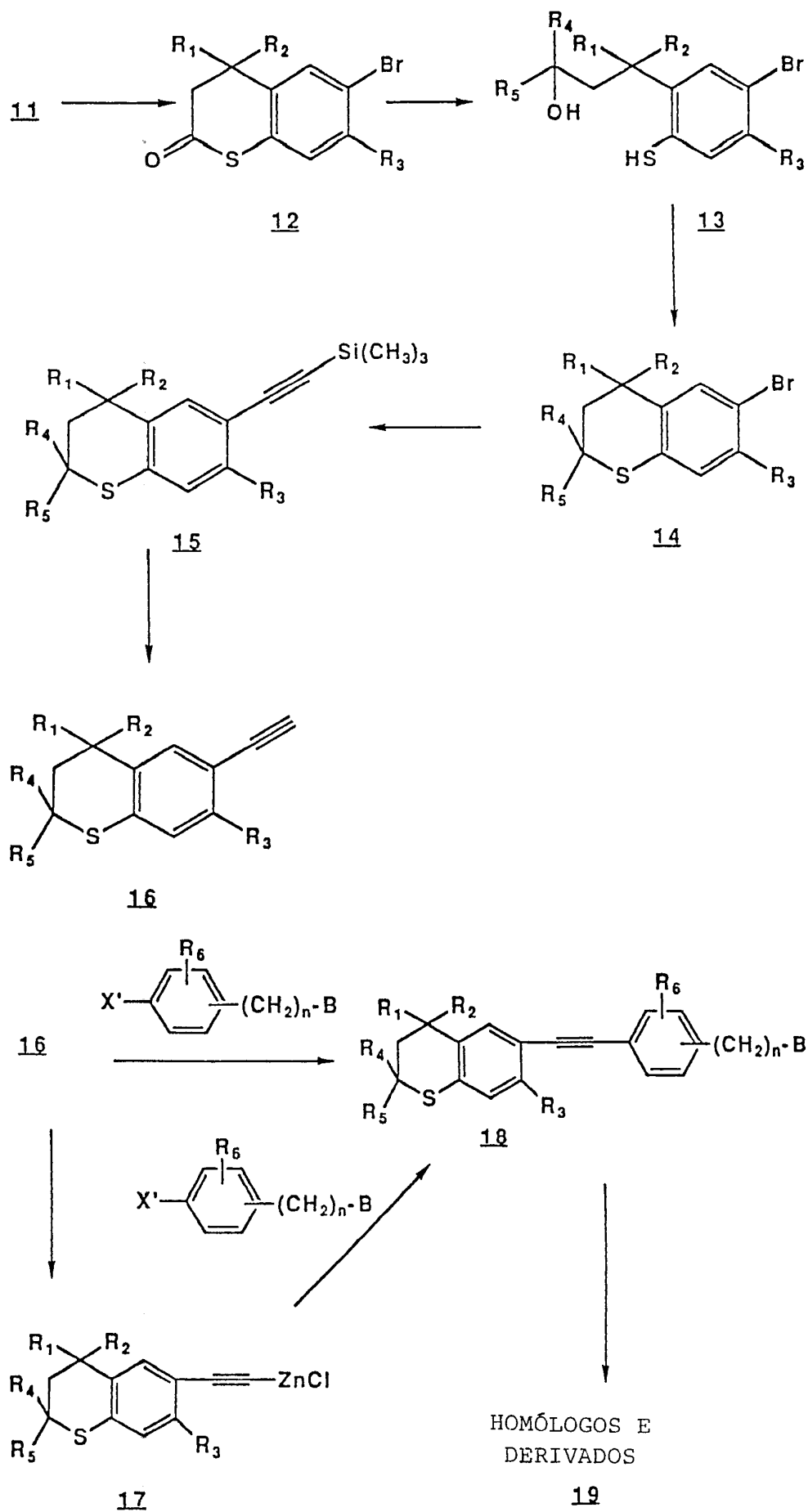
Concretizações Específicas

Os compostos deste invento podem ser preparados através de uma série de diferentes vias de síntese química. Para ilustrar este invento, descreve-se aqui uma série de passos que se provou produzirem os compostos de Fórmula 1 quando esta síntese é seguida à letra e em espírito. O especialista em síntese química verificará imediatamente que as condições aqui estabelecidas constituem concretizações específicas que podem ser generalizadas a cada um e a todos os compostos representados pela Fórmula 1. Além disso, o químico compreenderá imediatamente que os peritos na arte poderão fazer variar e adaptar os passos de síntese aqui descritos sem se afastarem do âmbito e do espírito do invento.

Os compostos de Fórmula 1 em que X é -S- e R_4 e R_5 são hidrogénio ou alquilo inferior, com a restrição de R_4 e R_5 não serem ambos hidrogénio, são preparados segundo o Esquema Reaccional I

Esquema Reaccional I

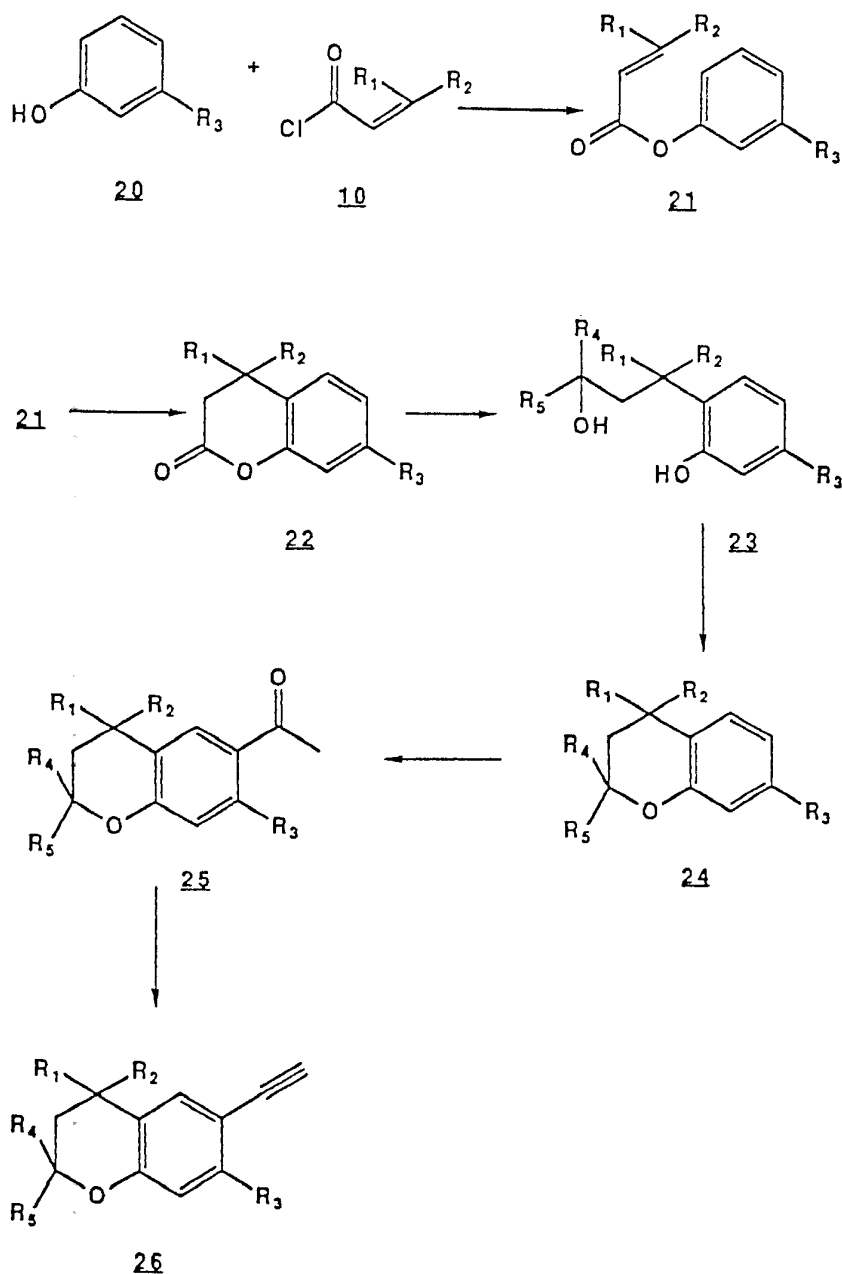


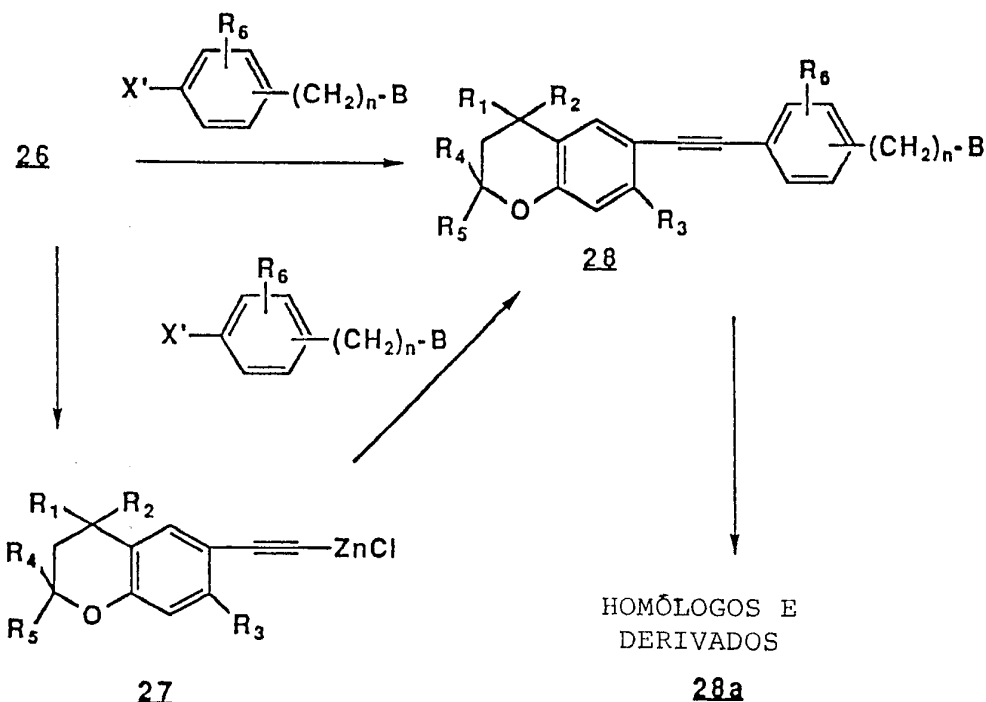


No Esquema Reaccional I, R_1 - R_3 são hidrogênio ou um grupo alquilo inferior, R_6 é definido como anteriormente em relação à Fórmula 1, n é 0-5 e B é H, ou um ácido, álcool, aldeído ou cetona protegidos. X' é Cl, Br ou I quando n é 0, mas de preferência é Br ou I quando n é 1-5.

Os compostos de Fórmula 1 em que X é oxigênio e R_4 e R_5 são hidrogênio ou alquilo inferior, com a restrição de R_4 e R_5 não serem ambos hidrogênio, são preparados segundo o Esquema Reaccional 2.

Esquema Reaccional 2





No Esquema Reaccional 2, as definições de R_1-R_6 , n , B e X' são as mesmas que para o Esquema Reaccional 1.

Apresenta-se a seguir uma descrição geral dos passos de síntese indicados nos Esquemas Reacionais 1 e 2.

No Esquema Reaccional 1, o 4-bromotiofenol (Composto 9) é acilado com um agente de acilação, como um cloreto de ácido (Composto 10) derivado de um ácido acrílico adequadamente substituído. A acilação é conduzida num solvente inerte (como o tetra- α -hidrofurano) na presença de uma base forte (por exemplo, hidreto de sódio). O tioéster resultante (Composto 11) que contém a ligação olefínica da porção ácido acrílico é fechado em anel na presença de um catalisador do tipo de Friedel Crafts (como o cloreto de alumínio) por agitação num solvente adequado, como o cloreto de metileno. Em geral, o composto resultante, o 2-oxo-6-bromotiocromano (Composto 12), é isolado na forma cristalina.

Os substituintes R_4 e/ou R_5 (os quais, segundo o invento, não podem ser ambos hidrogénio) são introduzidos por tratamento do 2-oxo-6-bromotiocromano (Composto 12) com um reagente de Grignard que contenha os substituintes alquilo R_4 e R_5 (como o brometo de metilmagnésio quando R_4 e R_5 são metilo). Quando o reagente de Grignard (como o brometo de metilmagnésio) se encontra em excesso, o anel tiocromano é aberto, e forma-se o álcool terciário derivado do 4-bromotiofenol (Composto 13).

O fecho em anel do derivado do tiofenol (Composto 13) que contém os substituintes R_1 , R_2 , R_3 , R_4 e R_5 pretendidos, é efectuado pelo aquecimento em condições ácidas, de preferência aquecendo o Composto 13 em ácido aquoso. O 6-bromotiocromano resultante que contém os substituintes alquilo R_1 , R_2 , R_3 , R_4 e R_5 (ou hidrogénio) pretendidos é indicado como o Composto 14 no Esquema Reaccional 1.

Para introduzir a porção acetileno (etino) na molécula, faz-se reagir o 6-bromotiocromano substituído 14 com trimetilsililacetileno na presença de iodeto cuproso e de um catalisador adequado, que, tipicamente, tem a fórmula $Pd(PQ_3)_2Cl_2$ (Q é fenilo). A reacção é conduzida tipicamente na presença do catalisador cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio (II) e de um aceitador de ácido (como a trietilamina) sob um gás inerte (árgon), por aquecimento num tubo selado. O composto resultante, o 6-trimetilsililetiniltiocromano, é o Composto 15 no Esquema Reaccional 1.

Como mostra o Esquema Reaccional 1, a porção trimetilsilil é removida do 6-trimetilsililetiniltiocromano 15 no passo de síntese seguinte, obtendo-se o derivado 6-etiniltiocromano substituído no anel (Composto 16). Esta última reacção é conduzida sob condições alcalinas, de preferência numa atmosfera de gás inerte.

Para introduzir o substituinte fenilo ou fenilo substituído na porção acetileno (etino) do Composto 16, este último composto é ligado ao reagente $X'-Q-(CH_2)_n-B$ (Fórmula 3, em que Q é um

resíduo fenílico di- ou multi-substituído) em que os símbolos n, X' e B têm o mesmo significado que o definido em relação à Fórmula 3. Por outras palavras, introduz-se o substituinte fenilo ou fenilo substituído no 6-etiniltiocromano 16 fazendo reagir este último com um composto fenílico substituído com um halogéneo (Fórmula 3) em que o núcleo benzénico possui o substituinte desejado $[(CH_2)_n-B]$ ou em que o substituinte $(CH_2)_n-B$ existente possa ser facilmente convertido no substituinte pretendido por meio de reacções orgânicas bem conhecidas na arte.

O acoplamento do 6-etiniltiocromano 16 com o reagente X'-Q- $-(CH_2)_n-B$ é efectuado directamente na presença de iodeto cuproso, um catalisador adequado, tipicamente da fórmula $Pd(PQ_3)_2Cl_2$ e um aceitador de ácido, como a trietilamina, por aquecimento num tubo selado numa atmosfera de gás inerte (árgon).

O composto acetileno di-substituído resultante (Composto 18) pode ser o composto alvo preparado de acordo com a invenção, ou pode ser facilmente convertido no composto alvo através de passos como a formação de sal, esterificação, desesterificação, homologação, formação de amida e outros semelhantes. Estes passos são analisados mais à frente.

O Composto 18 também pode ser obtido efectuando em primeiro lugar a conversão do derivado 6-etiniltiocromano 16 no correspondente sal metálico, nomeadamente um sal de zinco (Composto 17) e, subsequentemente, o acoplamento do sal 17 com o reagente X'-Q- $(CH_2)_n-B$ (Fórmula 3 em que Q é fenilo ou um resíduo fenílico substituído) na presença de um catalisador de fórmula $Pd(PQ_3)_4$ (Q é fenilo) ou de um complexo semelhante.

A obtenção dos derivados do Composto 18 está indicada no Esquema Reaccional 1 como conversão nos Compostos 19, "homólogos e derivados".

Mais especificamente, no que respeita à obtenção de derivados ou ao desbloqueamento das funções protegidas no Composto 18, ou em relação à preparação dos derivados de fenilo

de fórmula $X'-Q-(CH_2)_n-B$ (que, após o acoplamento, produzem directamente os compostos do invento ou compostos facilmente convertíveis naqueles), faz-se notar o seguinte.

Quando é necessário um derivado de fenilo protegido para acoplamento com os compostos de Fórmula 2 (Compostos 16 no Esquema Reaccional 1), estes podem ser preparados a partir dos seus ácidos, álcoois, cetonas ou aldeídos correspondentes. Estes reagentes de partida, os ácidos, álcoois, aldeídos e cetonas protegidos, estão disponíveis nos fabricantes de produtos químicos ou podem ser preparados segundo métodos que se encontram publicados. Os ácidos carboxílicos são tipicamente esterificados por refluxo do ácido numa solução do álcool apropriado na presença de um catalisador ácido como o cloreto de hidrogénio ou o cloreto de tionilo. Alternativamente, pode efectuar-se a condensação do ácido carboxílico com o álcool apropriado na presença de diciclo-hexilcarbodiimida e dimetilaminopiridina. O éster é recuperado e purificado por meios convencionais. Os acetais e cetais são facilmente obtidos pelo método descrito em March, "Advanced Organic Chemistry", 2nd Edition, McGraw-Hill Book Company, p. 810). Os álcoois, aldeídos e cetonas podem ser protegidos formando, respectivamente, éteres e ésteres, acetais ou cetais, por métodos 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 antes de efectuar uma reacção de acoplamento, quando esses compostos não existem no mercado, os derivados de fenilo em que B é $-COOH$ são sujeitos a homologação por tratamento sucessivo em condições de Arndt-Eistert ou outros procedimentos de homologação. Alternativamente, podem também homologar-se, por procedimentos adequados, derivados de fenilo em que B é diferente de $COOH$. Os ácidos homologados podem seguidamente ser esterificados por um procedimento geral delineado no parágrafo precedente.

Um meio alternativo de preparar compostos em que n é 1-5 é submeter a homologação os compostos de Fórmula 1, em que B é um

ácido ou outra função, utilizando o método de Arndt-Eistert referido atrás, ou outros procedimentos de homologação.

Os ácidos e sais derivados da Fórmula 1 são facilmente obteníveis dos ésteres correspondentes. A saponificação básica com uma base de um metal alcalino produzirá o ácido. Por exemplo, pode dissolver-se um éster de Fórmula 1 num solvente polar como um álcool, de preferência numa atmosfera inerte à temperatura ambiente, com um excesso de base de aproximadamente três molar, por exemplo hidróxido de potássio. A solução é agitada durante um período de tempo prolongado, entre 15 e 20 horas, arrefecida e acidificada, recuperando-se o hidrolisado por meios convencionais.

A amida pode ser preparada por qualquer meio de amidação apropriado conhecido na arte, a partir dos correspondentes ésteres ou ácidos carboxílicos. Um modo de preparar estes compostos é converter um ácido num cloreto de ácido e seguidamente tratar esse composto com hidróxido de amónio ou com uma amina apropriada. Por exemplo, o ácido é tratado com uma solução alcoólica de base como o KOH etanólico (num excesso molar de aproximadamente 10%) à temperatura ambiente durante 30 minutos. Remove-se o solvente e o resíduo é retomado num solvente orgânico como o éter dietílico, tratado com uma formamida dialquílica e seguidamente com uma quantidade dez vezes maior de cloreto de oxalilo. Tudo isto é realizado a uma temperatura moderadamente reduzida, entre -10°C e $+10^{\circ}\text{C}$. Em seguida, agita-se esta última solução à temperatura reduzida durante 1-4 horas, de preferência durante 2 horas. A remoção do solvente deixa um resíduo que é retomado num solvente inorgânico inerte como o benzeno, arrefecido até cerca de 0°C e tratado com hidróxido de amónio concentrado. A mistura resultante é agitada a uma temperatura reduzida durante 1-4 horas. O produto é recuperado por meios convencionais.

Os álcoois são preparados através da conversão dos ácidos correspondentes no cloreto de ácido com cloreto de tionilo ou outro meio (J. March, "Advanced Organic Chemistry", 2ª Edição,

McGraw-Hill Book Company), seguida da redução do cloreto de ácido com boro-hidreto de sódio (March, Ibid, pg. 1124), obtendo-se os álcoois correspondentes. Alternativamente, podem reduzir-se os ésteres com hidreto-aluminato de lítio a temperaturas reduzidas. A alquilação destes álcoois com os halogenetos de alquilo apropriados nas condições da reacção de Williamson (March, Ibid, pg. 357) produz os éteres correspondentes. Estes álcoois podem ser convertidos em ésteres fazendo-os reagir com ácidos apropriados na presença de catalisadores ácidos ou de diciclo-hexilcarbodiimida e dimetilaminopiridina.

Os aldeídos podem ser preparados a partir dos álcoois primários correspondentes utilizando agentes oxidantes moderados como o dicromato de piridínio em cloreto de metileno (Corey, E. J., Schmidt, G., Tet. Lett., 399, 1979), ou sulfóxido de dimetilo/cloreto de oxalilo em cloreto de metileno (Omura, K., Swern, D., Tetrahedron, 1978, 34, 1651).

As cetonas podem ser preparadas a partir de um aldeído apropriado tratando o aldeído com um reagente de Grignard alquílico ou um reagente semelhante seguido de oxidação.

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

Os compostos em que B é H podem ser preparados a partir dos compostos de benzeno halogenados correspondentes, de preferência em que o halogéneo é I.

No que respeita ao Esquema Reaccional 2, o fenol, ou um fenol substituído na posição 3 (meta) por um substituinte alquilo (R_3) (Composto 20) é acilado com um agente de acilação, como um cloreto de ácido (Composto 10) derivado de um ácido acrílico adequadamente substituído. No Esquema Reaccional 2, tal como no Esquema Reaccional 1, os substituintes R_1 e R_2 dos compostos alvo são introduzidos através deste derivado do ácido acrílico 10. De preferência, a acilação com o cloreto de ácido 10 é conduzida na

presença de uma base forte (p.ex., hidreto de sódio) num solvente inerte (como o tetra-hidrofurano). O fenilacrilato substituído resultante é apresentado no Esquema reaccional 2 como o **Composto 21**.

O fenilacrilato substituído 21 é fechado em anel nas condições de uma reacção do tipo de Friedel Crafts (catalisador AlCl_3 , num solvente inerte, como o cloreto de metileno) para se obter o composto 2-oxocromano (**Composto 22**) que contém, na posição 4, os substituintes R_1 e R_2 e, na posição 6, o substituinte R_3 (quando apropriado). Tal como o análogo 2-oxotiocromano 12 no Esquema Reaccional 1, o 2-oxocromano 22 do Esquema Reaccional 2 é tratado com um reagente de Grignard para introduzir os substituintes R_4 e R_5 . Como se fez notar atrás, R_4 e R_5 não podem ser ambos hidrogénio. Quando R_4 e R_5 são metilo, o reagente de Grignard será, de preferência, o cloreto de metilmagnésio (dissolvido em tetra-hidrofurano, THF). Adiciona-se a este reagente de Grignard uma solução do **Composto 22** num solvente adequado, por exemplo em éter dietílico seco. O fenol resultante, que contém uma cadeia lateral de álcool terciário (ou seja, uma molécula em que o anel cromano foi aberto), é apresentado no Esquema Reaccional 2 como o **Composto 23**.

O **Composto 23**, que já tem os substituintes R_1 , R_2 , R_3 , R_4 e R_5 pretendidos, é fechado em anel em condições ácidas (p.ex., por aquecimento em ácido sulfúrico aquoso) para produzir o derivado cromano (**Composto 24**). Deve notar-se que, até este ponto da sequência de síntese (que se usa de preferência, mas não é necessariamente a única, para a preparação dos compostos da invento), estão envolvidos passos semelhantes ou análogos para a preparação do tiocromano (Esquema Reaccional 1) e dos derivados do cromano (Esquema Reaccional 2), residindo a única diferença no facto de, no Esquema reaccional 2, o derivado do fenol de que se parte não conter um substituinte halogéneo (como o bromo).

Em virtude da ausência do substituinte halogéneo na sequência sintética preferida para a preparação dos compostos de cromano do invento, os passos preferidos e aqui ilustrados

(Esquema Reaccional 2) para a introdução do grupo acetileno (etino) na posição 6 da porção cromano são diferentes dos passos utilizados para a introdução da porção acetileno no tiocromano análogo (Esquema Reaccional 1).

Assim, no Esquema Reaccional 2, introduz-se um grupo acetilo na posição 6 do derivado de cromano 24 em condições do tipo de Friedel-Crafts. Esta acetilação é conduzida de preferência com cloreto de acetilo, em solvente nitrometano, na presença de cloreto de alumínio. O derivado 6-acetilcromano resultante, é o Composto 25.

Introduz-se a ligação acetilénica (tripla) na molécula convertendo a porção 6-acetilo do cromano 25 numa porção de acetileno. Isto é efectuado, de preferência, através do tratamento com di-isopropilamideto de lítio (a uma temperatura baixa, como -78 graus C), que provoca a enolização do grupo acetilo. O composto enol intermediário (não mostrado no Esquema Reaccional 2) é esterificado por tratamento com clorofosfato de dietilo (ou com um composto semelhante) e feito novamente reagir a temperatura reduzida (p.ex., -78 graus C) com di-isopropilamideto de lítio, para formar a tripla ligação (presumivelmente por uma reacção de eliminação), obtendo-se o derivado 6-etinilcromano (Composto 26).

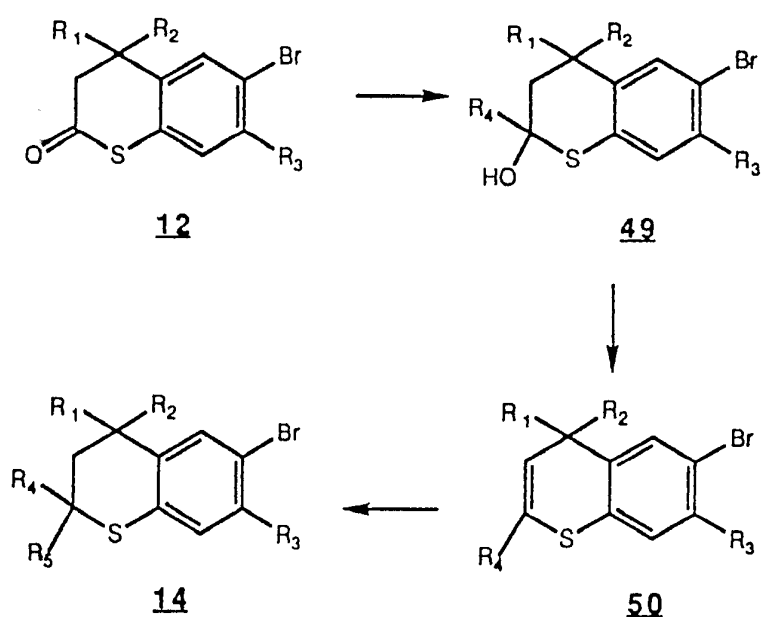
Chegados a este ponto, queremos sublinhar que o presente invento não pretende limitar-se ou restringir-se às teorias dos mecanismos da reacção atrás mencionadas ou outras. Apresenta-se (quando apropriado) uma descrição breve da teoria dos mecanismos da reacção para facilitar o trabalho do especialista na arte, na modificação e na adaptação das condições da síntese de modo a obter intermediários específicos e preparar os diversos compostos do invento, sem se afastar do âmbito e do espírito do invento.

Voltando de novo ao Esquema Reaccional 2, o derivado 6-etinilcromano 26 pode ser convertido nos compostos alvo do invento em passos de síntese análogos à conversão dos 6-etiniltiocromanos (Composto 16) nos correspondentes derivados

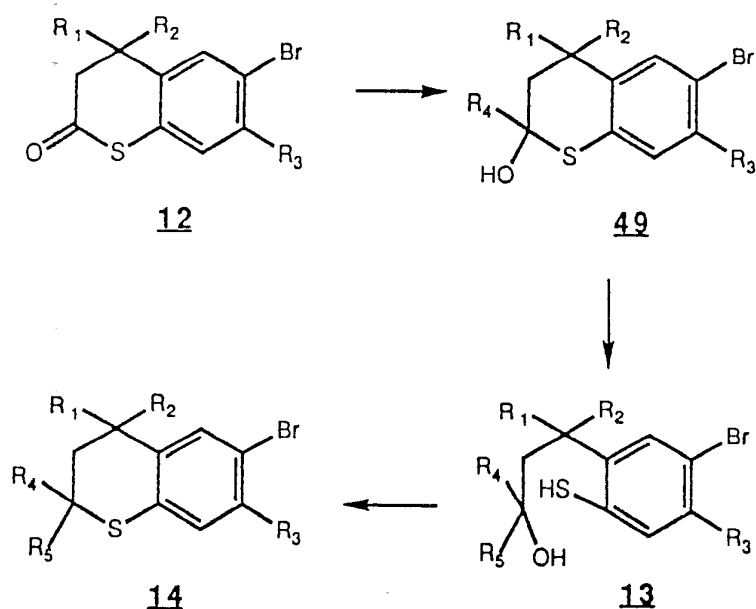
de tiocromano alvo (ver Esquema Reaccional 1). Resumidamente, de preferência o **Composto 26** é aquecido com um reagente $X'-Q-(CH_2)_n-B$ (Fórmula 3 em que Q é fenilo ou um resíduo de fenilo substituído) na presença de iodeto cuproso, um catalisador adequado, tipicamente da fórmula $Pd(PQ_3)_2Cl_2$ (Q é fenilo ou semelhante) e um aceitador de ácido, como a trietilamina. Esta reacção de acoplamento produz os compostos cromano alvo (**Composto 28**) ou derivados que são facilmente convertidos nos compostos alvo por protecção, desprotecção, esterificação, homologação, etc., como se discutiu relativamente ao Esquema Reaccional 1. Os homólogos são indicados, como um grupo, como o **Composto 28a** no Esquema Reaccional 2.

Alternativamente, os compostos 6-etinilcromano 26 podem ser primeiro convertidos no correspondente sal metálico (zinco) (**Composto 27**) e seguidamente acoplados ao reagente $X'-Q-(CH_2)_n-B$ (Fórmula 3 em que Q é fenilo ou um resíduo de fenilo substituído) em condições semelhantes às condições descritas no Esquema Reaccional 1 para o acoplamento dos **Compostos 18** com o mesmo reagente.

ESQUEMA REACCIONAL 3



ESQUEMA REACCIONAL 4

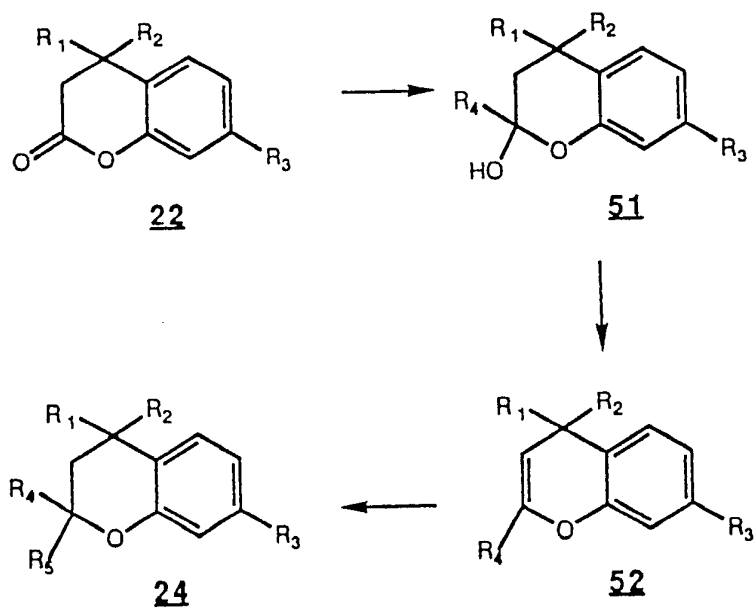


Reportando-nos ao Esquema Reaccional 3, o 6-bromotiocromano substituído 14, em que o substituinte R₄ ou R₅ é alquilo e o outro é hidrogénio, pode ser preparado tratando o 2-oxo-6-bromotiocromano (Composto 12) com um reagente de Grignard. Tal como no Esquema Reaccional 1, o 2-oxotiocromano 12 é submetido a um excesso de reagente de Grignard, contendo os substituintes alquilo R₄ ou R₅ (como o brometo de metilmagnésio quando R₄ ou R₅ é metilo). No entanto, a temperatura da reacção é controlada e mantida a um valor relativamente baixo (p. ex., -14 graus C) e a duração da reacção é restringida a um tempo relativamente curto (0,5 horas). Nesta reacção de Grignard controlada, forma-se um derivado hemiacetal do 4-bromotiofenol (Composto 49), como mostra o Esquema Reaccional 3. A ciclização do derivado do tiofenol Composto 49 é efectuada por aquecimento em condições ácidas, de preferência com um ácido aquoso, para se obter a tio-olefina insaturada (Composto 50). A 6-bromotio-olefina (Composto 50) é reduzida por hidrogenação na presença de um catalisador de sulfureto de paládio sobre carbono a pressão

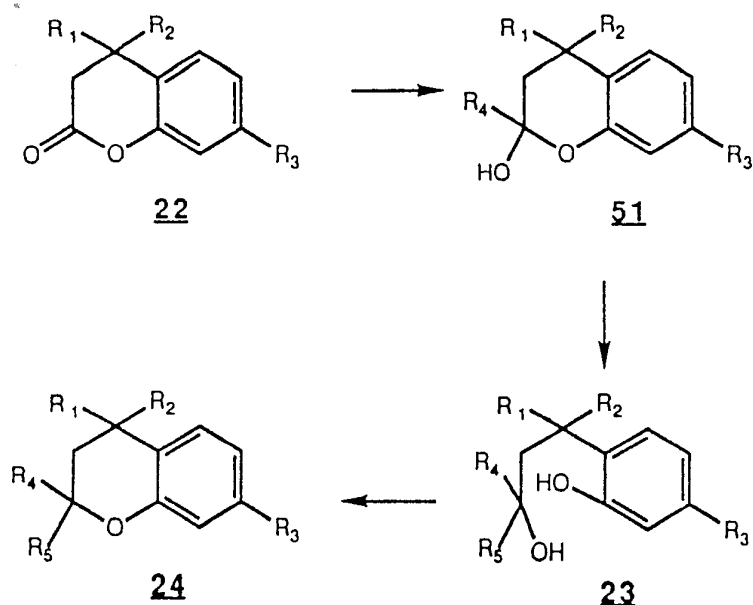
alevada (aproximadamente $2,1 \times 10^5$ Pa). O 6-bromotiocromano resultante, que contém os substituintes hidrogénio e alquilo R_1 , R_2 , R_3 , R_4 e R_5 , em que R_4 ou R_5 é hidrogénio, pretendidos, é o Composto 14.

Mais uma vez, no que respeita ao 6-bromotiocromano 14, no Esquema Reaccional 4, os substituintes R_4 e R_5 , ambos alquilo mas não idênticos neste exemplo, são introduzidos tratando o derivado hemiacetal (Composto 49) com um reagente de Grignard diferente do utilizado anteriormente, como mostra o Esquema 4. Nesta reacção de Grignard, o anel de tiocromano é aberto, formando-se o álcool terciário derivado do 4-bromotiofenol, 13. O fecho em anel do derivado do tiofenol 13, que contém os substituintes R_1 , R_2 , R_3 , R_4 e R_5 pretendidos, é efectuado por aquecimento em condições ácidas, de preferência por aquecimento com um ácido aquoso. O 6-bromotiocromano resultante, que contém os substituintes hidrogénio e alquilo R_1 , R_2 , R_3 , R_4 e R_5 pretendidos, é o Composto 14.

ESQUEMA REACCIONAL 5



ESQUEMA REACCIONAL 6



No Esquema Reaccional 5, tal como no Esquema Reaccional 3, um dos substituintes R_4 ou R_5 é alquilo e o outro é hidrogénio. Do mesmo modo que o análogo 2-oxotiocromano 12 no Esquema Reaccional 3, o 2-oxocromano 22 do Esquema Reaccional 5 é tratado com reagente de Grignard para introduzir os substituintes R_4 e R_5 . Com a temperatura e o tempo da reacção controlados, pode isolar-se o derivado hemiacetal resultante como o Composto 51, como mostra o Esquema Reaccional 5. Em condições ácidas (p.ex., por aquecimento em ácido aquoso), o hemiacetal 51 é ciclizado para formar o derivado olefínico correspondente (Composto 52). Seguidamente, este derivado olefínico pode ser reduzido utilizando as mesmas condições descritas para o Esquema Reaccional 3 para a redução do Composto 49, ou por uma técnica de redução mais geral. O derivado cromano resultante é o Composto 24 no Esquema Reaccional 5. Deve notar-se que, até esta altura da sequência de síntese (utilizada de preferência, mas não que não é necessariamente a única, para a preparação dos compostos do

invento), estão envolvidos passos semelhantes ou análogos para a preparação do tiocromano (Esquema reaccional 3) e dos derivados do cromano (Esquema Reaccional 5), residindo a única diferença no facto de, no Esquema Reaccional 5, a lactona de partida não ter um halogéneo (como um substituinte bromo).

No que respeita ao Esquema Reaccional 6, no Composto 24 deste esquema os substituintes R_4 e R_5 são alquilo, mas não são idênticos. Introduzem-se os substituintes alquilo R_4 e R_5 tratando o Composto 51 com um reagente de Grignard diferente do anteriormente usado para formar o álcool terciário (Composto 23). O álcool terciário 23, que já tem os substituintes R_1 , R_2 , R_3 , R_4 e R_5 pretendidos, é fechado em anel em condições acídicas, como se descreveu atrás, obtendo-se o derivado cromano (Composto 24).

Para se obter os produtos acetilénicos finais, onde o substituinte R_4 ou R_5 é alquilo e o outro é hidrogénio, ou em que os substituintes R_4 e R_5 são alquilo mas não idênticos, sujeitam-se os Compostos 14 e 24 essencialmente às mesmas reacções descritas no Esquema Reaccional 1 e Esquema Reaccional 2.

Apresentam-se a seguir exemplos de compostos específicos do invento e exemplos específicos dos passos sintéticos através dos quais se obtêm os compostos e certos intermediários, que se destinam a ilustrar o invento, e não a limitar o seu âmbito.

Exemplos Específicos

4-Iodobenzoato de etilo (Composto 29)

A uma suspensão de 10g (40,32 mol) de ácido 4-iodobenzóico em 100 ml de etanol absoluto adicionou-se 2 ml de cloreto de tionilo, aquecendo-se seguidamente a mistura em refluxo durante 3 horas. O solvente foi removido in vacuo e dissolveu-se o resíduo em 100 ml de éter. A solução de éter foi lavada com soluções saturadas de NaHCO_3 e de NaCl e seca (MgSO_4). Removeu-se então o solvente in vacuo e destilou-se o resíduo em Kugelrohr (100 graus C; 0,55 mm) para obter o composto do título como um óleo incolor, RMP (CDCl_3): δ 1,42 (3H, t, $J \approx 7$ Hz), 4,4 (2H, q, $J \approx 7$ Hz), 7,8 (4H).

De igual modo, mas substituindo o ácido 4-iodobenzóico pelo ácido apropriado, podem preparar-se os seguintes exemplos de compostos :

- 4-iodofenilacetato de etilo ;
- 3-(4-iodofenil)-propionato de etilo ;
- 4-(4-iodofenil)-butanoato de etilo ; e
- 5-(4-iodofenil)-pentanoato de etilo.

3,3-Dimetiltioacrilato de S-(4-bromofenilo) (Composto 30)

A uma solução arrefecida em banho de gelo de 1,92 g (80 mmol) de NaH (obtidos de uma suspensão a 60% em óleo mineral por lavagem com 3x15 ml de hexano) em 30 ml de THF seco adicionou-se lentamente, sob árgon, uma solução de 15,1 g (80 mmol) de 4-bromotiofenol em 60 ml de THF seco ao longo de 1 hora. A mistura foi agitada a 0° C durante mais 30 minutos e seguidamente tratada com uma solução de 10,1 g (85 mmol) de cloreto de dimetilacrilóilo em 30 ml de THF seco. Removeu-se então o banho refrigerante e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 40 h. Adicionou-se a mistura reaccional a 200 ml de água contendo 2 ml de ácido acético glacial e separou-se a camada orgânica. Lavou-se a camada orgânica com 2x75 ml de água e secou-se (MgSO₄). O solvente foi removido in vacuo para se obter o composto do título como um óleo amarelo. RMP (CDCl₃): δ 1,91 (3H, s), 2,14 (3H, s), 6,03-6,06 (1H, m), 7,28 (2H, d, J≈8,6 Hz), 7,53 (2H, d, J≈8,6 Hz).

4,4-Dimetil-6-bromo-2-oxotiocromano (Composto 31)

A uma suspensão, agitada e arrefecida em gelo, de 15,9 g (119 mmol) de cloreto de alumínio em 140 ml de cloreto de metileno adicionou-se, sob azoto, uma solução de 21,64 g (79,9 mmol) de 3,3-dimetiltioacrilato de S-(4-bromofenilo) (Composto 30) em 100 ml de cloreto de metileno. Seguidamente, a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 72 horas e adicionada a 250 g de uma mistura de gelo e salmoura. Efectuou-se a extracção da mistura com cloreto de metileno e os extractos orgânicos combinados foram lavados com solução saturada de NaCl e secos (MgSO₄). O solvente foi removido in vacuo e o resíduo recristalizado em hexanos para se obter o composto do título na

forma de cristais brancos. RMP (CDCl_3) : δ 1,40 (6H, s), 2,67 (2H, s), 7,31-7,40 (3H, m). EM Massa exacta, m/e 269,9714 (calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{SOBr}$, 269,9714).

4-Bromo-2-(1,1,3-trimetil-3-hidroxibutil)tiofenol (Composto 32)

A 3,49 g (32,8 mmol) de perclorato de lítio adicionou-se, sob argon, 35 ml de brometo de metilmagnésio 3,0M (105 mmol) em éter. Esta mistura foi tratada, gota a gota com agitação, com uma solução de 2,961 g (10,926 mmol) de 4,4-dimetil-6-bromo-2-oxotiocromano (Composto 31) e, seguidamente, aqueceu-se a mistura reaccional em refluxo durante 70 h. Deixou-se depois arrefecer a mistura reaccional e verteu-se numa mistura de 100 g de gelo e 8 ml de H_2SO_4 concentrado. Separou-se a camada orgânica e efectuou-se a extracção da camada aquosa com 2x25 ml de éter. As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas sucessivamente com 2x25 ml de solução saturada de NaHCO_3 , 25 ml de água e 25 ml de solução saturada de NaCl , e seguidamente secas (MgSO_4). O solvente foi removido in vacuo e o resíduo purificado por cromatografia flash para se obter o composto do título na forma de um óleo amarelo claro. RMP (CDCl_3) : δ 1,05 (6H, s), 1,52 (6H, s), 2,30 (2H, s), 3,71 (1H, s), 7,22 (1H, dd, $J \approx 8,5$ Hz, 2,1 Hz), 7,28 (1H, d, $J \approx 8,5$ Hz), 7,35 (1H, d, $J \approx 2,1$ Hz).

Utilizando brometo de etilmagnésio, em vez de brometo de metilmagnésio, obtém-se o correspondente 4-bromo-2-(1,1-dimetil-3-etil-3-hidroxipentil)tiofenol.

2,2,4,4-Tetrametil-6-bromotiocromano (Composto 33)

Aqueceu-se, em refluxo e durante 24 h, uma mistura de 500 mg (1,49 mmol) de 4-bromo-2-(1,1,3-trimetil-3-hidroxibutil)tiofenol (Composto 32) e 8 ml de H_2SO_4 aquoso a 20%. Efectuou-se a extracção da mistura com hexanos e os extractos orgânicos foram combinados e lavados sucessivamente com água, NaHCO_3 saturado, de novo água e NaCl saturado, e seguidamente secos (MgSO_4). O solvente foi removido in vacuo e o resíduo purificado por cromatografia flash (sílica ; hexanos) para se obter o composto do título na forma de um óleo incolor. RMP (CDCl_3) : δ 1,35 (6H, s), 1,40 (6H, s), 1,93 (2H, s), 7,17 (1H, dd, $J \approx 8,4$ Hz, 2,1 Hz),

7,23 (1H, d, $J \approx 8,4$ Hz), 7,26 (1H, d, $J \approx 2,1$ Hz). EM Massa exacta, m/e 284,0221 (calculada para $C_{13}H_{17}SBr$, 284,0234).

2,2,4,4-Tetrametil-6-trimetilsililetiniltiocromano (Composto 34)

Uma solução de 600 mg (2,11 mmol) de 2,2,4,4-tetrametil-6-bromotiocromano (Composto 33) em 1,5 ml de trietilamina foi colocada num tubo de paredes espessas e desgaseificada, sendo seguidamente tratada, sob árgon, com 1,4 g (14,3 mmol) de trimetilsililacetileno e uma mistura pulverizada de 75 mg (0,39 mmol) de iodeto cuproso e 150 mg (0,21 mmol) de cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio (II). A mistura reaccional foi de novo desgaseificada e seguidamente colocada sob árgon, e o tubo foi selado. Aqueceu-se a mistura a 100 graus C durante 24 horas, deixou-se arrefecer até à temperatura ambiente, e tratou-se esta de novo com 1,4 g (14,3 mmol) de trimetilsililacetileno e uma mistura pulverizada de 75 mg (0,39 mmol) de iodeto cuproso e 150 mg (0,21 mmol) de cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio (II). Seguidamente, a mistura foi desgaseificada, colocada sob árgon e depois aquecida no tubo selado a 100 graus C durante 96 horas. A mistura foi arrefecida até à temperatura ambiente e submetida a extracção com 3x10 ml de éter. Os extractos orgânicos foram combinados, lavados sucessivamente com 25 ml de água e 25 ml de solução saturada de cloreto de sódio e secos ($MgSO_4$). O solvente foi removido in vacuo e o resíduo purificado por cromatografia flash (sílica; hexanos seguido de acetato de etilo a 3% em hexanos) para se obter o composto do título na forma de um sólido cristalino amarelo. RMP ($CDCl_3$: δ 0,23 (9H, s), 1,36 (6H, s), 1,39 (6H, s), 1,94 (2H, s), 7,17 (1H, dd, $J \approx 8,2$ Hz, 1,8 Hz), 7,25 (1H, d, $J \approx 1,8$ Hz), 7,30 (1H, d, $J \approx 8,2$ Hz). EM Massa exacta, m/l 302,1519 (calculado para $C_{18}H_{26}SSi$, 382,1524).

2,2,4,4-Tetrametil-6-etiniltiocromano (Composto 35)

A uma solução de 527,6 mg (1,75 mmol) de 2,2,4,4-tetrametil-6-trimetilsililetiniltiocromano (Composto 34) em 4 ml de isopropanol adicionou-se, sob árgon, 4 ml de uma solução de KOH 1N. Agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 20 h e removeu-se seguidamente o isopropanol sob vácuo. Efectuou-se a extracção do resíduo com éter e os extractos

de éter combinados foram lavados sucessivamente com água e solução saturada de NaCl e depois secos (MgSO_4). O solvente foi removido in vacuo, para se obter o composto do título sob a forma de um óleo amarelo. RMP (CDCl_3): δ 1,34 (6H, s), 1,37 (6H, s), 1,91 (2H, s), 2,99 (1H, s), 7,17 (1H, dd, $J \approx 8,1$ Hz, 1,8 Hz), 7,26 (1H, d, $J \approx 1,8$ Hz), 7,30 (1H, d, $J \approx 8,1$ Hz). EM Massa exacta, m/e 230,1122 (calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{S}$, 230,1129).

4-[(2,2,4,4-Tetrametiltiocroman-6-il)-etinil]benzoato de etilo
(Composto 1)

Uma solução de 110,7 mg (0,481 mmol) de 2,2,4,4-tetrametil-6-etiniltiocromano (Composto 35) e 142,3 mg (0,516 mmol) de 4-iodobenzoato de etilo (Composto 29) em 2 ml de trietilamina foi colocada num tubo de vidro de paredes espessas e desgaseificada sob árgon. Seguidamente, tratou-se a mistura com uma mistura finamente triturada de 42 mg (0,221 mmol) de iodeto cuproso e 63 mg (0,09 mmol) de cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio (II). A mistura reaccional foi novamente desgaseificada sob árgon e o tubo foi selado. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 40 horas. A trietilamina foi removida sob vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (sílica, acetato de etilo a 3% em hexanos) para se obter o composto do título na forma de um sólido amarelo claro. RMP (CDCl_3): δ 1,37-1,42 (15H, m), 1,96 (2H, s), 4,38 (2H, q, $J \approx 7,0$ Hz), 7,25 (1H, dd, $J \approx 8,2$ Hz, 1,8 Hz), 7,33 (1H, d, $J \approx 1,8$ Hz), 7,37 (1H, d, $J \approx 8,2$ Hz), 7,65 (2H, d, $J \approx 8,6$ Hz), 8,01 (2H, d, $J \approx 8,6$ Hz). EM Massa exacta, m/e 378,1636 (calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{S}$, 378,1653).

Utilizando o método de preparação do Composto 1, mas partindo do etiniltiocromano apropriado (Composto 16 no Esquema Reaccional 1) e o éster fenílico halo-substituído apropriado (Fórmula 3, preparado, por exemplo, como se descreveu especificamente para o Composto 29) podem preparar-se os seguintes compostos do invento :

4-[(2,2,4,4,7-pentametiltiocroman-6-il)-etinil]benzoato de etilo ;

4-[(2,2,4,4-tetrametil-7-etiltiocroman-6-il)-etinil]benzoato

de etilo ;

4-[(2,2,4,4-tetrametil-7-propiltiocroman-6-il)-etinil]benzoato de etilo ;

4-[(2,2,4,4-tetrametil-7-hexiltiocroman-6-il)-etinil]benzoato de etilo ;

2-[4-[(2,2,4,4-tetrametiltiocroman-6-il)-etinil]-fenil]-acetato de etilo ;

2-[4-[(2,2,4,4,7-pentametiltiocroman-6-il)-etinil]-fenil]-acetato de etilo ;

2-[4-[(2,2,4,4-tetrametil-7-etiltiocroman-6-il)-etinil]-fenil]acetato de etilo ;

2-[4-[(2,2,4,4-tetrametil-7-hexiltiocroman-6-il)-etinil]-fenil]acetato de etilo ;

3-[4-[(2,2,4,4-tetrametiltiocroman-2-il)-etinil]-fenil]-propionato de etilo ;

3-[4-[(2,2,4,4,7-pentametiltiocroman-6-il)-etinil]-fenil]-propionato de etilo ;

3-[4-[(2,2,4,4-tetrametil-7-etiltiocroman-6-il)-etinil]-fenil]propionato de etilo ;

3-[4-[(2,2,4,4-tetrametil-7-hexiltiocroman-6-il)-etinil]-fenil]propionato de etilo ;

5-[4-[(2,2,4,4-tetrametiltiocroman-6-il)-etinil]-fenil]-pentanoato de etilo ;

5-[4-[(2,2,4,4,7-pentametiltiocroman-6-il)-etinil]-fenil]-pentanoato de etilo ;

5-[4-[(2,2,4,4-tetrametil-7-etiltiocroman-6-il)-etinil]-fenil]pentanoato de etilo.

Podem igualmente preparar-se os isómeros posicionais dos exemplos apresentados (e de compostos análogos) segundo as técnicas precedentes ou por modificações evidentes destas técnicas.

3,3-Dimetilacrilato de fenilo (Composto 37)

A uma solução arrefecida em banho de gelo de 1,29 g (54 mmol) de NaH (obtida a partir de uma suspensão a 60% em óleo mineral por lavagem com 3x10 ml de hexano) em 20 ml de THF seco adicionou-se lentamente, sob oxigénio, uma solução de 5 g (53

mmol) de fenol em 50 ml de THF seco. Seguidamente, tratou-se a mistura com uma solução de 7 g (59 mmol) de cloreto de dimetilacrilóilo em 30 ml de THF seco. Retirou-se o banho refrigerante e agitou-se a mistura mais 2,5 horas. Adicionou-se depois a mistura reaccional a 150 ml de água contendo 1 ml de ácido acético glacial. Efectuou-se a extracção da mistura com 150 ml de éter e lavou-se o extracto de éter com uma solução saturada de NaCl e secou-se (MgSO_4). O solvente foi removido in vacuo e o resíduo purificado por cromatografia flash (sílica ; éter a 5% em hexanos) para se obter o composto do título sob a forma de um óleo amarelo. RMP (CDCl_3): & 1,99 (3H, s), 2,24 (3H, s), 5,93 (1H, s largo), 7,10 (2H, d, $J \approx 7,8$ Hz) 7,22 (1H, t, $J \approx 7,8$ Hz), 7,38 (2H, t, $J \approx 7,8$ Hz).

4,4-Dimetil-2-oxocromano (Composto 38)

A uma suspensão, agitada e arrefecida em gelo, de 10,4 g (78 mmol) de cloreto de alumínio em 160 ml de cloreto de metileno adicionou-se lentamente, numa atmosfera de árgon, uma solução de 7 g (39,8 mmol) de 3,3-dimetilacrilato de fenilo (Composto 37) em 40 ml de cloreto de metileno. Retirou-se o banho refrigerante e agitou-se a mistura durante mais 42 horas. Adicionou-se a mistura a uma mistura de gelo e salmoura e separou-se a camada orgânica. Efectuou-se a extracção da camada aquosa com cloreto de metileno e os extractos orgânicos foram combinados e lavados com solução saturada de NaCl e depois secos (MgSO_4). Removeu-se o solvente in vacuo e purificou-se o resíduo por cromatografia flash (sílica ; éter a 10% em hexano) para se obter o composto do título na forma de um óleo incolor. RMP (CDCl_3 : & 1,30 (6H, s), 2,56 (2H, s), 7,06 (1H, dd, $J \approx 8,0$ Hz, 1,4 Hz), 7,16 (1H, td, $J \approx 8,0$ Hz, 1,4 Hz), 7,26 (1H, td, $J \approx 8,0$ Hz, 1,7 Hz). EM Massa exacta, m/e 176,0852 (calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2$, 176,0837).

2-(1,1,3-Trimetil-3-hidroxibutil)-fenol (Composto 39)

A 11 ml de cloreto de metilmagnésio 3,0 M (33 mmol) em THF, arrefecido em banho de gelo, adicionou-se, sob azoto, uma solução de 1,96 g (11,1 mmol) de 4,4-dimetil-2-oxocromano (Composto 38) em 35 ml de éter seco. Seguidamente, retirou-se o banho refrigerante e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante



72 horas. Adicionou-se depois a mistura reaccional a uma mistura de 100 g de gelo e 3 ml de H_2SO_4 concentrado e agitou-se até os sais de magnésio estarem dissolvidos. Separou-se a camada orgânica e efectuou-se a extracção da camada aquosa com 2x50 ml de éter. As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas sucessivamente com água, solução saturada de NaHCO_3 e solução saturada de NaCl , e depois secas (MgSO_4). O solvente foi removido in vacuo e o resíduo purificado por cromatografia flash (sílica; acetato de etilo a 20% em hexanos) para se obter o composto do título na forma de um sólido amarelo claro. RMP (CDCl_3) : δ 1,13 (6H, s), 1,48 (6H, s), 1,89 (1H, s), 2,23 (2H, s), 6,60 (1H, dd, $J \approx 7,9$ Hz, 1,4 Hz), 6,83 (1H, s), 6,84 (1H, td, $J \approx 7,9$ Hz, 1,4 Hz), 7,07 (1H, td, $J \approx 7,9$ Hz, 1,6 Hz), 7,31 (1H, dd, $J \approx 7,9$ Hz, 1,6 Hz), 7,31 (1H, dd, $J \approx 7,9$ Hz, 1,6 Hz). EM Massa exacta, m/e 208,1458 (calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2$, 208,1464).

2,2,4,4-Tetrametilcromano (Composto 40)

Aqueceu-se, em refluxo, sob azoto, durante 4 horas, uma mistura de 2,98 g (14,3 mmol) de 2-(1,1,3-trimetil-3-hidroxibutil)-fenol (Composto 39) e 40 ml de H_2SO_4 aquoso a 20%. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante mais 72 horas e seguidamente diluída com 50 ml de água. Efectuou-se a extracção da mistura com 3x20 ml de hexanos. Combinaram-se os extractos orgânicos e lavaram-se estes sucessivamente com água e solução saturada de NaCl , e depois secou-se (MgSO_4). O solvente foi depois removido in vacuo para se obter o composto do título na forma de um óleo incolor. RMP (CDCl_3): δ 1,36 (6H, s), 1,37 (6H, s), 1,83 (2H, s), 6,71 (1H, dd, $J \approx 8,2$ Hz, 1,5 Hz), 6,92 (1H, td, $J \approx 8,2$ Hz, 1,5 Hz), 7,09 (1H, td, $J \approx 8,2$ Hz, 1,5 Hz), 7,29 (1H, dd, $J \approx 8,2$ Hz, 1,5 Hz).

2,2,4,4-Tetrametil-6-acetilcromano (Composto 41)

A uma solução, arrefecida num banho de gelo, de 2 g (10,53 mmol) de 2,2,4,4-tetrametilcromano (Composto 40) em 25 ml de nitrometano adicionou-se, sob azoto, 941 mg (11,99 mmol) de cloreto de acetilo seguidos de 1,59 g (11,92 mmol) de cloreto de alumínio. Retirou-se o banho refrigerante e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 16 horas. Seguidamente, arrefeceu-se

de novo a mistura num banho de gelo e tratou-se esta com 25 ml de HCl concentrado. Filtrou-se a mistura e lavou-se o resíduo com cloreto de metileno. O filtrado foi concentrado in vacuo e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia flash (sílica ; acetato de etilo a 10% em hexanos) para se obter o composto do título na forma de um óleo amarelo. RMP (CDCl_3) : δ 1,38 (6H, s), 1,39 (6H, s), 1,87 (2H, s), 2,56 (3H, s), 6,83 (1H, d, $J \approx 8,7$ Hz), 7,71 (1H, dd, $J \approx 8,7$ Hz, 2,1 Hz), 7,98 (1H, d, $J \approx 2,1$ Hz). EM Massa exacta, m/e 232,1468 (calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2$, 232,1464).

2,2,4,4-Tetrametil-6-etinilcromano (Composto 42)

A uma solução arrefecida (-78°C) de 522 mg (5,17 mmol) de diisopropilamina em 8 ml de THF seco adicionou-se lentamente, sob azoto, 3,23 ml de n-butil-lítio 1,6 M (5,17 mmol) em hexano. A mistura foi agitada a -78°C durante 40 minutos e seguidamente tratada com uma solução de 1,24 g (5,17 mmol) de 2,2,4,4-tetrametil-6-acetilcromano (Composto 41) em 2 ml de THF seco. A mistura foi agitada a -78°C durante mais 1 h e depois tratada com 895 mg (5,19 mmol) de dietilclorofosfato. Deixou-se aquecer a mistura reaccional até à temperatura ambiente e, por meio de uma agulha de dupla extremidade, transferiu-se aquela para uma solução de diisopropilamideto de lítio em THF a -78°C [preparada como se descreveu anteriormente, a partir de 1,04 g (10,34 mmol) de diisopropilamina e 6,46 ml de n-butil-lítio 1,6 M (10,34 mmol) em hexano]. Retirou-se o banho refrigerante e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 16 h. Seguidamente, a mistura foi tratada com 10 ml de água gelada e acidificada até um pH de 2 com HCl a 10%. Separou-se a camada orgânica e extractou-se a camada aquosa com 3x30 ml de pentano. Os extractos orgânicos foram combinados e lavados sucessivamente com 2x30 ml de HCl diluído, água, 3x30 ml de solução saturada de NaHCO_3 e solução saturada de NaCl, e secos (MgSO_4). O solvente foi removido in vacuo e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (sílica ; acetato de etilo a 2% em hexano) para se obter o composto do título na forma de um óleo amarelo claro. RMP (CDCl_3) : δ 1,31 (6H, s), 1,32 (6H, s), 1,50 (2H, s), 3,00 (1H, s), 6,72 (1H, d, $J \approx 8,4$ Hz), 7,20 (1H, dd, $J \approx 8,4$ Hz, 2,1 Hz), 7,42 (1H, d, $J \approx 2,1$ Hz). EM Massa exacta, m/e 214,1251 (calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}$,

214,1357).

4-[(2,2,4,4-tetrametilcroman-6-il)-etinil]benzoato de etilo
(Composto 3)

Colocou-se num tubo de paredes espessas e desgaseificou-se, sob árgon, uma solução de 233 mg (1,088 mmol) de 2,2,4,4-tetrametil-6-etinilcromano (Composto 42) e 308 mg (1,087 mmol) de 4-iodobenzoato de etilo (Composto 29) em 1 ml de trietilamina. Tratou-se a mistura com uma mistura finamente pulverizada de 50 mg (0,263 mmol) de iodeto cuproso e 100 mg (0,142 mmol) de cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio (II) e selou-se o tubo. Seguidamente, aqueceu-se a mistura reaccional a 55 graus C durante 48 horas. Removeu-se a trietilamina in vacuo e purificou-se o resíduo por cromatografia flash (sílica, acetato de etilo a 5% em hexanos) para se obter o composto do título sob a forma de um óleo amarelo. RMP (CDCl_3) : δ 1,33 (6H, s), 1,34 (6H, s), 1,37 (3H, t, $J \approx 7,2$ Hz), 1,83 (2H, s), 4,35 (2H, q, $J \approx 7,2$ Hz), 6,75 (1H, d, $J \approx 8,4$ Hz), 7,24 (1H, dd, $J \approx 8,4$ Hz, 2,1 Hz), 7,46 (1H, d, $J \approx 2,1$ Hz), 7,54 (2H, d, $J \approx 8,1$ Hz), 7,99 (2H, d, $J \approx 8,1$ Hz). EM Massa exacta, m/e 362,1880 (calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_3$, 362,1881).

3,3-Dimetilacrilato de 3-metilfenilo (Composto 44)

Uma suspensão a 60% de hidreto de sódio (3,22 g; 81 mmol) em óleo mineral foi lavada com 3x10 ml de hexano e seguidamente tratada com 30 ml de THF seco. Esta mistura foi arrefecida num banho de gelo e depois tratada com uma solução de 8,6 g (79,5 mmol) de m-cresol em 80 ml de THF seco. A mistura reaccional foi agitada durante 10 min e seguidamente tratada com uma solução de 10,5 g (88,5 mmol) de cloreto de dimetilacrilato em 40 ml de THF seco. A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 96 h e depois vertida numa mistura de 150 ml de água e 1 ml de ácido acético glacial. Agitou-se a mistura durante 10 minutos e separou-se a camada orgânica. Efectuou-se a extracção da camada aquosa com 2x50 ml de éter. As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas sucessivamente com água e solução saturada de NaCl e, seguidamente, secas (MgSO_4). Removeu-se o solvente in vacuo e purificou-se o resíduo por cromatografia flash (sílica;

acetato de etilo a 10% em hexano) para se obter o composto do título na forma de um óleo amarelo claro. RMP (CDCl_3) : δ 1,95 (3H, d, $J \approx 1,3$ Hz), 2,21 (3H, d, $J \approx 1,2$ Hz), 2,34 (3H, s), 5,90 (1H, s largo), 6,86-6,93 (2H, m), 7,01 (1H, d, $J \approx 7,2$ Hz), 7,24 (1H, t, $J \approx 7,2$ Hz).

2-(1,1,3-Trimetil-3-hidroxibutil)-5-metilfenol (Composto 45)

A uma suspensão, arrefecida em banho de gelo, de 13 g (97,5 mmol) de cloreto de alumínio em 200 ml de cloreto de metileno adicionou-se, gota a gota, sob árgon, uma solução de 9,0 g (47,4 mmol) de 3,3-dimetilacrilato de 3-metilfenilo (Composto 44) em 100 ml de cloreto de metileno. A mistura reaccional foi agitada a 0°C durante mais 30 min e, seguidamente, à temperatura ambiente durante 15 h. Verteu-se a mistura reaccional em 200 ml de uma mistura água gelada/sal e separou-se a camada orgânica. Efectuou-se a extracção da camada aquosa com 50 ml de éter. As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas sucessivamente com água e solução saturada de NaCl e, depois, secas (MgSO_4). O solvente foi removido in vacuo e o resíduo purificado por cromatografia flash (sílica; acetato de etilo a 5% em hexano) para se obter uma mistura aproximadamente 2,5:1 de produtos isoméricos, 4,4,7-trimetil-2-oxocromano e 4,4,5-trimetil-2-oxocromano, na forma de um óleo amarelo claro. A uma solução de 3,8 g (20 mmol) desta mistura de 2-oxocromanos isoméricos em 60 ml de éter a 0°C adicionou-se, sob árgon, 20 ml de brometo de metilmagnésio 3,0 M (60 mmol) em éter. A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 48 h e seguidamente vertida numa mistura de gelo e 1 ml de H_2SO_4 conc. Separou-se a camada orgânica e efectuou-se a extracção da camada aquosa com 2x50 ml de éter. As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas sucessivamente com água, solução saturada de NaHCO_3 , novamente água e solução saturada de NaCl, e, depois, secas (MgSO_4). O solvente foi removido in vacuo e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (sílica ; acetato de etilo a 15% em hexanos) para se obter o composto do título na forma de um óleo incolor. RMP (CDCl_3) : δ 1,14 (6H, s), 1,45 (6H, s), 2,19 (3H, s), 2,21 (2H, s), 6,39 (1H, d, $J \approx 1,8$ Hz), 6,67 (1H, dd, $J \approx 7,9$ Hz, 1,8 Hz), 7,16 (1H, d, $J \approx 7,9$ Hz), 7,44 (1H, s).

2,2,4,4,7-Pentametilcromano (Composto 46)

A 2,16 g (11,7 mmol) de 2-(1,1,3-trimetil-3-hidroxibutil)-5-metilfenol (Composto 45) adicionou-se, sob azoto, 50 ml de ácido sulfúrico aquoso a 20%. A mistura reaccional foi aquecida em refluxo durante 13 h e seguidamente arrefecida. Separou-se a camada orgânica e efectuou-se a extracção da camada aquosa com éter. Os extractos orgânicos foram combinados e lavados sucessivamente com água, solução saturada de NaHCO_3 , de novo água e solução saturada de NaCl , e secos (MgSO_4). O solvente foi removido *in vacuo* para se obter o composto do título na forma de um óleo amarelo. RMP (CDCl_3) : δ 1,32 (6H, s), 1,34 (6H, s), 1,81 (2H, s), 2,26 (3H, s), 6,63 (1H, s), 6,72 (1H, d, $J \approx 7,9$ Hz), 7,15 (1H, d, $J \approx 7,9$ Hz).

2,2,4,4,7-Pentametil-6-acetilcromano (Composto 47)

A uma solução arrefecida em banho de gelo de 1,96 g (9,6 mmol) de 2,2,4,4,7-pentametilcromano (Composto 46) em 30 ml de nitrometano adicionou-se, sob árgon, 1,059 g (13,5 mmol) de cloreto de acetilo, seguido de 1,9 g (14,3 mmol) de cloreto de alumínio. A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 14 h e, seguidamente, arrefecida num banho de gelo e tratada com 25 ml de HCl conc. A mistura foi aquecida até à temperatura ambiente e diluída com éter e água. Separou-se a camada orgânica e efectuou-se a extracção da camada aquosa com éter. Os extractos orgânicos foram combinados e lavados sucessivamente com água, solução saturada de NaHCO_3 , novamente água e solução saturada de NaCl , e secos (MgSO_4). O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo purificado por cromatografia flash (sílica; acetato de etilo a 5% em hexanos) para se obter o composto do título na forma de um óleo amarelo claro. RMP (CDCl_3): δ 1,36 (6H, s), 1,37 (6H, s), 1,86 (2H, s), 2,49 (3H, s), 2,56 (3H, s), 6,65 (1H, s), 7,74 (1H, s).

2,2,4,4,7-Pentametil-6-etinilcromano (Composto 48)

A uma solução de 455 mg (4,5 mmol) de diisopropilamina em 5 ml de THF seco, a -78°C , adicionou-se, sob árgon, 3 ml de $n\text{-BuLi}$ 1,5 M em hexano. A mistura foi agitada a -78°C durante mais 45 min e seguidamente tratada com uma solução de 1,07 g (4,3 mmol)

de 2,2,4,4,7-pentametil-6-acetilcromano (Composto 47) em 4 ml de THF seco. A mistura reaccional foi agitada a -78°C durante 1 h e depois tratada com 776 mg (4,5 mmol) de clorofosfato de dietilo. Deixou-se aquecer a mistura até à temperatura ambiente e transferiu-se a mistura, por meio de uma agulha de duas pontas, para uma solução de diisopropilamideto de lítio em 10 ml de THF seco a -78°C , solução esta preparada conforme se descreveu anteriormente, a partir de 910 mg (9,0 mmol) de diisopropilamina e 6 ml de n-BuLi 1,5 M (9,0 mmol) em hexano. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 15 h e seguidamente adicionada a 10 ml de água gelada. Acidificou-se a mistura até pH 2 com uma solução de HCl a 10%. Separou-se a camada orgânica e efectou-se a extracção da camada aquosa com pentano. Os extractos orgânicos foram combinados e lavados sucessivamente com água, soluções saturadas de NaHCO_3 e NaCl, e secos (MgSO_4). O solvente foi removido in vacuo e o resíduo foi purificado por destilação em Kugelrohr (82 graus C, 0,3 mm) para se obter o composto do título na forma de um óleo amarelo claro. RMP (CDCl_3) : δ 1,32 (6H, s), 1,34 (6H, s), 1,81 (2H, s), 2,36 (3H, s), 3,18 (1H, s), 6,64 (1H, s), 7,40 (1H, s). EM Massa exacta, m/e 228,1520 (calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}$, 228,1514).

4-[(2,2,4,4,7-pentametilcroman-6-il)-etinil]benzoato de etilo
(Composto 7)

Fez-se borbulhar azoto durante 15 min numa solução de 200mg (0,877 mmol) de 2,2,4,4,7-pentametil-6-etinilcromano (Composto 48) e 245,3 mg (0,888 mmol) de 4-iodobenzoato de etilo (Composto 29) em 2 ml de trietilamina. Seguidamente, a mistura foi colocada sob árgon e tratada com uma mistura finamente pulverizada de 50 mg (0,2625 mmol) de iodeto cuproso e 100 mg (0,1425 mmol) de cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio (II). Adaptou-se ao recipiente de reacção um condensador de refluxo e aqueceu-se a mistura a 55°C , sob árgon, durante 72 horas. Removeu-se a trietilamina sob vácuo e purificou-se o resíduo por cromatografia flash (sílica ; acetato de etilo a 5% em hexano) para se obter o composto do título na forma de um óleo amarelo. RMP (CDCl_3) : δ 1,32 (12H, s), 1,37 (3H, t, $J \approx 7,0$ Hz), 1,80 (2H, s), 2,40 (3H, s), 4,36 (2H, q, $J \approx 7,0$ Hz), 6,66 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,54 (sH,

d, $J \approx 8,6$ Hz), 7,99 (2H, d, $J \approx 8,6$ Hz). EM Massa exacta, m/e 376,2038 (calculada para $C_{25}H_{28}O_3$, 376,2038).

2,4,4-Trimetil-6-bromo-2-hidroxitiocromano (Composto 49)

A uma solução de 68 g (182,5 mmol) de cloreto de cério (seco numa linha de alto vácuo elevado a 135° C durante quatro dias) em 160 ml de THF e 62 ml de brometo de metilmagnésio 3M (186 mmol) em éter adicionou-se uma solução de 5 g (18,45 mmol) de 4,4-dimetil-6-bromo-2-oxotiocromano e 20 ml de THF seco a -14° C. A mistura foi agitada durante 0,5 h e seguidamente vertida em 300 ml de uma mistura água/gelo contendo 10 ml de ácido sulfúrico concentrado. Separaram-se as camadas e efectuou-se a extracção da camada aquosa com 100 ml de éter. As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com 2x250 ml de água e 1x100 ml de solução saturada de cloreto de sódio e secas ($MgSO_4$). O solvente foi removido in vacuo e o resíduo purificado por cromatografia flash (sílica; EtOAc 10%/Hexanos) para se obter o composto do título na forma de um óleo amarelo. RMP ($CDCl_3$) : δ 1,35 (3H, s), 1,47 (3H, s), 1,71 (3H, s), 2,09-2,18 (duplete AB), 2,42 (1H, s), 7,17-7,24 (2H, m), 7,27 (1H, d, $J=8,1$ Hz).

2,4,4-Trimetil-6-bromo-(4H)-1-benzotiopirano (Composto 50)

Aqueceu-se, em refluxo, durante 4 horas, uma mistura de 2,03 g (7,1 mmol) de 2,4,4-trimetil-6-bromo-2-hidroxitiocromano (Composto 49) e 20 ml de ácido sulfúrico aquoso a 20%. Efectuou-se a extracção da mistura com éter. Os extractos orgânicos combinados foram lavados com 2x25 ml de H_2O e 1x25 ml de solução saturada de NaCl e secos ($MgSO_4$). O solvente foi removido in vacuo e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (sílica; hexanos) para se obter o composto do título na forma de um óleo incolor. RMP ($CDCl_3$) : δ 1,34 (6H, s), 2,00 (3H, d, $J=1,4$ Hz), 5,45 (1H, d, $J=1,4$ Hz), 7,19-7,38 (3H, m).

2,4,4-trimetil-6-bromotiocromano (Composto 53)

Uma solução de 500 mg (1,9 mmol) de 2,4,4-trimetil-6-bromo-(4H)-1-benzotiopirano (Composto 50) em 5 ml de acetato de etilo foi tratada com 500 mg de sulfureto de paládio a 10% sobre carbono e, seguidamente, agitada sob uma atmosfera ($2,1 \times 10^5$ Pa)

de hidrogénio num aparelho de Parr durante 24 horas. Filtrou-se a mistura através de celite e removeu-se o solvente in vacuo. Purificou-se o resíduo por cromatografia flash (sílica ; hexanos) para se obter o composto do título na forma de um óleo incolor. RMP (CDCl_3) : & 1,21 (3H, s), 1,33 (3H, d, $J=6,6$ Hz), 1,36 (3H, s), 1,64-1,89 (2H, m), 3,37-3,50 (1H, m), 7,10 (1H, dd, $J=8,4$ Hz, 2,1 Hz), 7,19 (1H, d, 8,4 Hz), 7,20 (1H, d, 2,1 Hz).

2,4,4-Trimetil-6-trimetilsililetiniltiocromano (Composto 54)

Uma solução de 201 mg (74 mmol) de 2,4,4-trimetil-6-bromotiocromano (Composto 53) em 1 ml de trietilamina destilada foi colocada num tubo de paredes espessas e desgaseificada. Seguidamente, tratou-se a mistura, sob árgon, com 0,53 ml (3,72 mmol) de trimetilsililacetileno e uma mistura pulverizada de 52 mg (0,074 mmol) de cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio (II) e 28 mg (0,15 mmol) de iodeto cuproso. Colocou-se a mistura reaccional sob árgon e selou-se o tubo. Aqueceu-se a mistura a 55°C durante 72 horas. A mistura foi arrefecida até à temperatura ambiente e filtrada através de celite e o resíduo foi lavado com CH_2Cl_2 . O filtrado foi concentrado in vacuo e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (sílica; hexanos) para se obter o composto do título na forma de um óleo amarelo. RMP (CDCl_3) : & 0,24 (9H, s), 1,22 (3H, s), 1,33 (3H, d, $J=6,6$ Hz), 1,37 (3H, s), 1,71 (1H, t, $J\approx 13,0$ Hz), 1,86 (1H, dd, $J\approx 13,0$ Hz, 3,0 Hz), 3,38-3,50 (1H, m), 7,07 (1H, dd, $J=8,1$ Hz, 1,8 Hz), 7,18 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 7,26 (1H, d, $J=8,1$ Hz).

2,4,4-Trimetil-6-etiniltiocromano (Composto 55)

A uma solução de 186 mg (0,647 mmol) de 2,4,4-trimetil-6-trimetilsililetiniltiocromano (Composto 54) adicionou-se 11 ml de solução etanólica de KOH. Agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 16 horas. Seguidamente, removeu-se o etanol in vacuo e efectuou-se a extracção do resíduo com éter. Os extractos de éter foram combinados, lavados com água e solução saturada de cloreto de sódio e secos (MgSO_4). O solvente foi removido in vacuo e o resíduo foi purificado por destilação com Kugelrohr, tendo-se obtido o composto do título na forma de um óleo incolor. RMP (CDCl_3): & 1,21 (3H, s), 1,32 (3H, d, $J=6$ Hz),

1,40 (3H, s), 1,70 (1H, t, $J \approx 13,0$ Hz), 1,88 (1H, dd, $J \approx 13,0$ Hz, 3,0 Hz), 3,0 (1H, s), 3,39-3,51 (1H, m), 7,13 (1H, dd, $J = 9,1$ Hz, 2,1 Hz), 7,21 (1H, d, $J \approx 2,1$ Hz), 7,28 (1H, d, $J \approx 9,0$ Hz).

4-[(2,4,4-Trimetil-6-tiocromanil)-etinil]benzoato de etilo
(Composto 56)

Colocou-se num tubo de paredes espessas uma solução de 55 mg (0,26 mmol) de 2,4,4-trimetil-6-etiniltiocromano (Composto 55) e 70,5 mg (0,26 mmol) de 4-iodobenzoato de etilo (29) em 1,5 ml de trietilamina destilada. Fez-se bolbulhar árgon na mistura durante 20 minutos a uma pressão ligeiramente reduzida. Adicionou-se à mistura 18 mg (0,051 mmol) de cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio (II) e 9,7 mg (0,051 mmol) de iodeto cuproso. Selou-se o tubo e agitou-se a mistura a 55 graus C durante 72 horas. Seguidamente, arrefeceu-se a mistura até à temperatura ambiente. Diluiu-se a mistura reaccional com CH_2Cl_2 e tratou-se esta com uma pequena quantidade de sílica. Removeu-se o solvente in vacuo e submeteu-se o resíduo a cromatografia flash (sílica ; EtOAc 1,5%/Hexanos) para se obter o composto do título na forma de um sólido cristalino branco. RMP (CDCl_3): 1,25 (3H, s), 1,35 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,37-1,44 (6H, m), 1,75 (1H, t, $J = 13$ Hz), 1,88 (1H, dd, $J = 13$ Hz, 3,5 Hz), 3,40-3,50 (1H, m), 4,38 (2H, q, $J = 7$ Hz), 7,17 (1H, dd, $J = 8,1$ Hz, 1,8 Hz), 7,26 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,33 (1H, $J = 8,1$ Hz), 7,55 (2H, d, $J = 8,4$ Hz, 8,01 (2H, d, $J = 8,4$ Hz).

Acido 4-[(2,4,4-trimetil-6-tiocromanil)-etinil]benzóico (Composto 57)

Agitou-se, à temperatura ambiente, durante 16 horas, uma mistura de 37 mg (0,102 mmol) de 4-[(2,2,4-trimetil-6-tiocromanil)-etinil]benzoato de etilo (Composto 56) e 11 ml de solução etanólica de hidróxido de potássio. O solvente foi removido in vacuo e o resíduo retomado em água e acidificado com HCl 1N. Efectuou-se a extracção da mistura com três porções de éter. Os extractos orgânicos foram combinados, lavados com água e solução saturada de NaCl e secos (MgSO_4). O solvente foi removido in vacuo, tendo-se obtido o composto do título na forma de um sólido cor de laranja. RMP (CDCl_3) : 1,17 (3H, s), 1,26 (3H, d,

J=6,3 Hz), 1,34 (3H, s), 1,58 (1H, t, J=13,1 Hz), 1,92 (1H, dd, J=13,1 Hz, 2,4 Hz), 3,33-3,48 (1H, m), 7,20 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,21 (1H, s), 7,45 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,62 (2H, d, 8,4 Hz), 7,95 (2H, d, J=8,4 Hz).

Seguindo os procedimentos atrás apresentados, com a modificação e/ou aplicação de técnicas comuns de síntese orgânica evidentes para um químico com aptidões médias no domínio da síntese orgânica, à luz da presente descrição, podem ainda preparar-se, entre outros, os seguintes compostos:

- 2,2,4,4-tetrametil-6-acetil-7-etilcromano ;
- 2,2,4,4-tetrametil-6-acetil-7-propilcromano ;
- 2,2,4,4-tetrametil-6-acetil-7-butilcromano ;
- 2,2,4,4-tetrametil-6-acetil-7-pentilcromano ;
- 2,2,4,4-tetrametil-6-acetil-7-hexilcromano ;
- 2,2-dietil-4,4-dimetil-6-acetilcromano;
- 2,2-dietil-4,4,7-trimetil-6-acetilcromano ;
- 4-[(2,2,4,4-tetrametil-7-etilcroman-6-il)-etinil]benzoato de etilo ;
- 4-[(2,2,4,4-tetrametil-7-propilcroman-6-il)-etinil]benzoato de etilo ;
- 4-[(2,2,4,4-tetrametil-7-hexilcroman-6-il)-etinil]benzoato de etilo ;
- 2-[4-[(2,2,4,4-tetrametilcroman-6-il)-etinil]-fenil]acetato de etilo ;
- 2-[4-[(2,2,4,4,7-pentametilcroman-6-il)-etinil]-fenil]acetato de etilo ;
- 2-[4-[(2,2,4,4-tetrametil-7-etilcroman-6-il)-etinil]-fenil]-acetato de etilo ;
- 2-[4-[(2,2,4,4-tetrametil-7-hexilcroman-6-il)-etinil]-fenil]-acetato de etilo ;
- 3-[4-[(2,2,4,4-tetrametilcroman-2-il)-etinil]-fenil]propionato de etilo ;
- 3-[4-[(2,2,4,4,7-pentametilcroman-6-il)-etinil]-fenil]propionato de etilo ;
- 3-[4-[(2,2,4,4-tetrametil-7-etilcroman-6-il)-etinil]-fenil]propionato de etilo ;
- 3-[4-[(2,2,4,4-tetrametil-7-hexilcroman-6-il)-etinil]-fe-



nil]propionato de etilo ;

5-[4-[(2,2,4,4-tetrametilcroman-6-il)-etinil]-fenil]pentanoato de etilo ;

5-[4-[(2,2,4,4,7-pentametilcroman-6-il)-etinil]-fenil]pentanoato de etilo ;

5-[4-[(2,2,4,4-tetrametil-7-etilcroman-6-il)-etinil]-fenil]pentanoato de etilo ;

5-[4-[(2,2,4,4-tetrametilcroman-6-il)-etinil]-fenil]pentanoato de etilo ;

4-[(2,2-dietil-4,4-dimetilcroman-6-il)-etinil]benzoato de etilo ; e

4-[(2,2-dietil-4,4,7-trimetilcroman-6-il)-etinil]benzoato de etilo.

Podem igualmente preparar-se os isómeros posicionais dos exemplos atrás apresentados de acordo com as técnicas anteriores ou por modificações destas que serão evidentes para o químico à luz da descrição precedente.

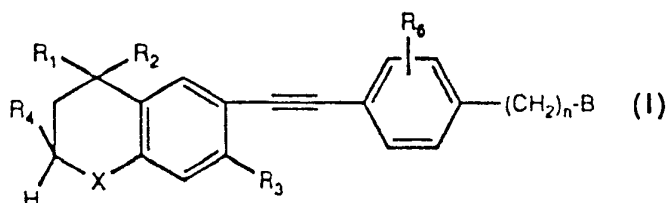
Exemplos de Formulação para Administração Tópica

De preferência, os compostos do invento podem ser administrados por via tópica usando diversas formulações. Estas formulações podem ser as seguintes :

<u>Ingrediente</u>	<u>Percentagem/Peso</u>
<u>Solução</u>	
Retinóide (ingrediente activo)	0,1
BHT	0,1
Alcool USP	58,0
Poliestileno Glicol 400 NF	41,8
<u>Gel</u>	
Retinóide (ingrediente activo)	0,1
BHT	0,1
Alcool USP	97,8
Hidroxipropilcelulose	2,0

REIVINDICAÇÕES

1. Processo de preparação de um composto de fórmula



em que X é S ou O ;

R_1 , R_2 e R_3 são, independentemente, hidrogénio ou alquilo inferior ;

R_4 e R_5 são hidrogénio ou alquilo inferior com as restrições de que

(1) R_4 e R_5 não são ambos hidrogénio

(2) R_4 e R_5 não são idênticos

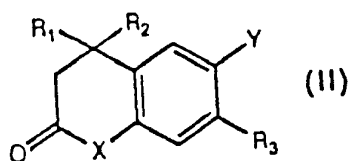
n é um número inteiro de 0 - 5 ;

R_6 é hidrogénio, alquilo inferior, alcenilo inferior ou cicloalquilo inferior com 1 a 6 carbonos, ou um halogéneo ;

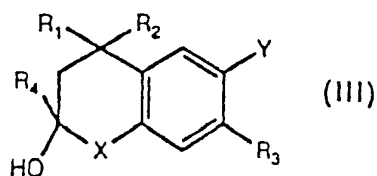
B é hidrogénio, COOH ou um seu sal, éster ou amida farmacêuticamente aceitáveis, $-CH_2OH$ ou um éter ou éster seu derivado, ou $-CHO$ ou um seu derivado acetal, ou $-COR''$ ou um seu derivado cetel, em que R'' é um grupo alquilo, cicloalquilo ou alcenilo contendo 1 - 5 carbonos, caracterizado por

A - quando R_4 é alquilo inferior e R_5 é H e os outros símbolos têm os significados indicados anteriormente se efectuarem os passos de:

reacção de um composto de fórmula (II)

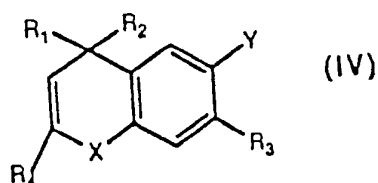


em que R_1 , R_2 e R_3 são definidos como anteriormente e Y é halogéneo quando X é S e Y é hidrogénio quando X é O, com um reagente de Grignard de fórmula R_4-Mg-X' , em que X' é halogéneo, para se obter um composto de fórmula (III)



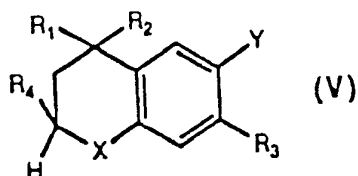
em que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X e Y são definidos como anteriormente;

conversão do composto de fórmula (III) num composto de fórmula (IV)



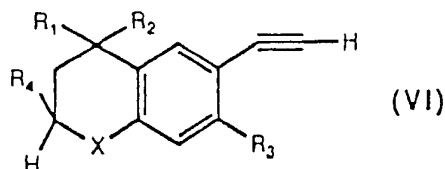
em que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X e Y são definidos como anteriormente ;

saturação do composto de fórmula (IV) para se obter um composto de fórmula (V)

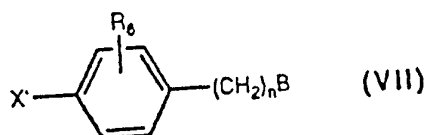


em que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X e Y são definidos como anteriormente ;

conversão do composto de fórmula (V) no composto de fórmula (I), incluindo os passos atrás referidos de conversão de (V) em (I) um passo em que se faz reagir um composto de fórmula (VI)



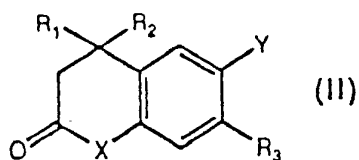
em que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 e X são definidos como anteriormente, com um composto de fórmula (VII)



em que X' é um halogéneo e R_6 , B e n são definidos como anteriormente; ou

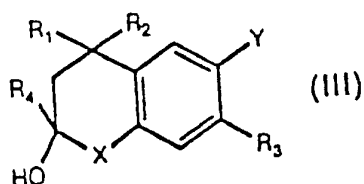
B - quando R_4 e R_5 são alquilo inferior, com a restrição de R_4 e R_5 não serem iguais e os outros símbolos têm os significados indicados anteriormente, se efectuarem os passos:

reacção de um composto de fórmula (II)



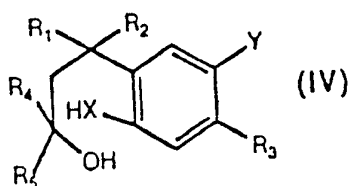
em que R_1 , R_2 e R_3 são definidos como anteriormente, e Y é halogéneo quando X é S e Y é hidrogénio quando X é O, com um reagente de Grignard de fórmula R_4-Mg-X' , em que X' é halogéneo,

para se obter um composto de fórmula (III)



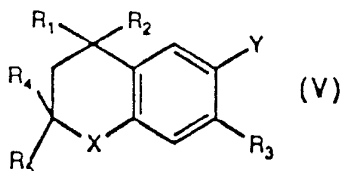
em que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X e Y são definidos como anteriormente ;

reacção do composto de fórmula (III) com um reagente de Grignard de fórmula R_5-Mg-X' , em que R_5 e X' são definidos como anteriormente, para se obter um composto de fórmula (IV)



em que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , X e Y são definidos como anteriormente ;

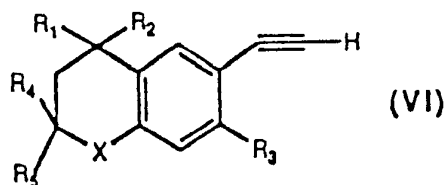
conversão do composto de fórmula (IV) num composto de fórmula (V)



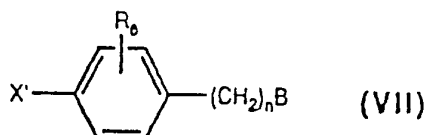
em que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , X e Y são definidos como anteriormente;

conversão do composto de fórmula (V) no composto de fórmula (I), incluindo os passos atrás referidos de conversão de (V) em

(I) um passo de reacção de um composto de fórmula (VI)



em que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 e X são definidos como anteriormente, com um composto de fórmula (VII)



em que X' é halogéneo, e R_6 e n são definidos como anteriormente.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por X ser S.

3. Processo de acordo com a reivindicação 2 caracterizado por n ser 0, 1 ou 2.

4. Processo de acordo com a reivindicação 3 caracterizado por n ser 0.

5. Processo de acordo com a reivindicação 3 caracterizado por B ser COOH ou um seu sal, éster ou amida farmacologicamente aceitáveis.

6. Processo de acordo com a reivindicação 3 caracterizado por R_3 ser hidrogénio ou metilo.

7. Processo de acordo com a reivindicação 2 caracterizado por R_4 ser H.

8. Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por X ser 0.

9. Processo de acordo com a reivindicação 8 caracterizado por o anel de fenilo estar di-substituído nas posições 1, 4 e n ser 0, 1 ou 2.

10. Processo de acordo com a reivindicação 9 caracterizado por n ser 0.

11. Processo de acordo com a reivindicação 9 caracterizado por B ser COOH ou um seu sal, éster ou amida farmacologicamente aceitáveis.

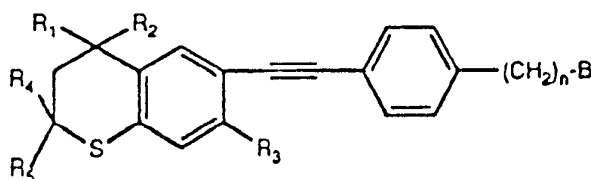
12. Processo de acordo com a reivindicação 9 caracterizado por R_3 ser hidrogénio ou metilo.

13. Processo de acordo com a reivindicação 9 caracterizado por R_4 ser H.

14. Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por R_4 ser alquilo inferior e R_5 ser alquilo inferior, sendo R_4 e R_5 diferentes.

15. Processo de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por R_4 ser alquilo inferior e R_5 ser alquilo inferior, sendo R_4 e R_5 diferentes.

16. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto de fórmula



em que R_1 , R_2 e R_3 são, independentemente, hidrogénio ou alquilo inferior ;

R_4 e R_5 são hidrogénio ou alquilo inferior com as restrições de que

(1) R_4 e R_5 não são ambos hidrogénio

(2) R_4 e R_5 não são idênticos

n é um número inteiro entre 0 e 5, e B é COOH ou um seu sal, éster ou amida farmacêuticamente aceitáveis, $-CH_2OH$ ou um seu derivado éter ou éster, ou CHO ou um seu derivado acetal, ou COR" ou um seu derivado cetel, em que R" é um grupo alquilo, cicloalquilo ou alcenilo com 1 - 5 carbonos.

17. Processo de acordo com a reivindicação 16, caracterizado por n ser 0.

18. Processo de acordo com a reivindicação 17, caracterizado por B ser COOH ou um seu derivado sal ou éster farmacêuticamente aceitáveis.

19. Processo de acordo com a reivindicação 17, caracterizado por R_1 , R_2 serem metilo, R_4 ser hidrogénio e R_5 ser metilo.

20. Processo de acordo com a reivindicação 19, caracterizado por R_3 ser H ou CH_3 .

21. Processo de acordo com a reivindicação 19, caracterizado por B ser COOH ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

22. Processo de acordo com a reivindicação 21, caracterizado por R_3 ser H ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

23. Processo de acordo com a reivindicação 19, caracterizado por B ser $COOC_2H_5$.

24. Processo de acordo com a reivindicação 23, caracterizado por R_3 ser H.

25. Processo de acordo com a reivindicação 21 caracterizado

por R_4 ser CH_3 .

26. Processo de acordo com a reivindicação 25 caracterizado por R_1 e R_2 serem metilo.

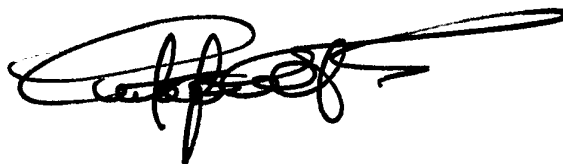
27. Processo de acordo com a reivindicação 26 caracterizado por R_3 ser H.

28. Processo de preparação de uma composição farmacêutica, caracterizado por se misturar um ou mais compostos definidos na reivindicação 1 com um excipiente farmacêuticamente aceitável.

Lisboa, -9 OUT 1991

Por ALLERGAN, INC.

=O AGENTE OFICIAL=

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized 'A' followed by several loops and a long horizontal stroke extending to the right.