



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0114344-1 B1

(22) Data do Depósito: 24/09/2001

(45) Data de Concessão: 17/07/2018



(54) Título: COMPOSTO RETINÓIDE, SEU USO, SUA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO

(51) Int.Cl.: C07C 229/38; C07C 233/87; C07C 309/70; C07C 311/44; C07C 323/56; C07C 63/74; C07C 65/19; C07C 65/28; C07C 69/76; C07D 207/27; C07D 207/32; C07D 207/327; C07D 231/12; C07D 233/60; C07D 233/84; C07D 239/26; C07D 239/38; C07D 249/04; C07D 249/08; C07D 249/12; C07D 277/16; C07D 277/30; C07D 277/36; C07D 285/12; C07D 307/38; C07D 333/22; C07D 409/10; A61K 31/185; A61K 31/192; A61K 31/195; A61K 31/216; A61K 31/381; A61K 31/4015; A61K 31/41; A61K 31/415; A61K 31/4164; A61K 31/4192; A61K 31/4196; A61K 31/426; A61K 31/428; A61K 31/433; A61K 31/4412; A61K 31/4453; A61K 31/505; A61P 11/00

(30) Prioridade Unionista: 02/10/2000 US 60/237,459

(73) Titular(es): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

(72) Inventor(es): JEAN-MARC LAPIERRE; DAVID MARK ROTSTEIN; ERIC BRIAN SJOGREN

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSTO RETINÓIDE, SEU USO, SUA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO**".

5 A invenção se refere a novos compostos retinóides e métodos para a sua síntese. A invenção também refere-se ao uso de tais compostos para a preparação de medicamentos para tratar ou prevenir diferentes doenças, métodos de uso destes novos compostos retinóides, e suas composições farmacêuticas.

10 Os retinóides são análogos estruturais da vitamina A e incluem tanto compostos naturais quanto sintéticos. Compostos retinóides tais como todos dentre o ácido *trans*-retinóico ("ATRA"), o ácido 9-*cis*-retinóico, o ácido *trans*-3-4-didesidrorretinóico, o ácido 4-oxo-retinóico, o ácido 13-*cis*-retinóico e o retinol são compostos reguladores pleiotróficos que influenciam um grande número de células inflamatórias, imunes e estruturais.

15 Por exemplo, os retinóides modulam a proliferação das células epiteliais, a morfogênese nos pulmões e a diferenciação através de uma série de receptores nucleares de hormônios que pertencem à superfamília de receptores esteróides/tireóides. Os receptores retinóides são classificados nos receptores de ácido retinóico (RAR) e nos receptores retinóides X (RXR), dentre os quais cada um consiste em três subtipos distintos (α , β e γ).

25 ATRA é o ligante natural para os receptores de ácido retinóico e se liga com afinidade semelhante aos subtipos α , β e γ . Um relacionamento quantitativo de estrutura-atividade foi estabelecido para vários dos agonistas retinóides sintéticos de RAR α , β e γ , o que elucidou as principais características eletrônicas e estruturais que fornecem afinidade seletiva para cada subtipo de RAR (Douget *et al.*, *Quant. Struct. Act. Relat.*, 18, 107, 1999).

30 ATRA não se liga a RXR, para o qual o ácido 9-*cis*-retinóico é o ligante natural. Diversos agonistas retinóides sintéticos de RXR α , β e γ foram também descritos na técnica (Ver, por exemplo, Billoni *et al.*, Patente U.S. nº 5.962.508; Klaus *et al.*, Patente U.S. nº 5.986.131).

Em tecidos outros que não os tecidos pulmonares, os retinóides

tipicamente possuem efeitos antiinflamatórios, podem alterar a progressão da diferenciação das células epiteliais e podem inibir a produção de células estromais. Estes efeitos biológicos dos retinóides têm conduzido ao desenvolvimento de muitos agentes tópicos para distúrbios dermatológicos tais como psoríase, acne e cicatrizes cutâneas hipertróficas. Os retinóides têm sido usados no tratamento da pele danificada de leve e pelo envelhecimento, na cura de feridas causadas, por exemplo, por cirurgia e queimaduras (Mustoe *et al.*, *Science* 237, 1333, 1987; Sprugel *et al.*, *J. Pathol.*, 129, 601, 1987; Boyd, *Am. J. Med.*, 86, 568, 1989) e como agentes antiinflamatórios para o tratamento da artrite. Outras aplicações medicinais dos retinóides incluem o controle da leucemia promielocítica aguda, do carcinoma de células adenóides escamosas e fibrose hepática. Os retinóides têm sido usados também extensivamente no tratamento de lesões epiteliais pré-malignas e de tumores malignos (carcinomas) de origem epitelial (Bollag *et al.*, Patente dos Estados Unidos nº 5.248.071; Sporn *et al.*, *Fed. Proc.* 1976, 1332; Hong *et al.*, "Retinoids and Human Cancer" em *The Retinoids: Biology, Chemistry and Medicine*, M. B. Sporn, A. B. Roberts e D. S. Goodman (eds.) Raven Press, New York, 1994, 597-630). Entretanto, muitos retinóides anteriormente estudados freqüentemente carecem de seletividade e, conseqüentemente, exercem efeitos pleiotróficos prejudiciais e podem causar a morte do paciente quando usados em quantidades terapeuticamente eficazes. Assim, o uso terapêutico dos retinóides em doenças outras que não o câncer tem sido limitado pelos efeitos colaterais tóxicos. Um exame geral dos retinóides pode ser encontrado em Goodman & Gilman's "The Pharmacological Basis of Therapeutics", 9ª edição (1996, McGraw-Hill) Capítulos 63-64.

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica ("COPD") refere-se a um grande grupo de doenças pulmonares que impedem a respiração normal. Aproximadamente 11% da população dos Estados Unidos possuem COPD e dados disponíveis sugerem que a incidência da COPD está aumentando. Presentemente, a COPD é a quarta principal causa de mortalidade nos Estados Unidos.

A COPD é uma doença em que os pulmões são obstruídos por causa da presença de pelo menos uma doença selecionada de asma, enfisema e bronquite crônica. O termo COPD foi introduzido porque estas condições frequentemente coexistem e, em casos individuais, pode ser difícil
5 averiguar que doença é responsável pela obstrução dos pulmões (1987 *Merck Manual*). Clinicamente, a COPD é diagnosticada pelo fluxo expiratório reduzido dos pulmões, que fica constante por vários meses e, no caso da bronquite crônica, persiste por dois ou mais anos consecutivos. As mais graves manifestações da COPD tipicamente incluem sintomas característi-
10 cos do enfisema.

O enfisema é uma doença em que as estruturas de troca de gases (por exemplo, os alvéolos) dos pulmões são destruídas, o que causa a oxigenação inadequada que pode levar à incapacidade e morte. Anatomi-
camente, o enfisema é definido por hipertrofia permanente do espaço aéreo
15 distal dos bronquíolos terminais (por exemplo, os tubos respiratórios), o que é caracterizado por elasticidade reduzida dos pulmões, área superficial alveolar e troca de gases reduzidas e destruição alveolar que resulta em res-
piração reduzida. Assim sendo, as anormalidades fisiológicas característi-
cas do enfisema são a troca de gases e o fluxo de gases expiratórios redu-
20 zidos.

O fumo de cigarros é a causa mais comum do enfisema, embora outras toxinas ambientais possam também contribuir para a destruição dos alvéolos. Os compostos prejudiciais presentes nestes agentes nocivos po-
dem ativar os processos destrutivos que incluem, por exemplo, a liberação
25 de quantidades excessivas de proteases que subjugam os mecanismos protetores normais, tais como os inibidores de protease presentes nos pul-
mões. O desequilíbrio entre as proteases e os inibidores de proteases pre-
sentes nos pulmões pode levar à destruição da matriz de elastina, a perda
de recuo elástico, o dano tecidual e o declínio contínuo das funções pulmo-
nares. A taxa de dano pulmonar pode ser reduzida mediante a redução das
30 quantidades de toxinas nos pulmões (isto é, pelo abandono do fumo). No
entanto, as estruturas alveolares danificadas não são reparadas e a função

pulmonar não é recuperada. Pelo menos quatro diferentes tipos de enfisema foram descritos de acordo com sua localização no lóbulo secundário: enfisema panlobular, enfisema centrolobular, enfisema lobular distal e enfisema paracicatrical.

- 5 O principal sintoma do enfisema é a redução crônica da respiração. Outros sintomas importantes do enfisema incluem, sem que a estes se limitem, a tosse crônica, a coloração da pele causada pela falta de oxigênio, a redução da respiração com a mínima atividade física e chiado. Sintomas adicionais que podem ser associados com o enfisema incluem, sem que a estes se limitem, as anormalidades da visão, tontura, cessação temporária da respiração, ansiedade, inchaços, fadiga, insônia e perda da memória. O enfisema é tipicamente diagnosticado por um exame físico que revela os ruídos da respiração reduzidos e anormais, os chiados e a exalação prolongada. Os testes da função pulmonar, os níveis reduzidos de oxigênio no sangue e um raio X do tórax podem ser usados para confirmar um diagnóstico de enfisema.
- 10
- 15

- Nenhum método eficaz para reverter as indicações clínicas de enfisema existe correntemente na técnica. Em alguns casos, medicações tais como broncodilatadores, agonistas β , a teofilina, os anticolinérgicos, diuréticos e corticosteróides, liberadas aos pulmões por um inalador ou nebulizador, podem melhorar a respiração prejudicada pelo enfisema. O tratamento de oxigênio é freqüentemente usado em situações em que a função pulmonar tenham sido tão severamente prejudicadas que suficiente oxigênio não possa ser absorvido do ar. A cirurgia de redução dos pulmões pode ser usada para tratar de pacientes com enfisema grave. Aqui, as porções danificadas dos pulmões são removidas, o que permite que as porções normais dos pulmões se expandam mais completamente e se beneficiem da aeração aumentada. Finalmente, a transplantação pulmonar é outra alternativa cirúrgica disponível para indivíduos com enfisema, que pode aumentar a qualidade de vida, mas não melhora significativamente a probabilidade de vida.
- 20
- 25
- 30

Os alvéolos são formados durante o desenvolvimento pela divisão dos sáculos que constituem os elementos de troca de gases dos pul-

mões imaturos. Os mecanismos precisos que governam a formação de septos e seu espaçamento permanecem presentemente desconhecidos nos primatas. Os retinóides tais como o ATRA, que é um modulador multifuncional do comportamento celular que pode alterar tanto o metabolismo da matriz extracelular quanto a diferenciação epitelial normal, têm um papel regulador crítico em mamíferos tais como o rato. Por exemplo, o ATRA modula os aspectos críticos da diferenciação pulmonar através da ligação a receptores específicos de ácido retinóico, que seletivamente são temporal e espacialmente expressos. A ativação coordenada de diferentes subtipos de receptores de ácido retinóico foi associada com a ramificação pulmonar, alveolização/septação e ativação dos genes de tropoelastina em ratos neonatais.

Durante a septação alveolar, os grânulos de armazenagem do ácido retinóico aumentam nas paredes alveolares circundantes do mesênquima fibroblástico (Liu *et al.*, *Am. J. Physiol.* 1993, 265, L430; McGowan *et al.*, *Am. J. Physiol.* 1995, 269, L463) e na expressão do receptor do ácido retinóico nos picos pulmonares (Ong *et al.*, *Proc. Natl. Acad. of Sci.*, 1976, 73, 3976; Grummer *et al.*, *Pediatr. Pulm.* 1994, 17, 234). A deposição da nova matriz de elastina e a septação se compara à depleção destes grânulos de armazenagem de ácido retinóico. A administração pós-natal do ácido retinóico tem-se mostrado aumentar o número de alvéolos em ratos, o que apóia o conceito de que o ATRA e outros retinóides podem induzir à formação de alvéolos (Massaro *et al.*, *Am. J. Physiol.*, 270, L305, 1996). O tratamento de filhotes de ratos recém-nascidos com dexametasona, um glicocorticoide, impede a septação e reduz a expressão de alguns subtipos de receptor de ácido retinóico. Tem-se observado que quantidades suplementares de ATRA impedem a inibição da dexametasona de formação dos alvéolos. Além disso, o ATRA impede que a dexametasona reduza a expressão do receptor do ácido retinóico e a subsequente septação no desenvolvimento dos pulmões dos ratos.

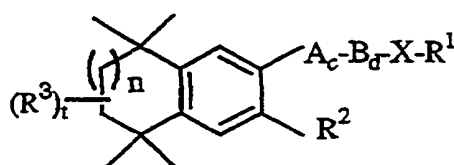
Tem sido relatado que o ATRA induz a formação de novos alvéolos e retorna o recuo elástico nos pulmões a valores aproximadamente

normais em modelos de enfisema de animais (Massaro *et al.*, *Nature Med.*, 1997, 3, 675; "Strategies to Augment Alveolization," National Heart, Lung, and Blood Institute, RFA: HL-98-011, 1998; Massaro *et al.*, Patente dos Estados Unidos nº 5.998.486). Entretanto, o mecanismo de ação do ATRA nestes estudos permanece indefinido, embora Massaro relate que o ATRA gera novos alvéolos. De forma mais importante, o uso de ATRA apresenta várias preocupações de toxicidade ou efeitos adversos.

Assim sendo, os novos agonistas retinóides úteis para tratar de distúrbios dermatológicos, enfisema e câncer sem os problemas de toxicidade do ATRA ou outros retinóides, são altamente desejáveis.

A invenção presente fornece novos agonistas retinóides, um método para a síntese, o uso de tais compostos para a preparação de medicamentos para tratar ou prevenir enfisema, câncer e distúrbios dermatológicos, métodos de tratamento ou prevenção de tais doenças, composições farmacêuticas adequadas para o tratamento ou prevenção de tais doenças, e métodos para liberar formulações de novos retinóides nos pulmões de um mamífero que esteja sofrendo de enfisema, de câncer e de distúrbios dermatológicos.

Em uma modalidade, a invenção fornece compostos que têm a fórmula estrutural (I):



I

ou um seu sal, solvato ou hidrato farmaceuticamente aceitáveis, em que:

n é um número inteiro de 0 a 2;

c é 0 ou 1;

d é 0 ou 1;

A é -C(=O)-, -C(=CH₂)-, -C(=NR⁴)- ou -CR⁵R⁶-;

R⁴ é hidrogênio, alquila, hidróxi, alcóxi ou amino; e

R⁵ e R⁶ são independentemente hidrogênio, alquila ou juntos, à

parte do carbono ao qual eles são ambos ligados, são cicloalquila;

B é $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NH-$, $-NHC(O)-$, $-NHC(O)NH-$, $-CR^7=CR^8-$, $-R^7C=CR^8-C(O)-$, $-C\equiv C-$, $-C\equiv C-C(O)-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-OCH_2-$, $-SCH_2-$, $-COCH_2-$, ou $-CH_2CO-$;

5 R^7 e R^8 são independentemente hidrogênio ou alquila;

com a condição de que:

quando A for $-C(=O)-$, ou $-C(=NR^4)-$, então B não é $-OC(O)-$; e

quando A for $-C(=CH_2)-$, então B não é $-OC(O)-$;

X é arila ou heteroarila;

10 R^1 é $-C(=O)-R^9$;

R^9 é alquila, cicloalquila, cicloalquil-alquila, hidróxi, alcóxi, arilóxi, cicloalquilóxi, cicloalquil-alquilóxi, arilalquilóxi, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroalquilóxi, heteroalquilamino, heteroalquiltio, heterociclila ou heterociclilalquila; e

15 R^2 é:

(a) $-(CR^{10}R^{11})_m-Y_p-R^{12}$;

m é um número inteiro de 1 a 10;

p é 0 ou 1;

R^{10} e R^{11} são independentemente hidrogênio, alquila, hidróxi ou

20 hidroxialquila;

Y é $-O-$, $-S(O)_q-$ ou $-NR^{13}-$; e

q é um número inteiro de 0 a 2; e

R^{13} é hidrogênio ou alquila;

25 R^{12} é hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquil-alquila, arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, acila, alcoxycarbonila, carbamoíla, cicloalquila substituída, heteroalquila, cicloalquila substituída por heteroalquila, cicloalquila heterossubstituída, cicloalquil-alquila heterossubstituída, heterociclila ou heterociclilalquila;

30 com a condição de que quando p = 0, então R^{12} não é hidrogênio ou alquila;

(b) heteroarila;

(c) $-Z-L$; onde

Z é $-CR^{14}=CR^{15}-$, $-C\equiv C-$, $-O-$, $-NR^{16}-$, ou $-C(=O)$ ou $-S(O)_q$;

R^{14} , R^{15} e R^{16} são independentemente hidrogênio ou alquila; e

L é heteroarila, heteroarilalquila ou heteroalquila

com a condição de que quando A_c-B_d for $-C(=O)-CR^7=CR^8$, en-

5 tão L não é heteroalquila; ou

(d) $-CR^{14}=CR^{15}-L_1$ onde L_1 é $S(O)_2R^{17}$ ou $SO_2NR^{18}R^{19}$ onde R^{17} é alquila e R^{18} e R^{19} são independentemente hidrogênio ou alquila;

cada R^3 é independentemente hidrogênio, alquila, hidróxi ou oxo; e

10 t é 1 ou 2 para $n = 1$ ou 2, e

t é 1 para $n = 0$.

"Acila" significa um radical $-C(O)R$, onde R é hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquil-alquila, arila ou arilalquila em que alquila, cicloalquila, cicloalquil-alquila, arila e arilalquila são como aqui definidos. Exemplos representativos incluem, mas não são limitados a eles, formila, acetila, cicloexilcarbonila, cicloexilmetilcarbonila, benzoíla, benzilcarbonila, e outros mais.

"Acilamino" significa um radical $-NR'C(O)R$ onde R' é hidrogênio ou alquila, e R é hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquil-alquila, arila ou arilalquila em que alquila, cicloalquila, cicloalquil-alquila, arila e arilalquila são como aqui definidos. Exemplos representativos incluem, mas não são limitados a eles, formilamino, acetilamino, cicloexilcarbonilamino, cicloexilmetilcarbonilamino, benzoilamino, benzilcarbonilamino, e outros mais.

"Alcóxi" significa um radical $-OR$ onde R é um grupo alquila como aqui definido, por exemplo, metóxi, etóxi, propóxi, butóxi, e outros mais.

"Alcoxycarbonila" significa um radical $-C(O)-R$ onde R é alcóxi é como aqui definido.

"Alquila" significa um radical hidrocarboneto monovalente saturado linear de um a seis átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto monovalente saturado ramificado de três a seis átomos de carbono, por exemplo, metila, etila, propila, 2-propila, n-butila, isobutila, terc-butila, pen-

tila, e outros mais.

"Alquilamino" significa um radical -NHR onde R representa um grupo alquila, cicloalquila ou cicloalquil-alquila como aqui definido. Exemplos representativos incluem, mas não são limitados a eles, metilamino, etilamino, 1-metiletilamino, cicloexilamino, e outros mais.

"Alquilenos" significa um radical hidrocarboneto divalente saturado linear de um a dez átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto divalente saturado ramificado de três a dez átomos de carbono, por exemplo, metileno, etileno, 2,2-dimetiletileno, propileno, 2-metilpropileno, butileno, pentileno, e outros mais.

"Alquilsulfonila" significa um radical -S(O)₂R onde R é um grupo alquila, cicloalquila ou cicloalquil-alquila como aqui definido, por exemplo, metilsulfonila, etilsulfonila, propilsulfonila, butilsulfonila, cicloexilsulfonila, e outros mais.

"Alquilsulfínila" significa um radical -S(O)R onde R é um grupo alquila, cicloalquila ou cicloalquil-alquila como aqui definido, por exemplo, metilsulfínila, etilsulfínila, propilsulfínila, butilsulfínila, cicloexilsulfínila, e outros mais.

"Alquiltio" significa um radical -SR onde R é um grupo alquila, cicloalquila ou cicloalquil-alquila como aqui definido, por exemplo, metiltio, etiltio, propiltio, butiltio, cicloexiltio, e outros mais.

"Arila" significa um radical hidrocarboneto aromático monocíclico ou bicíclico que é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes, preferivelmente um, dois ou três substituintes, preferivelmente selecionados do grupo consistindo em alquila, acila, acilamino, alcóxicarbonila, alquilamino, alquilsulfínila, alquilsulfonila, -SO₂NR'R" (onde R' e R" são independentemente hidrogênio ou alquila), alquiltio, alcóxi, amino, arilóxi, carbamoíla, ciano, dialquilamino, halo, haloalquila, heteroalquila, heterociclila, hidróxi, hidroxialquila, metilenodióxi, etilenodióxi, nitro e tio. Mais especificamente o termo arila inclui, mas não é limitado a, fenila, clorofenila, fluorofenila, metoxifenila, 1-naftila, 2-naftila, e os seus derivados.

"Arlalquila" refere-se a um radical alquila como aqui definido em

que um dos átomos de hidrogênio do grupo alquila é substituído com um grupo arila. Os grupos arilalquila típicos incluem, mas não são limitados a, benzila, 2-feniletan-1-ila, naftilmetila, 2-naftiletan-1-ila, naftobenzila, 2-naftofeniletan-1-ila e outros mais.

5 "Arlóxi" significa um radical $-O-R$ onde R é um grupo arila como aqui definido.

"Arlalquilóxi" significa um radical $-O-R$ onde R é arilalquila como aqui definido.

10 "Carbamóila" significa o radical $-C(O)N(R)_2$ onde cada grupo R é independentemente hidrogênio, alquila ou arila como aqui definido.

"Carbóxi" significa o radical $-C(O)OH$.

"Ciano" significa o radical $-CN$.

15 "Cicloalquila" refere-se a um radical hidrocarboneto cíclico monovalente saturado de três a sete carbonos no anel, por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, cicloexila, 4-metilcicloexila, e outros mais.

"Cicloalquil-alquila" significa um radical $-R^aR^b$ onde R^a é um grupo alquilenos e R^b é um grupo cicloalquila como aqui definido, por exemplo, cicloexilmetila e outros mais.

20 "Cicloalquila substituída" significa um radical cicloalquila como aqui definido com um, dois ou três (preferivelmente um) átomos de hidrogênio substituídos por $-Y-C(O)R$ (onde, Y está ausente ou um grupo alquilenos e R é hidrogênio, acila, acilamino, alquila, alcóxicarbonila, alquilamino, alquilsulfonila, alquilsulfonila, alquiltio, alcóxi, amino, arilóxi, arilalquilóxi, carbamóila, ciano, dialquilamino, halo, haloalquila, heteroalquila, hidróxi, hidroxialquila, nitro ou tio).

25 "Dialquilamino" significa um radical $-NRR'$ onde R e R' independentemente representam um grupo alquila, cicloalquila ou cicloalquil-alquila como aqui definido. Exemplos representativos incluem, mas não é limitado a, dimetilamino, metiletilamino, di-(1-metiletil)amino, (cicloexil)(metil)amino, (cicloexil)(etil)amino, (cicloexil)(propil)amino, (cicloexilmetil)(metil)amino, (cicloexilmetil)(etil)amino e outros mais.

"Halo" significa flúor, cloro, bromo ou iodo, preferivelmente flúor

e cloro.

"Haloalquila" significa um grupo alquila substituído com um ou mais átomos de halo, os mesmos ou diferentes, por exemplo, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$ e outros mais.

- 5 "Heteroarila" significa um radical monocíclico ou bicíclico de 5 a 12 átomos no anel tendo pelo menos um anel aromático contendo um, dois ou três heteroátomos no anel selecionados de N, O ou S, os átomos no anel remanescentes sendo C, com o entendimento de que o ponto de conexão do radical heteroarila será sobre um anel aromático. O anel heteroarila é
- 10 opcionalmente substituído de forma independente com um ou mais substituintes, preferivelmente um ou dois substituintes, selecionados de acila, acilamino, alquila, alcoxicarbonila, alquilamino, alquilsulfinila, alquilsulfonila, $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ (onde R' e R'' são independentemente hidrogênio ou alquila), alquiltio, alcóxi, amino, arilóxi, carbamoila, ciano, dialquilamino, etilenodióxi,
- 15 halo, haloalquila, heteroalquila, heterociclila, hidróxi, hidroxialquila, metilenodióxi, nitro e tio. Mais especificamente o termo heteroarila inclui, mas não é limitado a, piridila, furanila, tienila, tiazolila, isotiazolila, triazolila, imidazolila, isoxazolila, pirrolila, pirazolila, pirimidinila, benzofuranila, tetraidrobenzofuranila, isobenzofuranila, benzotiazolila, benzoisotiazolila, benzotriazolila,
- 20 indolila, isoindolila, benzoxazolila, quinolila, tetraidroquinolinila, isoquinolila, benzimidazolila, benzisoxazolila ou benzotienila e seus derivados.

"Heteroarilalquila" significa um radical alquila como aqui definido em que um dos átomos de hidrogênio do grupo alquila é substituído com um grupo heteroarila.

- 25 "Heteroalquila" significa um radical alquila como aqui definido em que um ou mais átomos de hidrogênio foram substituídos com um substituinte independentemente selecionado do grupo consistindo em $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^b\text{R}^c$, e $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^d$ (onde n é um número inteiro de 0 a 2), com o entendimento de que o ponto de conexão do radical heteroalquila é através de um
- 30 átomo de carbono, em que R^a é hidrogênio, acila, alquila, cicloalquila, ou cicloalquil-alquila; R^b e R^c são independentemente um do outro hidrogênio, acila, alquila, cicloalquila ou cicloalquil-alquila; e quando n for 0, R^d é hidro-

gênio, alquila, cicloalquila ou cicloalquil-alquila, e quando n for 1 ou 2, R^d é alquila, cicloalquila, cicloalquil-alquila, amino, acilamino, monoalquilamino, ou dialquilamino. Exemplos representativos incluem, mas não são limitados a, 2-hidroxietila, 3-hidroxipropila, 2-hidróxi-1-hidroximetiletila, 2,3-diidroxipropila, 1-hidroximetiletila, 3-hidroxibutila, 2,3-diidroxibutila, 2-hidróxi-1-metilpropila, 2-aminoetila, 3-aminopropila, 2-metilsulfoniletila, aminossulfonilmetila, aminossulfoniletila, aminossulfonilpropila, metilaminossulfonilmetila, metilaminossulfoniletila, metilaminossulfonilpropila, e outros mais.

"Heteroalquilamino" significa um radical -NHR onde R é um grupo heteroalquila como aqui definido.

"Heteroalquilóxi" significa um radical -O-R onde R é um grupo heteroalquila como aqui definido.

"Cicloalquila substituída por heteroalquila" significa um radical cicloalquila como aqui definido em que um, dois ou três átomos de hidrogênio no radical cicloalquila foram independentemente substituídos com um grupo heteroalquila com o entendimento de que o radical heteroalquila é ligado ao radical cicloalquila através de uma ligação carbono-carbono. Exemplos representativos incluem, mas não é limitado a, 1-hidroximetilciclopentila, 2-hidroximetilcicloexila, e outros mais.

"Cicloalquila heterossubstituída" significa um radical cicloalquila como aqui definido em que um, dois ou três átomos de hidrogênio no radical cicloalquila foram substituídos com um substituinte independentemente selecionado do grupo consistindo em hidróxi, alcóxi, amino, acilamino, monoalquilamino, dialquilamino, oxo (C=O), imino, hidroximino (=NOH), NR'SO₂R^d (onde R' é hidrogênio ou alquila e R^d é alquila, cicloalquila, amino, monoalquilamino ou dialquilamino), -X-C(O)R (onde X é O ou NR', R é hidrogênio, alquila, haloalquila, hidróxi, alcóxi, amino, monoalquilamino, dialquilamino, ou fenila opcionalmente substituída, e R' é H ou alquila) ou -S(O)_nR (onde n é um número inteiro de 0 a 2) tal que quando n for 0, R é hidrogênio, alquila, cicloalquila ou cicloalquil-alquila, e quando n for 1 ou 2, R é alquila, cicloalquila, cicloalquil-alquila, amino, acilamino, monoalquilamino ou dialquilamino. Exemplos representativos incluem, mas não são limitados a, 2-, 3-

ou 4-hidroxícicloexila, 2-, 3- ou 4-aminocicloexila, 2-, 3- ou 4-sulfonamidocicloexila, e outros mais, preferivelmente 4-hidroxícicloexila, 2-aminocicloexila, 4-sulfonamidocicloexila.

"Cicloalquil-alquila heterossubstituída" significa um radical R^aR^b onde R^a é um radical cicloalquila heterossubstituída e R^b é um radical alquileno.

"Heterociclila" significa um radical cíclico não-aromático saturado ou insaturado de 3 a 8 átomos do anel em que um ou dois átomos do anel são heteroátomos selecionados de N, O ou $S(O)_n$ (onde n é um número inteiro de 0 a 2), os átomos do anel remanescentes sendo C, onde um ou dois átomos de C podem opcionalmente ser substituídos por um grupo carbonila. O anel heterociclila pode ser opcionalmente substituído de forma independente com um, dois ou três substituintes selecionados de alquila, haloalquila, heteroalquila, halo, nitro, cianoalquila, hidróxi, alcóxi, amino, monoalquilamino, dialquilamino, arilalquila, $-(X)_n-C(O)R$ (onde X é O ou NR' , n é 0 ou 1, R é hidrogênio, alquila, haloalquila, hidróxi, alcóxi, amino, monoalquilamino, dialquilamino, ou fenila opcionalmente substituída e R' é H ou alquila), $-alquileno-C(O)R$ (onde, R é hidrogênio, alquila, haloalquila, hidróxi, alcóxi, amino, monoalquilamino, dialquilamino, ou fenila opcionalmente substituída) ou $-S(O)_nR^d$ (onde n é um número inteiro de 0 a 2, e R^d é hidrogênio (contanto que n seja 0), alquila, haloalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, amino, monoalquilamino, dialquilamino, ou hidroxialquila). Mais especificamente o termo heterociclila inclui, mas não é limitado a, tetraidropirânica, piperidino, N-metilpiperidin-3-ila, piperazino, N-metilpirrolidin-3-ila, 3-pirrolidino, morfolino, tiomorfolino, tiomorfolino-1-óxido, tiomorfolino-1,1-dióxido, pirrolinila, imidazolinila, e os seus derivados.

"Heterociclilalquila" significa um radical $-R^aR^b$ onde R^a é um grupo alquileno e R^b é um grupo heterociclila como definido acima, por exemplo, tetraidropiran-2-ilmetila, 1, 2- ou 3-piperidinilmetila, 1-piperazinilmetila, 4-metil-piperazin-1-ilmetila, e outros mais.

"Hidroxialquila" significa um radical alquila como aqui definido, substituído com um ou mais grupos hidróxi, contanto que o mesmo átomo de

carbono não carregue mais do que um grupo hidróxi. Os exemplos representativos incluem, mas não são limitados a, 2-hidroxietila, 2-hidroxipropila, 3-hidroxipropila, 1-(hidroximetil)-2-metilpropila, 2-hidroxibutila, 3-hidroxibutila, 4-hidroxibutila, 2,3-diidroxipropila, 2-hidróxi-1-hidroximetiletila, 2,3-diidroxibutila, 3,4-diidroxibutila e 2-(hidroximetil)-3-hidroxipropila, preferivelmente 2-hidroxietila, 2,3-diidroxipropila e 1-(hidroximetil)-2-hidroxietila. Conseqüentemente, como aqui usado, o termo "hidroxialquila" é usado para definir uma subsérie de grupos heteroalquila.

"Grupo de saída" tem o seu significado convencionalmente associado com a química orgânica, isto é, um átomo ou um grupo capaz de ser substituído por um nucleófilo e inclui halo (tal como cloro, bromo ou iodo), alcanossulfonilóxi, arenossulfonilóxi, alquilcarbonilóxi (por exemplo, acetóxi), arilcarbonilóxi, mesilóxi, tosilóxi, trifluorometanossulfonilóxi, arilóxi (por exemplo, 2,4-dinitrofenóxi), metóxi, N,O-dimetilhidroxilamino, e outros mais.

"Oxo" significa radical divalente ($C = O$)

"Excipiente farmaceuticamente aceitável" significa um excipiente que é útil na preparação de uma composição farmacêutica que é geralmente segura, não-tóxica e nem biologicamente nem de outra maneira indesejável, e inclui excipiente que é aceitável para uso veterinário assim como uso farmacêutico humano. Um "excipiente farmaceuticamente aceitável" como usado no relatório descritivo e reivindicações inclui tanto um quanto mais do que um de tal excipiente.

"Sal farmaceuticamente aceitável" de um composto significa um sal que é farmaceuticamente aceitável e que possui a atividade farmacológica desejada do composto de origem. Tais sais incluem: (1) sais de adição de ácido, formados com ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, e outros mais; ou formados com ácidos orgânicos tais como ácido acético, ácido propiônico, ácido hexanóico, ácido ciclopentanopropiônico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malônico, ácido succínico, ácido málico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzóico, 3-(4-

hidroxibenzoil)benzóico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido metanosulfônico, ácido etanossulfônico, ácido 1,2-etano-dissulfônico, ácido 2-hidroxietanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido 4-clorobenzenossulfônico, ácido 2-naftalenossulfônico, ácido 4-toluenossulfônico, ácido canfor-sulfônico, ácido 4-metilbiciclo[2,2,2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido gluco-heptônico, ácido 3-fenilpropionico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciário, ácido lauril sulfúrico, ácido glicônico, ácido glutâmico, ácido hidroxinaftóico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucônico, e outros mais; ou (2) sais formados quando um próton ácido presente no composto de origem for ou substituído por um íon de metal, por exemplo, um íon de metal alcalino, um íon alcalino-terroso, ou um íon de alumínio; ou coordenados com uma base orgânica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina, e outros mais.

Os termos "pró-droga" e "prodrua" são usados aqui de modo trocável e referem-se a qualquer composto que libere uma droga de origem ativo de acordo com a fórmula estrutural (I-VII) *in vivo* quando tal pró-droga é administrada a um paciente mamífero. As pró-drogas de um composto de fórmula estrutural (I-VII) são preparadas mediante a modificação de um ou mais grupo(s) funcional(is) presente(s) no composto da fórmula estrutural (I-VII) em uma tal maneira que a(s) modificação(ões) pode(m) ser clivada(s) *in vivo* para liberar o composto de origem. As pró-drogas incluem compostos de fórmula estrutural (I-VII) em que um grupo hidróxi, amino ou sulfidril em um composto de fórmula estrutural (I-VII) é ligado a qualquer grupo que possa ser clivado *in vivo* para regenerar o grupo hidroxila, amino ou sulfidril livre, respectivamente. Exemplos de pró-drogas incluem, mas não são limitados a, ésteres (por exemplo, derivados de acetato, formiato e benzoato), carbamatos (por exemplo, N,N-dimetilaminocarbonila) de grupos hidróxi funcionais em compostos de fórmula estrutural (I-VIII), derivados de N-acila (por exemplo, N-acetila), bases de N-Mannich, bases de Schiff e enamino-nas de grupos amino funcionais, oximas, acetais, quetais e ésteres enólicos de cetona e grupos aldeído funcionais em compostos de fórmula I-VII, e outros mais, ver Bundegaard, H. "Design of Prodrugs" p1-92, Elsevier, New

York-Oxford (1985), e outros mais.

"Grupo de proteção" refere-se a um grupamento de átomos que quando ligados a um grupo reativo em uma molécula mascara, reduz ou impede esta reatividade. Exemplos de grupos de proteção podem ser observados em T. W. Green e P.G. Futs, "Protective Groups in Organic Chemistry", (Wiley, 2ª ed. 1991) e Harrison *et al.*, "Compendium of Synthetic Organic Methods", Vols. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996). Os grupos de proteção de amino representativos incluem, mas não são limitados a, formila acetila, trifluoroacetila, benzila, benziloxicarbonila (CBZ), terc-butoxicarbonila (Boc), trimetilsilila (TMS), 2-trimetilsilil-etanossulfonila (SES), tritila e grupos tritila substituídos, aliloxicarbonila, 9-fluorenilmetiloxicarbonila (Fmoc), nitroveratrilocarbonila (NVOC) e outros mais. Os grupos de proteção de hidróxi representativos incluem, mas não é limitado a, aqueles onde o grupo hidróxi é ou acilado ou alquilado tais como benzila, e éteres de tritila assim como éteres de alquila, éteres de tetraidropiranila, éteres de trialquilsilila e éteres de alila.

Como aqui usado, o termo "mamífero" inclui o ser humano. Os termos "ser humano" e "paciente" são usados aqui de modo trocável.

"Tratar" ou "tratamento" de enfisema, câncer e distúrbios dermatológicos inclui a prevenção da doença, (isto é, que faz com que pelo menos um dos sintomas clínicos da doença não se desenvolva em um mamífero que possa estar exposto ou predisposto à doença, mas que ainda não tenha experimentado ou apresentado os seus sintomas), inibição da doença (isto é, deter ou reduzir o desenvolvimento da doença ou pelo menos um dos sintomas clínicos) ou aliviar a doença, (isto é, causar regressão da doença ou pelo menos um dos sintomas clínicos). Prevenir ou prevenção abrange a administração antes da manifestação da doença ou distúrbio.

"Uma quantidade terapeuticamente" significa a quantidade de um composto que, quando administrados a um mamífero para tratar uma doença, é suficiente para efetuar tal tratamento da doença. A "quantidade terapeuticamente eficaz" variará dependendo do composto, a doença e sua gravidade e a idade, peso, etc. do mamífero a ser tratado.

Como aqui usado o termo "compostos da invenção" significa os compostos da fórmula genérica (I-IV) incluindo mas não limitado aos compostos específicos dentro destas fórmulas aqui apresentadas. Os compostos da invenção são aqui identificados por sua estrutura química e/ou nome químico. Onde um composto é referido tanto por uma estrutura química quanto por um nome químico e a estrutura química e o nome químico são incompatíveis, a estrutura química é determinativa da identidade do composto. Os compostos da invenção podem conter um ou mais centros de quiral e/ou ligações duplas e portanto, podem existir como estereoisômeros, tais como os isômeros (isto é, isômeros geométricos), enanciômeros ou diastereômeros de ligação dupla. De acordo com a invenção, as estruturas químicas aqui descritas, e portanto os compostos da invenção, abrangem todos os enanciômeros e estereoisômeros correspondentes do composto, isto é, a forma estereoisomericamente pura (por exemplo, geometricamente pura, enantiomericamente pura ou diastereomericamente pura) e misturas enantioméricas e estereoisoméricas. As misturas enantioméricas e estereoisoméricas podem ser decididas em seus enanciômeros do componente usando ou técnicas de separação ou técnicas de síntese de quiral conhecidas no ofício.

Os compostos preferidos da invenção são agonistas RAR, particularmente agonistas seletivos de RAR-gama e se ligam ao receptor de RAR-gama pelo menos cinco vezes mais do que eles se ligam ao receptor RAR-alfa. As afinidades de ligação para os agonistas RAR são tipicamente menos do que 10 micromolares, preferivelmente menos do que 1 micromolar.

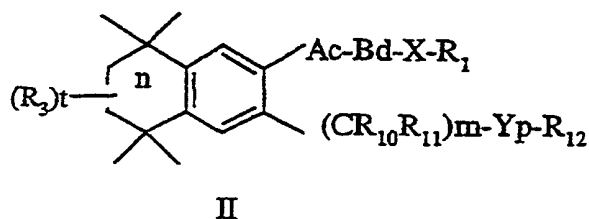
Em uma modalidade, n é 1. Em outra modalidade, A é $-C(=O)-$. Em mais outra modalidade, c é 0.

Preferivelmente, B é $-NHC(O)NH-$, $-CR^7=CR^8-$, $-R^7C=CR^8-C(O)-$, $-C\equiv C-$, $-C\equiv C-C(O)-$ ou $-CH_2O-$, mais preferivelmente $-CR^7=CR^8-$, e particularmente R^7 e R^8 são hidrogênio onde B é *trans*- $CH=CH-$, isto é, a porção alqueno tem a estereoquímica E.

Em uma modalidade, X é fenila. Em outra modalidade, X é tie-

nila. Em uma modalidade, R^3 é hidrogênio. Em outra modalidade, R^3 é hidróxi ou oxo. Em uma modalidade, R^9 é alcóxi, arilóxi, ou arilalquilóxi. Em uma outra modalidade, R^9 é hidróxi.

Em uma modalidade preferida, a invenção fornece compostos tendo a fórmula estrutural (II):



ou um sal, solvato ou hidrato farmaceuticamente aceitável deste, em que A, B, c, d, X, R^1 , R^3 , n, R^{10} , R^{11} , m, Y, p e R^{12} são como anteriormente definidos, p é 1.

Em uma modalidade preferida dos compostos tendo a fórmula estrutural (II), m é 1, p é 1 e Y é -O-. Preferivelmente, R^{12} é hidrogênio, acila, alquila, carbamoíla, cicloalquila, arila, heteroarila ou heteroalquila. Os compostos 1, 5 e 15 na Tabela 10 exemplificam esta modalidade.

Em uma outra modalidade preferida dos compostos tendo a fórmula estrutural (II), m é 1, p é 1 e Y é -S(O)_q-. Em uma modalidade, R^{12} é alquila, cicloalquila ou heteroalquila. Os compostos 2, 3, 4, 9, 17 e 18 na Tabela 1 exemplificam esta modalidade. Em outra modalidade, R^{12} é heteroarila, heteroarilalquila, heterociclila ou heterociclilalquila. Os compostos 8, 19, 22, 23, 25, 32, 34 e 35 na Tabela 1 exemplificam esta modalidade.

Em mais outra modalidade preferida dos compostos tendo a fórmula estrutural (II), m é 3, p é 1 e Y é -O-. Preferivelmente, R^{12} é hidrogênio, acila, alquila, carbamoíla, cicloalquila, arila, heteroarila ou heteroalquila. Os compostos 10, 11 e 12 na Tabela 1 exemplificam esta modalidade.

Em mais outra modalidade preferida dos compostos tendo a fórmula estrutural (II), m é 3, p é 1 e Y é -NR¹³-. Preferivelmente, R^{12} é acila, alquila, cicloalquila, arila, heteroarila ou heterociclila. O composto 33 na Tabela 1 exemplifica esta modalidade.

Em mais uma outra modalidade preferida dos compostos tendo a fórmula estrutural (II), m é 3, p é 1 e Y é $-S(O)_q-$. Preferivelmente, R^{12} é arila, arilalquila, heteroarila, heteroalquila, heterociclila ou heterociclilalquila. Os compostos 24 e 28 na Tabela 1 exemplificam esta modalidade.

- 5 Em ainda outra modalidade preferida dos compostos tendo a fórmula estrutural (II), m é 2, p é 1 e Y é $-O-$. Preferivelmente, R^{12} é hidrogênio, acila, alquila, carbamoíla, cicloalquila, arila, heteroarila ou heteroalquila. O composto 31 na Tabela 1 exemplifica esta modalidade.

- 10 Em ainda uma outra modalidade preferida dos compostos tendo a fórmula estrutural (II), m é 2, p é 1 e Y é $-S(O)_q-$. Preferivelmente, R^{12} é arila, arilalquila, heteroarila, heteroalquila, heterociclila ou heterociclilalquila. Os compostos 26 e 27 na Tabela 1 exemplificam esta modalidade.

- 15 Em mais outra modalidade preferida dos compostos tendo a fórmula estrutural (II), m é 4, p é 1 e Y é $-(O)-$. Preferivelmente, R^{12} é hidrogênio, acila, alquila, carbamoíla, cicloalquila, arila, heteroarila ou heteroalquila. O composto 51 na Tabela 1 exemplifica esta modalidade.

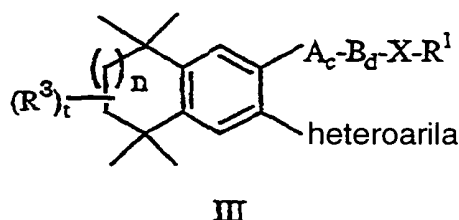
- 20 Em ainda outra modalidade preferida dos compostos tendo a fórmula estrutural (II), m é 1, p é 0. Em uma modalidade, R^{12} é heteroarila, heteroarilalquila, heterociclila ou heterociclilalquila. Os compostos 6, 7, 44, 45, 47, 50, 53, 54, 138, 139, 143, 146, 149 e 150 na Tabela 1 exemplificam esta modalidade. O composto 6 é um membro particularmente preferido do grupo acima de compostos. Em outra modalidade, R^{12} é arila, arilalquila, cicloalquila ou cicloalquila substituída. Os compostos 42 e 54 na Tabela 1 exemplificam esta modalidade.

- 25 Em mais outra modalidade preferida dos compostos tendo a fórmula estrutural (II), m é 2, p é 0. Preferivelmente, R^{12} é arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, heteroalquila, heterociclila ou heterociclilalquila. Os compostos 29, 37, 38, 40, 41, 132, 134, 140, 147 e 152 na Tabela 1 exemplificam esta modalidade.

- 30 Em ainda uma outra modalidade preferida dos compostos tendo a fórmula estrutural (II), m é 3, p é 0. Preferivelmente, R^{12} é arila, arilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, heterociclila ou heterociclilalquila. Os com-

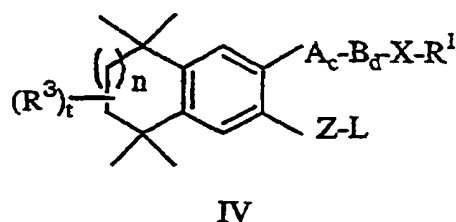
postos 30, 36, 46, 52, 130, 131, 135, 141 e 142 na Tabela 1 exemplificam esta modalidade.

Em outra modalidade preferida, a invenção fornece compostos tendo a fórmula estrutural (III):



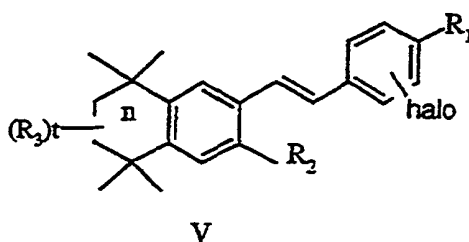
- 5 ou um sal, solvato ou hidrato farmaceuticamente aceitável deste, em que A, B, c, d, X, R¹, R³ e n são como anteriormente definidos. Os compostos 48, 49, 156 e 157 na Tabela 1 exemplificam a modalidade precedente.

Em uma outra modalidade, a invenção fornece compostos tendo a fórmula estrutural (IV):

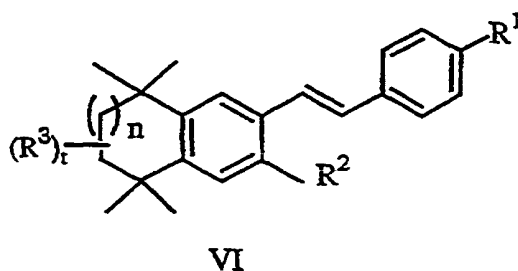


- 10 ou um sal, solvato ou hidrato farmaceuticamente aceitável deste, em que A, B, c, d, X, R¹, R³, n, Z e L são como anteriormente definidos. Em uma modalidade, L é heteroarila ou heteroarilalquila. Em outra modalidade, Z é -O- ou -S(O)ₑ-. Os compostos 154, 155, 159 e 160 na Tabela 1 exemplificam esta modalidade.

- 15 Em uma outra modalidade da fórmula genérica (I), c é 0, d é 1 e B é -CR⁷=CR⁸- e n, R¹, R², R³ e X são como anteriormente definidos. Preferivelmente, R⁷ e R⁸ são ambos hidrogênio. Em uma modalidade, X é arila. Em uma modalidade mais específica, a invenção fornece compostos tendo a fórmula estrutural (V):

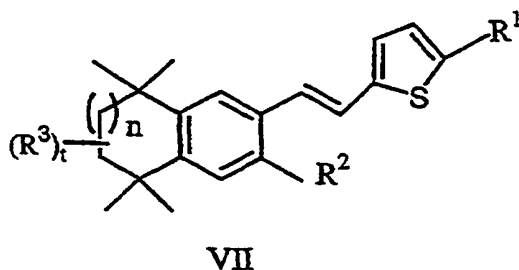


ou um sal, solvato ou hidrato farmaceuticamente aceitável deste, em que n , R^1 , R^2 e R^3 são como anteriormente definidos. Em uma outra modalidade, a invenção fornece compostos tendo a fórmula estrutural (VI):



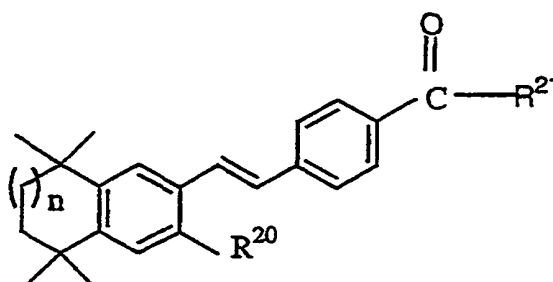
ou um sal, solvato ou hidrato farmaceuticamente aceitável deste, em que n , R^1 , R^2 e R^3 são como anteriormente definidos.

Em uma outra modalidade, X é heteroarila. Nesta modalidade, a invenção fornece compostos tendo a fórmula estrutural (VII):



ou um sal, solvato ou hidrato farmaceuticamente aceitável deste, em que n , R^1 , R^2 e R^3 são como anteriormente definidos.

Outra modalidade desta invenção é representada por compostos de fórmula estrutural VIII,



VIII

em que:

R^{20} é alquila;

R^{21} é: (a) heteroalquilóxi, heteroalquilamino, ou heteroalquiltio; ou
(b) $Q-R^{22}$ onde Q é $-Q-$, $-NR^{23}-$ ou $-S-$ (onde R^{23} é hidrogênio ou

5 alquila) e

R^{22} é carboxialquila;

e n é um número inteiro de 0 a 2.

Estes compostos são pró-drogas de compostos de Fórmula VIII onde R^{21} é hidróxi e são convertidos *in vivo* nos compostos onde R^{21} é hi-
10 dróxi. Os compostos 56, 57, 58 e 59 exemplificam esta modalidade.

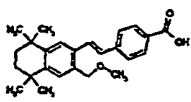
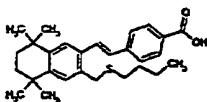
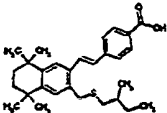
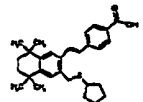
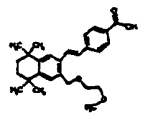
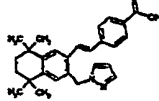
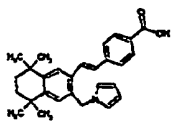
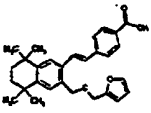
Em mais outra modalidade da fórmula genérica (I), c é 0, d é 1, B é $-CR^7=CR^8-$ e n, R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , R^8 e X são como anteriormente definidos. Preferivelmente, R^7 e R^8 são hidrogênio.

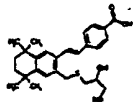
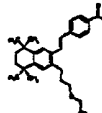
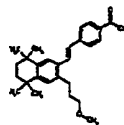
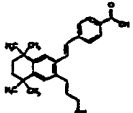
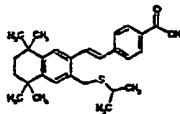
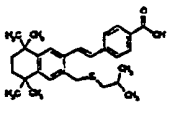
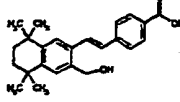
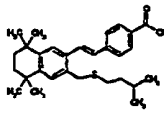
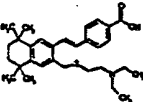
Em uma modalidade mais específica, X é arila.

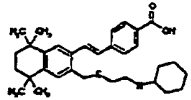
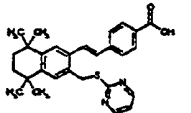
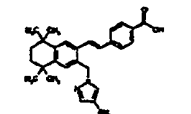
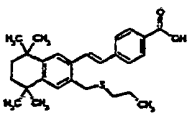
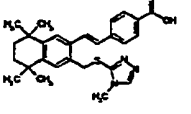
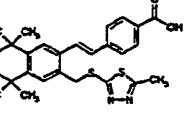
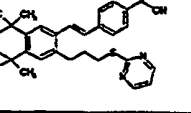
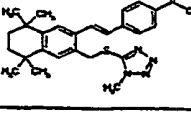
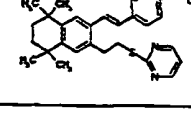
15 Em todas as modalidades até agora descritas, igualmente preferidas são aquelas onde R^1 é CO_2H ou $-CO_2$ -alquila, particularmente $-CO_2H$. Além disso, também preferidas são aquelas modalidades onde R^3 é hidrogênio e n e t são 1.

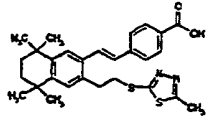
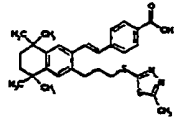
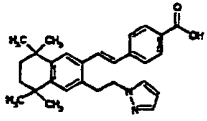
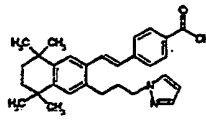
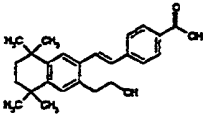
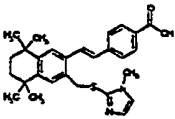
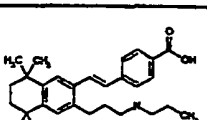
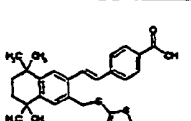
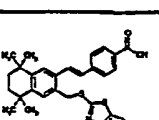
Os compostos preferidos da invenção incluem aqueles descritos
20 na Tabela 1 abaixo.

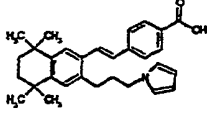
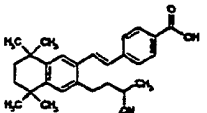
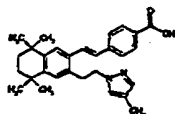
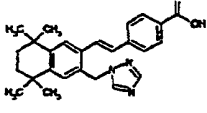
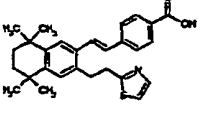
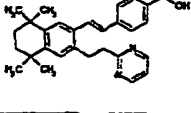
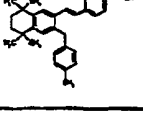
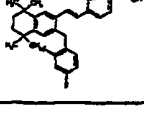
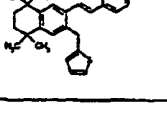
TABELA 1

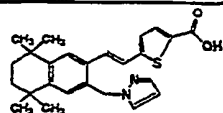
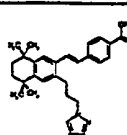
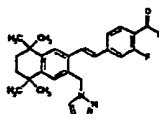
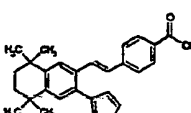
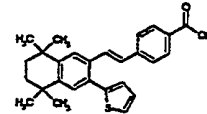
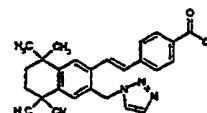
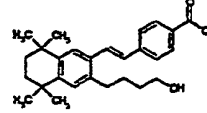
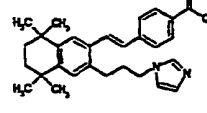
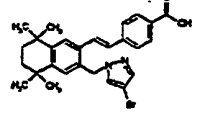
Composto Nº	Estrutura Molecular	P.f. (°C)	Mol. Ion. M +
1		184,2-187,9	
2			436
3		66,1-68,5	
4		209,4-211,3	
5		55,9-58,2	
6		246,5-248	
7		255,6-257,4	
8		169,7-171	

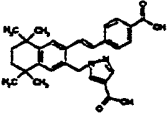
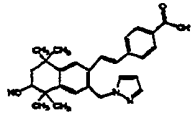
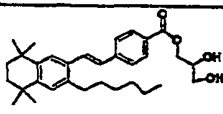
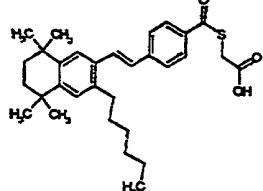
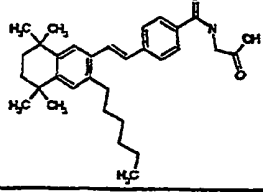
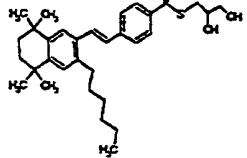
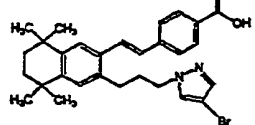
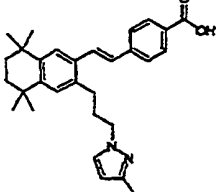
Composto Nº	Estrutura Molecular	P.f. (°C)	Mol. Ion. M +
9		174,8-175,9	
10		169,4-173,3	420
11		164,7-166	
12		212,8-213,2	
13		208,6-210,8	
14			436
15			364
16			450
17			479

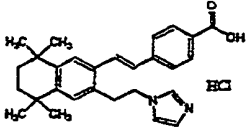
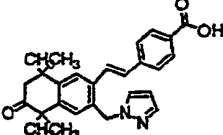
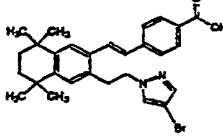
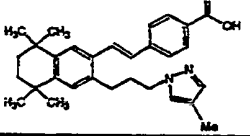
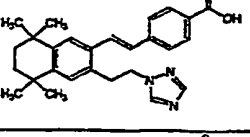
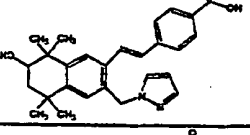
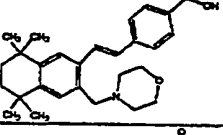
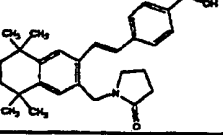
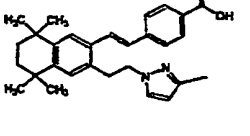
Composto Nº	Estrutura Molecular	P.f. (°C)	Mol. Ion. M +
18			505
19			458
20			428
21			422
22		251,6-252,6	
23		218,1-218,5	
24		177-177,5	
25			462
26		224,3-228,6	

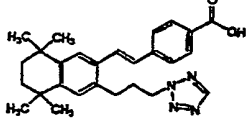
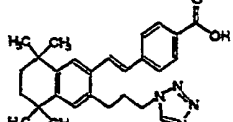
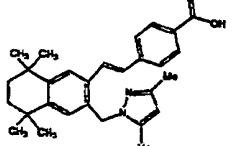
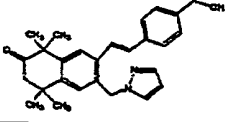
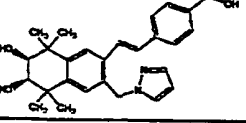
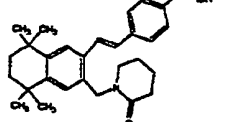
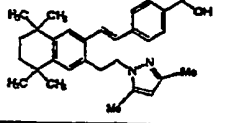
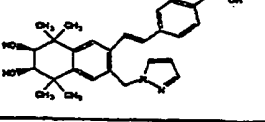
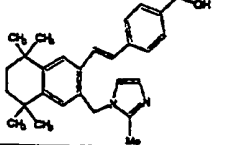
Composto N°	Estrutura Molecular	P.f. (°C)	Mol. Ion. M +
27		244,7-245,2	
28		144-145,3	
29		235,3-235,9	
30		181,5-182,5	
31			MH+ = 379
32			460
33			433
34			465
35			513

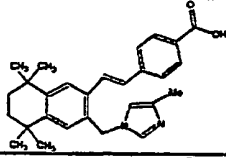
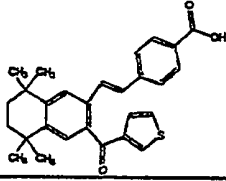
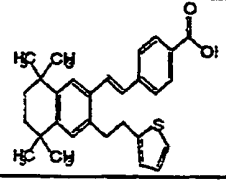
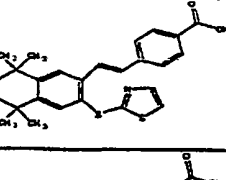
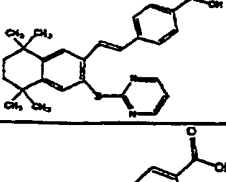
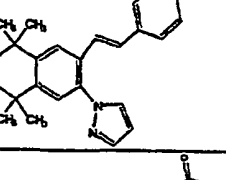
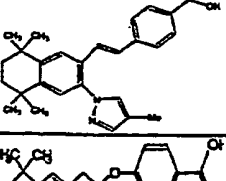
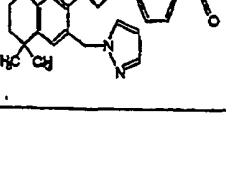
Composto N°	Estrutura Molecular	P.f. (°C)	Mol. Ion. M +
36			MH+ = 442
37			MH+ = 407
38			MH+ = 443
39			415
40		215,8-217,5	
41		228-228,9	
42		216,3-217,3	
43		204,3-205,7	
44		229,1-229,6	

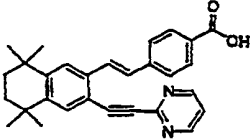
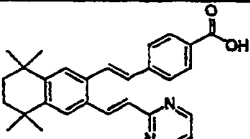
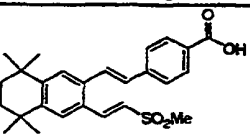
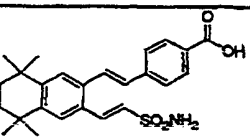
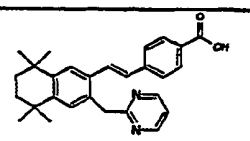
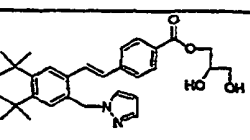
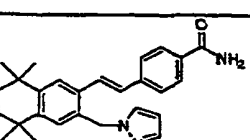
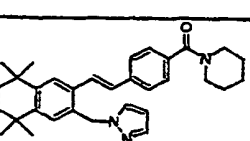
Composto Nº	Estrutura Molecular	P.f. (°C)	Mol. Ion. M +
45		168-174	M-H = 419
46			
47		177-179	
48		244,5-245,8	
49		242,5-243,6	
50			M-H = 414
51			M-H = 405
52			443
53			521

Composto Nº	Estrutura Molecular	P.f. (°C)	Mol. Ion. M +
54			459
55		241,6-242	
56			492
57			
58			
59			
130			521 (MH ⁺)
131			457 (MH ⁺)

Composto N°	Estrutura Molecular	P.f. (°C)	Mol. Ion. M +
132			429 (MH ⁺)
133		233-233,5	
134			506 (M-H ⁺)
135			457 (MH ⁺)
136			430 (MH ⁺)
137		247,6-248,4	
138			434 (MH ⁺)
139			432 (MH ⁺)
140			443 (MH ⁺)

Composto N°	Estrutura Molecular	P.f. (°C)	Mol. Ion. M +
141			443 (M-H)
142			445(MH ⁺)
143			443 (MH ⁺)
144		264,8-265,9	
145			447 (MH ⁺)
146			444 (M-H) ⁺
147			457 (MH ⁺)
148		238,5-241,5	
149			429 (MH ⁺)

Composto N°	Estrutura Molecular	P.f. (°C)	Mol. Ion. M +
150			428
151			444 (MH ⁺)
152			444
154			450 (MH ⁺)
155		283-283,5	
156			401 (MH ⁺)
157			415(MH ⁺)
158			433(MH ⁺)

Composto Nº	Estrutura Molecular	P.f. (°C)	Mol. Ion. M +
159			436(M+)
160			437(M-1)
161			437(M-1)
162			437(M-1)
163			427
164			489 (MH ⁺)
165		248-249	
166		171,6-172,5	

A invenção abrange o tratamento de enfisema e distúrbios relacionados, câncer e distúrbios dermatológicos, preferivelmente enquanto se reduz ou evita os efeitos adversos associados com retinóides naturais ou sintéticos quando usados em níveis terapêuticos. Os efeitos adversos associados com retinóides em níveis terapêuticos incluem, mas não são limitados, aos efeitos tóxicos da hipervitaminose A, tais como dor de cabeça, fe-

bre, secura da pele e membranas, dor óssea, náuseas e vômitos, distúrbios psiquiátricos e distúrbios gastrointestinais.

A presente invenção também abrange o uso dos compostos da invenção para tratar ou prevenir certos distúrbios das vias aéreas obstrutivos crônicos, particularmente a doença pulmonar obstrutiva crônica incluindo bronquite crônica, enfisema e asma em mamíferos, especialmente seres humanos que fumam ou fumaram cigarros. Em uma modalidade preferida, a invenção abrange o tratamento ou prevenção de enfisema panlobar, enfisema centrolobular ou enfisema lobular distal em mamíferos usando doses terapêuticamente eficazes dos compostos da invenção.

Em uma modalidade, a presente invenção abrange o uso dos compostos da invenção para o tratamento ou prevenção de enfisema. Além disso, a presente invenção abrange o uso de composições farmacêuticas dos compostos da invenção para tratar ou prevenir enfisema. Além do mais, a invenção abrange o uso de dispositivos aerossóis eletrohidrodinâmicos, dispositivos aerossóis e nebulizadores para liberar formulações de compostos da invenção dentro do pulmão de um mamífero sofrendo ou em risco de enfisema.

A invenção abrange o uso sistêmico assim como o uso local dos compostos da invenção ou ambos em combinação. Cada um ou ambos podem ser obtidos pelo método de administração oral, mucosal ou parenteral. Como mencionado acima, os meios de liberação dos compostos da invenção diretamente dentro do pulmão por nebulizador, inalador ou outros dispositivos de liberação conhecidos são incluídos pela invenção.

Um método para tratar enfisema mediante a combinação de compostos da invenção com uma ou mais terapias adicionais tais como cessação do ato de fumar (quando apropriado), broncodilatadores, antibióticos, terapia de oxigênio e outras mais é também incluído pela invenção.

Em um outro aspecto, a invenção corrente abrange métodos de prevenção de enfisema em um ser humano com risco de enfisema através da administração de uma quantidade de um composto da invenção, ou pró-droga deste, que seja suficiente para prevenir enfisema. Em um outro as-

pecto, a invenção corrente abrange composições farmacêuticas para a prevenção de enfisema em um ser humano com risco de enfisema através da administração de uma quantidade de um composto da invenção ou pró-droga deste, em um veículo farmaceuticamente aceitável, que seja suficiente para prevenir o enfisema.

Em outro aspecto, a presente invenção abrange o uso de compostos da invenção para o tratamento ou prevenção de câncer. Além disso, a presente invenção abrange o uso de composições farmacêuticas dos compostos da invenção para tratar ou prevenir câncer. Além do mais, a invenção corrente abrange o uso de dispositivos aerossóis eletrodrodinâmicos, dispositivos aerossóis e nebulizadores para liberar formulações de compostos da invenção dentro do pulmão de um mamífero sofrendo ou em risco de câncer. Os cânceres incluem tumores sólidos tais como câncer da mama, pulmão, e fígado, leucemias promielocitárias, mudanças pré-cancerosas da mucosa na boca, língua, laringe, esôfago, bexiga, cerviz e cólon.

Um método para o tratamento de câncer mediante a combinação de compostos da invenção com uma ou mais terapias adicionais é também incluído pela invenção. As terapias adicionais incluem agentes de intercalação de DNA tais como cisplatina e agentes imunoterapêuticos tais como gama interferons e outras citocinas.

Em um outro aspecto, a invenção corrente abrange métodos de prevenção de câncer em um ser humano com risco de câncer através da administração de uma quantidade de um composto da invenção, ou uma pró-droga deste, que seja suficiente para prevenir o câncer. Em um outro aspecto, a invenção corrente abrange composições farmacêuticas para a prevenção de câncer em um ser humano com risco de câncer através da administração de uma quantidade de um composto da invenção ou pró-droga deste, em um veículo farmaceuticamente aceitável, que seja suficiente para prevenir o câncer.

Em outro aspecto, a presente invenção abrange o uso de compostos da invenção para o tratamento ou prevenção de distúrbios dermato-

lógicos. Além disso, a presente invenção abrange o uso de composições farmacêuticas dos compostos da invenção para tratar ou prevenir distúrbios dermatológicos. Os distúrbios dermatológicos incluem acne, psoríase, pele fotodanificada e outras dermatoses acompanhadas por cornificação. Também incluídos são a cicatrização de ferimentos, por exemplo, cortes, queimaduras, ferimentos de operação e outros ferimentos associados com o trauma cutâneo.

Um método para o tratamento de distúrbios dermatológicos mediante a combinação de compostos da invenção com uma ou mais terapias adicionais e assim por diante é também incluído pela invenção.

Em um outro aspecto, a invenção corrente abrange métodos para a prevenção de distúrbios dermatológicos em um ser humano com risco de distúrbios dermatológicos através da administração de uma quantidade de um composto da invenção, ou uma pró-droga deste, que seja suficiente para prevenir os distúrbios dermatológicos. Em um aspecto final, a invenção corrente abrange composições farmacêuticas para a prevenção de enfisema em um ser humano com risco de distúrbios dermatológicos através da administração de uma quantidade de um composto da invenção ou pró-droga deste, em um veículo farmacêuticamente aceitável, que seja suficiente para prevenir os distúrbios dermatológicos.

Também parte da presente invenção é o uso de compostos da fórmula I para a preparação de medicamentos para o tratamento ou prevenção de enfisema, câncer e distúrbios dermatológicos. Quando dentro da presente invenção refere-se a um método para a prevenção ou tratamento das doenças acima mencionadas, também parte da presente invenção é o uso de compostos de fórmula I para a preparação de medicamentos para o tratamento ou prevenção das doenças mencionadas acima.

Um outro aspecto da invenção abrange um método de tratamento de enfisema em um mamífero, que compreende a administração a um mamífero com necessidade de tal tratamento de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da invenção, ou pró-droga deste. Em uma modalidade, o enfisema é enfisema panlobar, enfisema centrolobular ou en-

enfisema distal.

Preferivelmente, a quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção ou pró-droga deste, para o tratamento de enfisema, está entre cerca de 0,1 µg/qd e cerca de 30,0 mg/qd, mais preferivelmente entre cerca de 1,0 µg/qd e cerca de 1,0 mg/qd. Em uma modalidade, especialmente para a administração oral, a quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção ou pró-droga deste está entre cerca de 10,0 µg/qd e cerca de 30 mg/qd, preferivelmente 30,0 µg/qd a cerca de 300,0 µg/qd. Em outra modalidade, especialmente para a administração por inalação, a quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção ou pró-droga deste, está entre cerca de 0,1 µg/qd e cerca de 100,0 µg/qd, mais preferivelmente entre cerca de 10,0 µg/qd e cerca de 100,0 µg/qd, o mais preferivelmente entre 1,0 µg/qd e cerca de 30,0 µg/qd.

Este aspecto da invenção abrange um método de tratamento da enfisema em um mamífero mediante a reparação de alvéolos em um mamífero. Em uma modalidade preferida, o mamífero é um ser humano. Preferivelmente, o ser humano foi ou é um fumante de cigarros. Em uma outra modalidade preferida, um dispositivo aerossol eletrodrodinâmico ou um dispositivo nebulizador ou um dispositivo aerossol é usado para administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção, ou pró-droga deste.

Outro aspecto da invenção abrange uma composição farmacêutica para o tratamento de um mamífero sofrendo de enfisema, que compreende uma quantidade de um composto da invenção ou pró-droga deste em um veículo farmacêuticamente aceitável, com a quantidade do composto sendo suficiente para aliviar um sintoma de enfisema. Em uma modalidade, o enfisema é enfisema panlobar, enfisema centrolobular ou enfisema distal. Em uma modalidade preferida, o mamífero é um ser humano. Preferivelmente, o ser humano foi ou é um fumante de cigarros.

Os sintomas principais de enfisema incluem, mas não são limitados a, redução crônica da respiração, tosse crônica, coloração da pele causada pela falta de oxigênio, redução da respiração com a mínima ativi-

dade física e chiado. Sintomas adicionais que podem ser associados com o enfisema incluem, sem que a estes se limitem, as anormalidades da visão, tontura, cessação temporária da respiração, ansiedade, inchaços, fadiga, insônia e perda da memória.

- 5 Preferivelmente, a quantidade de um composto da invenção ou pró-droga deste, na composição farmacêutica, está entre cerca de 0,1 µg e cerca de 30,0 mg, mais preferivelmente entre cerca de 1,0 µg e cerca de 1,0 mg, o mais preferível entre cerca de 100,0 µg e cerca de 300,0 µg.

- 10 Em uma modalidade, o veículo farmacêuticamente aceitável é adequado para um dispositivo aerossol eletrohidrodinâmico, um dispositivo nebulizador ou um dispositivo aerossol. Em uma modalidade preferida, o veículo farmacêuticamente aceitável é um líquido tal como água, álcool, polietileno glicol ou perfluorocarbono. A quantidade de um composto da invenção, ou pró-droga deste na composição farmacêutica nesta modalidade
- 15 preferida está entre cerca de 0,1 µg e cerca de 1,0 mg, mais preferivelmente entre cerca de 1,0 µg e cerca de 100,0 µg, o mais preferível entre cerca de 50,0 µg e cerca de 150,0 µg.

- Um outro aspecto da invenção abrange um método para o tratamento de enfisema e distúrbios relacionados mediante a liberação de um
- 20 composto da invenção ou pró-droga deste, dentro dos pulmões de um mamífero. Preferivelmente, o mamífero é um ser humano, mais preferivelmente, o ser humano foi ou é um fumante de cigarros. Em uma modalidade, a formulação é liberada dentro dos pulmões do mamífero com um dispositivo nebulizador. Em uma segunda modalidade, a formulação é liberada dentro
- 25 dos pulmões do mamífero com um dispositivo aerossol. Em uma terceira modalidade, a formulação é liberada nos pulmões do mamífero com um dispositivo aerossol eletrohidrodinâmico.

- Em uma modalidade exemplar, a formulação é uma composição farmacêutica de um composto da invenção. Preferivelmente, a quantidade
- 30 de um composto da invenção, ou sal, hidrato, solvato ou pró-droga farmacêuticamente aceitável deste na composição farmacêutica está entre cerca de 0,1 µg e cerca de 10,0 mg, mais preferivelmente entre cerca de 10,0 µg e

cerca de 1,0 mg, o mais preferível entre cerca de 50,0 µg e cerca de 150,0 µg. Em uma modalidade preferida, o veículo farmaceuticamente aceitável é um líquido tal como água, álcool, polietileno glicol ou perfluorocarbono. Em outra modalidade preferida, um material que altere as propriedades do aerossol da formulação é adicionado na formulação. Preferivelmente, o material é um álcool, glicol, poliglicol ou ácido graxo.

Em um outro aspecto, a presente invenção abrange um método para tratar enfisema que combine o uso de um composto da invenção com uma ou mais terapias adicionais. As terapias adicionais incluem, mas não são limitados a, a cessação do ato de fumar, antibióticos, broncodilatadores e terapia de oxigênio. Em uma modalidade preferida, uma composição farmacêutica de um composto da invenção é usada em combinação com outras terapias.

Em ainda um outro aspecto, a invenção corrente fornece um método de prevenção de enfisema em um ser humano com risco de enfisema mediante a administração de uma quantidade de um composto da invenção ou pró-droga deste, suficiente para prevenir o enfisema. Em uma modalidade preferida, o ser humano foi ou é um fumante de cigarros.

Em outro aspecto, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica que impede o enfisema em um ser humano com risco de enfisema. A composição compreende uma quantidade de um composto da invenção ou sua pró-droga, e um veículo farmaceuticamente aceitável que seja suficiente para impedir o enfisema.

Um outro aspecto da invenção abrange um método de tratamento de câncer em um mamífero que compreende administrar a um mamífero com necessidade de tal tratamento uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da invenção ou sua pró-droga. Preferivelmente o câncer é de origem epitelial e inclui, mas não é limitado a, câncer da mama, câncer da pele, câncer do cólon, tumores estomacais, câncer laríngeo e câncer do pulmão.

Preferivelmente, a quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da invenção ou pró-droga deste para o tratamento de câncer, está

entre cerca de 50 $\mu\text{g}/\text{qd}$ e cerca de 500 mg/qd , mais preferivelmente entre cerca de 300 $\mu\text{g}/\text{qd}$ e cerca de 30 mg/qd . Em uma modalidade, especialmente para a administração oral, a quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção ou pró-droga deste está entre cerca de 3 mg/qd e cerca de 120 mg/qd . Em outra modalidade, especialmente para a administração por inalação, a quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção ou pró-droga deste, está entre cerca de 50 $\mu\text{g}/\text{qd}$ e cerca de 500 $\mu\text{g}/\text{qd}$, mais preferivelmente entre cerca de 50 $\mu\text{g}/\text{qd}$ e cerca de 150 $\mu\text{g}/\text{qd}$.

10 Em uma modalidade preferida, o mamífero é um ser humano. Em outra modalidade preferida, um dispositivo de aerossol eletrodrodinâmico ou um dispositivo nebulizador ou um dispositivo aerossol é usado para administrar a quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção ou pró-droga deste.

15 Um outro aspecto da invenção abrange uma composição farmacêutica para o tratamento de um mamífero sofrendo de câncer que compreende uma quantidade de um composto da invenção ou sua pró-droga em um veículo farmacêuticamente aceitável, com a quantidade do composto sendo suficiente para aliviar os sintomas de câncer. Preferivelmente, o câncer é de origem epitelial e inclui, mas não é limitado a, câncer da mama, câncer da pele, câncer do cólon, tumores estomacais, câncer laríngeo e câncer do pulmão. Em uma modalidade preferida, o mamífero é um ser humano.

25 Preferivelmente, a quantidade do composto da invenção ou pró-droga, na composição farmacêutica, está entre cerca de 250 μg e cerca de 500 mg , mais preferivelmente entre cerca de 2,5 mg e cerca de 100 mg , o mais preferível entre cerca de 10 mg e cerca de 50 mg .

30 Em uma modalidade, o veículo farmacêuticamente aceitável é adequado para um dispositivo aerossol eletrodrodinâmico, um dispositivo nebulizador ou um dispositivo aerossol. Em uma modalidade preferida, o veículo farmacêuticamente aceitável é um líquido tal como água, álcool, polietileno glicol ou perfluorocarbono. A quantidade de um composto da inven-

ção, ou pró-droga deste, na composição farmacêutica nesta modalidade preferida está entre cerca de 50 µg e cerca de 1,5 mg, mais preferivelmente entre cerca de 150 µg e cerca de 1,5 mg, o mais preferível entre cerca de 150 µg e cerca de 300 µg.

5 Um outro aspecto da invenção abrange um método para o tratamento de câncer mediante a liberação de uma formulação de um composto da invenção ou pró-droga deste, dentro dos pulmões de um mamífero. Preferivelmente, o mamífero é um ser humano, mais preferivelmente, o ser humano possui câncer de pulmão. Em uma modalidade, a formulação é liberada dentro dos pulmões do mamífero com um dispositivo nebulizador. Em 10 uma segunda modalidade, a formulação é liberada dentro dos pulmões do mamífero com um dispositivo aerossol. Em uma terceira modalidade, a formulação é liberada nos pulmões do mamífero com um dispositivo aerossol eletrodrodinâmico.

15 Em uma modalidade exemplar, a formulação é uma composição farmacêutica de um composto da invenção. Preferivelmente, a quantidade de um composto da invenção, ou pró-droga deste, na composição farmacêutica está entre cerca de 50 µg e cerca de 1,5 mg, mais preferivelmente entre cerca de 50 µg e cerca de 1,5 µg, o mais preferível entre cerca de 100 20 µg e cerca de 300 µg. Em uma modalidade preferida, o veículo farmacêuticamente aceitável é um líquido tal como água, álcool, polietileno glicol ou perfluorocarbono. Em outra modalidade preferida, um material que altere as propriedades do aerossol da formulação é adicionado na formulação. Preferivelmente, o material é um álcool, glicol, poliglicol ou ácido graxo.

25 Em ainda outro aspecto, a presente invenção abrange um método para tratar câncer que combine o uso de um composto da invenção com uma ou mais terapias adicionais. As terapias adicionais incluem, mas não são limitado a eles, quimioterapia, radiação ou cirurgia. Em uma modalidade preferida, uma composição farmacêutica de um composto da invenção é 30 usada em combinação com outras terapias.

Em mais um outro aspecto, a presente invenção fornece um método de prevenção de câncer em um ser humano com risco de câncer

(por exemplo, fumantes, trabalhadores em mina de asbesto e trabalhadores em mina de urânio) mediante a administração de uma quantidade de um composto da invenção ou pró-droga deste, suficiente para prevenir o câncer. Exemplos de lesões ou tumores pré-malignos ou pré-cancerosos que

5 podem ser prevenidos pelos compostos da invenção incluem, mas não é limitado a, ceratoses actínicas e arsênicas, displasias e papilomas de membranas mucosas e mudanças pré-cancerosas da bexiga.

Outro aspecto da presente invenção fornece uma composição farmacêutica que previne o câncer em um ser humano com risco de câncer.

10 A composição compreende uma quantidade de um composto da invenção ou sua pró-droga, e um veículo farmacêuticamente aceitável que seja suficiente para impedir o câncer.

Um outro aspecto da presente invenção abrange um método de tratamento de distúrbios dermatológicos em um mamífero que compreender

15 administrar a um mamífero com necessidade de tal tratamento uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da invenção ou sua pró-droga. Preferivelmente, os distúrbios dermatológicos incluem, mas não é limitado a, dano à pele causado pela luz e idade, ferimentos cirúrgicos, ferimentos de queimadura, ferimentos causados por trauma cutâneo, acne e

20 psoríase.

Preferivelmente, a quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da invenção ou sua pró-droga para o tratamento de distúrbios dermatológicos, está entre cerca de 5 µg/qd e cerca de 50 mg/qd, mais preferivelmente entre cerca de 50 µg/qd e cerca de 5 mg/qd. Os emolientes

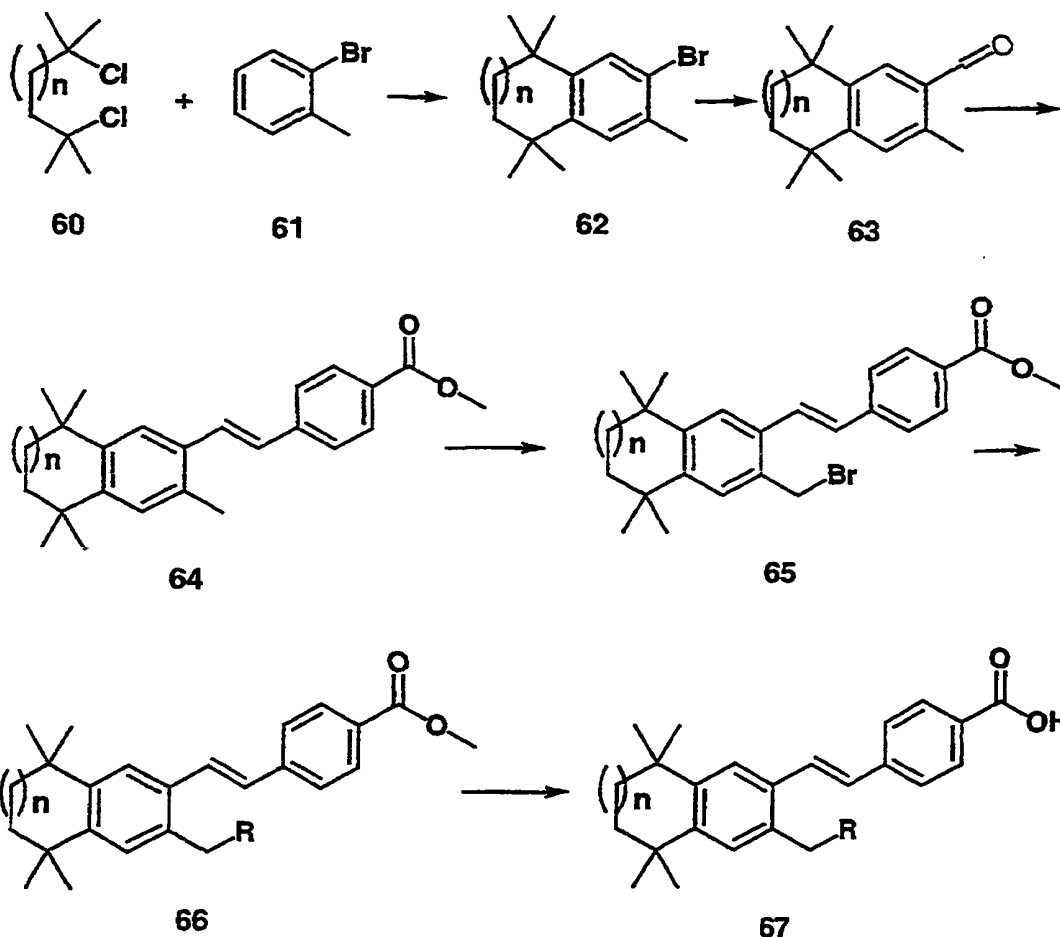
25 tópicos (pele) tipicamente são cremes, loções ou ungentos contendo cerca de 1% a 0,005%, preferivelmente 0,5% a 0,01%, mais preferivelmente de 0,05% a 0,01%.

Os compostos da invenção tendo as fórmulas (I-VII) podem ser obtidos através da metodologia sintética ilustrada nos Esquemas de 1-7 e

30 métodos descritos na técnica (Douget et al., *Quant. Struct. Act. Relat.*, 18, 107, (1999) e suas referências apresentadas, que são aqui incorporados por referência). Os materiais de partida úteis para a preparação de compostos

da invenção e intermediários destes são comercialmente disponíveis ou podem ser preparados por métodos sintéticos bem-conhecidos.

ESQUEMA 1

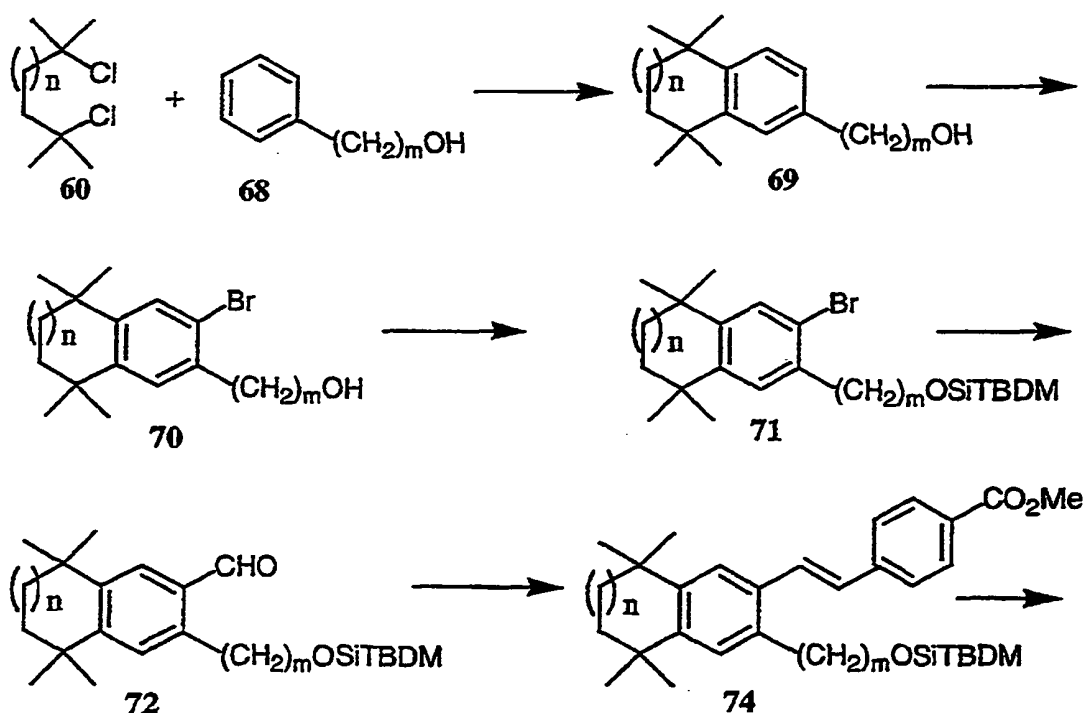


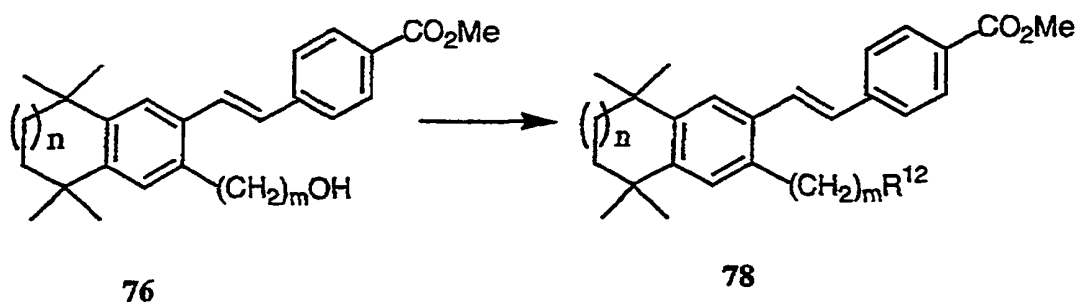
Os compostos 67 de fórmula (I) onde $n = 0, 1$ ou 2 , m é 1 e R é alcóxi, alquiltio, heteroarila, heterociclila, amino, alquilamino etc. podem ser preparados como descritos no Esquema 1. 5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8 tetraidronaftalenos substituídos por bromo 62 e os análogos do anel de cinco a sete membros correspondentes podem ser sintetizados por vários métodos conhecidos ao versado na técnica. Em uma modalidade preferida, a alquilação Friedel-Crafts de 2-bromotolueno 61 com 2,4-dicloro-2,4-dimetilpentano, 2,5-dicloro-2,5-dimetilexano ou 2,6-dicloro-2,6-dimetileptano 60 fornece compostos 62. Brometos de arila 62 podem ser homologados em aldeídos 64 mediante troca de halogênio-metal (isto é, n -butil lítio) para formar um

composto de organolítio intermediário, que é depois resfriado bruscamente com N-formilpiperidina. Alternativamente, os aldeídos 63 podem ser preparados por homologação de brometos 62 (isto é, Cu(I)CN) em um composto de ciano que pode ser reduzido (isto é, hidreto de diisobutil alumínio). Outros métodos sintéticos para efetuar a conversão de brometos 62 em aldeídos 63 serão evidentes ao versado na técnica.

A olefinação Horner-Emmons de aldeídos 63 com um éster de fosfonato apropriado pode ser usada para fornecer E olefinas 64. As olefinas Z correspondentes podem ser preparadas por reações Wittig convencionais seguido por separação se necessário. A bromação de compostos 64 (isto é, N-bromossuccinimida, peróxido de benzoíla e luz) proporciona os brometos de benzila 65. Os brometos podem ser substituídos com nucleófilos de nitrogênio, enxofre ou oxigênio para produzir os ésteres substituídos correspondentes 66 que podem ser hidrolizados (ácido ou base) para fornecer os ácidos 67. Os ácidos 67 podem ser esterificados usando métodos bem-conhecidos para fornecer um grande número de ésteres.

ESQUEMA 2



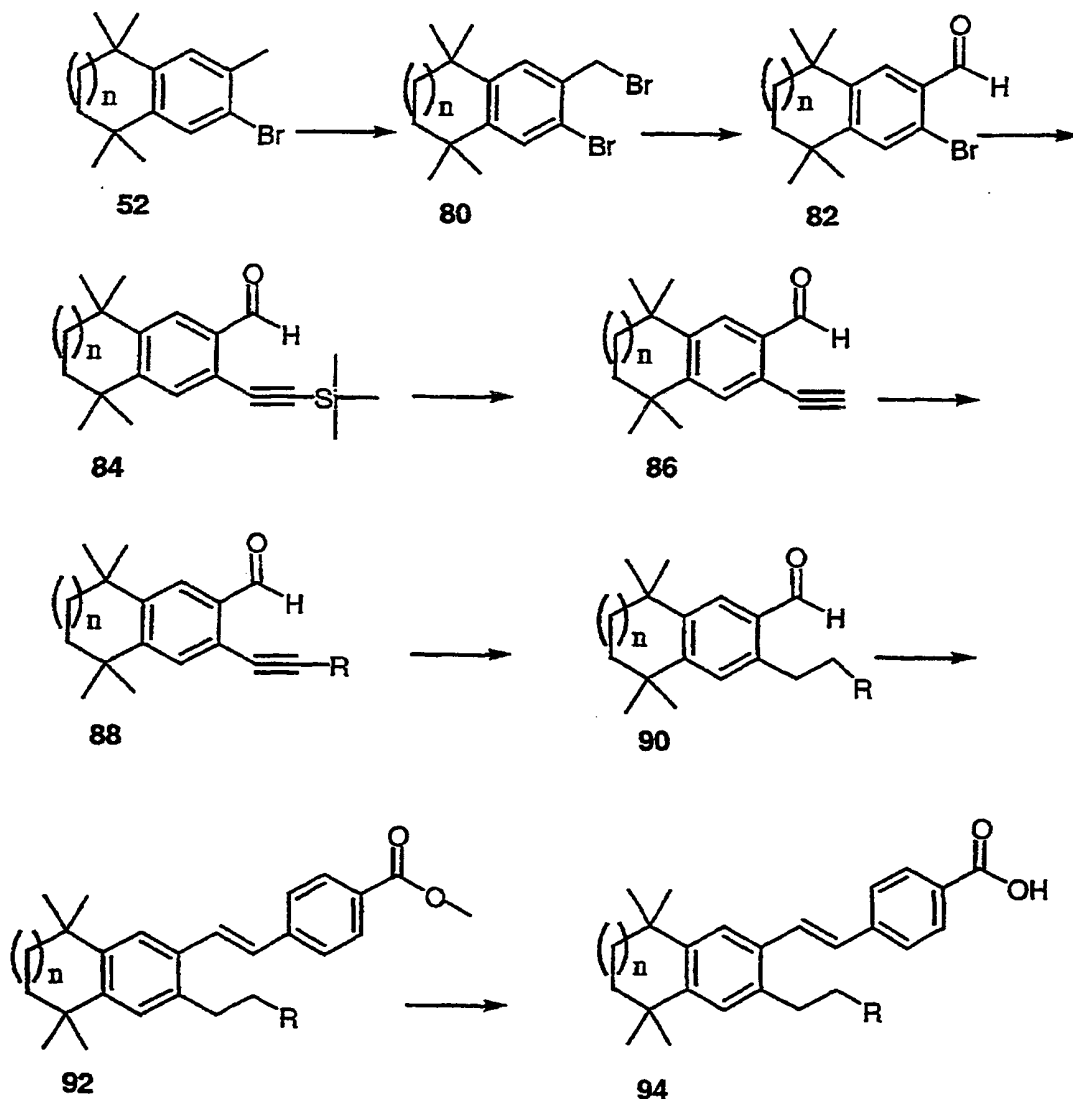


- Os compostos 78 de fórmula (1) onde $n = 0, 1$ ou 2 , m é de 2 a 10 e R^{12} é alcóxi, alquiltio, heteroarila, heterociclila, amino, alquilamino etc. podem ser preparados como descrito no Esquema 2. 5,5,8,8-5,6,7,8 Tetraidronaftalenos substituídos por hidroxialquila 69 são facilmente acessíveis pela reação Friedel-Crafts de 2,4-dicloro-2,4-dimetilpentano, 2,5-dicloro-2,5-dimetilexano ou 2,6-dicloro-2,6-dimetileptano 60 com hidroxialquilbenzenos 68. A bromação de hidroxialquil-5,5,8,8-5,6,7,8 tetraidronaftalenos 69 proporciona brometos de arila 70. O grupo hidroxila de 70 pode ser protegido (isto é, cloreto de t-butildimetilsilila e imidazol) para fornecer compostos 71.
- Os brometos 71 podem ser convertidos em aldeídos 72 em uma etapa (isto é, troca de halogeno-metal com n-butil lítio, seguido por tratamento com N-formilpiperidina). Alternativamente, os aldeídos 72 podem ser preparados a partir de brometos 70 por um procedimento de duas etapas (isto é, Cu(I)CN para fornecer uma nitrila e redução com hidreto de diisobutil alumínio). Outros métodos para efetuar a conversão de brometos 70 em aldeídos 72 estão dentro da capacidade daqueles versados na técnica.

- A olefinação Horner-Emmons de aldeídos 72 com um éster de fosfonato apropriado pode ser usada para fornecer olefinas E 74. O grupo de proteção pode ser removido dos compostos 74 (isto é, fluoreto de tetrabutyl amônio aquoso) para fornecer álcoois 76. Em uma modalidade preferida, os álcoois 76 podem ser convertidos por reação Mitsunobu (isto é, alquiltiois, trifenilfosfina e diisopropil azodicarboxilato) em análogos de tiol 78 ($R =$ alquiltio). Alternativamente, a funcionalidade de hidroxila dos compostos 76 pode ser ativada mediante conversão no mesilato (MsCl , Et_3N) seguido por reações de substituição com nucleófilos de nitrogênio ou oxigênio para fornecer compostos 78 ($R =$ alcóxi, amino, alquilamino, dialquilamino

etc.). Outros métodos para efetuar a conversão de álcoois 76 em compostos da invenção são conhecidos ao versado na técnica. A hidrólise de éster pode ser usada para fornecer os ácidos livres dos compostos 78.

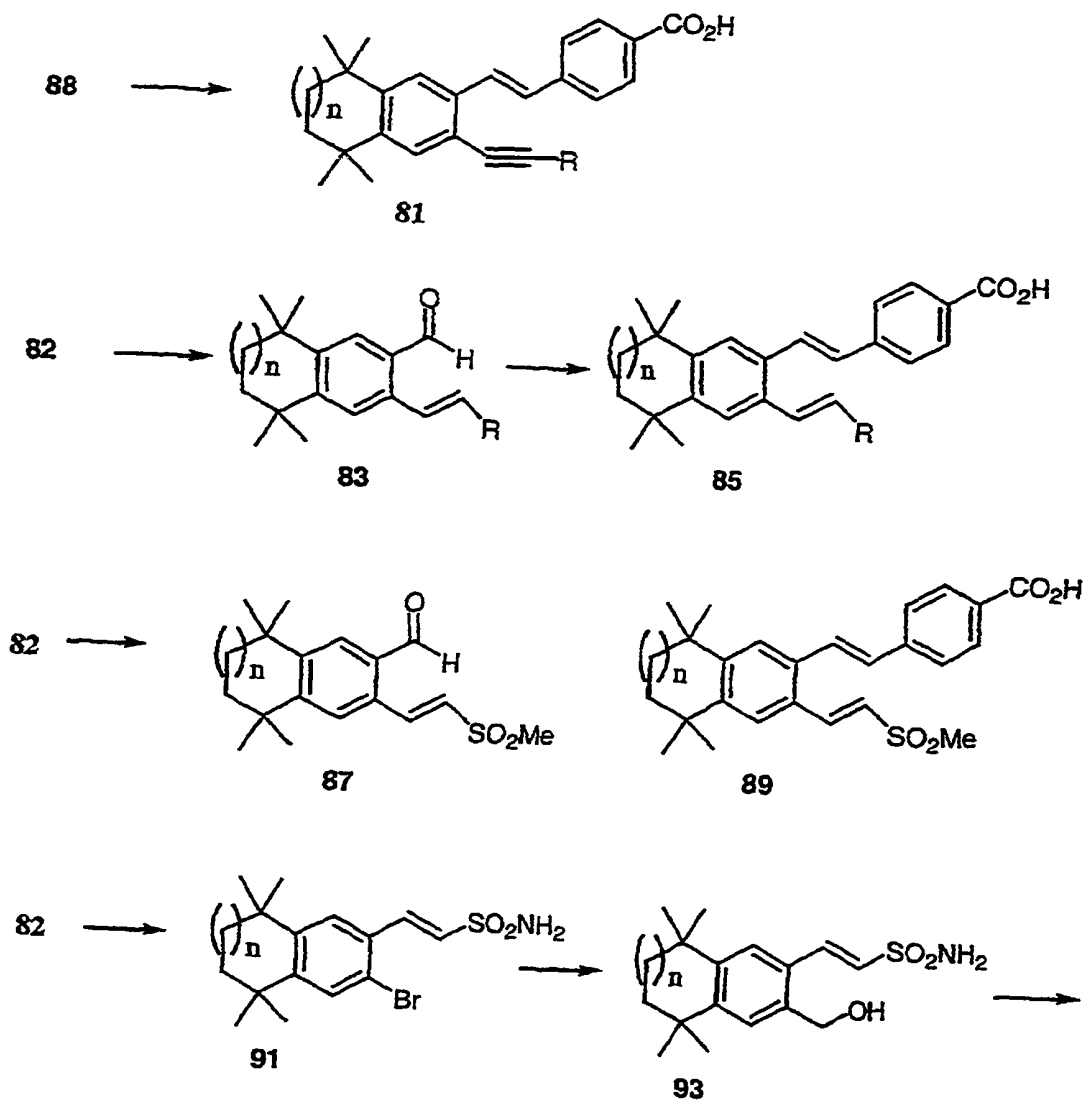
ESQUEMA 3

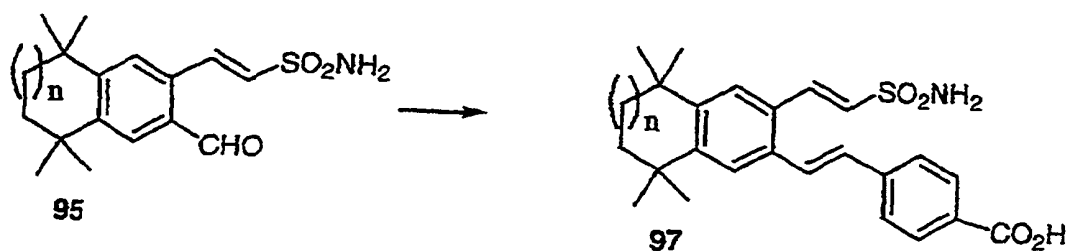


- 5 Para os compostos de fórmula I, onde $m = 2$, um método alternativo é descrito no Esquema 3. 5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8 tetraidronaftalenos substituídos por bromo 62 descritos no Esquema 1 podem ser convertidos em bromoaldeídos 82 por bromação benzílica com N-bromossuccinimida e peróxido de benzóila para proporcionar 80, seguido por tratamento
- 10 com 2-nitropropano e hidreto de sódio. Tratamento de bromoaldeído 82 com

trimetilsililacetileno, diclorobis(trifenilfosfina)paládio (II), iodeto cuproso e trietilamina proporcionou compostos de acetileno siliado 84. A remoção do grupo trimetilsilila com base fornece 86 que é seguido pela reação com heteroaromáticos halogenados, diclorobis(trifenilfosfina) paládio (II), iodeto cuproso e trietilamina para produzir intermediários heteroaromáticos acetilênicos 88. A hidrogenação catalítica de acetilenos 88 proporcionou os intermediários heteroaromáticos saturados 90. A olefinação Horner-Emmons de 90 com o éster de fosfonato apropriado produz olefinas E 92. O éster pode depois ser hidrolizado para fornecer análogos retinóides 94.

10

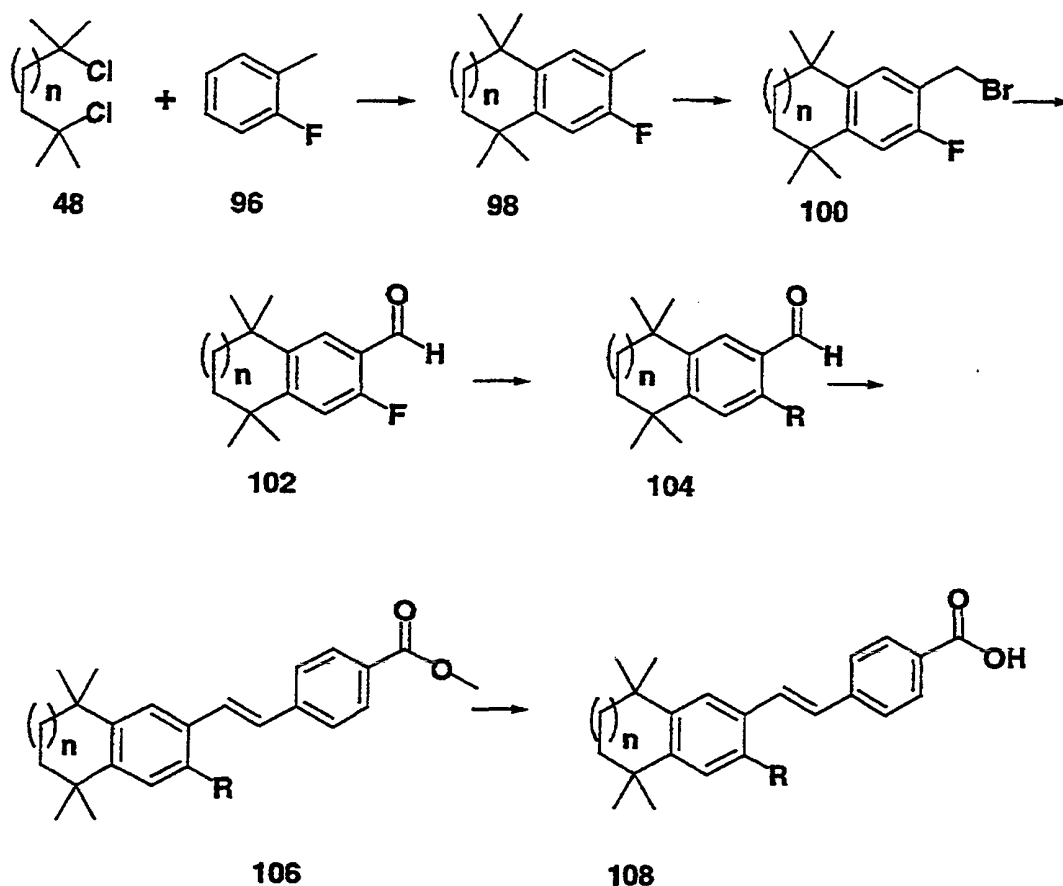
ESQUEMA 3b



Para os compostos de Fórmula 1 onde Z = acetileno e L = heteroarila, como mostrado no Esquema 3b, o intermediário 88 pode ser tratado sob as condições de olefinação Horner-Emmons com o fosfonato apropriado para dar olefinas E e subsequentemente hidrolizado para fornecer análogos retinóides 81.

Para os compostos de Fórmula I onde Z = olefina e L = heteroarila, o intermediário 82 pode ser tratado com trans-1,2-bis (tri-n-butilestanil) etileno e tetraquis (trifenilfosfina)paládio em tolueno sob refluxo, seguido pela adição de halo heteroarômicos para proporcionar olefina 83. A olefinação Horner-Emmons de 83 com o éster de fosfonato apropriado seguido por hidrólise fornece análogos retinóides 85. Alternativamente para R^2 = vinilsulfona, o tratamento do intermediário 82 com sulfona de metil vinila, tetraquis(trifenilfosfina)paládio e TEA em DMF proporciona o intermediário de vinil sulfona 87. A olefinação, seguido por hidrólise fornece análogos retinóides 89. Alternativamente para R^2 = vinilsulfonamida, o tratamento do intermediário 82 com terc-butil[difenilfosforil]metil]sulfonilcarbamato e NaH em DMF proporciona o intermediário vinilsulfonamida 91. O tratamento de 91 com tributilestanilmetano e tetraquis(trifenil fosfina) paládio em dioxano deu o intermediário de hidroximetila 93. A oxidação de 93 com 1,1,1-triacetóxi-1,1,1,1,1-diidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona, proporciona o aldeído 95 e a olefinação, seguido por hidrólise dá o análogo retinóide 97.

ESQUEMA 4



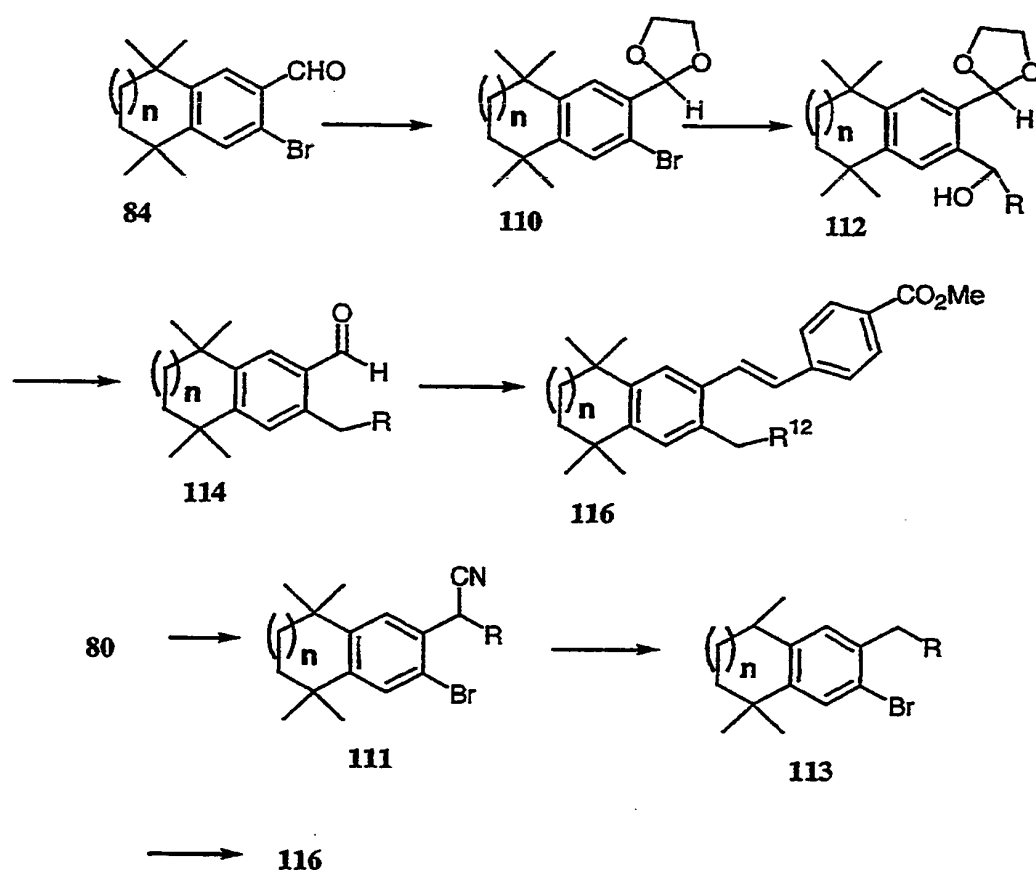
- Os compostos 108 onde R é um nitrogênio-heteroaromático, com nitrogênio diretamente ligado ao anel aromático ou um tio-heteroaromático, com enxofre diretamente ligado ao anel aromático podem ser preparados pelo método descrito no Esquema 4. 5,5,8,8-Teterametil-5,6,7,8-tetraidronaftalenos substituídos por flúor 98 podem ser preparados pela reação Friedel-Crafts de 2,3-dicloro-2,5-dimetilhexano com 2-fluorotolueno 96. Aldeídos de flúor 102 podem ser preparados por bromação benzílica de 98 com N-bromossuccinimida e peróxido de benzoíla para dar 100, seguido por tratamento de brometo 100 com o ânion de 2-nitropropano. A remoção direta do grupo flúor de 102 com uma molécula heteroaromática de nitrogênio sob condições básicas (carbonato de potássio) em um solvente aprótico com aquecimento, proporciona intermediários 104. A olefinação Horner-Emmons de 104 fornece intermediários de éster 106 e a hidrólise de éster

produz produtos 108 com um anel aromático substituído com um heteroaromático de nitrogênio.

- Alternativamente, o tratamento de tio-heteroaromáticos com hidreto de sódio em um solvente aprótico polar seguido pela adição de fluoroaldeído 102 proporcionou intermediários 104 com um grupo tioeteroaromático ligado ao anel aromático. Como anteriormente, a olefinação Horner-Emmons de 104 forneceu o intermediário de éster 106 seguido pela hidrólise de éster para proporcionar produtos 108 com um anel aromático substituído com um heteroaromático de enxofre.

10

ESQUEMA 5



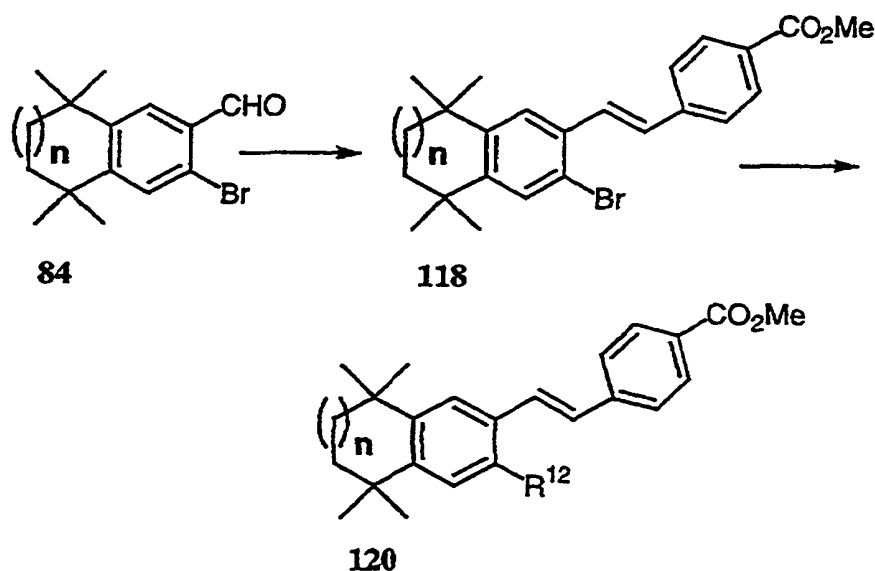
Os compostos 116 onde m é 1 e R^{12} é um grupo heteroarila ligado através do carbono ou um grupo arila pode ser preparado de acordo com o método descrito no Esquema 5. Os intermediários de bromoaldeído 84, anteriormente descritos, podem ser protegidos como acetais 110. O tra-

tamento de 110 com um reagente organometálico tal como n-BuLi, seguido pela adição de aldeídos de heteroarila proporciona álcoois 112. A hidrogenólise catalítica com catalisadores de metal nobre na presença de hidrogênio remove tanto o grupo hidroxila quanto o grupo de proteção de acetal para fornecer o aldeído 114. A olefinação Horner-Emmons com um éster de fosfonato apropriado seguido por hidrólise de éster fornece o composto 116.

Alternativamente, o tratamento de 84 com um reagente de aril zinco sob catálise de paládio proporciona o aldeído 114 onde R é arila substituída, após a remoção do acetal sob condições ácidas. A olefinação Horner-Emmons de 114 com um éster de fosfonato apropriado seguido por hidrólise de éster fornece o composto 116.

Alternativamente, o intermediário dibromo 80 pode ser tratado com NaCN, seguido pela reação com um reagente heteroaromático organometálico para dar 111. A hidrólise de 111 com o ácido correspondente, seguido por descarboxilação dá o intermediário 113. A reação Double Heck, primeiro com trimetoxivinilsilano e depois com metil-bromobenzoato, seguido por hidrólise dá análogos retinóides 116.

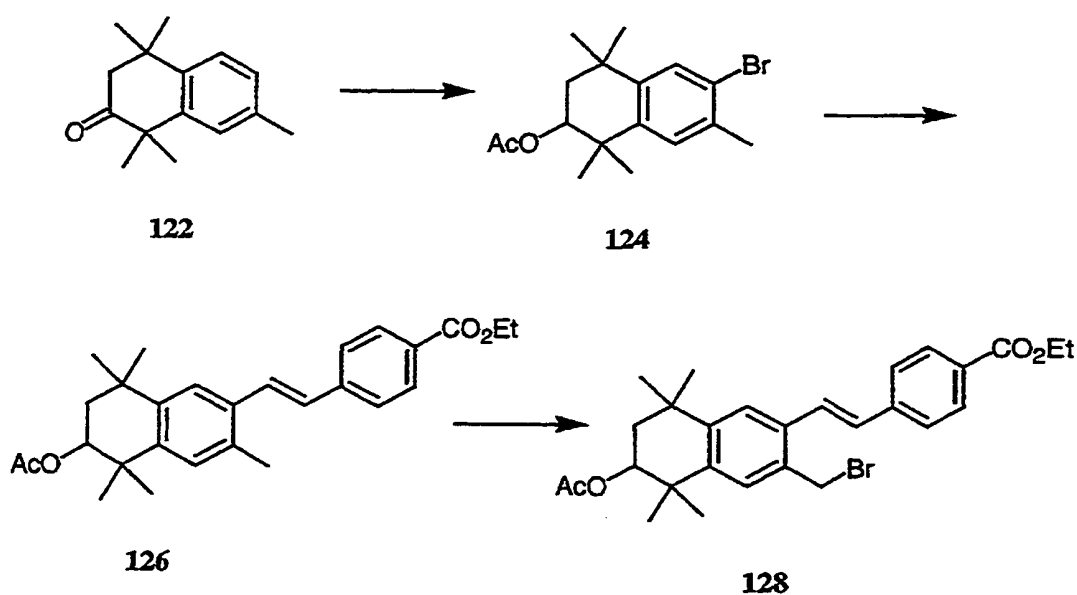
ESQUEMA 6



Os compostos 120 onde R¹² é um grupo heteroarila ou um grupo arila diretamente ligado ao anel aromático do tetraidronaftaleno podem ser

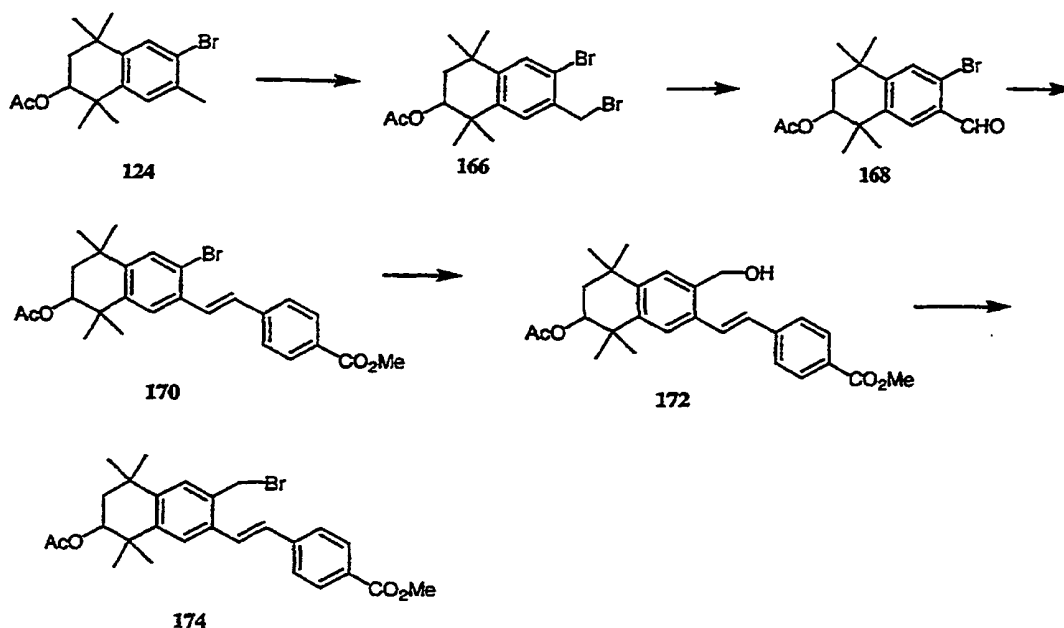
preparados de acordo com o método descrito no Esquema 6. A olefinação Horner-Emmons de 84 com um éster de fosfonato apropriado fornece o brometo 118. O tratamento de 118 com boronatos de heteroarila ou boronatos de arila na presença de catalisador de paládio proporciona os respectivos análogos substituídos por heteroarila ou análogos substituídos por arila, que após a hidrólise de éster dá compostos 120 com um grupo heteroarila ou um grupo arila diretamente ligados ao anel aromático.

ESQUEMA 7



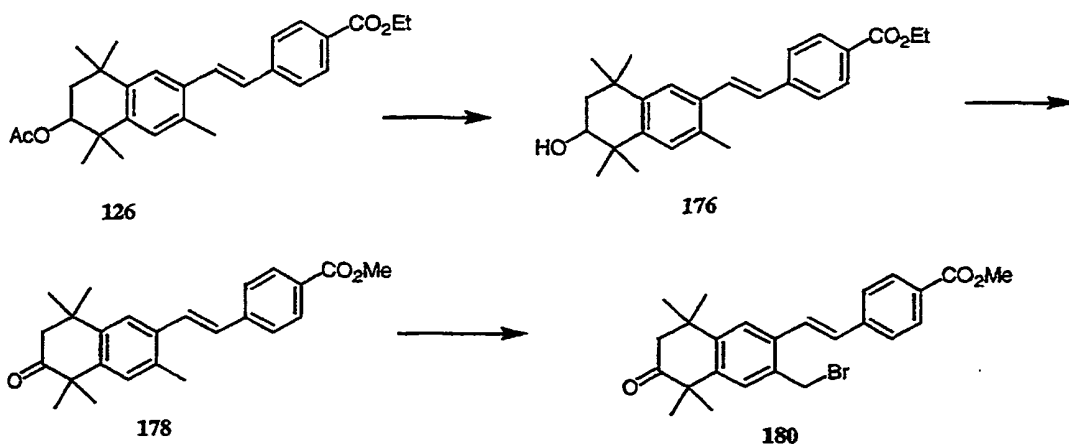
Os compostos de fórmula I onde R^3 é hidróxi podem ser preparados como exemplificado nos Esquemas 7 e 8. Tetralona 122 pode ser preparada pela condensação de diidro-2,2,5,5 tetrametil-3(2H) furanona com tolueno. A redução e proteção usando reagentes padrão fornecem o acetato 124. O acoplamento cruzado de bis-paládio usando 4-bromo-etilbenzoato e trimetoxivinilsilano fornece o composto 126, que pode ser convertido no brometo 128 por bromação de radical livre. O brometo 128 pode ser diretamente substituído com um nucleófilo apropriado para fornecer compostos onde $m = 1$ ou pode ser homologado com nucleófilos de carbono apropriados para fornecer compostos onde m é maior do que 1.

ESQUEMA 8



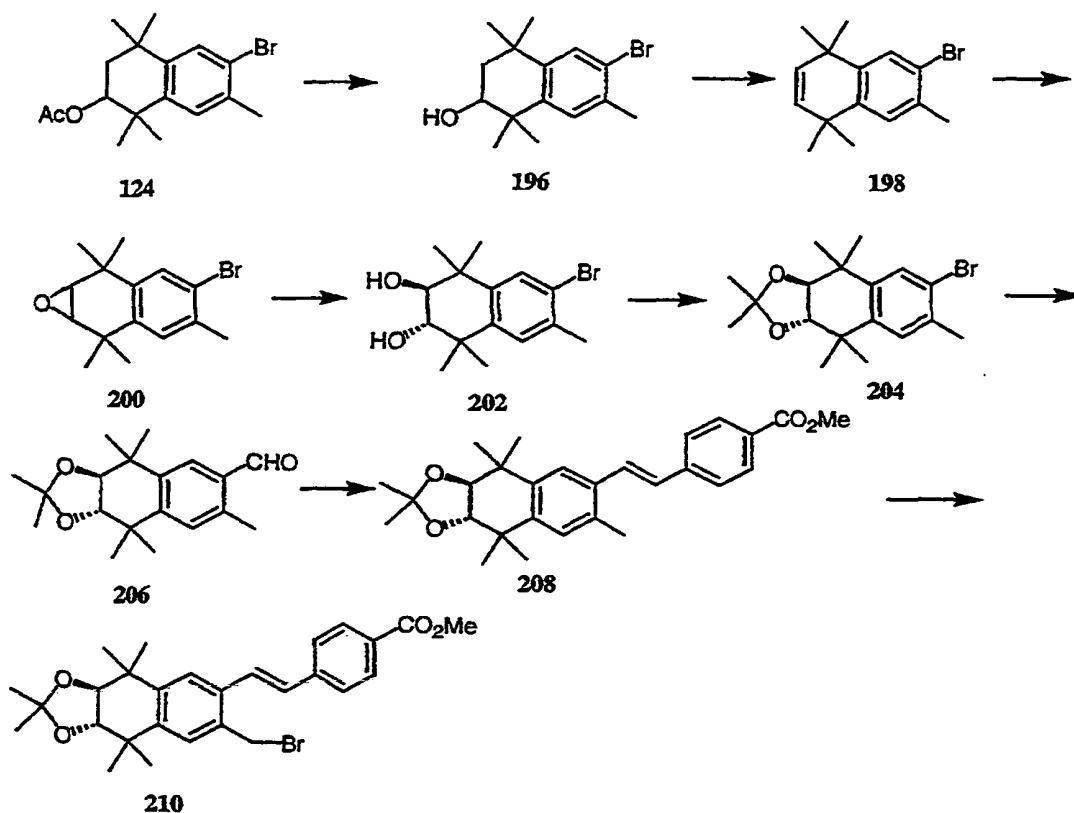
- Alternativamente, os compostos de fórmula I onde R^3 é hidróxi podem ser preparados como exemplificado no Esquema 8. O acetato intermediário 124 pode ser brominado para preparar 166, seguido por tratamento com o preparado de ânion de 2-nitropropano para proporcionar o aldeído 168. A olefinação Horner-Emmons fornece o composto 170 e o acoplamento Stille com hidroximetiltributilestanho proporciona 172. A brominação NBS de 172 proporciona o brometo 174. O brometo 174 pode ser diretamente substituído com um nucleófilo apropriado para fornecer compostos onde $m = 1$ ou pode ser homologado com nucleófilos de carbono apropriados para fornecer compostos onde m é maior do que 1.

ESQUEMA 9



- Os compostos de fórmula I onde R³ é oxo podem ser preparados como exemplificado nos Esquemas 9 e 10. Éster de acetato 126 é clivado sob condições básicas e depois re-esterificado para dar 176 usando trimetilsilildiazometano. A oxidação de 176 com reagente Dess-Martin proporciona a cetona 178, que pode ser convertida em brometo 180 pela bromação de radical livre. O brometo 180 pode ser diretamente substituído com um nucleófilo apropriado para fornecer compostos onde m = 1 ou pode ser homologado com nucleófilos de carbono apropriado onde m é maior do que 1.

ESQUEMA 10

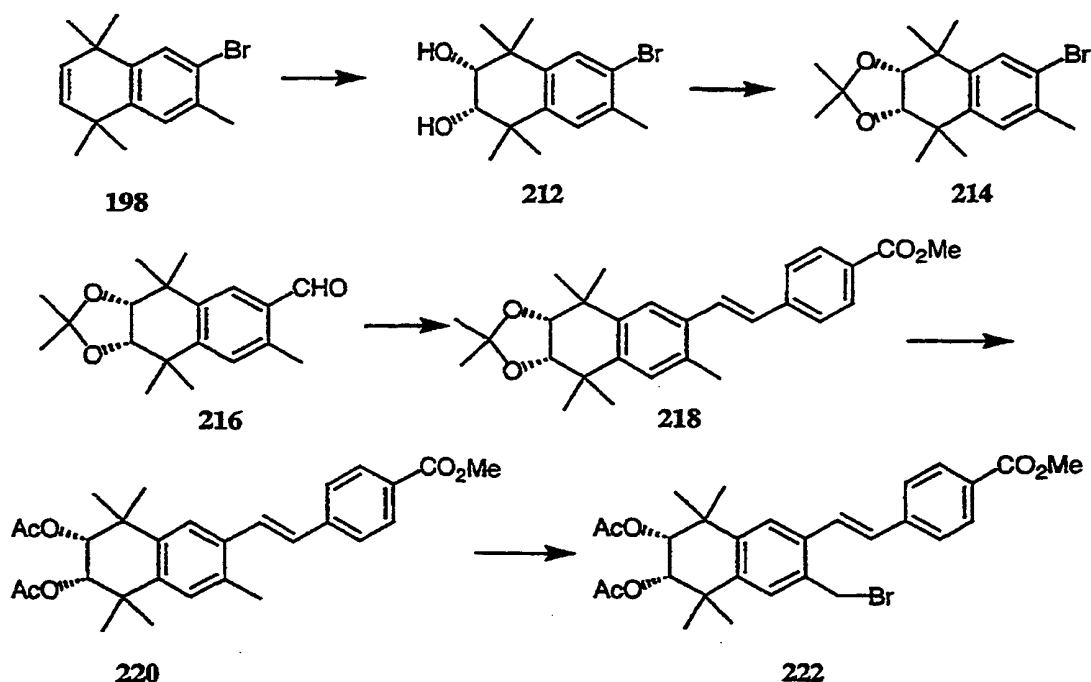


- Alternativamente, os compostos de fórmula I onde R^3 é oxo podem ser preparados como exemplificado no Esquema 10. O aldeído 168 pode ser protegido como acetal 182 por tratamento com etileno glicol sob catálise ácida e o acetato clivado sob condições básicas para dar o álcool 184. A oxidação com reagente Dess-Martin fornece a cetona 186 e clivagem de acetal sob condições ácidas dá o aldeído 188. A olefinação Horner-Emmons com o fosfonato apropriado fornece 190 e o acoplamento Stille com hidroximetiltributilestanho proporciona 192. A bromação NBS fornece o brometo 194, que pode ser diretamente substituído com um nucleófilo apropriado para fornecer compostos onde $m = 1$ ou pode ser homologados com nucleófilos de carbono apropriado para fornecer compostos onde m é maior do que 1.

ESQUEMA 11

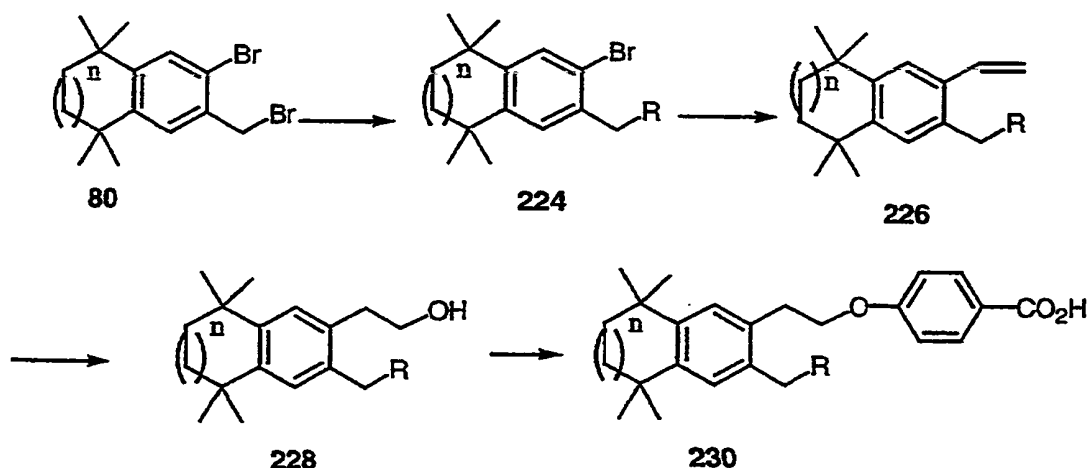
Os compostos de fórmula I onde R^3 é um diol podem ser preparados como exemplificado nos Esquemas 11 e 12. A saponificação do intermediário de acetato 124 sob condições básicas dá o álcool 196 e a desidratação após o tratamento com $POCl_3$ e piridina fornece a olefina 198. A epoxidação de 198 com MCPBA proporciona 200. O epóxido pode ser exposto desenvolvido sob condições ácidas para dar os dióis de transacetato que podem então ser hidrolisados sob condições básicas para dar o transdiol 202. A proteção do diol como o cetel de dimetila 204 usando 2,2 dimetoxipropano sob condições ácidas é seguida pela conversão do aldeído 206 mediante tratamento com n-butil lítio e N-formil piperidina. A olefinação Horner-Emmons de aldeído 206 com o fosfonato apropriado dá 208, que pode ser convertido no brometo 210 pela bromação de radical livre. O brometo 210 pode ser diretamente substituído com um nucleófilo apropriado para fornecer compostos onde $m = 1$ ou pode ser homologado com nucleófilos de carbono apropriados para fornecer compostos onde m é maior do que 1.

ESQUEMA 12



Alternativamente, os compostos de fórmula I onde R^3 é um diol podem ser preparados como exemplificado no Esquema 12. A olefina 198 pode ser tratada com tetróxido de ósmio para proporcionar o cis diol 212. A proteção de 212 como quetal 214 foi seguido pela conversão no aldeído 216 por tratamento sequencial com n-butil lítio e N-formilpiperidina. A olefinação Horner-Emmons com o fosfonato apropriado forneceu 218 e a desproteção foi seguida por reprotção ao bis-acetato 220 com anidrido acético em piridina. A bromação de radical livre de 220 dá o brometo 222 que pode ser diretamente removido com um nucleófilo apropriado para fornecer compostos onde $m = 1$ ou pode ser homologado com nucleófilos de carbono apropriados para fornecer compostos onde m é maior do que 1.

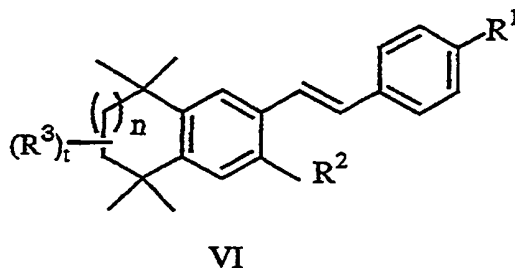
ESQUEMA 13



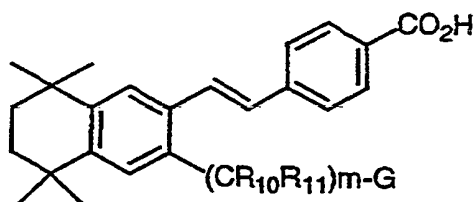
Os compostos de Fórmula 1 onde $A = CH_2$ e $B = CH_2O$ podem ser preparados como descrito no Esquema 13. O tratamento do intermediário 80 com um nucleófilo heteroaromático apropriado sob condições básicas (por exemplo, pirazol, e terc-butoxido de potássio em THF) proporciona 224. O tratamento de 224 com trimetoxivinilsilano, acetato de paládio, tri-*o*-toluilsfosfina in NMP dá intermediários de vinila 226. A hidroboração-oxidação de 226 com 9BBN em THF, seguido pela oxidação com peróxido de hidrogênio a 30% deu o intermediário de hidroxietila 228. O acoplamento de Mitsunobu de 228 com metil -4-hidroxibenzoato com trifenilfosfina e dietilazodicarboxilato em THF, seguido por saponificação de éster proporciona análogos reti-

nóides 230.

Também fornecido é o método de preparação de um composto de Fórmula VI, onde n e t são 1, R^1 é CO_2H ou CO_2 -alquila, R^2 é $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_m\text{-R}^{12}$ e R^3 é H e R^{12} é heteroarila,



- 5 que compreende: o tratamento de um composto de Fórmula VII



onde G é um grupo de partida com um nucleófilo $\text{R}^{12}\text{-H}$; e quando R for CO_2 -alquila, hidrólise com uma base.

- 10 Os compostos da invenção aqui apresentados são úteis para promover o reparo dos alvéolos danificados e separação dos alvéolos. Assim, os métodos da invenção podem ser empregados para tratar doenças pulmonares tais como enfisema. Os métodos de tratamento usando um composto da invenção aqui apresentada também podem ser usados para tratar câncer e distúrbios dermatológicos.

- 15 A seletividade do agonista receptor de ácido retinóico de um composto da invenção pode ser determinada mediante o uso de ensaios de ligação do ligante conhecidos do versado na técnica (Apfel et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, (1992), 89, 7129; Teng et al, *J. Med. Chem.*, (1997), 40, 2445; Bryce et al, United States Patent No. 5.807.900 que são aqui incorporados por referência). O tratamento com agonistas RAR, particularmente agonistas
- 20 RAR γ pode promover o reparo da matriz alveolar e separação que são im-

portantes no tratamento de enfisema. Preferivelmente, os compostos da invenção são agonistas seletivos γ que se ligam ao receptor γ com afinidades entre cerca de 25 nM e cerca de 1000 nM e apresentam uma seletividade de cinco a dez vezes sobre a ligação ao receptor RAR α . Deve ser observado

5 que os agonistas RAR que não são seletivos γ podem ser eficazes no tratamento de enfisema. A transativação, que é a capacidade de um retinóide ativar a transcrição do gene quando a transcrição for iniciada pela ligação de um ligante ao receptor de ácido retinóico particular sendo testado, pode ser determinada mediante o uso dos métodos descritos na técnica (Apfel

10 et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, (1992), 89, 7129; Bernard et al., *Biochem. And Biophys. Res. Comm.*, (1992), 186, 977 que é aqui incorporado por referência).

A adequabilidade dos compostos da invenção no tratamento de distúrbios dermatológicos causados pela luz ou idade e cicatrização de ferimentos pode ser determinada pelos métodos descritos na técnica (Mustoe

15 et al., *Science* 237, 1333 (1987); Sprugel et al., *J. Pathol.*, 129, 601, (1987), que são aqui incorporados por referência). Os métodos descritos na técnica podem ser usados para determinar a utilidade dos compostos da invenção para tratar distúrbios dermatológicos tais como acne ou psoríase (Boyd, *Am.*

20 *J. Med.*, 86, 568, (1989) e suas referências; Dora et al., *Methods in Enzymology*, 190, 34, (1990), que são aqui incorporados por referência). Finalmente, a capacidade dos compostos da invenção de tratar câncer pode também ser determinada pelos métodos descritos na técnica (Sporn et al., *Fed. Proc.* (1976), 1332; Hong et al., "Retinoids and Human Cancer" em *The*

25 *Retinoids: Biology, Chemistry and Medicine*, M. B. Sporn, A. B. Roberts and D. S Goodman (eds.) Raven Press, New York, 1994, 597-630, que são aqui incorporados por referência).

Quando usados para tratar ou prevenir enfisema ou doenças relacionadas, câncer ou distúrbios dermatológicos, os compostos da invenção

30 podem ser administrados ou aplicados isoladamente, em combinação com outros agentes. Os compostos da invenção podem também ser administrados ou aplicados isoladamente, em combinação com outros agentes

farmaceuticamente ativos incluindo outros compostos da invenção. Um composto da invenção pode ser administrado ou aplicado *per se* ou como composições farmacêuticas. A formulação farmacêutica específica dependerá do modo desejado de administração, e será evidente para aqueles versados na técnica. Numerosas composições para a administração tópica ou sistêmica de agonistas retinóides são conhecidas na técnica. Qualquer uma destas composições podem ser formuladas com um composto da invenção.

As composições farmacêuticas que compreendem um composto da invenção podem ser fabricadas por meio de processos convencionais de mistura, dissolução, granulação, preparação em drágeas, pulverização, emulsificação, encapsulação, indução ou liofilização. As composições farmacêuticas podem ser formuladas da maneira convencional usando um ou mais veículos, diluentes, excipientes ou auxiliares fisiologicamente aceitáveis, que facilitam o processamento dos compostos da invenção nas preparações que podem ser usadas farmaceuticamente. A formulação apropriada é dependente da via de administração escolhida.

Para a administração tópica um composto da invenção pode ser formulado como soluções, géis, ungüentos, cremes, suspensões, etc. como são bem-conhecidas na técnica.

As formulações sistêmicas incluem aquelas designadas para a administração por injeção, por exemplo, injeção subcutânea, intravenosa, intramuscular, intratecal ou intraperitoneal, assim como aquelas designadas para a administração transdermal, transmucosal ou pulmonar. As formulações sistêmicas podem ser produzidas em combinação com um outro agente ativo que melhore a liberação mucociliar de muco das vias aéreas ou reduza a viscosidade mucosa. Estes agentes ativos incluem, mas não é limitado a, bloqueadores do canal de sódio, antibióticos, cisteína N-acetila, homocisteína e fosfolipídeos.

Para a injeção, um composto da invenção pode ser formulado em soluções aquosas, preferivelmente em tampão fisiologicamente compatíveis tais como solução de Hanks, solução de Ringer ou tampão de soro fisiológico. A solução pode conter agentes formuladores tais como agentes

de suspensão, estabilizantes e/ou dispersantes.

Alternativamente, os compostos da invenção podem ser na forma de pó para constituição com um veículo adequado, por exemplo, água livre de pirogênio estéril, antes do uso.

- 5 Para a administração transmucosal, penetrantes apropriados para a barreira a ser atravessada são usados na formulação. Tais penetrantes são de uma forma geral conhecidos na técnica.

- 10 Para a administração oral, um composto da invenção pode ser facilmente formulado mediante a combinação com veículos farmacêuticamente aceitáveis bem-conhecidos na técnica. Tais veículos permitem os compostos da invenção de serem formulados como comprimidos, pílulas, drágeas, cápsulas, líquidos, géis, xaropes, pastas fluidas, suspensões e outros mais, para a ingestão oral por um paciente a ser tratado. Para as formulações sólidas orais tais como, por exemplo, pós, cápsulas e comprimidos, excipientes adequados incluem cargas tais como açúcares, tais como lactose, sacarose, manitol e sorbitol; preparações de celulose tais como amido de milho, amido de trigo, amido de arroz, amido de batata, gelatina, goma tragacanto, metil celulose, hidroxipropilmetil-celulose, carboximetilcelulose de sódio e/ou polivinilpirrolidona (PVP); agentes de granulação e agentes aglutinantes. Se desejado, agentes desintegrantes podem ser adicionados, tais como a polivinilpirrolidona reticulada, ágar ou ácido algínico ou um sal deste tal como alginato de sódio. Se desejado, as formas de dosagem sólidas podem ser revestidas de açúcar ou revestidas entéricas usando técnicas padrão. Os métodos para formular agonistas retinóides para a administração oral foram descritos na técnica (ver, por exemplo, a formulação de Accutane®, *Physicians' Desk Reference* 54^a Ed., p. 2610, 2000).
- 15 20 25

- 30 Para preparações líquidas orais tais como, por exemplo, suspensões, elixires e soluções, os veículos, excipientes ou diluentes adequados incluem água, salina, alquilenoglicóis (por exemplo, propileno glicol), polialquilenos glicóis (por exemplo, polietileno glicol), óleos, álcoois, tampões levemente acídicos entre pH 4 e pH 6 (por exemplo, acetato, citrato,

ascorbato entre cerca de 5,0 mM a cerca de 50,0 mM), etc. Adicionalmente, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes, sais de bÍlis, acilcarnitinas e outros mais podem ser adicionados.

5 Para a administração bucal, as composições podem tomar a forma de comprimidos, pastilhas, etc. formuladas da maneira convencional.

Um composto da invenção pode também ser administrado diretamente no pulmão mediante inalação para o tratamento de enfisema (ver, por exemplo, Tong et al., Pedido PCT, WO 97/39745; Clark et al., Pedido PCT, WO 99/47196, que são aqui incorporados por referência). Para a ad-
10 ministration por inalação, um composto da invenção pode ser convenientemente liberado no pulmão por vários dispositivos diferentes. Por exemplo, um Metered Dose Inhaler ("MDI") que utiliza recipientes que contm um propulsor de ebulição baixa adequado, por exemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono ou outro
15 gás adequado pode ser usado para liberar os compostos da invenção diretamente no pulmão. Os dispositivos MDI são disponÍveis de vários fornecedores tais como 3M Corporation, Aventis, Boehringer Ingelheim, Forest Laboratories, Glaxo-Wellcome, Schering Plough e Vectura.

Alternativamente, um dispositivo Dry Powder Inhaler (DPI) pode
20 ser usado para administrar um composto da invenção no pulmão (Ver, por exemplo, Raleigh et al., *Proc. Amer. Assoc. Cancer Research Annual Meeting*, (1999), 40, 397, que  aqui incorporado por referência). Os dispositivos DPI tipicamente usam um mecanismo tal como uma explosão de gás para criar uma nuvem de p seco dentro de um recipiente, que pode então ser
25 inalado pelo paciente. Os dispositivos DPI são também bem-conhecidos na técnica e podem ser adquiridos de vários vendedores que incluem, por exemplo, Fisons, Glaxo-Wellcome, Inhale Therapeutic Systems, ML laboratories, Qdose e Vectura. Uma variação popular é o sistema DPI de mÍltiplas doses ("MDDPI"), que permite a liberação de mais do que uma dose tera-
30 putica. Os dispositivos MDDPI são disponÍveis de companhias tais como AstraZeneca, GlaxoWellcome, IVAX, Schering Plough, SkyePharma e Vectura. Por exemplo, as cápsulas e cartuchos de gelatina para uso em um

42

5 composto da invenção no pulmão é um dispositivo de pulverização líquida fornecido, por exemplo, por Aradigm Corporation. Os sistemas de pulverização líquida usam orifícios de bico extremamente pequenos para aerolizar as formulações líquidas de medicamento que podem então ser diretamente inaladas no pulmão.

Em uma modalidade preferida, um dispositivo nebulizador é usado para liberar um composto da invenção no pulmão. Os nebulizadores criam aerossóis a partir de formulações líquidas de medicamento mediante o uso, por exemplo, de energia ultrassônica para formar partículas finas que podem ser facilmente inaladas (ver por exemplo, Verschoyle et al., *British J. Cancer*, (1999), u, Suppl. 2, 96, que é aqui incorporado por referência). Exemplos de nebulizadores incluem dispositivos fornecidos por Sheffield/Systemic Pulmonary Delivery Ltd. (Ver, Armer et al., Patente U.S. Nº 5.954.047; van der Linden et al., Patente U.S. Nº 5.950.619; van der Linden et al., Patente U.S. Nº 5.970.974, que são aqui incorporadas por referência), Aventis e Batelle Pulmonary Therapeutics.

Em uma outra modalidade preferida, um dispositivo aerossol eletrohidrodinâmico ("EHD") é usado para liberar um composto da invenção no pulmão. Os dispositivos aerossóis EHD usam energia elétrica para aerolizar soluções ou suspensões líquidas de medicamento (ver, por exemplo, 25 Noakes et al., Patente U.S. Nº 4.765.539; Coffee, Patente U.S. Nº 4.962.885; Coffee, Pedido PCT, WO 94/12285; Coffee, Pedido PCT, WO 94/14543; Coffee, Pedido PCT, WO 95/26234; Coffee, Pedido PCT, WO 95/26235; Coffee, Pedido PCT, WO 95/32807, que são aqui incorporadas por referência). As propriedades eletroquímicas de um composto da formulação da invenção podem ser parâmetros importantes para aperfeiçoar ao 30 máximo quando se libera este composto no pulmão com um dispositivo aerossol EHD e tal aperfeiçoamento ao máximo é rotineiramente executado

por uma pessoa versada na técnica. Os dispositivos aerossóis EHD podem liberar mais eficientemente os medicamentos no pulmão do que as tecnologias de liberação pulmonar existentes. Outros métodos de liberação intrapulmonar de um composto da invenção serão conhecidos do versado na técnica e estão dentro do escopo da invenção.

As drogas líquidas de medicamento adequadas para uso com nebulizadores e dispositivos de pulverização líquida e dispositivos aerossóis EHD tipicamente incluirão um composto da invenção com um veículo farmacologicamente aceitável. Preferivelmente, o protador farmacologicamente aceitável é um líquido tal como álcool, água, polietileno glicol ou perfluorocarbono. Opcionalmente, um outro material pode ser adicionado para alterar as propriedades de aerossol da solução ou suspensão de compostos da invenção. Preferivelmente, este material é líquido tal como álcool, glicol, poliglicol ou um ácido graxo. Outros métodos de formular soluções ou suspensões líquidas adequadas de medicamento para uso em dispositivos aerossóis são conhecidas por aqueles versados na técnica (ver, por exemplo, Biesalski, Patente U.S. Nº 5.112.598; Biesalski, Patente U.S. Nº 5.556.611, que são aqui incorporadas por referência).

Um composto da invenção pode também ser formulado em composições retais ou vaginais tais como supositórios ou enemas de retenção, por exemplo, contendo bases convencionais de supositório tais como manteiga de cacau ou outros glicerídeos.

Além das formulações descritas anteriormente, um composto da invenção pode também ser formulado como uma preparação de depósito. Tais formulações de longa atuação podem ser administradas por implantação (por exemplo, subcutânea ou intramuscularmente) ou injeção intramuscular. Assim, por exemplo, um composto da invenção pode ser formulado com materiais poliméricos ou hidrofóbicos adequados (por exemplo, como uma emulsão em um óleo aceitável) ou resinas de troca de íon ou como derivados moderadamente solúveis, por exemplo, como um sal moderadamente solúvel.

Alternativamente, outros sistemas de liberação farmacêutica

podem ser empregados. Os lipossomas e emulsões são exemplos bem-conhecidos de veículos de liberação que podem ser usados para liberar um composto da invenção. Certos solventes orgânicos tais como dimetilsulfóxido também podem ser empregados, embora geralmente às custas de maior toxicidade. Um composto da invenção pode também ser liberado em um sistema de liberação controlada. Em uma modalidade, uma bomba pode ser usada (Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.*, (1987), u, 201; Buchwald et al., *Surgery*, (1980), u, 507; Saudek et al., *N. Engl. J. Med.*, (1989), 321, 574). Em outra modalidade, materiais poliméricos podem ser usados (ver Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), CRC Presente invenção., Boca Raton, Flórida (1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, Smolen and Ball (eds.), Wiley, New York (1984); Ranger e Peppas, *J. Macromol. Sci. Ver. Macromol. Chem.*, (1983), 23, 61; ver também Levy et al., *Science* (1985), 228, 190; During et al., *Ann. Neurol.*, (1989), 25, 351; Howard et al., (1989), *J. Neurosurg.* 71, 105). Em ainda outra modalidade, um sistema de liberação controlada pode ser empregado na proximidade do alvo a partir de um composto da invenção, por exemplo, o pulmão, assim requerendo apenas uma fração da dose sistêmica (ver, por exemplo, Goodson, em Medical Applications of Controlled Release, *supra*, vol. 2, pp. 115 (1984)). Outro sistema de liberação controlada pode ser usado (ver, por exemplo, Langer, *Science*, (1990), 249, 1527).

Quando um composto da invenção é ácido, pode ser incluído em qualquer uma das formulações descritas acima como o ácido livre, um sal farmaceuticamente aceitável, uma pró-droga, solvato ou hidrato. Os sais farmaceuticamente aceitáveis substancialmente mantêm a atividade do ácido livre e podem ser preparados mediante a reação com as bases. Os sais farmaceuticamente aceitáveis incluem quaisquer sais adequados conhecidos de ácidos retinóicos conhecidos na técnica para administração em mamíferos. Os sais farmacêuticos tendem a ser mais solúveis em meio aquoso e outros solventes próticos do que a forma de ácido livre correspondente. Similarmente, um composto da invenção pode ser incluído em qualquer uma das formulações descritas acima como um solvato, hidrato ou pró-droga. As

pró-drogas preferidas incluem derivados de éster hidrolizáveis tais como ésteres aromáticos, ésteres benzílicos e ésteres alquílicos inferiores tais como etila, ciclopentila etc. Outras pró-drogas são conhecidas para aqueles versados nas técnicas farmacêuticas.

- 5 Um composto da invenção, ou suas composições, geralmente será usado em uma quantidade eficaz para alcançar um propósito pretendido. Naturalmente, deve ser entendido que a quantidade usada dependerá do método de administração.

- 10 Para o uso no tratamento ou prevenção de enfisema, câncer ou distúrbios dermatológicos, os compostos da invenção ou suas composições, são administrados ou aplicados em uma quantidade terapeuticamente eficaz. As quantidades terapeuticamente eficazes de compostos da invenção para a administração sistêmica podem ser observadas na descrição detalhada aqui fornecida.

- 15 O perfil farmacocinético dos compostos da invenção é prognosticável e pode ser descrito mediante o uso da teoria farmacocinética linear. Importaneamente, os farmacocinéticos dos compostos da invenção em seres humanos podem ser facilmente determinados por uma pessoa versada na técnica. O versado na técnica pode determinar uma faixa de parâmetros
- 20 farmacocinéticos padrão após dosagem oral única com um composto da invenção usando procedimentos descritos na técnica (ver, por exemplo, Khoo et al., *J. Clin. Pharm.*, (1982), 22, 395; Colburn et al., *J. Clin. Pharm.*, (1983), 23, 534; Colburn et al., *Eur. J. Clin. Pharm.*, (19), 23, 689). O versado na técnica pode também avaliar os valores destes parâmetros farmacocinéticos após múltiplas dosagens, seguindo os procedimentos descritos na
- 25 técnica, para determinar se ou indução ou acumulação do composto da invenção ocorre sob estas circunstâncias (Brazzel et al., *Eur. J. Clin. Pharm.*, (1983), 24, 695; Lucek et al., *Clin. Pharmacokinetics*, (1985), 10, 38). Aqueles versados na técnica podem calcular os níveis apropriados de dosagem
- 30 sistêmica dos compostos da invenção necessários para tratar enfisema, câncer ou distúrbios dermatológicos em mamíferos (preferivelmente, seres humanos) usando os parâmetros farmacocinéticos determinados pelos pro-

cedimentos acima em conjunto com os dados de dosagem do modelo animal.

As quantidades e intervalos da dosagem podem ser ajustados individualmente para fornecer níveis no plasma de um composto da invenção que sejam suficientes para manter o efeito terapêutico. As dosagens habituais ao paciente para administração por injeção variam de 0,1 µg e cerca de 10,0 mg, preferivelmente, entre cerca de 1,0 µg e cerca de 1,0 mg, mais preferivelmente, entre cerca de 100,0 µg e cerca de 300,0 µg. Os níveis de soro terapeuticamente eficazes podem ser obtidos mediante a administração de uma dose diária ou múltiplas doses a cada dia.

A quantidade de um composto da invenção administrada, naturalmente, será dependente, entre outros fatores, do paciente sendo tratado, o peso do paciente, a gravidade da doença, a maneira de administração e o critério do médico que prescreve. Por exemplo, a dosagem pode ser liberada em uma composição farmacêutica por uma administração única, por múltiplas aplicações ou liberação controlada. A dosagem pode ser repetida intermitentemente, pode ser fornecida sozinha ou em combinação com outros medicamentos e permanecerá contanto que requerida para o tratamento eficaz de enfisema.

Preferivelmente, uma dose terapeuticamente eficaz de um composto da invenção aqui descrita fornecerá benefício terapêutico sem causar toxicidade substancial. A toxicidade dos compostos da invenção pode ser determinada usando procedimentos farmacêuticos padrão e pode ser facilmente verificada pelo versado na técnica. A relação de dose entre o efeito tóxico e terapêutico é o índice terapêutico. Um composto da invenção preferivelmente apresentará índices terapêuticos particularmente elevados no tratamento de enfisema, câncer ou distúrbios dermatológicos quando comparado com outros agonistas retinóides. A dosagem de um composto da invenção aqui descrita preferivelmente estará dentro de uma faixa de concentrações circulantes que incluem a dose eficaz com pouca ou nenhuma toxicidade. A dosagem pode variar dentro desta faixa dependendo da forma de dosagem empregada e a via de administração utilizada. A formulação

exata, via de administração e dosagem podem ser escolhidas pelo médico individual em vista da condição do paciente (ver, por exemplo, Fingl et al., 1975, em: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Ch. 1, p.1). Por exemplo, uma dose terapeuticamente eficaz de um composto da invenção

5 pode ser administrada ou oral ou diretamente no pulmão.

A invenção é ainda definida por referência aos exemplos que seguem descrevendo com detalhes a preparação do composto e composições da invenção. Será evidente para aqueles versados na técnica que muitas modificações, tanto materiais quanto métodos, podem ser praticadas

10 sem divergir do escopo da invenção.

EXEMPLO 1: FORMULAÇÃO ORAL DE UM COMPOSTO DA INVENÇÃO

A tabela 2 fornece os ingredientes para uma forma de dosagem em comprimido de um composto da invenção:

Tabela 2

Componente	Quantidade por Comprimido (mg)
Composto da invenção	0,1 - 10,0
Lactose	125,0
Amido de Milho	50
Estearato de Magnésio	0,5
Sódio Croscarmellose	25

15 O ingrediente ativo (isto é, composto da invenção) é misturado com a lactose até que uma mistura uniforme seja formada. Os ingredientes remanescentes são misturados imediatamente com a mistura de lactose e são depois prensados em comprimidos de única marca.

EXEMPLO 2: FORMULAÇÃO ORAL DE UM COMPOSTO DA INVENÇÃO

20 Cápsulas de um composto da invenção adequadas para o tratamento de enfisema podem ser produzidas usando os ingredientes fornecidos na Tabela 3:

Tabela 3

Componente	Quantidade por cápsula (mg)
Composto da invenção	0,1 - 5,0
Lactose	148
Estearato de Magnésio	2

Os ingredientes acima são misturados intimamente e carregados em uma cápsula de gelatina de estrutura sólida.

EXEMPLO 3: FORMULAÇÃO DE SUSPENSÃO DE UM COMPOSTO DA

5 INVENÇÃO

Tabela 4

Componente	Quantidade
Composto da invenção	0,1 g - 10,0 g
Ácido fumárico	0,5 g
Cloreto de sódio	2,0 g
Metil parabeno	0,15 g
Propil parabeno	0,05 g
Açúcar granulado	25,5 g
Sorbitol (solução a 70%)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
Aromatizantes	0,035 ml
Colorantes	0,5 mg
Água destilada	q.s. para 100 ml

Os ingredientes acima listados na Tabela 4 são misturados para formar uma suspensão para a administração oral.

EXEMPLO 4: FORMULAÇÃO INJETÁVEL DE UM COMPOSTO DA INVENÇÃO

Tabela 5

Componente	Quantidade
Composto da invenção	0,02 g - 0,2 g
Solução tampão de acetato de sódio, 0,4 M	2,0 ml
HCl (1N) ou NaOH (1N)	q.s. para pH adequado
Água destilada	q.s. para 20 ml

Os ingredientes acima listados na Tabela 5 são misturados para
5 formar uma formulação injetável.

EXEMPLO 5: FORMULAÇÃO INJETÁVEL DE UM COMPOSTO DA INVENÇÃO

Tabela 6

Componente	Quantidade (mg/ml)
Composto da invenção	2,0 - 20
Ácido cítrico	0,2
Citrato de sódio	2,6
CLoreto de benzalcônio	0,2
Sorbitol	35
Taurocolato de sódio ou glicolato	10

Os ingredientes acima são misturados para formar uma formula-
10 ção injetável.

EXEMPLO 6: FORMULAÇÃO NASAL DE UM COMPOSTO DA INVENÇÃO

Tabela 7

Componente	Quantidade
Composto da invenção	0,2 g
Solução tampão de acetato de sódio, 0,4 M	2,0 ml
HCl (1N) ou NaOH (1N)	q.s. para pH adequado
Água destilada ou estéril	q.s. para 20 ml

Os ingredientes acima são misturados para formar uma suspen-

são para a administração nasal.

EXEMPLO 7: FORMULAÇÃO DE INALAÇÃO DE UM COMPOSTO DA INVENÇÃO

Tabela 8

Componente	Porcentagem em peso
Composto da invenção (estabilizado com -tocoferol)	1,0
1,1,2-tricloro-trifluoroetano	26,1
40% em peso de diclorodifluorometano e 60% em peso de 1,2-dicloro-1,1,2,2 tetrafluoroetano	72,0

- 5 Um composto da invenção é dissolvido cuidadosamente em 1,1,2-tricloro-1,2,2 trifluoroetano sem evaporação de qualquer solvente e a solução resultante é filtrada e armazenada em um recipiente lacrado. A solução resultante e o gás propulsor pode ser introduzido em recipientes de aerossol para a dispensação nas porcentagens apresentadas na Tabela 8
- 10 usando métodos conhecidos ao versado na técnica. Uma válvula de medição que é designada para uma descarga entre 100 µg e 300 µg por dose lançada de pulverização pode ser empregada para liberar a dosagem correta do composto da invenção.

15 EXEMPLO 8: FORMULAÇÃO DE INALAÇÃO DE UM COMPOSTO DA INVENÇÃO

Tabela 9

Componente	Porcentagem em peso
Composto da invenção (estabilizado com -tocoferol)	0,5
Emulsificante (isto é, Cremophor RH 40)	22,0
1,2 propileno glicol	2,0
Água e gás veículo	ad 100% em peso

O Cremaphor RH 40 pode ser adquirido da BASF corporation. Outros emulsificantes ou solubilizantes são conhecidos por aqueles versados na técnica e podem ser adicionados ao solvente aquoso em lugar do

- 5 Cremaphor RH 40. Um composto da invenção, emulsificante, 1,2 propileno glicol e água são misturados juntos para formar uma solução. A formulação líquida acima pode ser usada, por exemplo, em um aerossol de gás pressurizado com um gás veículo apropriado (por exemplo, nitrogênio ou dióxido de carbono).

EXEMPLO 9: FORMULAÇÃO DE EHD DE UM COMPOSTO DA INVENÇÃO

Tabela 10

Componente	Porcentagem em peso
Composto da invenção (estabilizado com -tocoferol)	0,1
Emulsificante (isto é, Cremophor RH 40)	10,0
Polietileno glicol	3,0
Água	86,9

- 10 Um composto da invenção, emulsificante, polietileno glicol e água são misturados juntos para formar uma solução. A formulação líquida acima pode ser usada em dispositivos de EHD típicos conhecidos na técnica.

EXEMPLO 10: MEDIÇÃO DO REPARO ALVEOLAR NO PULMÃO DE RATO COM UM COMPOSTO DA INVENÇÃO

- 15 Os compostos da invenção podem ser avaliados por seus efeitos no reparo alveolar no modelo de rato com enfisema induzido por elastase (Massaro et al., *Nature*, 1997, Vol. 3, No. 6: 675; Massaro et al., Patente U.S. Nº 5.998.486). Preferivelmente, os animais são divididos em grupos de tratamento de aproximadamente oito. A inflamação do pulmão e dano alveolar podem ser induzidos em ratos Sprague Dawley machos por uma instilação única de cerca de 2 U/grama de massa do corpo de elastase pancreática (derivado de suíno, Calbiochem).
- 20

- Os animais podem ser tratados com um composto da invenção preparado em Capmul em faixas de dosagem oral convenientes (preferivelmente, entre cerca de 10,0 mg/kg e 0,0001 mg/kg) e será dosado oralmente uma vez por dia começando 21 dias após o dano. Grupos de controle são
- 25

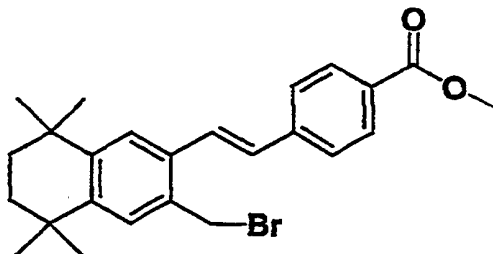
provocados com elastase e 21 dias mais tarde são tratados com veículo (solução Capmul) por 14 dias. Os animais são sacrificados 24 horas após a última dose por dessangramento sob anestesia profunda. O sangue foi coletado no momento do dessangramento para análise.

- 5 Os pulmões são inflados com formalina tamponada neutra a 10% por instilação intratraqueal em uma taxa constante (1 ml/grama de massa corporal/min). O pulmão é extirpado e imerso em fixador por 24 horas antes do processamento. As medições alveolares são feitas em quatro regiões do pulmão/rato. O valor médio/grupo de tratamento pode ser determinado por somar a área média/rato de todos os oito ratos em relação ao grupo tratado com elastase + veículo. Em alguns caso, a variabilidade entre os ratos dentro de um grupo de tratamento foi igualmente grande para a média do grupo sendo estatisticamente significativa. Métodos padrão podem ser usados para preparar seções de parafina de 5 μ m. As seções são manchadas com Hematoxylin e Eosin. A análise Morfométrica Computadorizada foi executada para determinar o tamanho alveolar médio e número alveolar.
- 10
- 15

- A quantificação de triglicerídeos contida no plasma do rato pode ser executada usando procedimentos estabelecidos. Resumidamente, os triglicerídeos do plasma podem ser convertidos em diidroxiacetona e peróxido de hidrogênio mediante o tratamento seqüencial de plasma com lipase e glicerocinase de acordo com as instruções descritas pelo fabricante do kit triglicerídeos/GPO (Boehringer Mannheim Nº 1488872). O peróxido de hidrogênio pode ser quantificado colorimetricamente em um Hitachi 911 Chemistry Analyzer. Nos ratos os níveis de triglicerídeo normais estão entre cerca de 75 mg/dl e cerca de 175 mg/dl. Os valores de triglicerídeo são uma medida conveniente de toxicidade.
- 20
- 25

Os seguintes exemplos descrevem a síntese dos compostos particulares da invenção, incluindo muitos compostos ilustrados na Tabela 1.

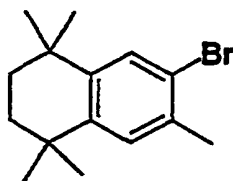
EXEMPLO 11: PREPARAÇÃO DE (E)-METIL-4-[2-(3-BROMOMETIL-5,5,8,8-TETRAMETIL-5,6,7,8-TETRAIDRO-NAFTALEN-2-IL)VINIL]BENZOATO.



ETAPA A: PREPARAÇÃO DE 2,5-DICLORO-2,5-DIMETILEXANO

- Gás de HCl foi adicionado por borbulhamento através de um
- 5 tubo de dispersão de gás a uma solução de 100 g (684 mmoles) de 2,5-dimetil-2,5-hexanodiol em 300 ml de etanol. A mistura de reação foi lentamente aquecida da temperatura ambiente até 60°C por 3 horas. A mistura de reação foi resfriada em um banho de gelo úmido e um sólido branco foi extraído por filtração. O sólido foi lavado com água e etanol frio, depois
- 10 seco para dar 65,2 g (65%) de 2,5-dicloro-2,5-dimetilexano ($M^+ = 181$).

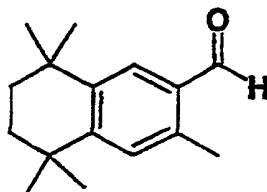
ETAPA B: PREPARAÇÃO DE 2-BROMO-3-METIL-5,5,8,8-TETRAMETIL-5,6,7,8-TETRAIDRONAFTALENO



- A uma solução de 20 g (117 mmoles) de 2-bromotolueno e 14,4 g (97,4 mmoles) de 2,5-dicloro-2,5-dimetilexano em 100 ml de dicloro-
- 15 metano foi adicionado 156 g (16,9 mmoles) de cloreto de alumínio e a mistura aquecida em refluxo. Após 16 horas, a mistura foi resfriada para a temperatura ambiente, diluída com 150 ml de hexano e 100 ml de HCl 1 N foi adicionado. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com hexano. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solu-
- 20 ção saturada de NaCl, secas por sulfato de sódio e concentradas sob pressão reduzida. O produto foi purificado por filtração através de um tampão de sílica-gel com eluição com hexano e proporcionou 23,9 g (87%) de 2-bromo-

3-metil-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno como um sólido. (p.f.: 81,1 - 85°C).

ETAPA C: PREPARAÇÃO DE 2-FORMIL-3-METIL-5,5,8,8-TETRAMETIL-5,6,7,8-TETRAIDRONAFTALENO



5 22,2 ml (35,2 mmoles) de n-butil lítio (1,6 M em hexanos) foi adicionado. Após 1 hora, uma solução de 3,95 ml (35,5 mmoles) de N-formilpiperidina foi adicionada a uma solução de 5 g (17,8 mmoles) de 2-bromo-3-metil-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno em 50 ml de tetraidrofurano, resfriada em um banho de gelo seco/acetona. Após 30 minutos 30 ml de cloreto de amônio aquoso saturado foi adicionado na mistura de reação. A mistura de reação foi aquecida para a temperatura ambiente e extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi separada, lavada com salmoura, seca por sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica-gel com eluição gradiente (hexano-10% de acetato de etila/hexano) para fornecer 3,5 g (85%) de 2-formil-3-metil-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno (p.f.: 82,4 - 84,1°C).

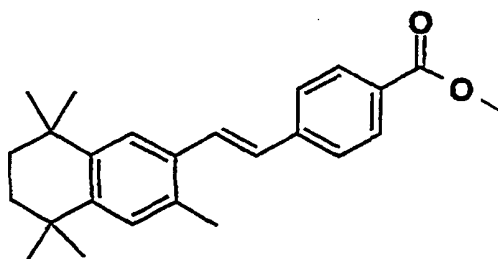
UMA PREPARAÇÃO ALTERNATIVA DE 2-FORMIL-3-METIL-5,5,8,8-TETRAMETIL-5,6,7,8-TETRAIDRONAFTALENO.

20 28,9 g (322 mmoles) de cianeto de cobre(I) foram adicionados a 22,7 g (80,7 mmoles) de 2-bromo-3-metil-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno em 270 ml de N-metil pirolidina. A mistura de reação foi aquecida em 175°C. Após 16 horas, a mistura foi resfriada para a temperatura ambiente e tratada com 400 ml de hidróxido de amônio aquoso a 10%. A mistura de reação foi filtrada para remover os sais e os sólidos foram extraídos com acetato de etila quente. As frações orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas por sulfato de sódio e concentradas sob pressão redu-

zida. O produto foi purificado por eluição gradiente através de um tampão de sílica-gel (hexano-5% de acetato de etila/hexano) para dar 18 g (95%) de 2-ciano-3-metil-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno ($M^+ = 227$).

5 A uma solução de 18,7 g (82,3 mmoles) de 2-ciano-3-metil-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno em 280 ml de diclorometano, resfriada em -78° , foi adicionado 123 ml (123 mmoles) de hidreto de diisobutil alumínio (1,0 M em tolueno). A mistura de reação foi agitada e deixada gradualmente aquecer para a temperatura ambiente. Após 16 horas, a mistura de reação foi tratada com 30 ml de ácido acético adicionados por gotejamento, seguido por 150 ml de água. A camada orgânica foi separada, diluída com 200 ml de hexano, lavada com salmoura, seca por sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (eluição gradiente 5 - 10% de acetato de etila/hexano) em sílica-gel para proporcionar 11,8 g (63%) de 2-formil-3-metil-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno.

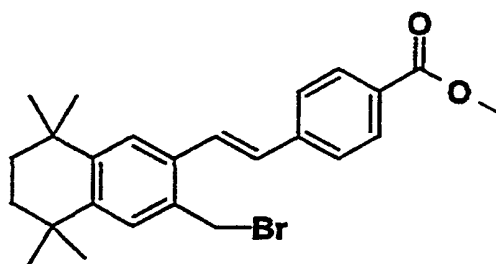
ETAPA D: PREPARAÇÃO DE METIL-4-[(E)-2-(3,5,5,8,8-PENTAMETIL-5,6,7,8-TETRAIDRO-NAFTALEN-2IL)VINIL]BENZOATO



20 A uma solução de 3,5 g (13,5 mmoles) de dimetil-4-metilcarboxilbenzilfosfonato em 80 ml de tolueno em 0° , foi adicionado 7,6 ml (23 mmoles) de terc-pentilato de potássio (Fluka Chemical Co.). Após 15 minutos uma solução de 2,3 g (10 mmoles) de 2-formil-3-metil-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno em 20 ml de tolueno foi adicionada e a reação foi deixada se agitar e aquecer para a temperatura ambiente. Após 16 horas, a mistura de reação foi despejada em 50 ml de HCl 2 N, extraída com acetato de etila, lavada com salmoura, seca por sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi armazenado com 100 ml de

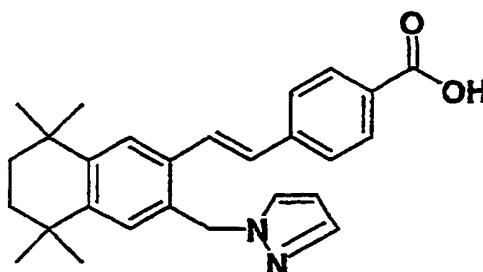
hexano, filtrado e o filtrado concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi agitado com 100 ml de álcool metílico e o produto extraído por filtração para dar 2,32 g (64%) de metil-4-[(E)-2-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-il)vinil]benzoato ($M^+ = 362$).

5 ETAPA E: PREPARAÇÃO DE METIL-4-[(E)-2-(3-BROMOMETIL-5,5,8,8-TETRAMETIL-5,6,7,8-TETRAIDRO-NAFTALEN-2-IL) VINILBENZOATO.



- Uma mistura de 1,0 g (2,76 mmoles) de (E)-metil-4-[2-(3-metil-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-il)vinil]benzoato, 0,64 g (3,6 mmoles) de N- bromossuccinimida e 0,033 g (0,13 mmol) de peróxido de benzoíla em 20 ml de tetracloreto de carbono foi aquecida sob refluxo, sob uma lâmpada de intensidade elevada. Após 2 horas, a reação foi resfriada para a temperatura ambiente e despejada em solução aquosa de bissulfeto de sódio a 10%. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, seca por sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi agitado com álcool metílico para proporcionar 0,88 g de Metil-4-[2-(3-bromo-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-il)vinil]benzoato (72%) ($M^+ = 440$).

EXEMPLO 12: PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 4-[(E)-2-(5,5,8,8-TETRAMETIL-3-PIRAZOL-1-ILMETIL-5,6,7,8-TETRAIDRO-NAFTALEN-2-IL)VINIL]BENZÓICO (6)



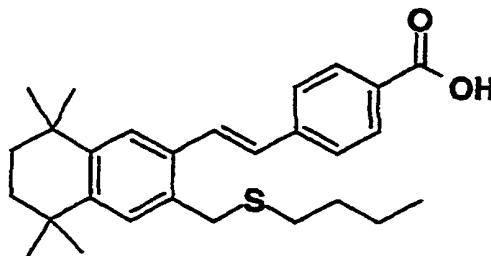
Uma mistura de 2,0 g (4,5 mmoles) de (E)- metil-4-[2-(3-
 5 bromometil-5,5,8,8-tetrametil-5,5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-il)vinil]benzoato e
 0,65 g (9,5 mmoles) de pirazol em 15 ml N-metil pirrolidina foi aquecida em
 100°. Após 2 horas, a mistura de reação foi resfriada para a temperatura
 ambiente, despejada em salmoura e extraída com acetato de etila. Os ex-
 tratos orgânicos foram lavados com salmoura, secos por sulfato de sódio e
 10 concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi agitado com hexano e o
 produto foi extraído por filtração, lavado com hexano e seco para dar 1,6 g
 (83%) de metil-4-[2-(5,5,8,8-Tetrametil-3-pirazol-1-ilmetil-5,6,7,8-tetraidro-
 naftalen-2-il)vinil]benzoato ($M^+ = 429$).

Uma mistura de 27,6 g (64,4 mmoles) de metil-4-[2-(5,5,8,8-
 15 tetrametil-3-pirazol-1-ilmetil-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-il)vinil]benzoato e 97
 ml (193 mmoles) de 2 N hidróxido de sódio em 300 ml de álcool etílico foi
 aquecida em refluxo. Após 1 hora, a mistura de reação foi resfriada para a
 temperatura ambiente e diluída com 900 ml de água. A mistura de reação foi
 acidificada com HCl 2 N e o produto foi isolado por filtração, lavado com
 20 água e pentano e seco para dar 25,9 g (97%) de ácido 4-[(E)-2-(5,5,8,8-
 tetrametil-3-pirazol-1-ilmetil-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-il)vinil]benzóico (p.f.
 = 246,5 - 248°C) 6.

Procedendo como descrito no exemplo acima mas substituindo
 pirazol com pirrol, 4-metilpirazol, 1,2,4-triazol, morfolina, 2-pirrolidona, 3,5-
 25 dimetilpirzol, δ - valerolactona, 2-metilimidazol e 4-metilimidazol deu ácido

4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetrametil-3-pirrol-1-ilmetil-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-il)vinil]benzóico 7, ácido 4-[(E)-2-[5,5,8,8-Tetrametil-3-(4-metilpirazol-1-ilmetil-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-il)vinil]benzóico 20, ácido 4-[(E)-2-(5,5,8,8-Tetrametil-3-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-il)vinil]benzóico 39, ácido 4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetrametil-3-morfolin-4-ilmetil-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-il)vinil]benzóico 138, ácido 4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetrametil-3-(2-oxopirrolidin-1-il-metil-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-il)vinil]benzóico 139, ácido 4-[(E)-2-[5,5,8,8-Tetrametil-3-(3,5-dimetilpirazol-1-ilmetil-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-il)vinil]benzóico 143, ácido 4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetrametil-3-(2-oxopiperidin-1-il-metil-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-il)vinil]benzóico 146 ácido 4-[(E)-2-[5,5,8,8-Tetrametil-3-(2-metilimidazol-1-ilmetil-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-il)vinil]benzóico 149 e ácido 4-[(E)-2-[5,5,8,8-Tetrametil-3-(4-metilimidazol-1-ilmetil-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-il)vinil]benzóico 150 respectivamente.

EXEMPLO 13: PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 4-[(E)-2-(3-BUTILTOMETIL-5,5,8,8-TETRAMETIL-5,6,7,8-TETRAIDRO-NAFTALEN-2-IL)VINIL]BENZÓICO



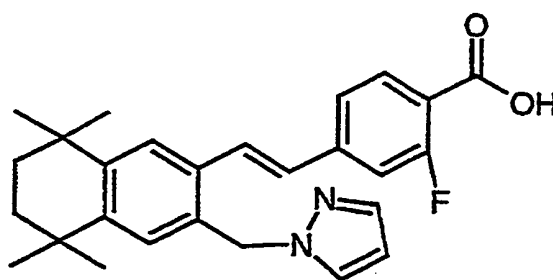
Uma solução de 445 mg (1 mmol) de Metil-4-[(E)-2-(3-Bromometil-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-il)vinil]benzoato, 418 mg (3 mmoles) de carbonato de potássio e 180 mg (2 mmoles) de 1-butanotiol em 10 ml de dimetilformamida foi aquecida em refluxo. Após 40 minutos, a mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, depois diluída com água. A mistura foi extraída com acetato de etila, os extratos orgânicos lavados com salmoura, secos por sulfato de sódio, depois concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica-gel (5% de acetato de etila/hexano) para dar 263 mg (58%) de Metil-4-[(E)-2-(3-Butiltiometil-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-il)vinil]benzo-

ato.

Este composto acima foi absorvido em 10 ml de álcool metílico e 5 ml de LiOH 1 N e aquecido em refluxo. Após 2 horas a mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, diluída com salmoura e acidificada com HCl concentrado. A mistura foi extraída com éter etílico e a fração orgânica foi seca por sulfato de sódio. A solução foi concentrada sob pressão reduzida para dar 200 mg (78%) de ácido 4-[(E)-2-(3-Butiltiometil-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-il)vinil]benzóico ($M^+ = 456$).

Procedendo como descrito no exemplo acima mas substituindo 10 1-butanotiol com, furfuril mercaptano, 1-mercaptop-2,3-propanodiol, 1-mercaptop-2-metilbutano, ciclopentilmercaptano, isopropilmercaptano, isobutilmercaptano, 3-metilbutilmercaptano, 2-dietilaminoetilmercaptano, 2-cicloexilaminoetilmercaptano, 2-mercaptopirimidina, propilmercaptano, 4-metil-15 4H-1,2,4-triazol-3-tiol, 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-tiol, 5-mercaptop-1-metiltetrazol, 2-mercaptop-1-metilimidazol, 2-mercaptopiazolina e 2-mercaptopbenzotiazol deu 8, 9, 3, 4, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 21, 22, 23, 25, 32, 34 e 35 respectivamente.

EXEMPLO 14: PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 2-FLÚOR-4-[(E)-2-(5,5,8,8-TETRAMETIL-3-PIRAZOL-1-ILMETIL-5,6,7,8-TETRAIDRO NAFTALEN-2-IL)VINILA}-BENZÓICO



Uma solução de tetraidrofurano 3M a 0°C de 350 mg (1,62 mmol) de 2-formil-3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetraidro-naftaleno e 541 mg (1,78 mmol) de 2-flúor-4-carbometoxibenzilfosfonato de dietila foi tratada com 84 mg (2,10 mmoles, 60% em peso em óleo mineral) NaH em porções 25 de 10 mg por 10 minutos. A mistura de reação foi agitada em temperatura

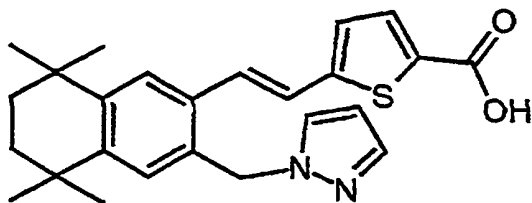
ambiente for 2 horas antes da diluição com acetato de etila e lavagem com salmoura. Os extratos orgânicos foram secos por sulfato de magnésio, concentrados *in vacuo* e triturados com metanol para fornecer 330 mg (54%) Metil 2-flúor-4-[(E)-2-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetraidronaftalen-2-il)vinil] benzoato.

Uma pasta fluida de 315 mg (0,828 mmol de Metil 2-flúor-4-[(E)-2-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-il)vinil]benzoato, 147 mg de N-bromossuccinimida, e 10 mg de peróxido de benzoíla em 6 ml de tetracloreto de carbono foi aquecida em refluxo e exposta à radiação de uma lâmpada solar de filamento de tungstênio por 1,5 horas. A mistura de reação foi depois filtrada e concentradas *in vacuo*. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia flash em sílica-gel (2% de acetato de etila em hexano) para fornecer 247 mg (65%) de Metil 2-flúor-4-[(E)-2-(3-Bromometil-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidro-naftilen-2-il)vinil]benzoato.

Uma mistura de 231 mg (0,503 mmol) de Metil 2-flúor-4-[(E)-2-(3-Bromometil-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidro-naftilen-2-il)vinil]benzoato, 120 mg (1,76 mmol) de pirazol e 1,5 ml de N-metil pirrolidina foi aquecida para 125°C por 6 horas. A pasta resultante foi dividida entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca por sulfato de magnésio, e concentrada sob pressão reduzida produzindo 207 mg (92%) de Metil 2-flúor-4-[(E)-2-[5,5,8,8-tetrametil-3-pirazol-1-ilmetil-5,6,7,8-tetraidronaftalen-2-ila]vinil]benzoato.

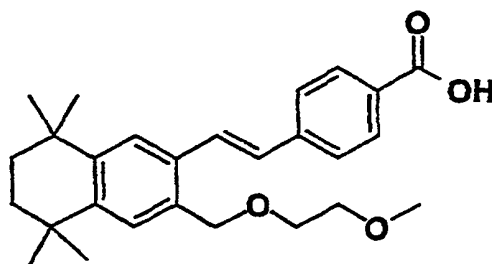
Uma pasta fluida de 199 mg (0,446 mmol) de Metil 2-flúor-4-[(E)-2-[5,5,8,8-tetrametil-3-pirazol-1-ilmetil-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-il)vinil] benzoato, 1,5 ml etanol e 1 ml de hidróxido 2M de sódio aquoso foi agitada for 16 horas. A mistura foi neutralizada com cloreto de amônio aquoso e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi depois lavada com salmoura, seca por sulfato de magnésio e concentrada *in vacuo*. O resíduo resultante de 145 mg foi triturado em metanol para fornecer 85 mg (44%) de ácido 2-Flúor-4-[(E)-2-[5,5,8,8-tetrametil-3-pirazol-1-ilmetil-5,6,7,8-tetraidro naftalen-2-il)vinil]benzóico 47.

EXEMPLO 15: PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 5-[(E)-2-(5,5,8,8-TETRAMETIL-3-PIRAZOL-1-ILMETIL-5,6,7,8-TETRAIDRO-NAFTALEN-2-IL)VINILA]-TIOFENO-2-CARBOXÍLICO



Uma solução de tetraidrofurano 3M de 434 mg (1,46 mmol) de 2-formil-5,5,8,8-tetrametil-3-pirazol-1-ilmetil-5,6,7,8-tetraidro-naftaleno e 494 mg (1,61 mmol) de (5-carboetoxitiofen-2-il) metilfosfonato de dietila em 0°C foi tratada com 76 mg (1,91 mmol, 60% em peso em óleo mineral) NaH em porções de 5 mg por 10 minutos. A pasta fluida foi depois agitada em temperatura ambiente por 2 horas. A mistura de reação foi depois diluída com acetato de etila e lavada com água e salmoura. A camada orgânica foi depois seca por sulfato de magnésio e concentrada *in vacuo*. O resíduo resultante foi triturado com metanol produzindo 45.

EXEMPLO 16: PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 4-[(E)-2-[3-(2-METÓXI-ETOXIMETIL)-5,5,8,8-TETRAMETIL-5,6,7,8-TETRAIDRO-NAFTALEN-2-IL]VINILA]-BENZÓICO

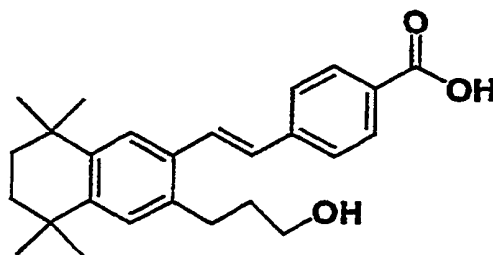


A uma mistura de 63 mg (1,57 mmol) de hidreto de sódio em 5 ml de tetraidrofurano foi adicionado 110 mg (1,47 mmol) de 2-metoxietanol, seguido por 16 mg (0,098 mmol) de iodeto de potássio. A mistura de reação foi resfriada para -30° e uma solução de 434 mg (0,98 mmol) de Metil-4-[(E)-2-(3-bromometil-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-il)vinil]benzo-

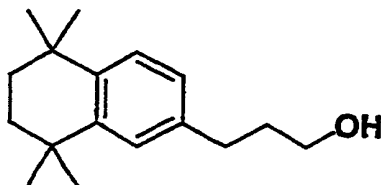
ato em 5 ml de tetraidrofurano foi adicionada. A mistura de reação foi deixada lentamente se aquecer para a temperatura ambiente. Após 5 horas a mistura de reação foi diluída com água e extraída com acetato de etila. A fração orgânica foi lavada com salmoura, seca por sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica-gel (13% de acetato de etila/hexano).

O produto acima foi absorvido em 10 ml de álcool metílico e 5 ml de LIOH 1N. A mistura de reação foi aquecida em refluxo. Após 4 horas, a mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, diluída com água e éter etílico e depois acidificada com HCl concentrado. A mistura foi extraída com acetato de etila, os extratos orgânicos lavados com salmoura, secos por sulfato de sódio e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi recristalizado (acetato de etila/hexano) para dar 50 mg (12%) de ácido 4-
 10 {((E)-2-[3-(2-metóxi-etoximetil-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-ila]vinil}benzóico (p.f. = 55,9-58,2°C) 5.

EXEMPLO 17: PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 4-((E)-2-[3-(3-HIDROXIPROPIL)-5,5,8,8-TETRAMETIL-5,6,7,8-TETRAIDRO-NAFTALEN-2-ILA]VINIL}BENZÓICO



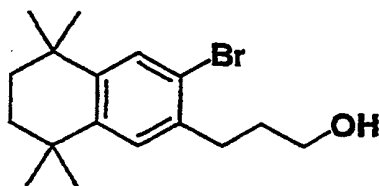
ETAPA A: PREPARAÇÃO DE 2-(3-HIDROXIPROPIL)-5,5,8,8-TETRAMETIL-5,6,7,8-TETRAIDRO-NAFTALENO



A uma solução de 14 g (103 mmoles) de 3-fenil-1-propanol e

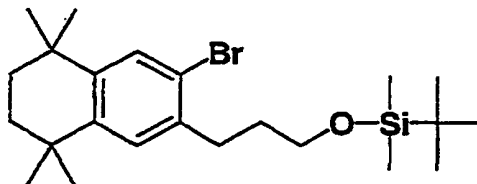
- 18,2 g (123 mmoles) de 2,5-dicloro-2,5-dimetilexano em 100 ml de dicloro-
metano foi adicionado 15 g (113 mmoles) de cloreto de alumínio. Após a
adição de cloreto de alumínio estar completa, a reação foi aquecida em re-
fluxo. Após 16 horas, a mistura de reação foi resfriada para a temperatura
5 ambiente e 100 ml de água foi adicionado, seguido por 100 ml de HCl 1N. A
mistura de reação foi agitada por 2 horas, filtrada através de um tampão de
Celite e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com
éter dietílico e as frações orgânicas combinadas foram lavadas com salmou-
ra, secas por sulfato de sódio e concentradas sob pressão reduzida. O resí-
duo foi purificado por cromatografia flash em sílica-gel (30% de acetato de
10 etila/hexano) para proporcionar 13,45 g (53%) de 2-(3-hidroxipropil)-5,5,8,8-
tetrametil-5,6,7,8-tetraidro-naftaleno.

ETAPA B: PREPARAÇÃO DE 2-BROMO-3-(3-HIDROXIPROPIL)-5,5,8,8-
TETRAMETIL-5,6,7,8-TETRAIDRO-NAFTALENO



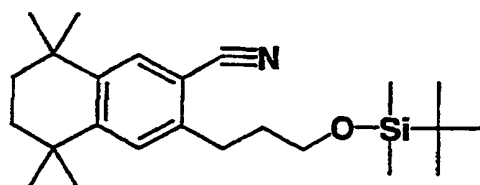
- 15 A uma solução de 12,3 g (49,8 mmoles) de 2-(3-hidroxipropil)-
5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidro-naftaleno em 100 ml de tetracloreto de
carbono em 0°C foi adicionado um traço de pó de ferro seguido por uma
solução de 8,76 g (54,8 mmoles) de bromo em 80 ml de tetracloreto de car-
bono. Após 4,5 horas em 0°C a mistura de reação foi aquecida para a tem-
20 peratura ambiente. Após 3 horas em temperatura ambiente, a mistura de
reação foi despejada em água gelada e a mistura foi extraída com dicloro-
metano. A fração orgânica foi lavada com salmoura, seca por sulfato de só-
dio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cro-
matografia flash em sílica-gel (30% de acetato de etila/hexano) para dar
25 10,2 g (63%) de 2-bromo-3-(3-hidroxipropil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetra-
idro-naftaleno. ($M^+ = 324$).

ETAPA C: PREPARAÇÃO DE 2-BROMO-3-(3-t-BUTILDIMETILSILOXIPRO-
PIL)-5,5,8,8-TETRAMETIL-5,6,7,8-TETRAIDRO-NAFTALENO.



5 A uma solução de 10,2 g (31,55 mmoles) de 2-bromo-3-(3-hidroxi-
propil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidro-naftaleno em 80 ml. de di-
metilformamida foi adicionado 9,46 g (138,8 mmoles) de imidazol e 10,46 g
(69,4 mmoles) de cloreto de terc-butildimetilsilila. Após 4 horas a mistura de
reação foi diluída com éter dietílico e lavada com 1 N cloreto de amônio
aquoso e salmoura. A fração orgânica foi seca por sulfato de sódio e depois
concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatogra-
10 fia flash em sílica-gel (eluição gradiente: 1-2% de acetato de etila/hexano)
para proporcionar 9,17 g (66%) de 2-bromo-3-(3-t-butildimetilsiloxipropil)-
5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidro-naftaleno.

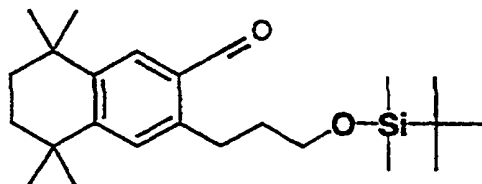
ETAPA D: PREPARAÇÃO DE 2-CIANO-3-(3-t-BUTILDIMETILSILOXIPRO-
PIL)-5,5,8,8-TETRAMETIL-5,6,7,8-TETRAIDRO-NAFTALENO



15 A uma solução de 9,0 g (20,5 mmoles) de 2-bromo-3-(3-t-
butildimetilsiloxipropil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidro-naftaleno em 70 ml
de N-metil pirolidina foi adicionado 7,36 g (82 mmoles) de cianeto de cobre
(I) e a mistura de reação foi aquecida para 175°C. Após 16 horas a mistura
de reação foi resfriada para a temperatura ambiente e diluída com hidróxido
20 de amônio aquoso a 10%. Os sais resultantes foram removidos por filtração
e lavados com acetato de etila quente. O filtrado foi extraído com acetato de
etila e as frações orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, se-
cas por sulfato de sódio e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi

purificado por cromatografia flash em sílica-gel (eluição gradiente: 3-25% de acetato de etila/hexano) para dar 4,8 g (61%) de 2-ciano-3-(3-t-butildimetilsiloxipropil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidro-naftaleno.

ETAPA E: PREPARAÇÃO DE 2-FORMIL-3-(3-t-BUTILDIMETILSILOXIPROPIL)-5,5,8,8-TETRAMETIL-5,6,7,8-TETRAIDRO-NAFTALENO



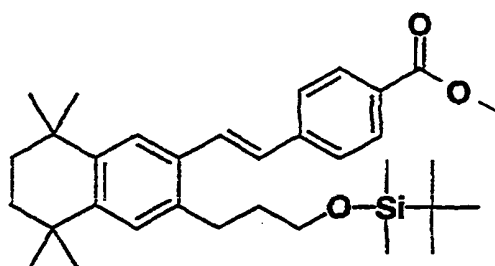
A uma solução de 4,6 g (11,9 mmoles) de 2-ciano-3-(3-t-butildimetilsiloxipropil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidro-naftaleno em 40 ml de diclorometano em 78°C foi adicionado 17,9 ml (17,9 mmoles) de hidreto de diisobutilalumínio (1,0 M em tolueno). A mistura de reação foi agitada e deixada lentamente se aquecer para a temperatura ambiente. Após 16 horas, ácido acético foi adicionado por gotejamento, seguido pela adição de água e diclorometano. A fração orgânica foi separada, lavada com salmoura, seca por sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica-gel (eluição gradiente: 4-25% de acetato de etila/hexano) para proporcionar 2,48 g (53%) de 2-formil -3-(3-t-butildimetilsiloxipropil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidro-naftaleno. $M^+ = 389$.

UMA PREPARAÇÃO ALTERNATIVA DE 2-FORMIL-3-(3-t-BUTILDIMETILSILOXIPROPIL)-5,5,8,8-TETRAMETIL-5,6,7,8-TETRAIDRO-NAFTALENO

A uma solução de 14 g (32 mmoles) de 2-bromo-3-(3-t-butildimetilsiloxipropil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidro-naftaleno em 200 ml de tetraidrofurano seco em 78°C foi adicionado 24,9 ml (64 mmoles) de n-BuLi (2,5 M em hexano) através de seringa sob atmosfera de N_2 . A mistura de reação foi agitada nesta condição por 1 hora. Depois esfriada bruscamente com uma solução de 7 ml (64 mmoles) de N-formil piperidina em 10 ml de tetraidrofurano seco. A solução resultante foi agitada por um adicional de 30 minutos, quando foi resfriada bruscamente com 100 ml de solução de NH_4Cl . A mistura de reação foi extraída com 3 x 100 ml de acetato de etila.

5

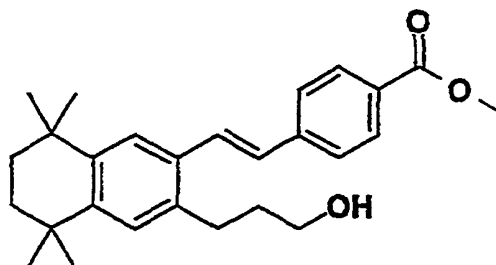
0



15

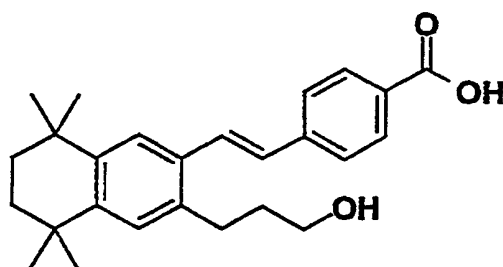
20

ETAPA G: PREPARAÇÃO DE METIL-4-[(E)-2-[3-(3-HIDROXIPROPIL)-5,5,8,8-TETRAMETIL-5,6,7,8-TETRAIDRO-NAFTALEN-2-ILA]VINIL]BENZOATO



5 A uma solução de 4,0 g (7,7 mmoles) de Metil-4-[(E)-2-[3-(3-t
butildimetilsiloxipropil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2ila]vinil}
benzoato em 20 ml de tetraidrofurano foi adicionada uma solução de 8 ml
(8,08 mmoles) de fluoreto de tetrabutilamônio (1,0 M em tetraidrofurano).
Após 30 min a mistura de reação foi diluída com água e extraída com ace-
tato de etila. A fração orgânica foi lavada com salmoura, seca por sulfato de
10 sódio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cro-
matografia flash em sílica-gel (acetato de etila) para dar 2,67 g (85%) de
Metil-4[(E)-2-[3-(3-hidroxipropil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-
2-ila]vinil]benzoato (p.f. = 109 - 115,5°C).

15 ETAPA H: PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 4-[(E)-2-[3-(3-HIDROXIPROPIL)-5,5,
8,8-TETRAMETIL-5,6,7,8-TETRAIDRO-NAFTALEN-2-ILA]VINIL]BENZÓICO

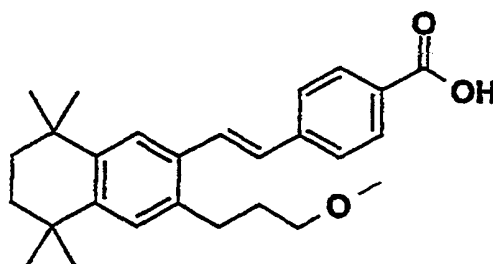


A uma solução de 27,0 g (0,66 mmol) de Metil-4-[(E)-2-[3-(3-
hidroxipropil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-ila]vinil]benzoato
em 10 ml de álcool metílico foi adicionado 5 ml de 1 N LiOH. A mistura de
reação foi aquecida em refluxo. Após 4 horas, a mistura de reação foi resfri-
20 ada para a temperatura ambiente, diluída com éter dietílico e acidificada

- com HCl concentrado. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, seca por sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cristalização (hexano/acetato de etila) para dar 200 mg (76%) de ácido 4-{(E)-2-[3-(3-hidroxipropil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-ila]vinil}benzóico (p.f.: 212,8 - 213,2°C)12.

Procedendo como descrito no Exemplo acima mas substituindo 3-hidroxipropilbenzeno com 2-hidroxietilbenzeno deu ácido 4-{(E)-2-[3-(2-hidroxietil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-ila]vinil}benzóico 31.

10 EXEMPLO 18: PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 4-{(E)-2-[3-(3-METÓXI-PROPI)-
5,8,8-TETRAMETIL-5,6,7,8-TETRAIDRO-NAFTALENO-2-
ILA]VINIL}BENZÓICO



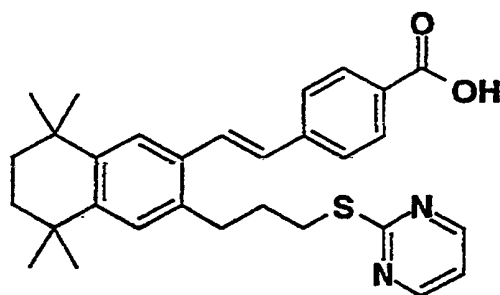
- A 390 mg (0,96 mmol) de Metil-4-[(E)-2-[3-(3-hidroxipropil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-ila]vinil]benzoato em 5 ml de dimetilformamida foi adicionado 480 mg (4,78 mmoles) de iodeto de metila em 0°C, foi adicionado 38 mg (0,96 mmol) de hidreto de sódio (60% dispersão oleosa). Após 4 horas, a mistura de reação foi diluída com cloreto de amônio aquoso saturado e extraída com diclorometano. A fração orgânica foi lavada com salmoura, seca por sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica-gel (6% de acetato de etila/hexano) para dar 200 mg de produto. Este material foi absorvido em 10 ml de álcool metílico e 5 ml de 1 N LiOH e aquecido em refluxo. Após 2 horas, a reação foi resfriada para a temperatura ambiente, diluída com água e acidificada com HCl concentrado. A reação foi extraída com acetato de etila, as frações orgânicas foram lavadas com salmoura, secas por sulfato de sódio e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo

foi purificado por cromatografia flash em sílica-gel (40% de acetato de etila/hexano/0,5% de ácido acético) para 100 mg de ácido 4-{(E)-2-[3-(3-metoxipropil)-5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-ila]vinil}benzóico 11.

- 5 Procedendo como no Exemplo acima mas substituindo iodeto de metila com iodeto de etila deu ácido 4-{(E)-2-[3-(3-etoxipropil)-5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-ila]vinil}benzóico 10.

EXEMPLO 19: PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 4-{(E)-2-[5,5,8,8-TETRAMETIL-3-(PIRIMIDIN-2-ILTIOPROPIL)-5,6,7,8-TETRAIDRO-NAFTALEN-2-ILA]VINIL}

10 BENZÓICO



- Uma mistura de 250 mg (0,62 mmol) de metil-4-{(E)-2-[3-(3-hidroxipropil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-ila]vinil}benzoato, 1 ml (4,9 mmoles) de azodicarboxilato de diisopropila, 1,3 g (4,9 mmoles) de trifenilfosfina e 550 mg (4,9 mmoles) de 2-mercaptopirimidina em 10 ml de tetraidrofurano foi agitado em temperatura ambiente. Após 48 horas, a mistura de reação foi despejada em salmoura e extraída com acetato de etila, os extratos orgânicos foram lavados com salmoura, secos por sulfato de sódio e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica-gel (10% de acetato de etila/hexano).

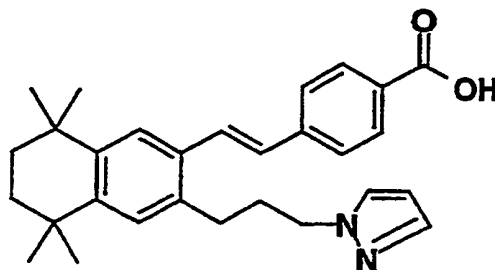
- 20 O material purificado foi absorvido em 20 ml de álcool metílico e 10 ml de 1 N LiOH e aquecido em refluxo. Após 1 hora a mistura de reação foi resfriada e metanol foi removido sob pressão reduzida. A solução foi acidificada com ácido acético, extraída com acetato de etila, lavada com salmoura, seca por sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica-gel (elução gradien-
- 25

te:10-20% de acetato de etila/hexano) e o produto foi recristalizado (acetato de etila/hexano) para dar 160 mg (55%) de ácido 4-((E)-2-[5,5,8,8-tetrametil-3-(pirimidin-1-iltiopropil)-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-ila]vinil)benzóico 24 (p.f. -177 - 177,5°C).

- 5 Procedendo como acima mas substituindo 2-mercaptopirimidina com ácido 5-metil-1,3,4-tiadiazole-2-tiol deu 4-((E)-2-{5,5,8,8-Tetrametil-3-[3-(5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilsulfanil)-propila]-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-ila}vinil)benzóico 28.

- 10 Procedendo como acima mas substituindo (E)- metil-4-[2-(3-{3-hidroxipropila}-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-il)vinil]benzoato com (E)-metil-4-[2-(3-{2-hidroxietila}-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-il)vinil]benzoato deu ácido 4-((E)-2-[5,5,8,8-tetrametil-3-(pirimidin-2-iltiometil)-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-ila]vinil)benzóico 26 e ácido 4-((E)-2-[5,5,8,8-tetrametil-3-[3-(5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2ilsulfanil)-etila]-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-ila]vinil) benzóico 27.

EXEMPLO 20: PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 4-((E)-2-[5,5,8,8-TETRAMETIL-3-(3-PIRAZOL-1-ILPROPILO)-5,6,7,8-TETRAIDRO-NAFTALEN-2-ILA]VINIL) BENZÓICO



- 20 A uma solução de 210 mg (0,54 mmol) de metil-4-((E)-2-[3-(3-hidroxipropil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-ila]vinil]benzoato em 20 ml de diclorometano em 0°C foi adicionado 0,22 ml (1,62 mmol) de trietilamina e 0,083 ml (1,1 mmol) de cloreto de metanossulfonila. Após 3 horas em 0°C a mistura de reação foi diluída com água e extraída com diclorometano. A fração orgânica foi separada, lavada com salmoura, seca por sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purifica-

do por cromatografia através de um tampão pequeno de sílica-gel. A uma mistura do produto em 5 ml de tetraidrofurano foi adicionada uma mistura de 65 mg (0,25 mmol) de 18-coroa-6 e 28 mg (0,27 mmol) de terc-butóxido de potássio em 5 ml de tetraidrofurano em 0°C. A mistura de reação foi agitada e deixada se aquecer para a temperatura ambiente durante a noite. Após 16 horas a mistura de reação foi diluída com água e extraída com acetato de etila. A fração orgânica foi separada, lavada com salmoura e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica-gel (25% de acetato de etila/hexano). O produto purificado foi dissolvido em 10 ml de álcool metílico e 5 ml de 1 N LiOH. A mistura de reação foi aquecida em refluxo. Após 1,5 horas, a reação foi resfriada para a temperatura ambiente, diluída com água e acidificada com HCl 1 N. A mistura de reação foi extraída com acetato de etila, lavada com salmoura, seca por sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica-gel (10% de álcool metílico/diclorometano) para dar 84 mg (24%) de ácido 4-((E)-2-[5,5,8,8-tetrametil-3-(3-pirazol-1-ilpropil)-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-ila]vinil}benzóico 30 (p.f. = 1815 - 182,5°C).

Procedendo como no exemplo acima mas substituindo pirazol com pirrol, 3-aminopropano, 4-bromopirazol, 3-metilpirazol, 4-metilpirazol e tetrazol deu ácido 4-((E)-2-[5,5,8,8-tetrametil-3-(3-pirrol-1-ilpropil)-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-ila]vinil}benzóico 36, ácido 4-((E)-2-[5,5,8,8-tetrametil-3-(3-propilaminopropil)-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-il]vinil}benzóico 33, ácido 4-((E)-2-[5,5,8,8-tetrametil-3-[3-(4-bromopirazol-1-il)propil]-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-ila]vinil}benzóico 130, ácido 4-((E)-2-[5,5,8,8-tetrametil-3-[3-(3-metilpirazol-1-il)-propil]-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-ila]vinil}benzóico 131, ácido 4-((E)-2-[5,5,8,8-tetrametil-3-[3-(4-metilpirazol-1-il)-propil]-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-ila]vinil}benzóico 135, ácido 4-((E)-2-[5,5,8,8-tetrametil-3-(3-tetrazol-3-il)-propil]-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-ila]vinil}benzóico 141, e ácido 4-((E)-2-[5,5,8,8-tetrametil-3-(3-tetrazol-1-il)-propil]-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-ila]vinil}benzóico 142 respectivamente.

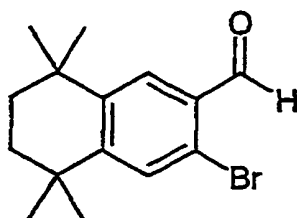
Procedendo como no exemplo acima mas substituindo Metil-4-

{(E)-2-[3-(3-hidroxipropil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-ila]vinil}benzoato com (Metil-4-[(E)-2-[3-(2-hidroxietil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-ila]vinil}benzoato utilizando pirazol, 4-metilpirazol, 4-bromopirazol, imidazol, triazol, 3-metilpirazol e 3,5-dimetilpirazol deu ácido

5 4-[(E)-2-[5,5,8,8-tetrametil-3-(2-pirazol-1-iletil)-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-ila]vinil}benzóico 29 , ácido 4-[(E)-2-[5,5,8,8-tetrametil-3-[2-(4-metil-pirazol-1-il)etila]-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-ila]vinil}benzóico 38, ácido 4-[(E)-2-[5,5,8,8-tetrametil-3-[2-(4-bromopirazol-1-il)etila]-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-ila]vinil}benzóico 134, ácido 4-[(E)-2-[5,5,8,8-tetrametil-3-[2-(imidazol-1-il)etila]-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-ila]vinil}benzóico 132, ácido 4-[(E)-2-[5,5,8,8-tetrametil-3-(2-[1,2,4]triazol-1-iletil)-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-ila]vinil}benzóico 136, ácido 4-[(E)-2-[5,5,8,8-tetrametil-3-[2-(3-metil-pirazol-1-il)etila]-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-ila]vinil}benzóico 140 e ácido 4-[(E)-2-[5,5,8,8-tetrametil-3-[2-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)etila]-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-ila]vinil}benzóico 147 respectivamente.

15

EXEMPLO 21: PREPARAÇÃO DE 3-BROMO-5,5,8,8-TETRAMETIL-5,6,7,8-TETRAIDRO-2-NAFTALDEÍDO



Etapas A

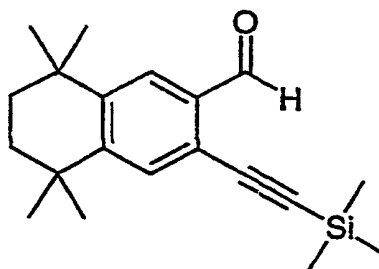
A uma solução de 12,0 g (281 mmoles) de 2-bromo-3-metil-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno em 84 ml de tetracloreto de carbono foi adicionado 7,59 g (42,7 mmoles) de N-bromossuccinimida e 0,310 g (1,28 mmol) de peróxido de benzoíla. Esta foi aquecida em refluxo por 40 minutos e depois resfriada para a temperatura ambiente. À solução resfriada foi adicionada 170 ml de éter de petróleo e a solução foi filtrada e concentrada *in vacuo* para dar 17,3 g de 2-bromo-3-bromometil-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno que foi usado sem mais purificação.

20

25

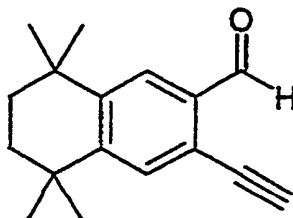
Etapa B

0,981 g (42,7 mmoles) de sódio foi dissolvido em 50 ml de etanol. A esta solução foi adicionado 4,94 g (55,5 mmoles) de 2-nitropropano seguido por 17,3 g (42,7 mmoles) de 2-bromo-3-bromometil-5,5,8,8-tetrametil 5,6,7,8-tetraidronaftaleno bruto em 75 ml de etanol. Após 8 horas, esta mistura foi concentrada *in vacuo* e depois dividida entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi sequencialmente lavada com 1M hidróxido de sódio aquoso, água, salmoura, seca por sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O produto foi purificado por cromatografia flash em sílica-gel com eluição gradiente (1-2% de acetato de etila/hexano) para proporcionar 7,63 g (61%) de 3-bromo-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidro-2-naftaldeído (p.f. = 113,9 - 114,3°C).

EXEMPLO 22: PREPARAÇÃO DE 3-(2-TRIMETILSILILETINIL)-5,5,8,8-TETRAMETIL-5,6,7,8-TETRAIDRO-2-NAFTALDEÍDO

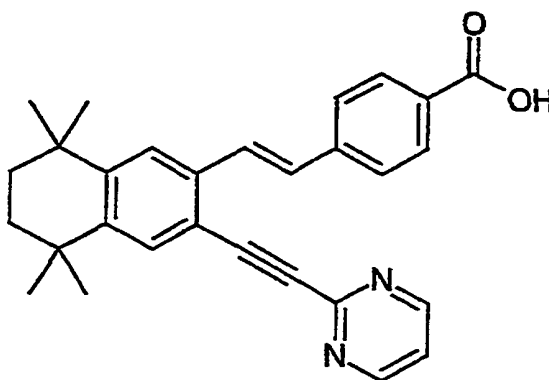
Uma solução de 6,97 g (23,6 mmoles) de 3-bromo-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidro-2-naftaldeído, 4,66 g (47,4 mmoles) de trimetilsililacetileno, 700 mg (0,997 mmol) de diclorobis(trifenilfosfina) paládio(II), 350 mg (1,84 mmol) de iodeto cuproso, e 3,60 g (35,5 mmoles) de trietilamina em 95 ml de dimetilformamida foi aquecida para 45 °C por 2,5 horas, resfriada e dividida entre acetato de etila e água. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca por sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O produto foi purificado por filtração através de um tampão de sílica-gel com eluição com 10% de acetato de etila/hexano e proporcionou 7,23 g (98%) de 3-(2-trimetilsilil-etinil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidro-2-naftaldeído (p.f. = 78,4 - 82,0°C).

EXEMPLO 23: PREPARAÇÃO DE 3-ETINIL-5,5,8,8-TETRAMETIL-5,6,7,8-TETRAIDRO-2-NAFTALDEÍDO

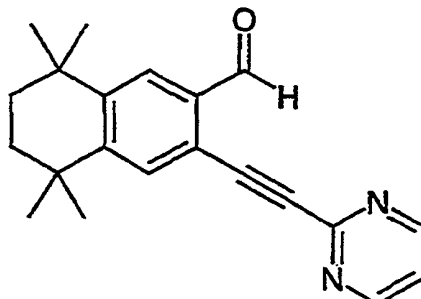


A uma solução de 7,21 g (23,1 mmoles) de 3-(2-trimetilsilil-
etinil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidro-2-naftaldeído em 150 ml de metanol
5 foi adicionado 6,38 g (46,2 mmoles) de carbonato de potássio. Após 1 hora,
a mistura de reação foi despejada em água e extraída com acetato de etila.
A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca por sulfato de sódio anidro, e
concentrada *in vacuo*. O produto foi purificado por cromatografia flash em
sílica-gel (3% de acetato de etila/hexano) para proporcionar 4,04 g (73%) de
10 3-etinil-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidro-2-naftaldeído (p.f. - 94,0 - 94,6°C).

EXEMPLO 24: ÁCIDO 4-[(E)-2-(5,5,8,8-TETRAMETIL-3-((PIRIMIDIN-2-IL)ETINIL)-5,6,7,8-TETRAIDRO-2-NAFTALEN-2-IL)VINIL]BENZÓICO

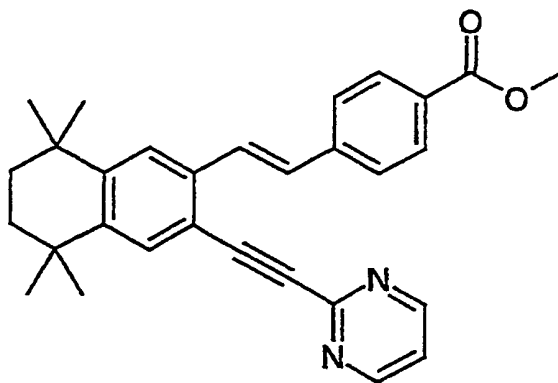


ETAPA A: PREPARAÇÃO DE 5,5,8,8-TETRAMETIL-3-PIRIMIDIN-2-IL-ETINIL-5,6,7,8-TETRAIDRO-2-NEFTALDEÍDO



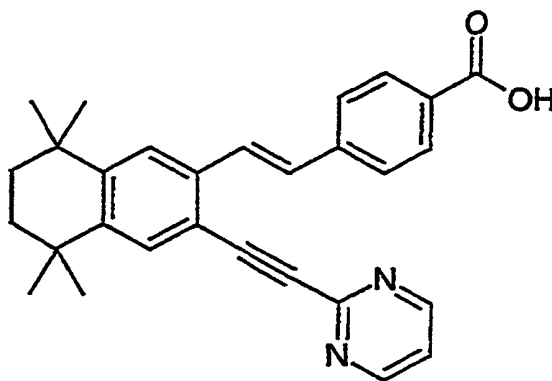
Uma solução de 0,400 g (1,66 mmol) de 3-etinil-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidro-2-naftaldeído, 0,278 g (1,75 mmol) de 2-bromopirimidina, 0,053 g (0,075 mmol) de diclorobis(trifenilfosfina)paládio(II), 0,026 g (0,14 mmol) de iodeto cuproso, e 0,253 g (250 mmoles) de trietilamina em 12 ml de dimetilformamida foi aquecida para 45°C por 3 horas, resfriada para a temperatura ambiente e dividida entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca por sulfato de sódio anidro, e concentrada *in vacuo*. O produto foi purificado por cromatografia flash em sílica-gel (25% de acetato de etila/hexano) para proporcionar 0,372 g (70%) de 5,5,8,8-tetrametil-3-pirimidin-2-iletinil-5,6,7,8-tetraidro-2-naftaldeído. ($M^+ = 318$).

ETAPA B: PREPARAÇÃO DE 4-[(E)-2-(5,5,8,8-TETRAMETIL-3-((PIRIMIDIN-2-IL)ETINIL)-5,6,7,8-TETRAIDRO-2-NAFTALEN-2-IL)VINIL]BENZOATO DE METILA



A uma suspensão de 0,057 g (1,43 mmol) de 60% NaH em 15 ml de tetraidrofurano foi adicionado 0,180 g (0,70 mmol) de éster metílico de ácido 4-(dimetoxifosforilmetil)-benzóico em 2,5 ml de THF e a reação foi agitada em temperatura ambiente. Após 20 minutos 0,182 g (0,57 mmol) de 3-((pirimidin-2-il)etinil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidro-2-naftaldeído em 3 ml de THF foi adicionado lentamente e a reação foi agitada em temperatura ambiente. Após 1 hora e 20 minutos a reação foi resfriada bruscamente com 6 ml ácido clorídrico 1M e extraída com éter etílico. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, seca por sulfato de sódio anidro, e concentrada *in vacuo*. O material bruto foi purificado por cromatografia flash (eluição com 40% de acetato de etila/hexano) para proporcionar 0,055 g (21%) de Metil-4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetrametil-3-((pirimidin-2-il)etinil)-5,6,7,8-tetraidro-2-naftalen-2-il)vinil]benzoato ($M + 1 = 451$).

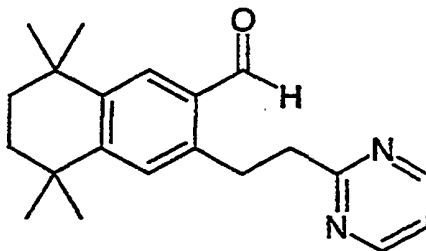
ETAPA C: PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 4-[(E)-2-(5,5,8,8-TETRAMETIL-3-((PIRIMIDIN-2-IL)ETINIL)-5,6,7,8-TETRAIDRO-2-NAFTALEN-2-IL)VINIL]BENZÓICO



Uma solução de 0,055 g (0,123 mmol) de Metil-4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetrametil-3-((pirimidin-2-il)etinil)-5,6,7,8-tetraidro-2-naftalen-2-il)vinil]benzoato em 2,5 ml 1M LiOH e 5 ml de álcool etílico foi aquecida em refluxo. Após 55 minutos a reação foi resfriada para a temperatura ambiente e acidificada com 4 ml de ácido clorídrico 1M. A aquosa foi extraída com éter etílico, lavada com água, salmoura, seca por sulfato de magnésio anidro e despojada *in vacuo* para proporcionar 0,054 g (99%) de ácido 4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetrametil-3-((pirimidin-2-il)etinil)-5,6,7,8-tetraidro-2-naftalen-2-il)vinil]

benzóico 159 ($M^+ = 436$).

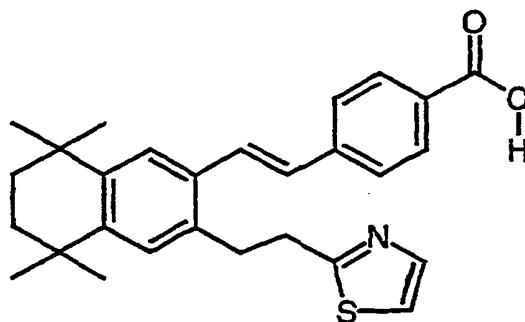
EXEMPLO 25: PREPARAÇÃO DE 5,5,8,8-TETRAMETIL-3-(2-PIRIMIDIN-2-ILETIL)-5,6,7,8-TETRAIDRO-2-NAFTALDEÍDO



- A uma solução de 0,362 g (1,14 mmol) de 3-(2-(2-pirimidil)etil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidro-2-naftaldeído em 20 ml de etanol foi adicionado 0,060 g de 10% paládio em carbono e a suspensão foi agitada sob gás de hidrogênio a 275,79 kPa (40 psi) por 3 horas. A solução resultante foi filtrada e concentrada *in vacuo*. O produto foi purificado por cromatografia flash em sílica-gel (30% de acetato de etila/hexano) para proporcionar 0,251 g (68%) de 3-(2-(2pirimidil)etil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidro-2-naftaldeído (p.f. = 78,0 - 84,5°C).

A substituição de 2-bromo-piridina com 2-bromo-tiazol deu 2-formil-3-[2-(tiazol-2-il)etila]-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidro-naftaleno.

- EXEMPLO 26: PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 4-{(E)-2-[5,5,8,8-TETRAMETIL-3-(2-TIAZOL-2-IL-Etil)-5,6,7,8-TETRAIDRO-NAFTALEN-2-ILa]Vinil}benZÓICO



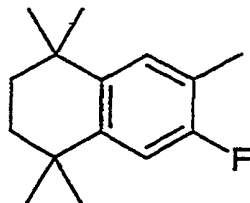
ETAPA A: PREPARAÇÃO DE ÉSTER ETIL-4-((E)-2-[5,5,8,8-TETRAMETIL-3-(2-TIAZOL-2-IL-ETIL)-5,6,7,8-TETRAIDRO-NAFTALEN-2-ILA]VINIL}BENZÍLICO

Uma solução de tetraidrofurano 3 M a 0°C de 229 mg (0,699 mmol) de 2-formil-3-[2-(tiazol-2-il)etila]-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidro-naftaleno e 202 mg (0,706 mmol) de fosfonato de dietil 4-carboetoxibenzila foram tratados com 30 mg (0,768 mmol, 60% em peso em óleo mineral) NaH em porções de 5 mg por dez minutos. A solução foi deixada se aquecer para a temperatura ambiente e agitada por 2 horas. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila e lavada com água e salmoura. A camada orgânica foi depois seca por sulfato de magnésio, concentrada sob pressão reduzida e o resíduo resultante triturado com metanol para fornecer 278 mg (86%) de Etil-4-((E)-2-[5,5,8,8-tetrametil-3-(2-tiazol-2-il-etil)-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-ila]vinil}benzoato.

ETAPA B: PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 4-((E)-2-[5,5,8,8-TETRAMETIL-3-(2-TIAZOL-2-IL-ETIL)-5,6,7,8-TETRAIDRO-NAFTALEN-2-ILA]VINIL} BENZÍLICO

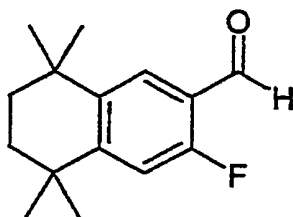
Uma pasta fluida contendo 278 mg (0,604 mmol) de etil-4-((E)-2-[5,5,8,8-tetrametil-3-(2-tiazol-2-il-etil)-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-ila]vinil} benzoato em 2,3 ml de etanol e 1,7 ml de hidróxido de sódio aquoso 2 M foi agitada por 7 horas. A mistura de reação foi neutralizada e lavada com uma solução saturada de cloreto de amônio aquoso. O precipitado resultante foi extraído várias vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura e secas por sulfato de magnésio antes de serem concentradas *in vacuo*. O resíduo (95 mg) obtido foi depois dissolvido em diclorometano e extraído por precipitação mediante a adição de hexano em excesso resultando em 25 mg (10%) de ácido 4-((E)-2-[5,5,8,8-tetrametil-3-(2-tiazol-2-il-etil)-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-il]vinil}benzóico 40 (p.f. = 215,8 - 217,5° C, M⁺ = 446).

EXEMPLO 27: PREPARAÇÃO DE 2-FLÚOR-3-METIL-5,5,8,8-TETRAMETIL-5,6,7,8-TETRAIDRONAFTALENO



A uma solução de 15 g (136 mmoles) de 2-fluorotolueno e 24,9 g (136 mmoles) de 2,5-dicloro-2,5-dimetilexano em 120 ml de diclorometano
 5 foi adicionado 1,82 g (13,6 mmoles) de cloreto de alumínio e a solução aquecida em refluxo. Após 18 horas a mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente e HCl aquoso a 5% foi adicionado. Isto foi dividido entre hexano e água. A fase aquosa foi lavada uma vez com hexano. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas por
 10 sulfato de sódio anidro, e concentradas *in vacuo* para proporcionar 25,8 g (86%) de 2-flúor-3-metil-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno (p.f. = 90,0 - 91,8°C).

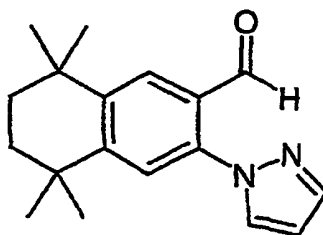
EXEMPLO 28: PREPARAÇÃO DE 3-FLÚOR-5,5,8,8-TETRAMETIL-5,6,7,8-TETRAIDRO-2-NAFTALDEÍDO



15 A uma solução de 10,0 g (45,4 mmoles) de 2-flúor-3-metil-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno em 91 ml de tetracloreto de carbono foi adicionado 8,48 g (47,7 mmoles) de N-bromosuccinimida e 0,330 g (1,36 mmol) de peróxido de benzoíla. A solução foi aquecida em refluxo por 35 minutos e depois resfriada para a temperatura ambiente. 200 ml de éter
 20 de petróleo foram adicionados e a solução filtrada e concentrada *in vacuo* para proporcionar 16,9 g de 2-flúor-3-bromometil-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno que foram usados sem mais purificação.

ETAPA B

5,26 g (59,0 mmoles) de 2-nitropropano foram adicionados a uma solução preparada mediante a dissolução de 1,04 g (45,4 mmoles) de sódio em 60 ml de etanol. A solução resultante foi adicionada a uma solução de 16,9 g (45,4 mmoles) de 2-flúor-3-bromometil-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno bruto em 60 ml de etanol. Após 5 horas a mistura de reação foi dividida entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi lavada com hidróxido de sódio aquoso 1 M, água, salmoura, seca por sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O produto foi purificado por cromatografia flash em sílica-gel (1% de acetato de etila/hexano) para proporcionar 6,17 g (58%) de 3-flúor-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidro-2-naftaldeído (p.f. = 119,4 - 120,0°C).

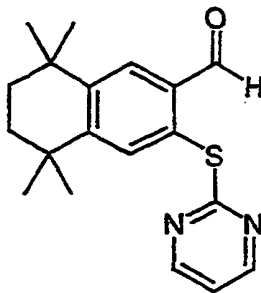
EXEMPLO 29: PREPARAÇÃO DE 5,5,8,8-TETRAMETIL-3-PIRAZOL-1-IL-5,6,7,8-TETRAIDRO-2-NAFTALDEÍDO

Uma solução de 0,200 g (0,845 mmol) de 3-flúor-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidro-2-naftaldeído, 0,058 g (0,854 mmol) de pirazol, e 0,130 g (0,939 mmol) de carbonato de potássio em 2 ml de dimetilsulfóxido foi aquecida para 95°C por 18 horas. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente e dividida entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca por sulfato de sódio anidro, e concentrada *in vacuo*. O produto foi purificado sobre cromatografia flash em sílica-gel (5% de acetato de etila/hexano) para proporcionar 0,101 g (42%) de 5,5,8,8-tetrametil-3-pirazol-1-il-5,6,7,8-tetraidro-2-naftaldeído. (pf = 95,7 - 97,6).

A olefinação de Horner-Emmons, seguido por saponificação de éster deu ácido 4-[(E)-2-[5,5,8,8-Tetrametil-3-(pirazol-1-il)-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-il]vinil]benzóico 156 (MH⁺ = 401).

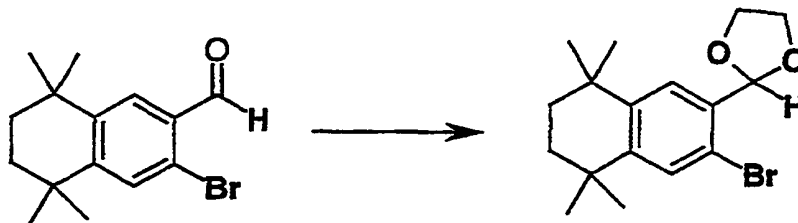
Substituição de pirazol com 3-metilpirazol deu ácido 4-[(E)-2-[5,5,8,8-Tetrametil-3-(3-metilpirazol-1-il)-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-il]vinil]benzóico 157 ($MH^+ = 415$).

EXEMPLO 30: PREPARAÇÃO DE 5,5,8,8-TETRAMETIL-3-(PIRIMIDIN-2-IL)-TIO-5,6,7,8-TETRAIDRO-2-NAFTALDEÍDO



- A uma solução de 0,479 g (4,27 mmoles) de 2-mercaptopirimidina em 11 ml de dimetilformamida foi adicionado 0,108 g (4,27 mmoles) de hidreto de sódio a 95%. Após 20 minutos, 1,00 g (4,27 mmoles) de 3-flúor-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidro-2-naftaldeído foi adicionado e a solução resultante foi aquecida em refluxo. Após 18 horas, a mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente e dividida entre acetato de etila e água. A fase orgânica foi lavada com água, salmoura, seca por sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O produto foi purificado por cromatografia flash em sílica (15% de acetato de etila/hexano) para proporcionar 0,219 g (16%) de 5,5,8,8-tetrametil-3-(pirimidin-2-il-tio)-5,6,7,8-tetraidro-2-naftaldeído (pf = 143,2 - 145,8). A olefinação Horner-Emmons, seguido por saponificação de éster deu ácido 4-[(E)-2-[5,5,8,8-Tetrametil-3-(mercaptopirimidin-2-il)-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-il]vinil]benzóico 155 (pf = 283 - 283,5). A substituição de 2-mercaptopirimidina com 2-mercaptotiazol deu ácido 4-[(E)-2-[5,5,8,8-Tetrametil-3-(mercaptotiazol-2-il)-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-il]vinil]benzóico 154 ($MH^+ = 450$).

EXEMPLO 31: PREPARAÇÃO DE 2-(1,3-DIOXOLAN-2-IL)-3-BROMO-5,5,8,8-TETRAMETIL-5,6,7,8-TETRAIDRONAFTALENO



A uma solução de 1,8 g (6,3 mmoles) de 2-formil-3-bromo-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno em 70 ml de benzeno foi adicionado 3,5 ml de etileno glicol (63 mmoles) seguido por monoidrato de ácido p-toluenossulfônico (180 mg, 0,9 mmol). A mistura de reação foi aquecida em refluxo por cerca de 3 horas e é depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dividido entre éter e solução saturada de bicarbonato de sódio. A camada de éter foi lavada com salmoura, seca por MgSO_4 e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash 1,4% de acetato de etila/ em um cartucho de SiO_2 Biotage 40M para proporcionar 1,5 g (72%) de 2-(1,3-dioxolan-2-il)-3-bromo-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno como um sólido cristalino.

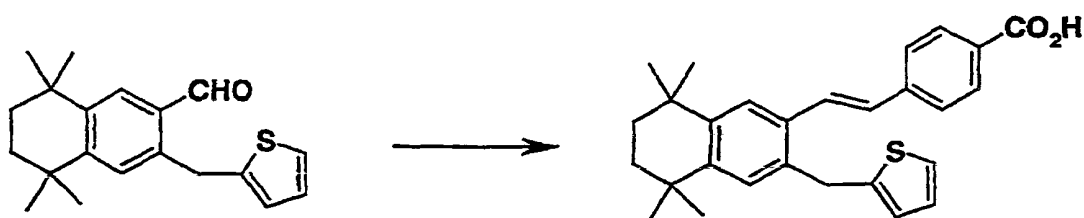
EXEMPLO 32: PREPARAÇÃO DE 2-FORMIL-3-[(TIOFENO-2-IL)METILA]-5,5,8,8-TETRAMETIL-5,6,7,8-TETRAIDRONAFTALENO

A uma solução de tetraidrofurano a -78°C (3,0 ml) de 2-(1,3-dioxolan-2-il)-3-bromo-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno (253 mg, 0,75 mmol) foi adicionado n-BuLi (1,6 M em hexano, 0,49 ml). A mistura de reação gradualmente se espessou por 45 min. Uma solução de tiofeno-2-carboxaldeído (0,09 ml, 0,94 mmol) em tetraidrofurano (0,75 ml) foi adicionada por gotejamento na pasta acima. A mistura de reação rapidamente se tornou homogênea e foi agitada em -78°C por 45 minutos. Cloreto de amônio saturado e acetato de etila foram adicionados e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca por sulfato de magnésio e concentrada para dar um óleo amarelo que foi purificado por cromatografia de camada fina preparativa (15% de acetato de etila/hexano) para dar 2-(1,3-dioxolan-2-il)-3-[1-hidróxi-1-(tiofeno-2-il)metila]-5,5,8,8-tetra-

metil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno como um sólido ceroso (190 mg, 67%).

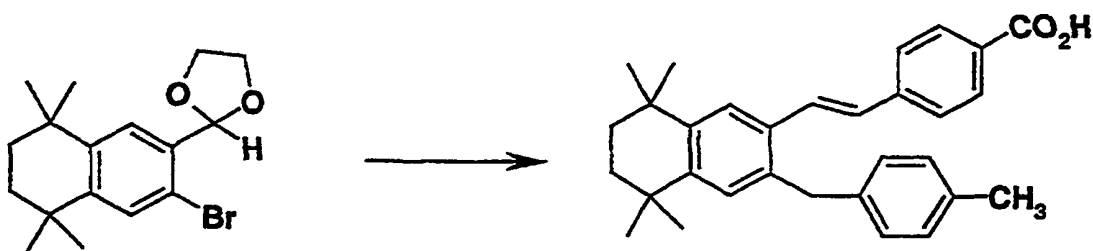
O álcool preparado acima foi dissolvido em 7 ml de acetato de etila e 75 mg de Pd/C a 10% foi adicionado e a mistura de reação agitada sob uma atmosfera de hidrogênio por cerca de 4 horas. A mistura de reação
5 foi filtrada através de Celite e concentradas *in vacuo*. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de camada fina preparativa (10% de acetato de etila/hexano) para dar 2-formil-3-[(tiofeno-2-il)metila]-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno (94 mg, 62%) diretamente.

10 EXEMPLO 33: PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 4-[(E)-2-(5,5,8,8-TETRAMETIL-3-TIOFEN-2-ILMETIL-5,6,7,8-TETRAIDRO-NAFTALEN-2-IL)VINIL]BENZÓICO



A olefinação Horner-Emmons (seguindo o procedimento do Exemplo) de 2-formil-3-[(tiofeno-2-il)metila]-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno (94 mg, 0,3 mmol) seguido pela hidrólise de éster (seguindo o procedimento do Exemplo) de (E)-4-{2-[3-((tiofeno-2-il)metil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-ila]vinil}benzoato de etila (53 mg, 0,11 mmol) fornece ácido 4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetrametil-3-tiofen-2-ilmetil-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-il)vinil]benzóico (30 mg, 63%) como um sólido cristalino branco 44 (p.f. 229,1 - 229,6°C).

20 EXEMPLO 34: PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 4-[(E)-2-[5,5 8 8-TETRAMETIL-3-(4-METILBENZIL)-5,6,7,8-TETRAIDRO-NAFTALEN-2-ILA]VINIL]BENZÓICO



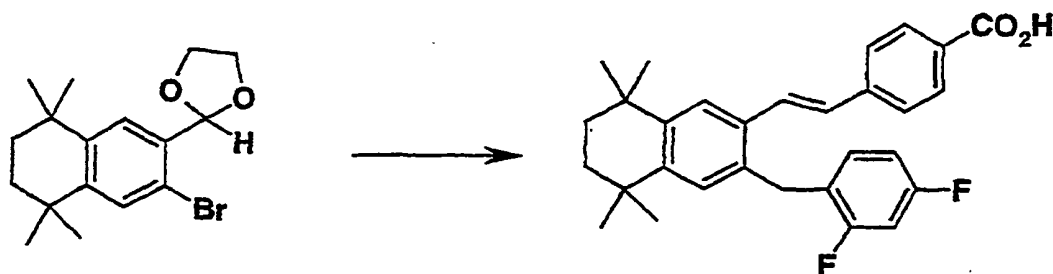
A uma mistura de 2-(1,3-dioxolan-2-il)-3-bromo-5,5,8,8-tetrame-

5 noite e dividida entre solução saturada de cloreto de amônio e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca por MgSO_4 , e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia de camada fina preparativa em sílica-gel (5% de acetato de etila/hexano) para dar 2-(1,3-dioxolan-2-il)-3-(4-metilbenzil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno
10 como um sólido cristalino branco (240 mg, 89%).

Uma solução do acetal preparado acima (240 mg, 0,66 mmol) em 3 ml de tetraidrofurano foi tratada com 2 ml de 1 M HCl. A reação foi agitada em temperatura ambiente por 1,5 hora e depois dividida entre solução saturada de cloreto de amônio e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca por MgSO_4 e concentrada para dar 2-formil-3-(4-metilbenzil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno como um óleo limpo que lentamente se cristalizou em repouso (210 mg, 99%).

A olefinação Horner-Emmons (segundo o procedimento do Exemplo) de 2-formil-3-(4-metilbenzil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidro-naftaleno (210 mg, 0,65 mmol) seguido pela hidrólise de éster (segundo o procedimento do Exemplo) de 4-{{(E)-2-[5,5,8,8-tetrametil-3-(4-metilbenzil)-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-ila]vinil}benzoato de etila deu ácido 4-{{(E)-2-[5,5,8,8-tetrametil-3-(4-metilbenzil)-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-ila]vinil}benzóico (185 mg, 64%) como um sólido cristalino branco (pf. 216,3 - 217,3°C (C₂Cl₂/hexano) 42.

EXEMPLO 35: PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 4-[(E)-2-[5,5,8,8-TETRAMETIL-3-(2,4-DIFLUOROBENZIL)-5,6,7,8-TETRAIDRO-NAFTALEN-2-IL]VINIL]BENZÓICO



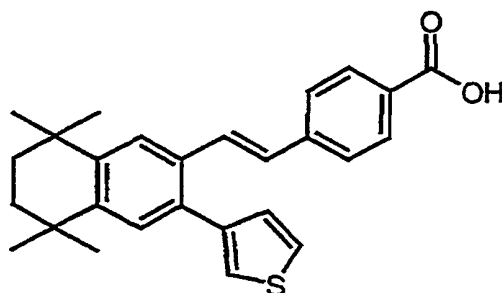
5 A uma mistura de 2-(1,3-dioxolan-2-il)-3-bromo-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno (250 mg, 0,74 mmol) e tetraquis(trifenilfosfina) paládio(0) (21 mg, 0,018 mmol) sob uma atmosfera de argônio foi adicionado uma solução de tetraidrofurano 0,5 M de cloreto de 2,4-difluorobenzilzinco (7,3 ml, 3,68 mmoles). A reação foi agitada em refluxo durante a noite e dividida entre solução saturada de cloreto de amônio e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seco por MgSO_4 , e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de camada fina preparativa em sílica-gel (5% de acetato de etila/hexano) para dar 2-(1,3-dioxolan-2-il)-3-(2,4-difluorobenzil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno como um sólido cristalino branco (245 mg, 96%).

15 Uma solução do acetal acima (245 mg, 0,71 mmol) em 3 ml de tetraidrofurano foi tratada com 2 ml de 1 M HCl. A reação foi agitada em temperatura ambiente por 1,5 hora e depois dividida entre solução saturada de cloreto de amônio e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca por sulfato de magnésio e concentrada para dar 2-formil-3-(2,4-difluorobenzil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno como um óleo límpido (239 mg, 97%).

20 A olefinação Horner-Emmons (segundo o procedimento do Exemplo) de 2-formil-3-(4-metilbenzil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno (239 mg, 0,69 mmol) seguido pela hidrólise de éster (segundo o procedimento do Exemplo) de 4-[(E)-2-[5,5,8,8-tetrametil-3-(2,4-difluorobenzil)-5,6,7,8-tetraidronaftalen-2-ila]vinil]benzoato de etila deu ácido 4-[(E)-2-

[5,5,8,8-tetrametil-3-(2,4-difluorobenzil)-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-ila]vinil} benzóico (230 mg, 72%) como um sólido cristalino branco (p.f. 204,3 - 205,7°C) recristalizado a partir de (CH₂Cl₂/hexano) 43.

5 EXEMPLO 36: PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 4-[(E)-2-[5,5,8,8-TETRAMETIL-3-(TIOFEN-3-IL)-5,6,7,8-TETRAIDRO-NAFTALEN-2-ILA]VINIL]BENZÓICO



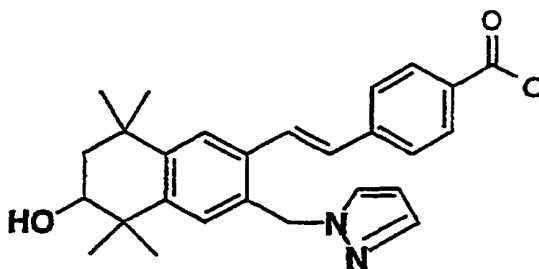
Uma solução de tetraidrofurano 3 M a 0°C de 1,832 g (6,21 mmoles) de 2-formil 3-bromo-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidro-naftileno e fosfonato de dietil 4-carboetoxibenzila foi tratada com 301 mg (7,51 mmoles, 60% em peso em óleo mineral) de NaH em porções de 30 mg por dez minutos. A mistura foi depois agitada em temperatura ambiente por 2 horas antes da diluição com acetato de etila e lavagem com água. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca por sulfato de magnésio, e concentrada *in vacuo*. O resíduo resultante foi triturado com metanol produzindo 1,334 g (50%) 4-[(E)-2-(3-bromo-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidro-naftilen-2-il)vinil]benzoato de etila.

A uma solução de 375 mg (0,825 mmol) de 4-[(E)-2-(3-bromo-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidro-naftilen-2-il)vinil]benzoato de etila e 48 mg (0,0413 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) em 17 ml de tolueno foram adicionados 158 mg de ácido 3-tiofeno borônico(Aldrich) em 5 ml de etanol seguido por 8,5 ml de um bicarbonato de sódio aquoso saturado. A mistura foi submetida a refluxo por 16 horas antes da diluição com acetato de etila e lavagem com água. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca por sulfato de magnésio e concentrada *in vacuo* produzindo 504 mg de resíduo bruto. A mistura bruta foi purificada por cromatografia de camada fina preparatória em sílica-gel (2% de acetato de etila em hexano) produzindo 160 mg (44%) de 4-[(E)-2-[5,5,8,8-tetrametil-3-(tiofen-3-il)-5,6,7,8-tetra-

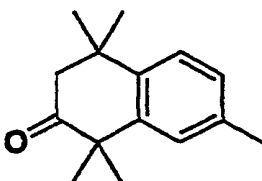
idro-naftilen-2-ila]vinil}benzoato de etila.

Uma pasta fluida de 160 mg (0,359 mmol) de 4-[(E)-2-[5,5,8,8-tetrametil-3-(tiofen-3-il)-5,6,7,8-tetraidro-naftilen-2-ila]vinil}benzoato de etila, 1,5 ml etanol, e 1 ml de NaOH aquoso 2 M foi agitada por 16 horas antes da
5 neutralização com cloreto de amônio e extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca por sulfato de magnésio, e concentrada *in vacuo* produzindo 115 mg de resíduo bruto. O resíduo foi purificado por cromatografia de camada fina preparatória em sílica-gel (10% MeOH diclorometano) para fornecer 42 mg de ácido 4-[(E)-2-[5,5,8,8-tetrametil-3-(tiofen-3-il)-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-ila]vinil}benzóico 48.
10

EXEMPLO 37: PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 4-[(E)-2-(5,5,8,8-TETRAMETIL-3-PIRAZOL-1-ILMETIL-6-HIDRÓXI-5,6,7,8-TETRAIDRO-NAFTALEN-2-IL)-VINIL]BENZÓICO



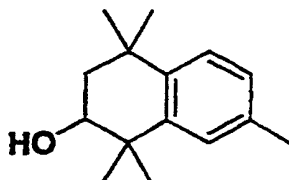
ETAPA A: PREPARAÇÃO DE 1,1,4,4,7-PENTAMENTIL-2-TETRALONA



15 A uma solução de 20 g (140,6 mmoles) de diidro-2,2,5,5-tetrametil-3(2H)-furanona em 240 ml de tolueno, resfriada em um banho de gelo úmido, foi adicionado 38,4 g (288 mmoles) de cloreto de alumínio em porções por 15 minutos. Após a adição estar completa a mistura de reação foi deixada se aquecer para a temperatura ambiente. Após 16 horas a reação
20 foi cuidadosamente despejada em gelo e a solução aquosa resultante foi extraída com acetato de etila. A fração orgânica foi lavada com salmoura, seca por sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi

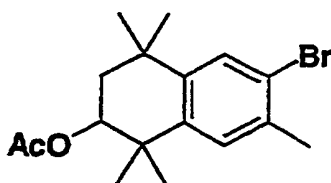
purificado por cromatografia flash (eluição com hexano) para proporcionar 26 g (86%) de 1,1,4,4,7-pentamentil-2-tetralona ($M^+ = 216$).

ETAPA B: PREPARAÇÃO DE 3-METIL-6-HIDRÓXI-5,5,8,8-TETRAMETIL-5,6,7,8-TETRAIDRONAFTALENO



- 5 A uma solução de 10 g (46,2 mmoles) de 1,1,4,4,7-pentamentil-2-tetralona em 100 ml de álcool etílico foi adicionado 7 g (185 mmoles) de boroidreto de sódio em porções por 15 minutos. Após a adição estar completa a reação foi agitada em temperatura ambiente. Após 16 horas a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi dividido
- 10 entre água e acetato de etila. Os extratos orgânicos foram lavados com salmoura, secos por sulfato de sódio e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (eluição gradiente com 5-10% de acetato de etila/hexano), seguido por cristalização a partir do hexano para proporcionar 4 g (40%) de 3-metil-6-hidróxi-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno. ($M^+ = 218$).
- 15

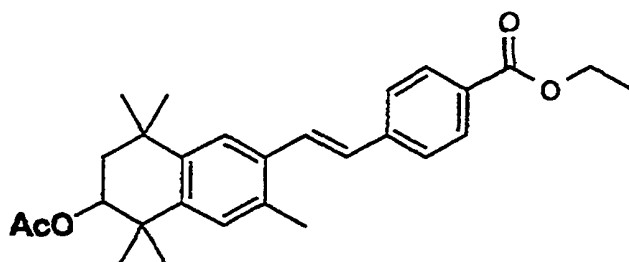
ETAPA C: PREPARAÇÃO DE 2-BROMO-3-METIL-6-ACETÓXI-5,5,8,8-TETRAMETIL-5,6,7,8-TETRAIDRONAFTALENO



- A uma solução de 4 g (18,3 mmoles) de 3-metil 6-hidróxi-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno em 20 ml de ácido acético foi
- 20 adicionado 3,25 g (20,15 mmoles) de bromo por gotejamento e a reação foi agitada em temperatura ambiente. Após 16 horas, a mistura de reação foi despejada em salmoura e extraída com acetato de etila. Os extratos orgâni-

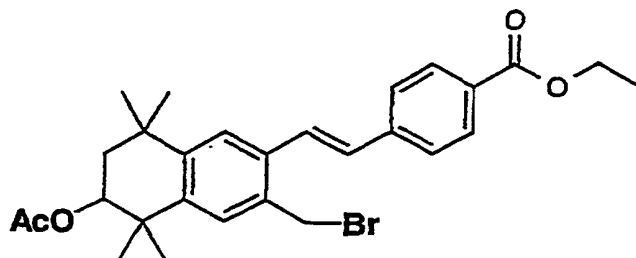
cos foram lavados com salmoura, secos por sulfato de sódio e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (eluição gradiente com hexano-15% de acetato de etila/hexano) para dar 6 g (97%) de 2-bromo-3-metil-6-acetóxi-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno. ($M^+ = 338$).

ETAPA D: PREPARAÇÃO DE ETIL-4-[(E)-2-(5,5,8,8-TETRAMETIL-3-METIL-6-ACETÓXI-5,6,7,8-TETRAIDRO-NAFTALEN-2-IL)VINIL]BENZOATO



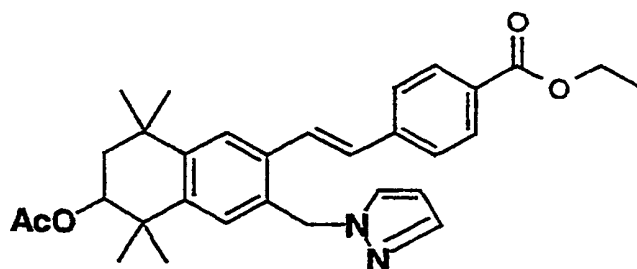
Uma mistura de 1 g (3 mmoles) de 2-bromo-3-metil-6-acetóxi-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno, 0,68 ml (4,42 mmoles) de silano trimetoxivinila, 0,12 g (0,53 mmol), 0,36 g de Tri-*o*-tolilfosfina (1,2 mmol) e 0,82 ml de trietilamina (5,9 mmoles) em 10 ml de N-metil pirolidina foi aquecida em 90°C. Após 3 horas, a reação foi resfriada para a temperatura ambiente e 0,57 ml (3,5 mmoles) de etil-4-bromobenzoato, 0,82 ml de trietilamina (5,9 mmoles) e 5 ml (5 mmoles) de flureto de tetrabutylamônio foram adicionados. A mistura de reação foi aquecida para 90° novamente. Após 2,5 horas, a reação foi resfriada para a temperatura ambiente, despejada em salmoura e extraída com acetato de etila. Os extratos orgânicos foram lavados com salmoura, secos por sulfato de sódio e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (eluição gradiente 2-5% de acetato de etila/hexano) para proporcionar 0,2 g (20%) de Etil-4-[(E)-2-(5,5,8,8-Tetrametil-3-metil-6-acetóxi-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-il)vinil]benzoato ($M^+ = 434$).

ETAPA E: PREPARAÇÃO DE ETIL-4-[(E)-2-(5,5,8,8-TETRAMETIL-3-BROMOMETIL-6-ACETÓXI-5,6,7,8-TETRAIDRO-NAFTALEN-2-IL)VINIL]BENZOATO



Uma solução de 0,68 g (1,57 mmol) de Etil-4-[(E)-2-(5,5,8,8-Tetrametil-3-metil-6-acetóxi-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-il)vinil]benzoato, 0,36 g (2,03 mmoles) de N-bromossuccinimida e 0,019 g (0,078 mmol) de peróxido de benzoíla em 15 ml de tetracloreto de carbono foi aquecido em refluxo. Após 3 horas a reação foi resfriada para a temperatura ambiente, lavada com bissulfito de sódio aquoso a 10% e salmoura, seca por sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (elução gradiente, hexano-5% de acetato de etila/hexano) para dar 0,45 g (56%) de Etil-4-[(E)-2-(5,5,8,8-Tetrametil-3-bromometil-6-acetóxi-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-il)vinil]benzoato ($M^+ = 512$).

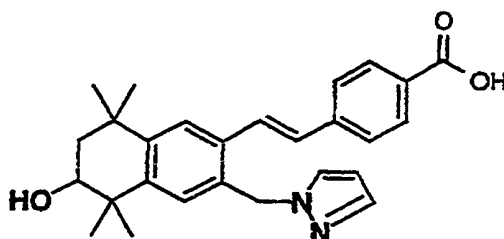
ETAPA F: PREPARAÇÃO DE ETIL-4-[(E)-2-(5,5,8,8-TETRAMETIL-3-PIRAZOL-1-ILMETIL-6-ACETÓXI-5,6,7,8-TETRAIDRO-NAFTALEN-2-IL)VINIL]BENZOATO



Uma solução de 0,45 g (0,88 mmol) de etil-4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetrametil-3-bromometil-6-acetóxi-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-il)vinil]benzoato e 0,24 g (3,5 mmoles) de pirazol em 15 ml de N-metil pirrolidina foi aquecida para 100°C. Após 2 horas a reação foi resfriada para a temperatu-

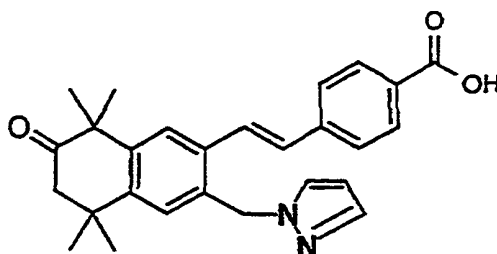
- ra ambiente, despejada em salmoura e extraída com acetato de etila. Os extratos orgânicos foram lavados com salmoura, secos por sulfato de sódio e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (eluição gradiente, hexano 16% de acetato de etila/hexano) para proporcionar 32 g (73%) de etil-4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetrametil-3-pirazol-1-ilmetil-6-acetóxi-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-il)vinil]benzoato ($M^+ = 500$).

ETAPA G: PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 4-[(E)-2-(5,5,8,8-TETRAMETIL-3-PIRAZOL-1-ILMETIL-6-HIDRÓXI-5,6,7,8-TETRAIDRO-NAFTALEN-2-IL) VINIL]BENZÓICO



- Uma mistura de 0,32 g (0,64 mmol) de etil-4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetrametil-3-pirazol-1-ilmetil-6-acetóxi-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-il)vinil]benzoato em 10 ml de solução de 1 N LiOH e 20 ml de álcool etílico foi aquecido em refluxo. Após 1 hora a reação foi resfriada para a temperatura ambiente, concentrada sob pressão reduzida e acidificada com HCl 2 N. A solução aquosa foi extraída com acetato de etila, lavada com salmoura, seca por sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi recristalizado a partir de acetato de etila/hexano para proporcionar 0,22 g (82%) de ácido 4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetrametil-3-pirazol-1-ilmetil-6-hidróxi-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-il)vinil]benzóico 55 (pf = 241,6 - 242,0°).

EXEMPLO 38: PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 4-[(E)-2-(5,5,8,8-TETRAMETIL-3PIRAZOL-1-ILMETIL-7-HIDRÓXI-5,6,7,8-TETRAIDRO-NAFTALEN-2-IL) VINIL]BENZÓICO



5 ETAPA A: PREPARAÇÃO DE 7-ACETÓXI-3-BROMO-2-BROMOMETIL-5,5,8,8-TETRAMETIL-5,6,7,8-TETRAIDRONAFTALENO



Uma mistura de 7-acetóxi-3-bromo-2,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno contendo uma quantidade pequena do derivado de 2-des-bromo (10 g, 29,5 mmoles) foi dissolvida em tetracloreto de carbono. N-bromossuccinimida (5,25 g, 29,5 mmoles, recristalizado a partir da água) foi adicionada e a solução foi aquecida para 50°C. Peróxido de benzoíla (036 g, 1,47 mmol) foi adicionado e a solução foi levada em refluxo enquanto está sendo irradiada com uma lâmpada de tungstênio. A reação foi monitorada por TLC (SiO₂, 5% de acetato de etila/hexanos) e um total de 0,15 g de N-bromossuccinimida adicional foi adicionado por 3 horas. A reação foi resfriada para a temperatura ambiente, filtrada, e evaporada para dar um resíduo semi-sólido. Cromatografia (SiO₂, 5% de acetato de etila/hexanos) deu um óleo (9,85 g) consistindo em uma mistura inseparável de 7-acetóxi-3-bromo-2-bromometil-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno e o derivado de 3-des-bromo correspondente que foi usado diretamente na próxima reação.

ETAPA B: PREPARAÇÃO DE 7-ACETÓXI-3-BROMO-2-FORMIL-5,5,8,8-TETRAMETIL-5,6,7,8-TETRAIDRONAFTALENO



- A uma solução de metóxido de sódio (7 ml, 30,6 mmoles, 25% em peso solução em metanol) diluída com 7 ml de metanol adicional foi adicionada uma solução de 2-nitropropano (3,63 ml, 35,33 mmoles) em 3 ml de metanol. A reação foi agitada por 10 minutos e uma solução da mistura do produto (9,85 g) da reação precedente em 84 ml de metanol e adicionado lentamente com agitação. A reação foi seguido por TLC (SiO_2 , 5% de acetato de etila/hexanos) e foi avaliada estar completa após 5 horas em temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada e dividida entre acetato de etila e solução saturada de NaHCO_3 solução. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca por sulfato de sódio, e evaporada para dar um óleo espesso que foi purificado por cromatografia (SiO_2 , 2-5% de acetato de etila/hexano) para produzir 7-acetóxi-3-bromo-2-formil-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno (3 g, 36%) como um óleo límpido que lentamente se solidifica em repouso.

ETAPA C: PREPARAÇÃO DE 7-ACETÓXI-3-BROMO-2-(1,3-DIOXOLANO-2-IL)-5,5,8,8-TETRAMETIL-5,6,7,8-TETRAIDRONAFTALENO



- 7-Acetóxi-3-bromo-2-formil-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno (0,3 g, 0,849 mmol) da reação precedente foi dissolvido em 2 ml de benzeno. Etileno glicol (0,104 ml, 1,87 mmol) e monoidrato de ácido p-toluenossulfônico (0,024 g, 0,127 mmol) foram adicionados. Um mecanismo Dean-Stark foi ligado ao frasco de reação e a reação foi levada em refluxo por várias horas. Quando a reação foi avaliada completa por TLC (SiO_2 ,

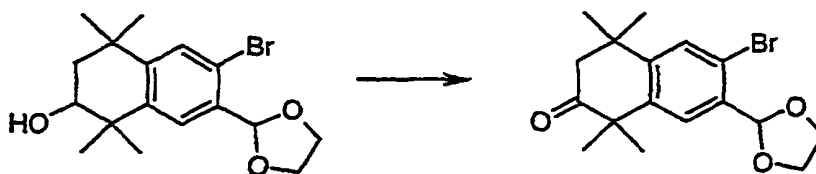
20% de acetato de etila/hexanos), diclorometano (25 ml) e solução de bicarbonato de sódio (50 ml) foram adicionados e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída uma vez mais com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas por sulfato de sódio e concentradas para dar 7-Acetóxi-3-bromo-2-(1,3-dioxolano-2-il)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno como um resíduo oleoso que foi usado diretamente na próxima etapa.

ETAPA D: PREPARAÇÃO DE 3-BROMO-2-(1,3-DIOXOLANO-2-IL)-7-HIDRÓXI-5,5,8,8-TETRAMETIL-5,6,7,8-TETRAIDRONAFTALENO



O acetal bruto da etapa precedente foi dissolvido em 8 ml de 1:1 tetraidrofurano/metanol e uma solução de LiOH (0,17 g, 4 mmoles) em 2 ml de água foi adicionado lentamente. A reação foi agitada por 2 horas e depois dividida entre acetato de etila e água. A fase aquosa foi ajustada para pH 6 com 1 M HCl. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca por sulfato de sódio, e concentrada para dar 3-bromo-2-(1,3-dioxolano-2-il)-7-hidróxi-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno (0,29 g, 96%) como um resíduo espumoso.

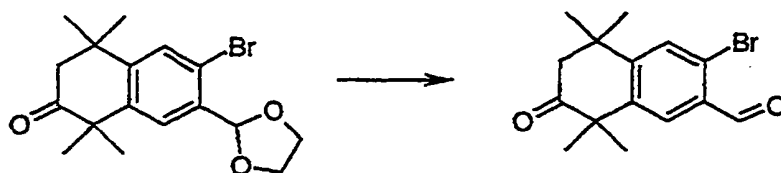
ETAPA E: PREPARAÇÃO DE 3-BROMO-2-(1,3-DIOXOLANO-2-IL)-7-OXO-5,5,8,8-TETRAMETIL-5,6,7,8-TETRAIDRONAFTALENO



O álcool acima (0,29 g, 0,816 mmol) foi dissolvido em 16 ml de diclorometano. Periodinano Dess-Martin (0,38 g, 0,9 mmol, Lancaster) foi adicionado. A reação foi agitada por 1 h e foi separada por despejar em uma solução saturada de bicarbonato de sódio e tiosulfato de sódio 1 M. Esta mistura foi extraída duas vezes com diclorometano e as camadas orgânicas

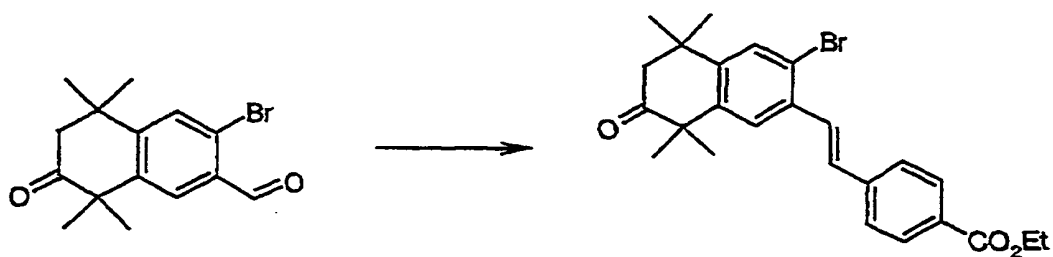
combinadas foram lavadas com água, solução de bicarbonato de sódio, e secas por sulfato de sódio. O solvente foi evaporado e o resíduo foi cromatografado (SiO_2 , 20% de acetato de etila/hexanos) para dar 3-bromo-2-(1,3-dioxolano-2-il)-7-oxo-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno (200 mg, 69%) como um óleo límpido.

ETAPA F: PREPARAÇÃO DE 3-BROMO-2-FORMIL-7-OXO-5,5,8,8-TETRAMETIL-5,6,7,8-TETRAIDRONAFTALENO



A cetona acima foi dissolvida em aproximadamente 5 ml de tetraidrofurano e 0,75 ml de 3 M HCl foi adicionado. A mistura foi agitada por 3 h em temperatura ambiente seguido por 1 h em 40°C. A reação foi dividida entre acetato de etila e solução saturada de bicarbonato de sódio. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca por sulfato de sódio, e concentrada para dar 3-bromo-2-formil-7-oxo-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno como um sólido que foi usado diretamente na próxima reação.

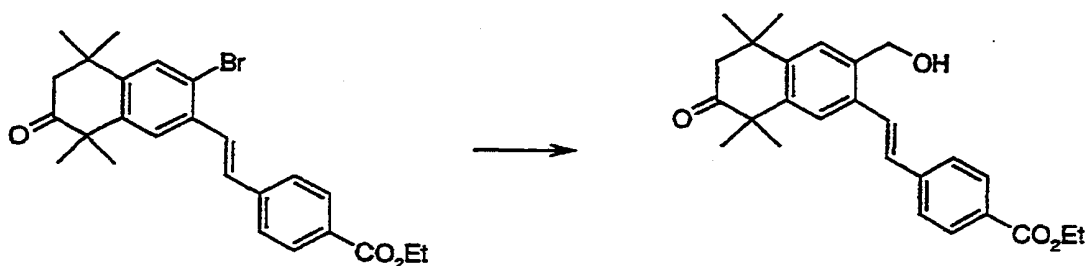
ETAPA G: PREPARAÇÃO DE (E)-4-[2-(3-BROMO-7-OXO-5,5,8,8-TETRAMETIL-5,6,7,8-TETRAIDRONAFTALENO-2-IL)VINIL]BENZOATO DE ETILA



Ao aldeído acima (0,19 g, 0,612 mmol) em 3 ml tetraidrofurano foi adicionado 4-(dietoxifosforilmetil)benzoato de etila (0,275 g, 0,919 mmol). A solução resultante foi resfriada em gelo/água e NaH (0,029 g, 0,73 mmol, 60% disp. em óleo) foi adicionado. A reação foi agitada enquanto se deixa aquecer para a temperatura ambiente por 2,5 h. A reação foi avaliada completa por TLC (SiO_2 , 20% de acetato de etila/hexanos) e dividida entre 1M

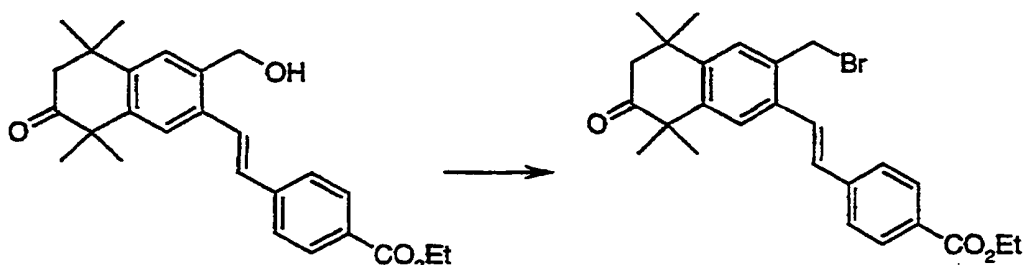
HCl e acetato de etila. A camada orgânica foi seca por sulfato de sódio, evaporada em uma espuma e purificada por cromatografia em sílica-gel (20% de acetato de etila/hexanos) para dar (E)-4-[2-(3-bromo-7-oxo-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno-2-il)vinil]benzoato de etila (230 mg, 82%).

ETAPA H: PREPARAÇÃO DE (E)-4-[2-(3-HIDROXIMETIL-7-OXO-5,5,8,8-TETRAMETIL-5,6,7,8-TETRAIDRONAFTALENO-2-IL)VINIL]BENZOATO



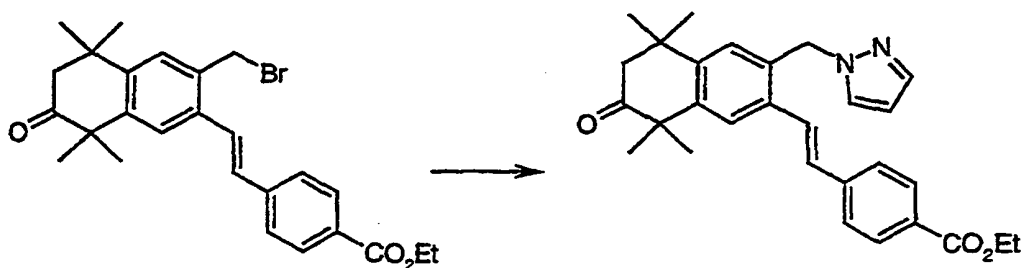
O bromo-éster acima (0,23 g, 0,5 mmol) foi dissolvido em 2 ml de 1,4-dioxano anídrico e hidroximetiltributilestanho (241 mg, 0,75 mmol, ref.: Seitz, D.E. et. al., *Synth. Comm.* 1983, 13(2), 129; Kosugi, M. et. al., *Chem Lett.* 1985, 997) foi adicionado enquanto a solução da reação foi desgasificada com argônio. Tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (0,043 g, 0,038 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada em refluxo durante a noite. A reação foi resfriada para a temperatura ambiente e dividida entre acetato de etila e bicarbonato de sódio saturado. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída uma vez mais com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas por sulfato de sódio, e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel (25% de acetato de etila/hexano) para dar (E)-4-[2-(3-hidroximetil-7-oxo-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno-2-il)vinil]benzoato de etila (150 mg, 73%).

ETAPA I: PREPARAÇÃO DE 4-[2-(3-BROMOMETIL-7-OXO-5,5,8,8-TETRAMETIL-5,6,7,8-TETRAIDRONAFTALENO-2-IL)VINIL]BENZOATO DE ETILA



O material de hidroximetila acima (0,15 g, 0,368 mmol) foi dissolvido em 4 ml de diclorometano e tratado com trifenilfosfina (0,11 g, 0,42 mmol) e N-bromossuccinimida (0,076 g, 0,42 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente por 30 min. e depois concentrada para dar um resíduo espumoso que foi cromatografado (SiO_2 , 25% de acetato de etila/hexanos) para dar 4-[2-(3-bromometil-7-oxo-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno-2-il)vinil]benzoato de etila (130 mg, 75%) como um óleo.

10 ETAPA J: PREPARAÇÃO DE (E)-4-[2-(3-(PIRAZOL-1-ILMETIL)-7-OXO-5,5,8,8-TETRAMETIL-5,6,7,8-TETRAIDRONAFTALENO-2-IL)VINIL]-BENZOATO DE ETILA

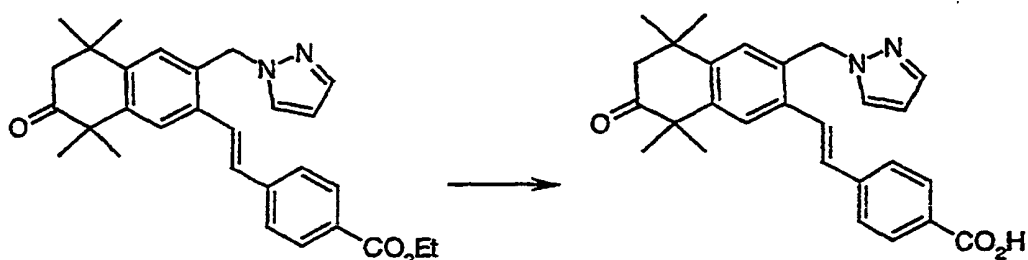


15 A uma solução de 18-coroa-6 (0,092 g, 0,35 mmol) e terc-butoxido de potássio (0,04 g, 0,36 mmol) em 2 ml de tetraidrofurano foi adicionado Pirazol (0,024 g, 0,346 mmol). A mistura de reação agitada por 10 minutos e uma solução do material de bromometila acima (0,13 g, 0,277 mmol) em 1 ml de tetraidrofurano foi adicionada por gotejamento por 5 minutos. A reação foi agitada por 45 minutos em temperatura ambiente e de-

pois dividida entre acetato de etila e solução de cloreto de amônio. A camada de acetato de etila foi seca por sulfato de sódio, concentrada, e o resíduo cromatografado (SiO_2 , 30% de acetato de etila/hexanos) para dar (E)-4-[2-(3-(pirazol-1-ilmetil)-7-oxo-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno-2-il)vinil]benzoato de etila (120 mg, 94%).

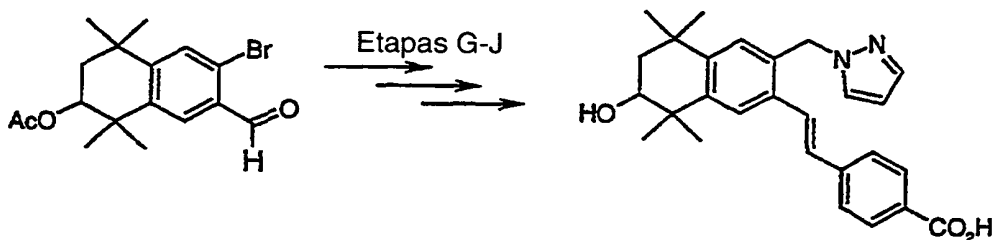
5 vinil]benzoato de etila (120 mg, 94%).

ETAPA K: PREPARAÇÃO DE ÁCIDO (E)-4-[2-(3-(PIRAZOL-1-ILMETIL)-7-
OXO-5,5,8,8-TETRAMETIL-5,6,7,8-TETRAIDRONAFTALENO-2-IL)VINIL]
BENZÓICO



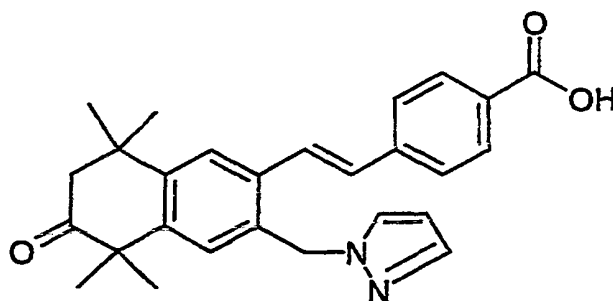
A uma solução do éster acima (0,12 g, 0,262 mmol) em 4 ml de etanol foi lentamente adicionada uma solução de LiOH (0,055 g, 1,3 mmol) em 0,65 ml de água. A mistura de reação turva foi aquecida para 50°C, em cujo ponto a reação se tornou homogênea. A reação foi agitada em 50°C por 2 h e depois resfriada para a temperatura ambiente e tratada com 1,1 ml de solução 1 M HCl, foi adicionada. Um sólido branco se separou e a agitação continuou por 30 minutos. O sólido foi filtrado, enxaguado com 20% etanol/água, e seco a vácuo para dar ácido (E)-4-[2-(3-(pirazol-1-ilmetil)-7-oxo-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno-2-il)vinil]benzóico (71 mg, 63%)¹⁴⁴ como um sólido branco: M-H = 427; pf 264,8 - 265,9°C.

EXEMPLO 39: PREPARAÇÃO DE ÁCIDO (E)-4-[2-(3-(PIRAZOL-1-ILMETIL)-7-HIDRÓXI-5,5,8,8-TETRAMETIL-5,6,7,8-TETRAIDRONAFTALENO-2-IL)VINIL]BENZÓICO

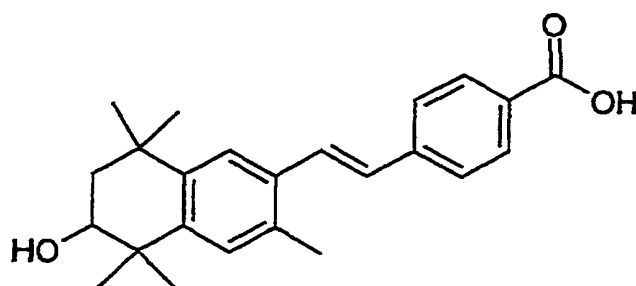


Procedendo como nas etapas 7-11 acima exceto substituindo 3-bromo-2-formil-7-oxo-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno no início da etapa 7 com 7-acetóxi-3-bromo-2-formil-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno resulta em ácido (E)-4-[2-(3-(pirazol-1-ilmetil)-7-hidróxi-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno-2-il)vinil]benzóico (158 mg, 81%)¹³⁷ como um sólido branco: M-H = 429; pf 247,6 - 248,4°C.

EXEMPLO 40: PREPARAÇÃO DE 4-[(E)-2-(5,5,8,8-TETRAMETIL-3-PIRAZOL-1-ILMETIL-6-CETO-5,6,7,8-TETRAIDRO-NAFTALEN-2-IL)VINIL]BENZÓICO



10 ETAPA A: PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 4-[(E)-2-(5,5,8,8-TETRAMETIL-3-METIL-6-HIDRÓXI-5,6,7,8-TETRAIDRONAFTALEN-2-IL)VINIL]-BENZÓICO

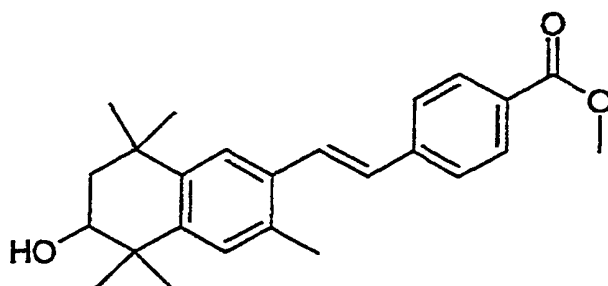


Uma suspensão de 6 g (13,8 mmoles) de etil-4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetrametil-3-metil-6-acetóxi-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-il)vinil]benzoato obtido do Exemplo 37, Etapa D foi agitada com 30 ml de 1 N LiOH e 30 ml de MeOH em temperatura de refluxo. Após 1,5 h, a mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, acidificada com HCl 2 N e extraída com acetato de etila. A fração orgânica foi lavada com salmoura, seca por sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida para proporcionar 3,5 g (70%)

de ácido 4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetrametil-3-metil-6-hidróxi-5,5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2il)vinil]-benzóico.

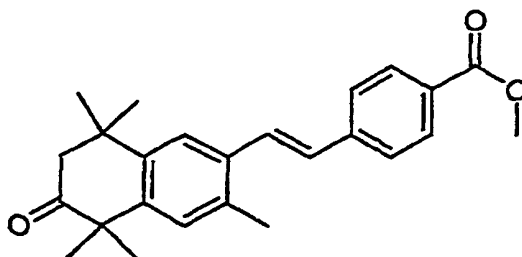
ETAPA B: PREPARAÇÃO DE ÁCIDO METIL-4-[(E)-2-(5,5,8,8-TETRA-METIL-3-METIL-6-HIDRÓXI-5,6,7,8-TETRAIDRO-NAFTALEN-2-IL)VINIL]-

5 BENZÓICO



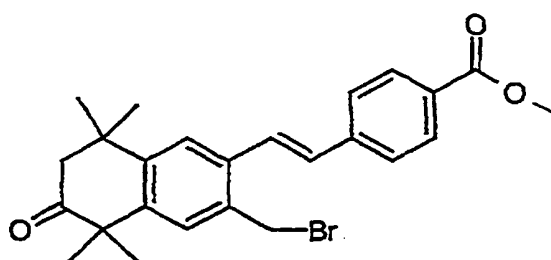
A uma mistura de 3,4 g (9,3 mmoles) de ácido 4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetrametil-3-metil-6-hidróxi-5,5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2il)vinila]benzóico em 100 ml de 1:1 MeOH/CH₂Cl₂ foi adicionado 5,4 ml de 2M (11,2 mmoles) trimetilsilildiazometano em temperatura ambiente. Após 0,5 h, adicionado um
10 adicional de 5,4 ml de trimetilsilildiazometano. Após 16 h, adicionado 0,5 ml de ácido acético e a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dividido entre água e acetato de etila e a fração orgânica foi separada, lavada com bicarbonato de sódio aquoso e salmoura, seca por sulfato de sódio e adsorvida em sílica-gel. Purificação por cromatografia
15 flash (eluição gradiente, hexano-15% de acetato de etila/hexano) para fornecer 1,8 g (51%) de ácido metil-4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetrametil-3-metil-6-hidróxi-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-il)vinil]-benzóico. (M⁺ = 378).

ETAPA C: PREPARAÇÃO DE ÁCIDO METIL-4-[(E)-2-(5,5,8,8-TETRA-METIL-3-METIL-6-OXO-5,6,7,8-TETRAIDRO-NAFTALEN-2-IL)VINIL]-BEN-
20 ZÓICO



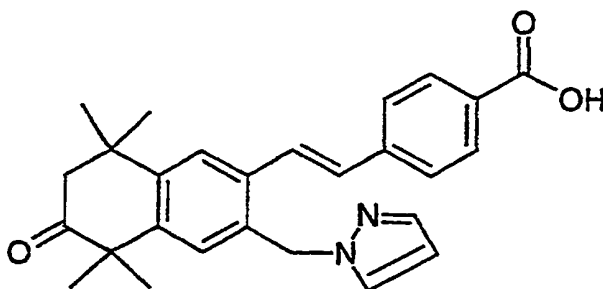
A uma solução de 1,6 g (4,2 mmoles) de ácido metil-4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetrametil-3-metil-6-hidróxi-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-il)vinil]benzóico em 50 ml de cloreto de metileno em temperatura ambiente foi adicionado 1,97 g (4,65 mmoles) de periodinano Dess-Martin. Após 1 h, a mistura de reação foi despejada em salmoura e extraída com cloreto de metileno. A fração orgânica foi seca por sulfato de sódio, adsorvida em sílica-gel e purificada por cromatografia flash (elução gradiente: hexano-8% de acetato de etila/hexano) para proporcionar 1,45 g (92%) de ácido metil-4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetrametil-3-metil-6-oxo-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-il)vinila]benzóico ($M^+ = 376$).

ETAPA D: PREPARAÇÃO DE ÁCIDO METIL-4-[(E)-2-(5,5,8,8-TETRAMETIL-3-BROMOMETIL-6-OXO-5,6,7,8-TETRAIDRO-NAFTALEN-2-IL)VINIL]BENZÓICO



A uma solução de 1,4 g (3,7 mmoles) de ácido metil-4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetrametil-3-metil-6-oxo-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-il)vinila]benzóico e 0,86 g (4,8 mmoles) de N-bromossuccinimida em 50 ml de tetracloreto de carbono foi adicionado 45 mg (0,19 mmol) de peróxido de benzoíla e a reação foi aquecida em temperatura de refluxo. Após 1 h, adicionado um adicional de 45 mg de peróxido de benzoíla e 25 ml tetracloreto de carbono. Após 3 h totais adicionado 0,2 g de N-bromossuccinimida. Após 6 h totais, resfriada para a temperatura ambiente, lavada com 10% bissulfito de sódio aquoso e salmoura, seca por sulfato de sódio e adsorvida em sílica-gel. Purificada por cromatografia flash (hexano-8% de acetato de etila/hexano) para dar 1,0 g (59%) de ácido metil-4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetrametil-3-bromometil-6-oxo-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-il)vinil]benzóico.

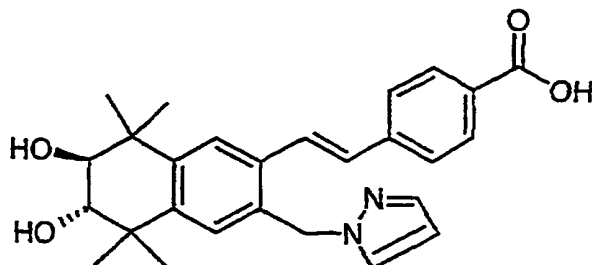
ETAPA E: PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 4-[(E)-2-(5,5,8,8-TETRAMETIL-3-PIRAZOL-1-ILMETIL-6-OXO-5,6,7,8-TETRAIDRO-NAFTALEN-2-IL)VINIL]-BENZÓICO



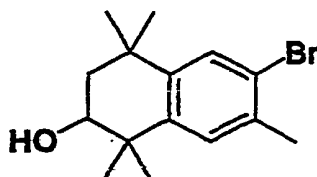
Uma solução de 1,0 g (2,2 mmoles) de ácido metil-4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetrametil-3-bromometil-6-oxo-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-il)vinil]-benzóico e 0,6 g (8,8 mmoles) de pirazol em 15 ml de N-metilpirrolidina foi aquecida em 100°. Após 2 h, a mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, despejada em salmoura, extraída com acetato de etila, lavada com salmoura e seca por sulfato de sódio. A solução orgânica foi adsorvida em sílica-gel e purificada por cromatografia flash (eluição gradiente: hexano-18% de acetato de etila/hexano) para proporcionar 0,71 g (73%) de ácido Metil-4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetrametil-3-pirazol-1-ilmetil-6-oxo-5,6,7,8-tetraidronaftalen-2-il)vinil]-benzóico ($MH^+ = 443$).

Uma mistura de 0,7 g (1,58 mmol) de ácido metil-4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetrametil-3-pirazol-1-ilmetil-6-oxo-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-il)vinil]-benzóico em 40 ml de MeOH e 20 ml de 1 N LiOH foi aquecida em temperatura de refluxo. Após 1 h, a reação foi resfriada para a temperatura ambiente e o MeOH removido sob pressão reduzida. A solução aquosa foi acidificada com HCl 2 N, extraída com acetato de etila, lavada com salmoura, seca por sulfato de sódio e adsorvida em sílica-gel. O produto foi purificado por cromatografia flash (eluição gradiente: 10-30% de acetato de etila/hexano com 0,2% de ácido acético) e por recristalização (acetato de etila/hexano) para proporcionar 100 mg (15%) de ácido 4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetrametil-3-pirazol-1-ilmetil-6-oxo-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-il)vinil]-benzóico (pf = 233 - 233,5)133.

EXEMPLO 41: PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 4-[(E)-2-(5,5,8,8-TETRAMETIL-3-PIRAZOL-1-ILMETIL-6,7-TRANS-DIIDRÓXI-5,6,7,8-TETRAIDRO-NAFTALEN-2-IL)VINIL]-BENZÓICO

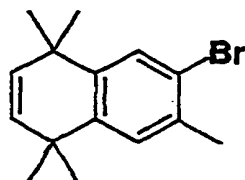


5 ETAPA A: PREPARAÇÃO DE 2-BROMO-3-METIL-6-HIDRÓXI-5,5,8,8-TETRAMETIL-5,6,7,8-TETRAIDRONAFTALENO



Uma mistura de 20 g (59 mmoles) de 2-bromo-3-metil-6-acetóxi-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno e 177 ml 1 N LiOH e 350 ml de álcool metílico foi aquecida em temperatura de refluxo. Após 1 h, a mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, concentrada sob pressão reduzida, acidificada com HCl 2 N, extraída com acetato de etila, seca por sulfato de sódio e adsorvida em sílica-gel. O produto foi purificado por cromatografia flash (eluição gradiente 5-20% de acetato de etila/hexano) para proporcionar 153 g (87%) de 2-bromo-3-metil-6-hidróxi-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno.

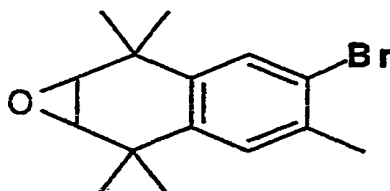
15 ETAPA B: PREPARAÇÃO DE 2-BROMO-3,5,5,8,8-PENTAMETIL-5,8-DIIDRONAFTALENO



A uma solução de 15,3 g (51,5 mmoles) de 2-bromo-3-metil-6-hidróxi-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno em 120 ml de piridina

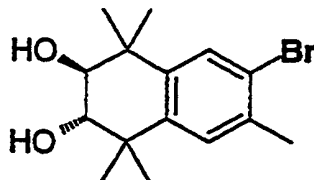
foram adicionados 17,9 ml (192 mmoles) de oxicleto de fósforo. A mistura de reação foi aquecida para 100°. Após 6 h, resfriada para a temperatura ambiente e cuidadosamente despejada em gelo com agitação. Após 1 h, extraída com acetato de etila, lavada com HCl 2 N e salmoura, seca por sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de gravidade (eluição gradiente: hexano-10% de acetato de etila/hexano) para proporcionar 12,5 g (87%) de 2-bromo-3,5,5,8,8-pentametil-5,8-diidronaftaleno.

10 ETAPA C: PREPARAÇÃO DE 4-BROMO-2,2,5,7,7-PENTAMETIL-1A,2,7,7A-TETRAIDRO-1-OXA-CICLOPROPA[b]NAFTALENO



A uma solução de 10 g (35,8 mmoles) de 2-bromo-3,5,5,8,8-pentametil-5,8-diidronaftaleno em 300 ml de diclorometano em 0° foram adicionados 12,4 g (35,8 mmoles) de ácido metacloroperbenzóico em porções por 20 minutos. Uma hora após a adição estar completa, a mistura de reação foi lavada com 10% de bissulfito de sódio aquoso e salmoura, seca por sulfato de sódio e adsorvida em sílica-gel. Purificada por cromatografia flash (eluição gradiente: hexano-10% de acetato de etila/hexano) para proporcionar 9 g (85%) de 4-bromo-2,2,5,7,7-pentametil-1a,2,7,7a-tetraidro-1-oxa-ciclopropa[b]naftaleno.

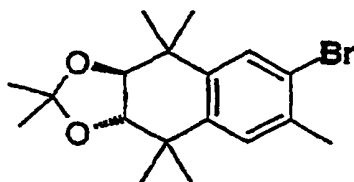
20 ETAPA D: PREPARAÇÃO DE 2-BROMO-3-METIL-6,7-DIIDRÓXI-5,5,8,8-TETRAMETIL-5,6,7,8-TETRAIDRONAFTALENO



Uma solução de 2,0 g (6,8 mmoles) de 4-bromo-2,2,5,7,7-pentametil-1a,2,7,7a-tetraidro-1-oxa-ciclopropa[b]naftaleno em 20 ml de áci-

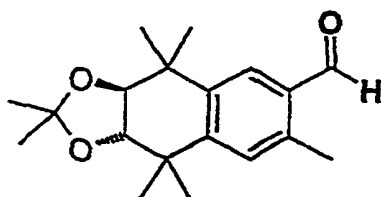
- do acético com 0,2 ml de H_2SO_4 foi aquecida em temperaturas de refluxo. Após 0,5 h, a mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em tolueno e reconcentrado sob pressão reduzida. O produto foi dissolvido em 40 ml de
- 5 álcool metílico e 20 ml de LiOH 1 N foram adicionados. A solução de reação foi aquecida em temperatura de refluxo. Após 1 h, a reação foi resfriada para a temperatura ambiente e o concentrado sob pressão reduzida. A mistura de reação foi acidificada com HCl 2 N, extraída com acetato de etila, lavada com salmoura, seca por sulfato de sódio, depois adsorvida em sílica-
- 10 gel. O produto foi purificado por cromatografia flash (eluição gradiente: hexano-20% de acetato de etila/hexano) para dar 1,2 g (56%) de 2-bromo-3-metil-6,7-diidróxi-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno.

ETAPA E: PREPARAÇÃO DE 6-BROMO-2,2,4,4,7,9,9-HEPTAMETIL-3a,4,9,9a-TETRAIDRO-NAFTAO[2,3-d][1,3]-TRANS-DIOXOL



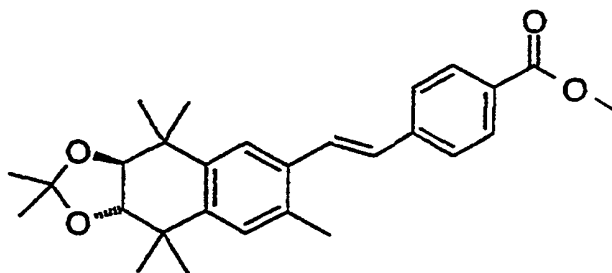
- 15 A uma suspensão de 1,0 g (3,2 mmoles) de 2-bromo-3-metil-6,7-diidróxi-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno em 30 ml de 2,2-dimetoxipropano foram adicionados 100 mg de ácido p-tolueno sulfônico. A reação foi agitada em temperatura ambiente. Após 1 h, a reação foi despejada em bicarbonato de sódio aquoso e extraída com acetato de etila. Os extratos
- 20 orgânicos foram lavados com salmoura, secos por sulfato de sódio, concentrados sob pressão reduzida e purificados por cromatografia flash (eluição gradiente: hexano-5% de acetato de etila) para dar 1,2 g (97%) de 6-bromo-2,2,4,4,7,9,9-heptametil-3a,4,9,9a-tetraidro-naftao[2,3-d][1,3]-trans-dioxol.

ETAPA F: PREPARAÇÃO DE 2,2,4,4,7,9,9-HEPTAMETIL-3a,4,9,9a-TETRAIDRONAFTO[2,3-d][1,3]-TRANS-DIOXOL-6-CARBALDEÍDO



A uma solução de 3,8 g (10,8 mmoles) de 6-bromo-2,2,4,4,7,9,9-heptametil-3a,4,9,9a-tetraidro-naftao[2,3-d][1,3]-trans-dioxol em 50 ml de THF em -78° foram adicionados 13,5 ml de 1,6 M (21,5 mmoles) de n-BuLi. Após 1 h, adicionada uma solução de 2,4 ml (21,5 mmoles) de N-formil piperidina em 10 ml de THF. Após 1,5 h, adicionada solução saturada de cloreto de amônio aquoso, aquecida para a temperatura ambiente, extraída com acetato de etila, lavada com salmoura, seca por sulfato de sódio e adsorvida em sílica-gel. Purificada por cromatografia flash (eluição gradiente: hexano-3% de acetato de etila/hexano). Isolados 2,1 g (64%) de 2,2,4,4,7,9,9-heptametil-3a,4,9,9a-tetraidro-nafto[2,3-d][1,3]-trans-dioxol-6-carbaldeído ($M^+ = 302$).

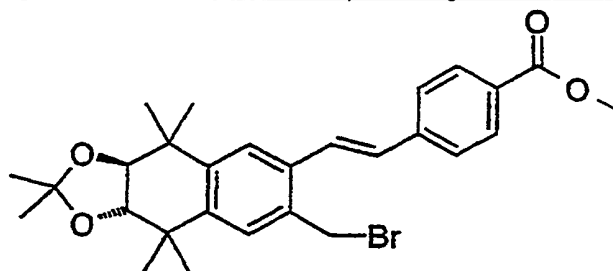
ETAPA G: PREPARAÇÃO DE ÉSTER METÍLICO DE ÁCIDO 4-[(E)-2-(2,2,4,4,7,9,9)-HEPTAMETIL-3a,4,9,9a-TETRAIDRO-NAFTO[2,3-d][1,3]-TRANS-DIOXOL-6-IL)-VINIL]-BENZÓICO



A uma solução de 2,0 g (6,6 mmoles) de 2,2,4,4,7,9,9-heptametil-3a,4,9,9a-tetraidro-nafto[2,3-d][1,3]-trans-dioxol-6-carbaldeído e 2,2 g (8,6 mmoles) de éster metílico de ácido 4-(Dimetóxi-fosforilmetil)-benzóico em 50 ml de tolueno em 0° foram adicionados 5,6 ml de 1,7 M (8,6 mmoles) de terc-pentilato de potássio em tolueno. Após 1,5 h, despejada em salmoura, extraída com acetato de etila, seca por sulfato de sódio e adsorvida em sílica-gel. Purificada por cromatografia flash (eluição gradiente: hexano-2%

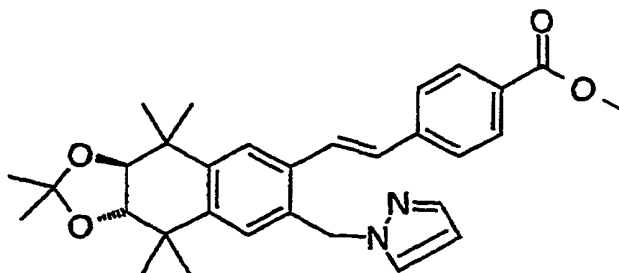
de acetato de etila/hexano) para dar 2,5 g (87%) de éster metílico de ácido 4-[(E)-2-(2,2,4,4,7,9,9)-heptametil-3a,4,9,9a-tetraidro-nafto [2,3-d] [1,3]-trans-dioxol-6-il)-vinil]-benzóico.

ETAPA H: PREPARAÇÃO DE ÉSTER METÍLICO DE ÁCIDO 4-[(E)-2-(7-BROMOMETIL-2,2,4,4,7,9,9)-HEXAMETIL-3a,4,9,9a-TETRAIDRO-NAFTO[2,3-d][1,3]-TRANS-DIOXOL-6-IL)-VINIL]-BENZÓICO



Uma solução de 2,4 g (5,5 mmoles) de éster metílico de ácido 4-[2-(2,2,4,4,7,9,9)-heptametil-3a,4,9,9a-tetraidro-nafto[2,3-d][1,3]-transdioxol-6-il)-vinil]-benzóico, 1,47 g (8,28 mmoles) de N-bromossuccinimida e 67 mg (0,28 mmol) de peróxido de benzoíla em 50 ml de CCl₄, foi aquecida em temperaturas de refluxo. Após 2 h, adicionado um adicional de 34 mg (0,14 mmol) de peróxido de benzoíla. Após 3 h totais a reação foi filtrada e o filtrado foi lavado com bissulfito de sódio aquoso, seco por sulfato de sódio e adsorvido em sílica-gel. O produto foi purificado por cromatografia flash (eluição gradiente: hexano-3% de acetato de etila/hexano) para proporcionar 1,7 g de éster metílico de ácido 4-[(E)-2-(7-bromometil-2,2,4,4,7,9,9)-hexametil-3a,4,9,9a-tetraidronafto[2,3-d][1,3]-transdioxol-6-il)vinila]benzóico.

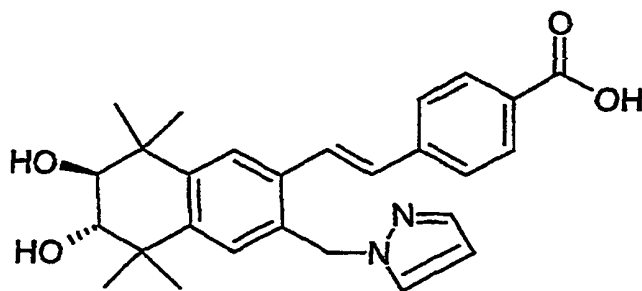
ETAPA I: PREPARAÇÃO DE ÉSTER METÍLICO DE ÁCIDO 4-[(E)-2-(2,2,4,4,7,9,9)-HEXAMETIL-7-PIRAZOL-1-ILMETIL-3a,4,9,9a-TETRAIDRO-NAFTO[2,3-d][1,3]-TRANS-DIOXOL-6-IL)VINIL]-BENZÓICO



Uma solução de 170 mg (0,33 mmol) de éster metílico de ácido

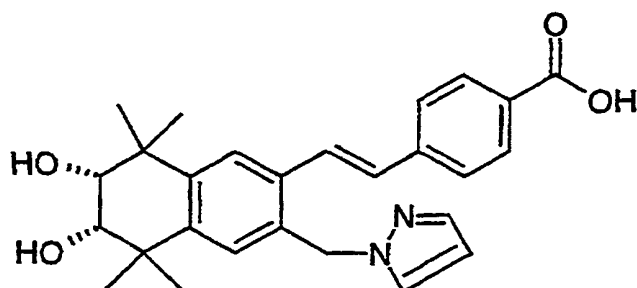
4-[(E)-2-(7-bromometil-2,2,4,4,7,9,9)-hexametil-3a,4,9,9a-tetraidro-nafto[2,3-d][1,3]-trans-dioxol-6-il)-vinil]-benzóico e 47 mg (0,7 mmol) de pirazol em 10 ml de NMP foi aquecida em 100. Após 2 h, a mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, despejada em salmoura, extraída com acetato de etila, lavada com salmoura, seca por sulfato de sódio e adsorvida em sílica-gel. O produto foi purificado por cromatografia flash (elução gradiente: hexano-15% de acetato de etila/hexano) para dar 75 mg (45) de éster metílico de ácido 4-[(E)-2-(2,2,4,4,7,9,9)-hexametil-7-pirazol-1-ilmetil-3a,4,9,9a-tetraidronafto[2,3-d][1,3]-trans-dioxol-6-il)-vinil]-benzóico.

10 ETAPA J: PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 4-[(E)-2-(5,5,8,8-TETRAMETIL-3-PIRAZOL-1-ILMETIL-6,7-TRANS-DIIDRÓXI-5,6,7,8-TETRAIDRO-NAFTALEN-2-IL)VINIL]-BENZÓICO

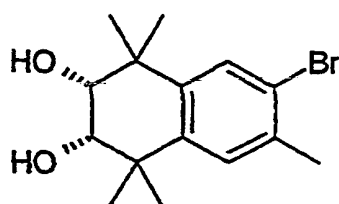


Uma mistura de 75 mg (0,15 mmol) de éster metílico de ácido 4-[(E)-2-(2,2,4,4,7,9,9)-hexametil-7-pirazol-1-ilmetil-3a,4,9,9a-tetraidro-nafto[2,3-d][1,3]-trans-dioxol-6-il)-vinil]-benzóico em 10 ml de HCl 1 N e 10 ml de THF foi agitada em temperatura ambiente. Após 1 h a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, extraída com acetato de etila, concentrada sob pressão reduzida e absorvida em 20 ml de álcool metílico e 10 ml de LiOH. A mistura de reação foi aquecida em refluxo. Após 1 h a reação foi resfriada para a temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. A mistura de reação foi acidificada com HCl 2 N, extraída com acetato de etila, lavada com salmoura, seca por sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida para proporcionar 60 mg (90%) de ácido 4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetrametil-3-pirazol-1-ilmetil-6,7-trans-diidroxi-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-il)vinil]-benzóico ($MH^+ = 447$) 145.

EXEMPLO 42: PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 4-[(E)-2-(5,5,8,8-TETRAMETIL-3-PIRAZOL-1-ILMETILA-6,7-CIS-DIIDRÓXI-5,6,7,8-TETRAIDRO-NAFTALEN-2-IL)VINIL]-BENZÓICO

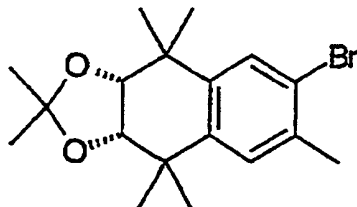


5 ETAPA A: PREPARAÇÃO DE 2-BROMO-CIS-6,7-DIIDRÓXI-3,5,5,8,8-PENTAMETIL-5,6,7,8-TETRAIDRONAFTALENO



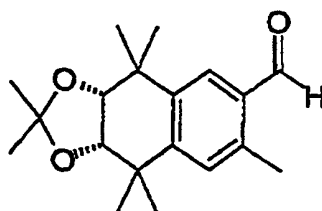
A uma solução de 9,41 g (33,7 mmoles) de 2-bromo-3,5,5,8,8-pentametil-5,8-diidronaftaleno em 110 ml de piridina foram adicionados 8,65 g (34,0 mmoles) de tetróxido de ósmio sob uma atmosfera de nitrogênio. Após agitar em temperatura ambiente por 18 horas, 17,3 g (166 mmoles) de bissulfito de sódio em 110 ml de água foram adicionados. Após 2 horas a solução resultante foi dividida entre acetato de etila e ácido clorídrico aquoso. A camada orgânica foi lavada com água, lavada com salmoura, seca por sulfato de sódio anidro, e concentrada *in vacuo*. O material bruto foi purificado por cromatografia flash com eluição com 30% de acetato de etila/hexano para produzir 7,97 g (75%) de 2-bromo-cis-6,7-diidróxi-3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno como um sólido branco ($M^+ = 312$).

ETAPA B: PREPARAÇÃO DE 2-BROMO-CIS-6,7-DIIDRÓXI-3,5,5,8,8-PENTAMETIL-5,6,7,8-TETRAIDRONAFTALENO ACETONIDA



Uma solução de 7,73 g (24,7 mmoles) de 2-bromo-cis-6,7-di-
 hidróxi-3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno e 445 mg (2,39 mmo-
 5 les) de monidrato de ácido p-toluenossulfônico em 100 ml de 2,2-dimeto-
 xipropano foi aquecida em refluxo por 90 minutos. Após o esfriamento a so-
 lução resultante foi dividida entre acetato de etila e bicarbonato de sódio
 aquoso diluído. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca por bi-
 carbonato de sódio anidro, e concentrada *in vacuo* para produzir 9,10 g de
 10 2-bromo-cis-6,7-diidróxi-3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno ace-
 tonida ($M^+ = 352$) que foi usado sem mais purificação.

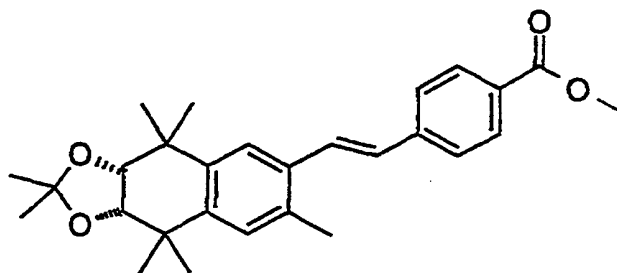
ETAPA C: PREPARAÇÃO DE 3-METIL-CIS-6,7-DIIDRÓXI-5,5,8,8TETRA-
 METIL-5,6,7,8-TETRAIDRO-2-NAFTALDEÍDO ACETONIDA



A uma solução em -78°C de 9,04 g (25,6 mmoles) de 2-bromo-
 15 cis-6,7-diidróxi-3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno acetonida em
 110 ml de tetraidrofurano foram adicionados 32,0 ml (51,1 mmoles) de uma
 solução 1,6M de n-butillítio em hexanos. Após 1 hora em -78°C , 5,79 g
 (51,1 mmoles) de 1-formilpiperidina foram adicionados. Após 20 minutos em
 -78°C, a mistura resultante foi resfriada bruscamente com água. Após aque-
 20 cimento para a temperatura ambiente, a mistura foi dividida entre acetato de
 etila e água. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca por sulfato
 de sódio anidro, e concentrada *in vacuo*. O material bruto foi purificado por

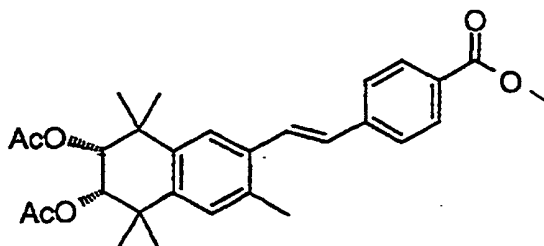
cromatografia flash com eluição com 5% de acetato de etila/hexano para produzir 5,65 g (73%) de 3-bromo-cis-6,7-diidroxi-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidro-2-naftaldeído acetonida (MH^+ 303).

ETAPA D: PREPARAÇÃO DE ÉSTER METÍLICO DE ÁCIDO 4-[(E)-2-(2,2,4,4,7,9,9)-HEPTAMETIL-3a,4,9,9a-TETRAIDRONAFTO[2,3-d][1,3]-CIS-DIOXOL-6-IL)-VINIL]-BENZÓICO



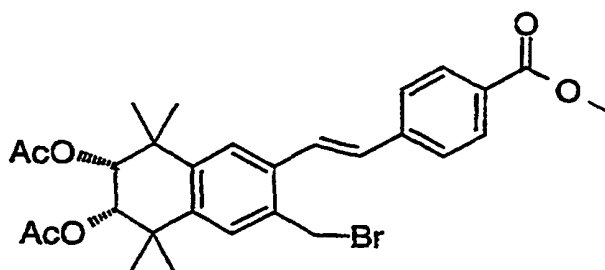
- A uma solução de 5,3 g (17,5 mmoles) de 2,2,4,4,7,9,9-heptametil-3a,4,9,9a-tetraidro-nafto[2,3-d][1,3]-cis-dioxol-6-carbaldeído e 5,9 g (22,8 mmoles) de éster metílico de ácido 4-(Dimetóxi-fosforilmetil)-benzóico em 50 ml de tolueno em 0° foram adicionados 13,4 ml de 1,7 M (22,2 mmoles) de terc-pentilato de potássio. Após 1 h, a reação foi despejada em salmoura, extraída com acetato de etila, lavada com salmoura, seca por sulfato de sódio e adsorvida em sílica-gel. O produto foi purificado por cromatografia flash (eluição gradiente: hexano-15% de acetato de etila/hexano) para proporcionar 6,0 g (79%) de éster metílico de ácido 4-[(E)-2-(2,2,4,4,7,9,9)-heptametil-3a,4,9,9a-tetraidro-nafto[2,3-d][1,3]-cis-dioxol-6-il)-vinil]-benzóico.

- ETAPA E: PREPARAÇÃO DE ÉSTER METÍLICO DE ÁCIDO 4-[(E)-2-(5,5,8,8-TETRAMETIL-3-METIL-6,7-CIS-DIACETÓXI-5,6,7,8-TETRAIDRO-NAFTALEN-2-IL)VINIL]-BENZÓICO



Uma mistura de 4,7 g (10,8 mmoles) de éster metílico de ácido 4-[(E)-2-(2,2,4,4,7,9,9)-heptametil-3a,4,9,9a-tetraidronafto[2,3-d][1,3]-cis-dioxol-6-il)-vinil]-benzóico em 50 ml de THF e 50 ml de HCl 1 N foi agitada em temperatura ambiente. Após 3 h, concentrada sob pressão reduzida, extraída com acetato de etila, lavada com salmoura, seca por sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi absorvido em 50 ml de piridina e 5 ml (53 mmoles) de anidrido acético foram adicionados. A reação foi aquecida para 60°. Após 2 h, a mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, diluída com água e extraída com acetato de etila. A fração orgânica foi lavada com HCl 2 N e salmoura, seca por sulfato de sódio e purificada por cromatografia flash (eluição gradiente: hexano-10% de acetato de etila/hexano) para fornecer 5,2 g (100%) de éster metílico de ácido 4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetrametil-3-metil-6,7-cis-diacetóxi-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-il)vinil]-benzóico.

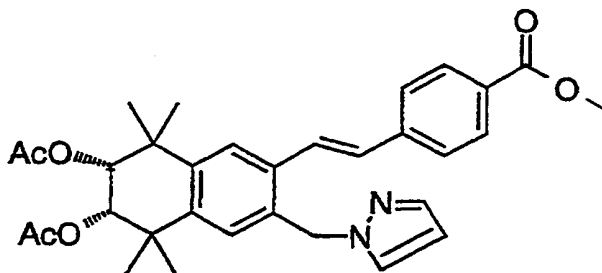
ETAPA F: PREPARAÇÃO DE ÉSTER METÍLICO DE ÁCIDO 4-[(E)-2-(5,5,8,8-TETRAMETIL-3-BROMOMETIL-6,7-CIS-DIACETÓXI-5,6,7,8-TETRAIDRO-NAFTALEN-2-IL)VINIL]-BENZÓICO



Uma solução de 5,2 g (10,8 mmoles) de éster metílico de ácido 4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetrametil-3-metil-6,7-cis-diacetóxi-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-il)vinil]-benzóico e 2,4 g (13,3 mmoles) de N-bromossuccinimida com 124 mg (0,5 mmol) de peróxido de benzoíla em 50 ml de tetracloreto de carbono foi aquecida em temperatura de refluxo. Após 5 h, resfriada para a temperatura ambiente, filtrada e lavada, filtrada com 10% de bissulfito aquoso e salmoura, seca por sulfato de sódio e purificada por cromatografia flash (eluição gradiente: hexano-10% de acetato de etila/hexano) para dar 4,0 g (66%) de éster metílico de ácido 4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetrametil-3-bromometil-

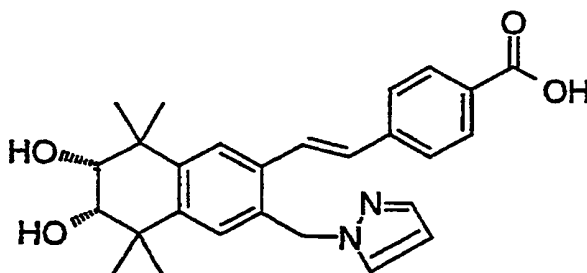
6,7-cis-diacetóxi-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-il)vinil]-benzóico.

ETAPA G: PREPARAÇÃO DE ÉSTER METÍLICO DE ÁCIDO 4-[(E)-2-(5,5,8,8-TETRAMETIL-3-PIRAZOL-1-ILMETIL-6,7-CIS-DIACETÓXI-5,6,7,8-TETRAIDRO-NAFTALEN-2-IL)VINIL]BENZÓICO



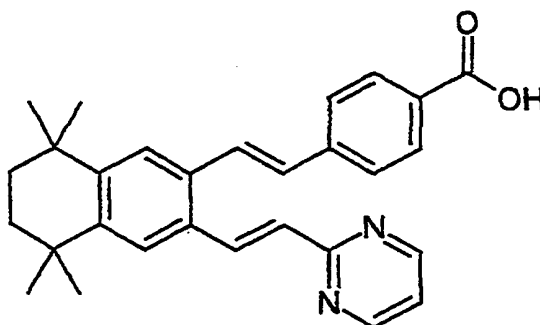
- 5 A uma solução de 730 mg (2,76 mmoles) de 18-coroa-6 e 338 mg (3 mmoles) de terc-butóxido de potássio em 30 ml de THF foram adicionados 205 mg (3 mmoles) de pirazol. Após 20 minutos, a reação foi resfriada para 0 e uma solução de 1,4 g (2,5 mmoles) de éster metílico de ácido 4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetrametil-3-bromometil-6,7-cis-diacetóxi-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-il)vinil]-benzóico em 20 ml de THF foi adicionada por gotejamento. Após 3 h, a mistura de reação foi despejada em salmoura, extraída com acetato de etila, lavada com salmoura, seca por sulfato de sódio e adsorvida em sílica-gel. O produto foi purificado por cromatografia flash (eluição gradiente: hexano-30% de acetato de etila/hexano) para dar 1,05 g (77%) de éster metílico de ácido 4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetrametil-3-pirazol-1-ilmetil-6,7-cis-diacetóxi-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-il)vinil]benzóico.

ETAPA H: PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 4-[(E)-2-(5,5,8,8-TETRAMETIL-3-PIRAZOL-1-ILMETIL-6,7-CIS-DIIDRÓXI-5,6,7,8-TETRAIDRO-NAFTALEN-2-IL)VINIL]BENZÓICO

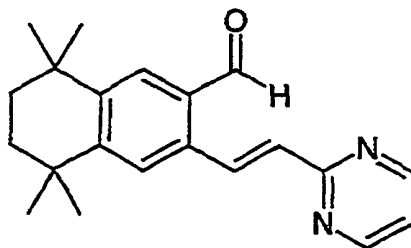


- Uma mistura de 1,0 g (2,2 mmoles) de éster metílico de ácido 4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetrametil-3-pirazol-1-ilmetil-6,7-cis-diacetóxi-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-il)vinil]benzóico em 20 ml de álcool metílico e 10 ml de LiOH 1 N foi aquecida em refluxo. Após 1 h, resfriada para a temperatura ambiente, concentrada sob pressão reduzida, acidificada com HCl 2 N, extraída com acetato de etila, lavada com salmoura, seca por sulfato de sódio e adsorvida em sílica-gel. O produto foi purificado por cromatografia flash (elução gradiente: 20-60% de acetato de etila/hexano com 0,2% de ácido acético) para dar 560 mg de ácido 4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetrametil-3-pirazol-1-ilmetil-6,7-cis-diidroxi-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-il)vinil]-benzóico (pf 238,3 - 241,5) 148.

EXEMPLO 43: PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 4-[(E)-2-(5,5,8,8-TETRAMETIL-3-((E)-2-(PIRIMIDIN-2-IL)VINIL)-5,6,7,8-TETRAIDRO-2-NAFTALEN-2-IL) VINIL]BENZÓICO



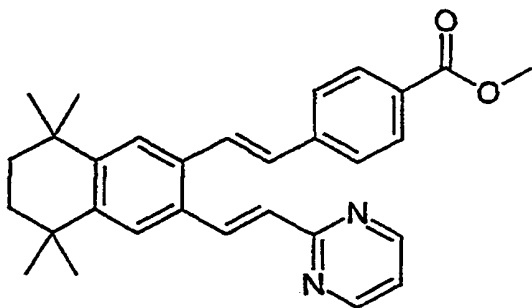
- ETAPA A: PREPARAÇÃO DE 3-((E)-2-(PIRIMIDIN-2-IL)VINIL)-5,5,8,8-TETRAMETIL-5,6,7,8-TETRAIDRO-2-NAFTALDEÍDO



Uma solução de 0,874 g (2,96 mmoles) de 3-bromo-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidro-2-naftaldeído, 1,886 g (3,11 mmoles) de trans-1,2-bis(tri-n-butilestanil)etileno e 0,068 g (0,059 mmol) de tetraquis(trife-

nilfosfina)paládio em 20 ml de tolueno foi aquecida em refluxo sob argônio por 1,75 hora. A reação foi resfriada lentamente e 0,518 g (3,26 mmoles) de 2-bromopirimidina e 0,068 g (0,059 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)paládio foram adicionados em 3,5 ml de tolueno. A reação foi aquecida em refluxo por 3 horas. A reação foi resfriada para a temperatura ambiente, resfriada bruscamente com fluoreto de potássio a 5% e diluída com acetato de etila. As duas fases foram agitadas vigorosamente por 16 horas. A mistura foi filtrada através de celite e a camada orgânica foi lavada com salmoura, seca por sulfato de sódio anidro, e concentrada *in vacuo*. O material bruto foi purificado por cromatografia flash (eluição gradiente com 20% de acetato de etila/hexano-25% de acetato de etila/hexano) para proporcionar 0,254 g (27%) de 3-((E)-2-(pirimidin-2-il)vinil)-5,5,8,8,-tetrametil-5,6,7,8-tetraidro-2-naftaldeído ($M + 1 = 321$)

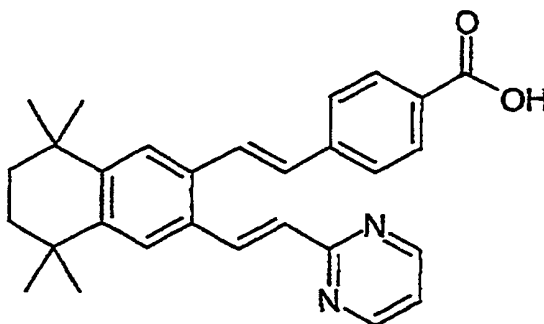
ETAPA B: PREPARAÇÃO DE METIL-4-[(E)-2-(5,5,8,8-TETRAMETIL-3-((E)-2-(PIRIMIDIN-2-IL)VINIL)-5,6,7,8-TETRAIDRO-2-NAFTALEN-2-IL)VINIL] BENZOATO



A uma suspensão de 0,079 g (1,98 mmol) de 60% de NaH em 1,5 ml de tetraidrofurano foi adicionado 0,248 g (0,96 mmol) de éster metílico de ácido 4-(dimetoxifosforilmetil)-benzóico em 2,5 ml de THF e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora e 20 minutos. 0,254 g (0,79 mmol) de 3-((E)-2-(pirimidin-2-il)vinil)-5,5,8,8,-tetrametil-5,6,7,8-tetraidro-2-naftaldeído em 3 ml de THF foi adicionado e a reação foi agitada em temperatura ambiente. Após 17 horas a reação foi resfriada bruscamente com 5 ml de ácido clorídrico 1M e extraída com éter etílico. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, seca por sulfato de magnésio anidro e concentrada *in vacuo*. O material bruto foi purificado por cromatografia flash (elui-

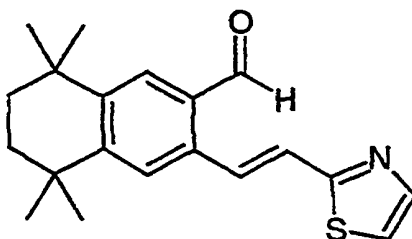
ção com 30% de acetato de etila/hexano) para proporcionar 0,180 g (50%) de Metil-4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetrametil-3-((E)-2-(pirimidin-2-il)vinil)-5,6,7,8-tetraidro-2-naftalen-2-il)vinil]benzoato ($M + 1 = 453$).

ETAPA C: PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 4-[(E)-2-(5,5,8,8-TETRAMETIL-3-((E)-2-(PIRIMIDIN-2-IL)VINIL)-5,6,7,8-TETRAIDRO-2-NAFTALEN-2-IL)VINIL]BENZÓICO



- Uma solução de 0,180 g (0,40 mmol) de Metil-4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetrametil-3-((E)-2-(pirimidin-2-il)vinil)-5,6,7,8-tetraidro-2-naftalen-2-il)vinil] benzoato em 5 ml de LiOH 1M e 10 ml de álcool etílico foi aquecida em re-
fluxo. Após 50 minutos a reação foi resfriada para a temperatura ambiente e
acidificada com ácido clorídrico 1M. O aquoso foi extraído com éter etílico,
lavado com água, salmoura, seco por sulfato de magnésio anidro e despo-
jado *in vacuo* para proporcionar 0,160 g (91%) de ácido 4-[(E)-2-(5,5,8,8-
tetrametil-3-((E)-2-(pirimidin-2-il)vinil)-5,6,7,8-tetraidro-2-naftalen-2-il)vinil]
benzóico 160 ($M - 1 = 437$).

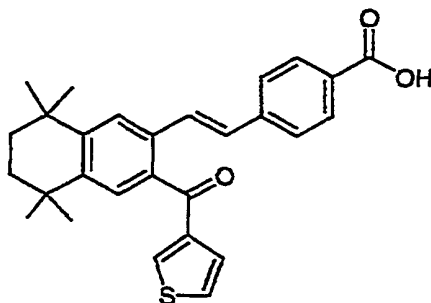
EXEMPLO 44: PREPARAÇÃO DE 5,5,8,8-TETRAMETIL-3-((E)-2-TIAZOL-2-IL-VINIL)-5,6,7,8-TETRAIDRO-2-NAFTALDEÍDO



Uma solução de 0,147 g (0,498 mmol) de 3-bromo-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidro-2-naftaldeído, 0,302 g (0,498 mmol) de trans-1,2-

bis(tri-n-butilestanil)etileno, e 0,012 g (0,00996 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) em 5 ml tolueno foi aquecida em refluxo sob uma atmosfera de argônio por 1 hora. Esta foi resfriada. 0,082 g (0,498 mmol) de 2-bromotiazol e 0,012 g (0,00996 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina) paládio(0) foram adicionados. Assim, foi agitada em refluxo por 2 horas e em temperatura ambiente por 16 horas. 20 ml de fluoreto de potássio aquoso a 5% e 15 ml de acetato de etila foram adicionados. A mistura resultante foi agitada vigorosamente por 2 horas e foi filtrada através de celite. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca por sulfato de sódio anidro, e foi concentrada *in vacuo*. O produto foi purificado por cromatografia flash com eluição com 15% de acetato de etila/hexano para proporcionar 0,0658 (40%) de 5,5,8,8-tetrametil-3-((E)-2-tiazol-2-il-vinil)-5,6,7,8-tetraidro-2-naftaldeído (M + H = 326).

EXEMPLO 45: PREPARAÇÃO DE ÁCIDO (E)-4-{2-[3-((TIOFEN-3-IL)OXOMETIL)-5,5,8,8-TETRAMETIL-5,6,7,8-TETRAIDRONAFTALEN-2-IL]VINIL} BENZÓICO

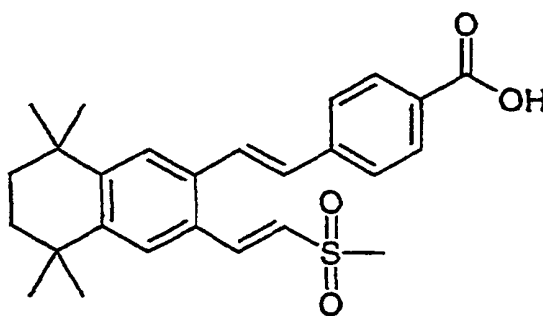


Uma solução de 2-(1,3-dioxolano-2-il)-3-[(tiofen-3-il)hidroximetila]-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno (1,31 g, 3,86 mmoles) [preparado a partir de 3-bromo-2-(1,3-dioxolano-2-il)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno e 3-tiofenocarboxaldeído como anteriormente descrito para a preparação de 2-(1,3-dioxolano-2-il)-3-[(tiofeno-2-il)hidroximetil]-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno] em 13 ml de diclorometano anidro foi resfriada para 0°C e periodinano Des-Martin (1,80 g, 4,25 mmoles) foi adicionado por 3 minutos. A reação foi aquecida para a temperatura ambiente e agitada por 4 horas. A solução turva foi diluída com 200 ml de diclo-

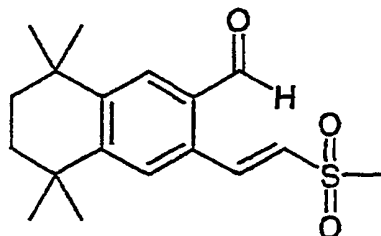
rometano e lavada com solução de bicarbonato de sódio. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca por sulfato de magnésio e concentrada *in vacuo*. Este resíduo foi depois dissolvido em 10 ml de tetraidrofurano e agitado vigorosamente enquanto se adicionam 10 ml de uma solução de HCl 1 N aquosa. A mistura foi agitada por duas horas e dividida entre acetato de etila e água. A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura, seca por sulfato de magnésio e seca *in vacuo*. Separação cromatográfica foi obtida usando uma coluna de sílica-gel eluindo com um gradiente partindo com 2% de acetato de etila/hexanos aos 8% de acetato de etila/hexanos para dar 2-formil-[3-((tiofen-3-il)oxometil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno (386 mg).

Seguindo os procedimentos padrão de Horner-Emmons/hidrólise, 2-formil-[3-((tiofen-3-il)oxometil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno foi convertido em ácido (E)-4-{2-[3-((tiofen-3-il)oxometil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidronaftalen-2-ila]vinil}benzóico como um sólido branco: $M^+ = 444$ 151.

EXEMPLO 46: PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 4-[(E)-2-(5,5,8,8-TETRAMETIL-3-((E)-2-METILSULFONILVINIL)-5,6,7,8-TETRAIDRO-2-NAFTALEN-2-IL) VINIL]BENZÓICO



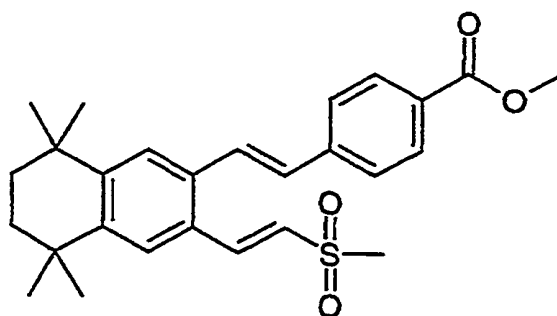
ETAPA A: PREPARAÇÃO DE 3-((E)-2-METILSULFONILVINIL)-5,5,8,8-TETRAMETIL-5,6,7,8-TETRAIDRO-2-NAFTALDEÍDO



Uma solução de 0,537 g (1,82 mmol) de 3-bromo-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidro-2-naftaldeído, 0,579 g (5,46 mmoles) de metil
5 vinil sulfona, 0,191 g (0,27 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina) paládio e 5,23 g (51,7 mmoles) de trietilamina em 12 ml de dimetilformamida foi aquecida para 100°C sob argônio por 5 horas. A mistura de reação foi despejada em água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca por sulfato de sódio anidro, e concentrada *in vacuo*. O mate-
10 rial bruto foi purificado por cromatografia flash (eluição com 25% de acetato de etila/hexano) para proporcionar 0,359 g (62%) de 3-(2-metilsulfonilvinil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidro-2-naftaldeído ($M + 1 = 321$).

ETAPA B: PREPARAÇÃO DE METIL-4-[(E)-2-(5,5,8,8-TETRAMETIL-3-((E)-2-METILSULFONILVINIL)-5,6,7,8-TETRAIDRO-2-NAFTALEN-2-IL)VINIL]

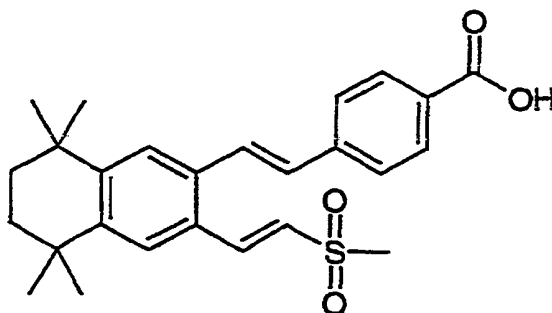
15 BENZOATO



A uma suspensão de 0,065 g (1,63 mmol) de 60% de NaH em 15 ml de tetraidrofurano foi adicionado 0,205 g (0,79 mmol) de éster metílico de ácido 4-(dimetoxifosforilmetil)-benzóico em 2,5 ml de THF e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 35 minutos. 0,209 g (0,65 mmol) de 3-
20 (2-metilsulfonilvinil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidro-2-naftaldeído em 2 ml

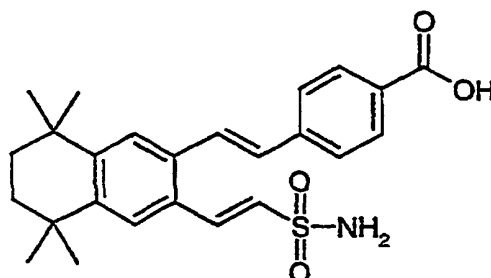
de THF foi adicionado e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente. Após 16 horas a reação foi resfriada bruscamente com 4 ml de ácido clorídrico 1M e extraída com éter etílico. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, seca por sulfato de sódio anidro, e concentrada *in vacuo*. O material bruto foi purificado por cromatografia flash (eluição com 30% de acetato de etila/hexano) para proporcionar 0,085 g (29%) de Metil-4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetrametil-3-((E)-2-metilsulfonilvinil)-5,6,7,8-tetraidro-2-naftalen-2-il)vinil]benzoato ($M + 1 = 453$).

10 ETAPA C: PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 4-[(E)-2-(5,5,8,8-TETRAMETIL-3-((E)-2-METIL-SULFONILVINIL)-5,6,7,8-TETRAIDRO-2-NAFTALEN-2-IL)VINIL]BENZÓICO

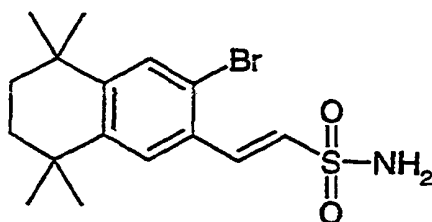


Uma solução de 0,085 g (0,18 mmol) de Metil-4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetrametil-3-((E)-2-metilsulfonilvinil)-5,6,7,8-tetraidro-2-naftalen-2-il)vinil]benzoato em 5 ml de LiOH 1M e 10 ml de álcool etílico foi aquecida em refluxo. Após 30 minutos a reação foi resfriada para a temperatura ambiente e acidificada com ácido clorídrico 1M. O aquoso foi extraído com éter etílico, lavado com água, salmoura, seco por sulfato de sódio anidro e concentrado *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (eluição com 50% de acetato de etila/hexano com 0,5% de ácido acético) para proporcionar 0,013 g (15%) de ácido 4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetrametil-3-((E)-2-metilsulfonilvinil)-5,6,7,8-tetraidro-2-naftalen-2-il)vinil]benzóico ($M - 1 = 437$) 161.

EXEMPLO 47: PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 4-[(E)-2-(5,5,8,8-TETRAMETIL-3-((E)-2-SULFONAMIDILVINIL)-5,6,7,8-TETRAIDRO-2-NAFTALEN-2-IL)VINIL]-BENZÓICO.

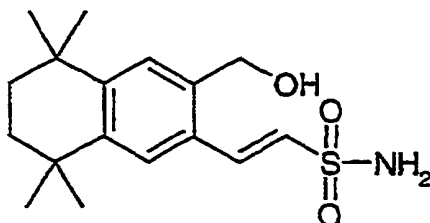


5 ETAPA A: PREPARAÇÃO DE 2-BROMO-3-((E)-2-SULFONAMIDILVINIL)-5,5,8,8-TETRAMETIL-5,6,7,8-TETRAIDRONAFTALENO



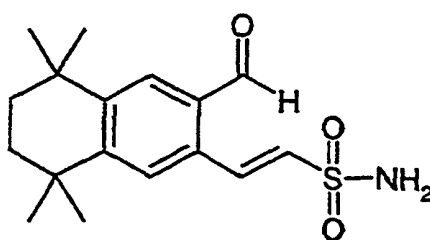
A uma solução de 0,943 g (2,39 mmoles) de terc-butil[(difenilfosforil)metila] sulfonilcarbamato em 6 ml dimetilformamida em 0°C foi adicionado 0,133 g (5,25 mmoles) de hidreto de sódio a 95%. A mistura foi aquecida para a temperatura ambiente. Após 15 minutos, 0,704 g (2,39 mmoles) de 3-bromo-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidro-2-naftaldeído foi adicionado em 5 ml de dimetilformamida. Após agitar por 18 horas, a solução resultante foi dividida entre 5% de ácido clorídrico aquoso e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, seca por sulfato de sódio anidro, e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi absorvido em 10 ml de diclorometano e 5 ml de ácido trifluoroacético e agitado em temperatura ambiente por 3 horas. A reação foi concentrada *in vacuo* e co-evaporada uma vez com tolueno. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (eluição com 25% de acetato de etila/hexano) para produzir 0,417 g (47%) de 2-bromo-3-((E)-2-sulfonamidilvinil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno (M + Na = 396).

ETAPA B: PREPARAÇÃO DE 2-HIDROXIMETIL-3-((E)-2-SULFONAMIDILVINIL)-5,5,8,8-TETRAMETIL-5,6,7,8-TETRAIDRONAFTALENO



Uma solução de 0,412 g (1,11 mmol) de 2-bromo-3-((E)-2-sulfonamidilvinil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno, 0,533 g (1,66 mmol) de tributilestanilmetanol e 0,060 g de tetraquis(trifenilfosfina) paládio em 10 ml de 1,4-dioxano foi aquecida em refluxo por 3,5 horas sob uma atmosfera de argônio. A reação foi resfriada e agitada por 18 horas em temperatura ambiente. A solução resultante foi dividida entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca por sulfato de sódio anidro, e concentrada *in vacuo*. O material bruto foi purificado por cromatografia flash (eluição com 45% de acetato de etila/hexano) para produzir 0,162 g (45%) de 2-hidroxi-3-((E)-2-sulfonamidilvinil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno (M - H = 322).

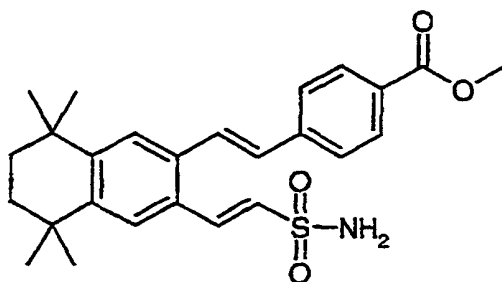
ETAPA C: PREPARAÇÃO DE 3-((E)-2-SULFONAMIDILVINIL)-5,5,8,8-TETRAMETIL-5,6,7,8-TETRAIDRO-2-NAFTALDEÍDO



A uma suspensão de 0,155 g (0,479 mmol) de 2-hidroxi-3-((E)-2-sulfonamidilvinil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno em 4 ml de diclorometano foi adicionado 0,225 g (0,527 mmol) de 1,1,1-triacetóxi-1,1-diidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona. A reação foi agitada em temperatura ambiente. Após 3,5 horas a solução foi dividida entre acetato de etila e cloreto de amônio aquoso saturado. A camada orgânica foi lavada com sal-

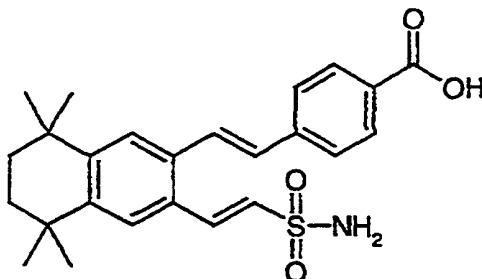
moura, seca por sulfato de sódio anidro, e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (eluição com 30% de acetato de etila/hexano) para produzir 0,117 g (76%) de 3-((E)-2-sulfonamidilvinil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidro-2-naftaldeído (M + H = 322).

5 ETAPA D: PREPARAÇÃO DE METIL-4-[(E)-2-(5,5,8,8-TETRAMETIL-3-((E)-2-SULFONAMIDILVINIL)-5,6,7,8-TETRAIDRO-2-NAFTALEN-2-IL)VINIL]BENZOATO



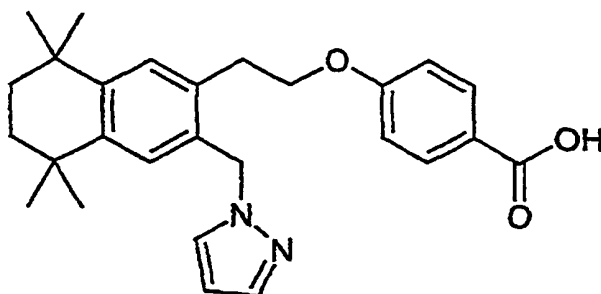
A uma suspensão de 0,036 g (0,90 mmol) de 60% NaH em 1,5 ml tetraidrofurano foi adicionado 0,114 g (0,44 mmol) de éster metílico de ácido 4-(dimetoxifosforilmetil)-benzóico em 2,5 ml de THF e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 35 minutos. 0,117 g (0,36 mmol) de 3-((E)-2-sulfonamidilvinil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidro-2-naftaldeído em 2 ml de THF foi adicionado e a reação foi agitada em temperatura ambiente. Após 17 horas a reação foi resfriada bruscamente com 2 ml de ácido clorídrico 1M, ajustada para pH 7 com bicarbonato de sódio saturado e extraída com éter etílico. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, seca por sulfato de sódio anidro, e concentrada *in vacuo*. O material bruto foi purificado por cromatografia flash (eluição com 35% de acetato de etila/hexano) para proporcionar 0,015 g (9%) de Metil-4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetrametil-3-((E)-2-sulfonamidilvinil)-5,6,7,8-tetraidro-2-naftalen-2-il)vinil]benzoato (M - 1 = 452).

ETAPA E: PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 4-[(E)-2-(5,5,8,8-TETRAMETIL-3-((E)-2-SULFONAMIDILVINIL)-5,6,7,8-TETRAIDRO-2-NAFTALEN-2-IL)VINIL]BENZÓICO

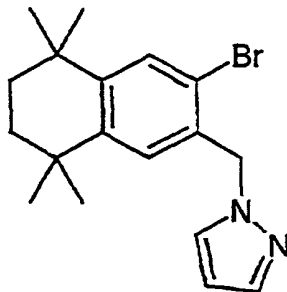


Uma solução de 0,015 g (0,034 mmol) de Metil-4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetrametil-3-((E)-2-sulfonamidilvinil)-5,6,7,8-tetraidro-2-naftalen-2-il)vinil]benzoato em 0,5 ml de LiOH 1M e 1 ml de álcool etílico foi aquecida para 60°C. Após 15 minutos a reação foi resfriada para a temperatura ambiente e acidificada com ácido clorídrico 1M. O aquoso foi extraído com éster etílico, lavado com salmoura, seco por sulfato de sódio anidro e concentrado *in vacuo*. O resíduo foi absorvido em acetato de etila e passado através de um filtro de 4 microns. O filtrado foi despojado *in vacuo* para proporcionar 0,012 g (82%) de ácido 4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetrametil-3-((E)-2-sulfonamidilvinil)-5,6,7,8-tetraidro-2-naftalen-2-il)vinil]benzóico (M - 1 = 438) 162.

EXEMPLO 48: PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 4-[2-(5,5,8,8-TETRAMETIL-3-((PIRAZOL-1-IL)METIL)-5,6,7,8-TETRAIDRONAFTALEN-2-IL)ETILA]FENÓXI BENZÓICO

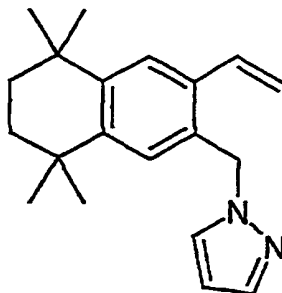


ETAPA A: PREPARAÇÃO DE 2-BROMO-5,5,8,8-TETRAMETIL-3-((PIRAZOL-1-IL)METIL)-5,6,7,8-TETRAIDRONAFTALENO



A uma suspensão de 0,955 g (8,52 mmoles) de terc-butoxido de potássio e 1,877 g (7,10 mmoles) éter de 18-coroa-6 em 35 ml de tetraidrofurano foi adicionado 0,580 g (8,52 mmoles) de pirazol. Após 10 minutos 2,557 g (7,10 mmoles) de 2-bromo-5,5,8,8-tetrametil-3-bromometil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno foram adicionados em 15 ml de THF. Após 17 horas a reação foi concentrada sob pressão reduzida e acidificada com ácido clorídrico 1M. A solução aquosa foi extraída com éter etílico, lavada com bicarbonato de sódio saturado, água, salmoura, seca por sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O material bruto foi purificado por cromatografia flash (eluição gradiente com hexano-25% de acetato de etila/hexano) para proporcionar 1,185 g (48%) de 2-bromo-5,5,8,8-tetrametil-3-((pirazol-1-il)metil)-5,6,7,8-tetraidronaftaleno ($M + 1 = 348$).

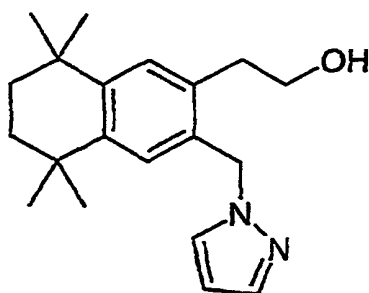
ETAPA B: PREPARAÇÃO DE 2-VINIL-3-((PIRAZOL-1-IL)METIL)-5,5,8,8-TETRAMETIL-5,6,7,8-TETRAIDRONAFTALENO



A uma suspensão de 2,076 g (3,99 mmoles) de 2-bromo-5,5,8,8-tetrametil-3-((pirazol-1-il)metil)-5,6,7,8-tetraidronaftaleno p-toluenossulfona-

to, 0,045 g (0,20 mmol) de acetato de paládio, 0,122 g (0,40 mmol) de tri-*o*-toluilfosfina) e 1,22 ml (7,97 mmoles) de trimetoxivinilsilano em 8 ml de *N*-metilpirrolidinona foi adicionado 1,80 ml (12,90 mmoles) de trietilamina. O recipiente de reação foi evacuado e enchido com nitrogênio três vezes, depois aquecido para 90°C por 1,5 hora. A reação foi resfriada e agitada por 17 horas em temperatura ambiente. A suspensão resultante foi resfriada bruscamente com ácido clorídrico 1M e extraída com éter etílico. A camada orgânica foi lavada com HCl 1M, água, salmoura, seca por sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (eluição com 20% de acetato de etila/hexano) para produzir 0,249 g (21%) de 2-vinil-5,5,8,8,-tetrametil-3-((pirazol-1-il)metil)-5,6,7,8-tetraidronaftaleno ($M + 1 = 295$).

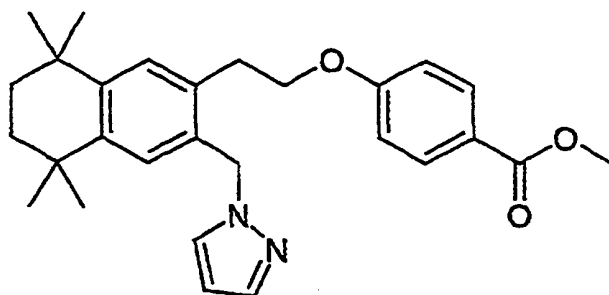
ETAPA C: PREPARAÇÃO DE 2-(2-HIDRÓXI)ETIL-3-(PIRAZOL-1-ILMETIL)-5,5,8,8-TETRAMETIL-5,6,7,8-TETRAIDRONAFTALENO



15 A uma solução de 0,249 g (0,85 mmol) de 2-vinil-5,5,8,8,-tetrametil-3-(pirazol-1-ilmetil)-5,6,7,8-tetraidronaftaleno em 3 ml de tetraidrofurano foi adicionado 1,86 ml (0,93 mmol) de 9-borabicyclo[3.3.1]nonano como uma solução a 0,5 M em THF. A reação foi agitada em temperatura ambiente. Após 7 horas a solução foi resfriada bruscamente com 2 ml de
20 água e 4 ml de hidróxido de sódio 1 M. Após 15 minutos, 10 ml de peróxido de hidrogênio a 30% foram adicionados e a reação foi agitada em temperatura ambiente. Após 30 minutos, a solução foi extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com sulfito de sódio a 10%, água, salmoura, seca por sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado
25 por cromatografia flash (eluição com 50% de acetato de etila/hexano) para

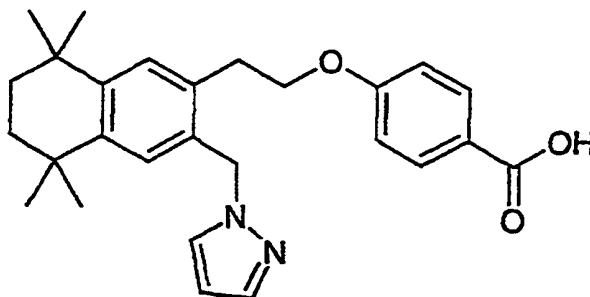
produzir 0,106 g (40%) de 2-(2-hidróxi)etil-3-((pirazol-1-il)metil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno ($M + 1 = 313$).

ETAPA D: PREPARAÇÃO DE METIL-4-[2-(5,5,8,8-TETRAMETIL-3-(PIRAZOL-1-ILMETIL)-5,6,7,8-TETRAIDRONAFTALEN-2-IL)ETILA]FENOXIBENZOATO



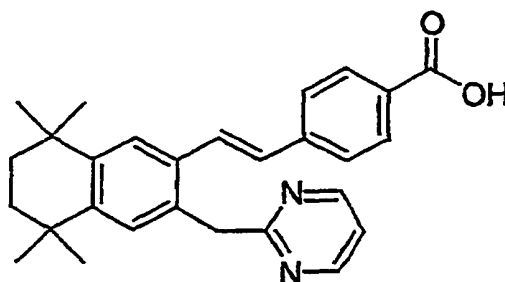
A uma solução de 0,106 g (0,34 mmol) de 2-(2-hidróxi)etil-3-(pirazol-1-ilmetil)-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno, 0,057 g (0,37 mmol) de 4-hidroxibenzoato de metila e 0,097 g (0,37 mmol) de trifenilfosfina em 5 ml de tetraidrofurano foi adicionado 0,066 g (0,38 mmol) de azodicarboxilato de dietila e a reação foi aquecida em 70°C. Após 2 horas a reação foi resfriada para a temperatura ambiente e resfriada bruscamente com água. A solução aquosa foi extraída com éter etílico, lavada com água, salmoura, seca por sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O material bruto foi purificado por cromatografia flash (eluição com 30% de acetato de etila/hexano) para proporcionar 0,131 g (86%) de Metil-4-[2-(5,5,8,8-tetrametil-3-(pirazol-1-ilmetil)-5,6,7,8-tetraidronaftalen-2-il)etila]fenoxibenzoato ($M + 1 = 447$).

ETAPA E: PREPARAÇÃO DE ÁCIDO 4-[2-(5,5,8,8-TETRAMETIL-3-(PIRAZOL-1-ILMETIL)-5,6,7,8-TETRAIDRONAFTALEN-2-IL)ETILA]FENÓXI BENZÓICO

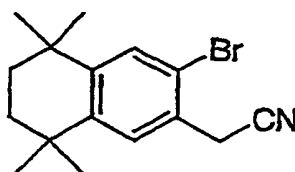


Uma solução de 0,131 g (0,293 mmol) de Metil-4-[2-(5,5,8,8-tetrametil-3-(pirazol-1-ilmetil)-5,6,7,8-tetraidronaftalen-2-il)etila]fenoxibenzoato em 3 ml de LiOH 1M e 10 ml de álcool etílico foi aquecida em refluxo. Após 2 horas a reação foi resfriada para a temperatura ambiente e acidificada com ácido clorídrico 1M. A camada aquosa foi extraída com éter etílico, lavada com salmoura, seca por sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O material bruto foi purificado por cromatografia flash (eluição gradiente com 10% de metanol/diclorometano-10% de metanol/diclorometano com 5% de ácido acético) para proporcionar 0,101 g (79%) de ácido 4-[2-(5,5,8,8-tetrametil-3-((pirazol-1-il)metil)-5,6,7,8-tetraidronaftalen-2-il)etila]fenóxi benzóico (M + 1 = 433) 158.

EXEMPLO 49: PREPARAÇÃO DE METIL-4-[2-5,5,8,8-TETRAMETIL-3-PIRIMIDIN-2-ILMETIL-5,6,7,8-TETRAIDRO-NAFTALEN-2-IL)VINIL]BENZOATO



ETAPA A: PREPARAÇÃO DE 2-BROMO-3-CIANOMETILMETIL-5,5,8,8-TETRAMETIL-5,6,7,8-TETRAIDRONAFTALENO

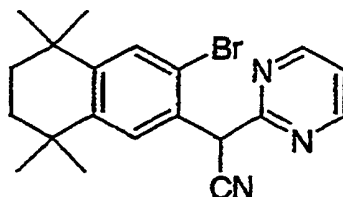


Uma mistura de 14,2 g (39,4 mmoles) de 2-bromo-3-bromometil-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno (cfe. Exemplo 5.21, Etapa A para preparação), 6,15 g (39,4 mmoles) de cianeto de tetraetil amônio em 50 ml de DMF foi agitada em temperatura ambiente. Após 48 h, a reação foi despejada em salmoura e 50 ml de 2 N HCl foram adicionados. A mistura foi extraída com acetato de etila, seca (MgSO₄), concentrada para secura e

purificada por cromatografia flash (10% de acetato de etila/hexano) para dar 9,2 g (75%) de 2-bromo-3-cianometilmetil-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidro-naftaleno.

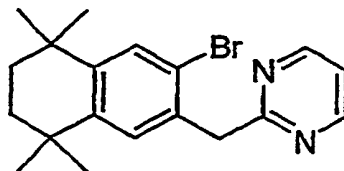
ETAPA B: PREPARAÇÃO DE 2-BROMO-3-[1,1-(2-PIRIMIDINIL)-CIANO]

5 METIL-5,5,8,8-TETRAMETIL-5,6,7,8-TETRAIDRONAFTALENO



A uma pasta fluida de 1,5 g (65,6 mmoles) de hidreto de sódio em 80 ml de DMF em um banho de gelo úmido foi adicionada uma solução de 9,2 g (29,1 mmoles) de 2-bromo-3-cianometilmetil-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno em 20 ml de DMF. A reação foi aquecida para a temperatura ambiente. Após 1 h, uma solução de 10,4 g (65,6 mmoles) de 2-bromopirimidina em 20 ml de DMF foi adicionada. Após 12 h, a mistura de reação foi despejada em água gelada, neutralizada com HCl 2 N e extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi seca (MgSO₄), concentrada sob vácuo e o produto foi purificado por cromatografia flash (15% de acetato de etila/hexano) para proporcionar 55 g (47%) de 2-bromo-3-[1,1(2-pirimidinil)-ciano]metil-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno.

ETAPA C: PREPARAÇÃO DE 2-BROMO-3-(2-PIRIMIDINIL)METIL-5,5,8,8-TETRAMETIL-5,6,7,8-TETRAIDRONAFTALENO

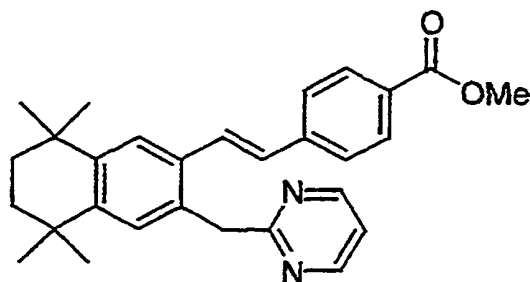


Uma mistura de 5,5 g (14,3 mmoles) de 2-bromo-3-[1,1-(2-pirimidinil)-ciano]metil-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno, 40 ml de HCl concentrado, 20 ml de ácido acético e 20 ml de água foi aquecida em refluxo. Após 15 h, a reação foi despejada em gelo, salmoura adicionada, depois extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi seca (MgSO₄),

concentrada sob vácuo e o produto purificado por cromatografia flash (20% de acetato de etila/hexano) para dar 2,8 g (54%) de 2-bromo-3-(2-pirimidinil) metil-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno.

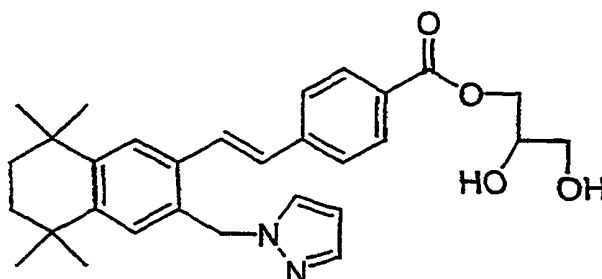
ETAPA D: PREPARAÇÃO DE METIL-4-(2-5,5,8,8-TETRAMETIL-3-PIRIMI-

5 DIN-2-ILMETIL-5,6,7,8-TETRAIDRO-NAFTALEN-2-IL)-VINIL]BENZOATO



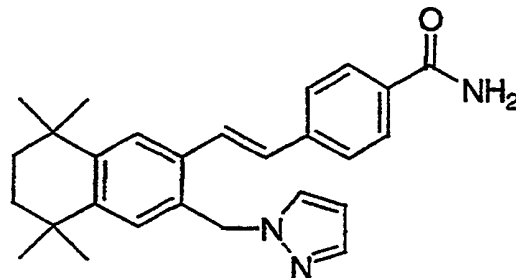
- Uma mistura de 200 mg (0,55 mmol) de 2-bromo-3-(2-pirimidinil) metil-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidronaftaleno, 106 mg (0,72 mmol) de viniltrimetilsilano e 150 μ l (1,1 mmol) em 30 ml de NMP foi colocada sob uma atmosfera de argônio e 64 mg (0,22 mmol) de tri-*o*-tolilfosfina e 24 mg (0,11 mmol) de acetato de paládio foram adicionados. A reação foi aquecida para 90. Após 2 h, a reação foi resfriada para a temperatura ambiente e 64 mg (0,22 mmol) de tri-*o*-tolilfosfina, 24 mg de acetato de paládio, 106 μ l (0,66 mmol) de 4-bromobenzoato de etila e 900 μ l (0,93 mmol) de fluoreto de tetrabutilamônio foram adicionados. A mistura de reação foi aquecida em 100. Após 6 h, a reação foi resfriada para a temperatura ambiente, despejada em salmoura, extraída com acetato de etila, seca (MgSO_4), concentrada devido a secura e purificada por cromatografia flash (30% de acetato de etila/hexano) para dar 38 mg (15%) de Metil-4-[2-5,5,8,8-tetrametil-3-pirimidin-2-ilmetil-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-il)-vinil]benzoato. A saponificação de éster proporcionou ácido 4-[2-5,5,8,8-tetrametil-3-pirimidin-2-ilmetil-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-il)-vinil]benzóico ($\text{MH}^+ = 427$).

EXEMPLO 50: PREPARAÇÃO DE GLICEROL-4-[(E)-2-(5,5,8,8-TETRAMETIL-3-PIRAZOL-1-ILMETIL-5,6,7,8-TETRAIDRONAFTALEN-2-IL)VINIL]BENZOATO



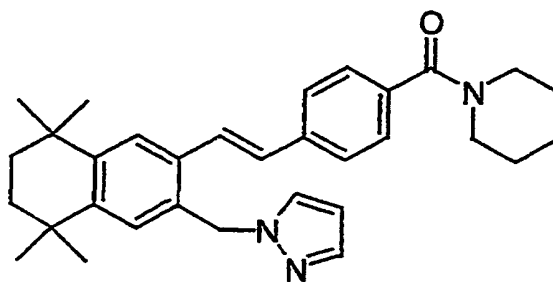
- Em 200 mg (0,48 mmol) de ácido 4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetrametil-3-pirazol-1-ilmetil-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-il)vinil]benzóico em 30 ml de benzeno foi adicionado 0,17 ml (1,9 mmol) de cloreto de oxalila e uma gota de diisopropilamina. Após 30 minutos, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, benzeno adicional adicionado e a mistura foi concentrada novamente. O cloreto ácido foi absorvido em benzeno e adicionado a uma mistura de 0,3 ml (2,4 mmoles) solcetal, 293 mg (2,4 mmoles) de DMAP e 0,14 ml (1 mmol) de TEA em benzeno. A reação foi agitada em temperatura ambiente. Após 8 h, a reação foi resfriada bruscamente com HCl 1 N, diluída com salmoura, a camada orgânica separada, seca (MgSO₄), concentrada sob pressão reduzida e o produto purificado por cromatografia flash (25% de acetato de etila/hexano). O produto purificado foi absorvido em 1:1 cloreto de metileno, THF e tratado com um excesso de p-TsOH em temperatura ambiente. Após 2 h a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, diluída com água e extraída com acetato de etila. Os extratos foram secos (MgSO₄), concentrados sob pressão reduzida e purificados por cromatografia flash (5% de MeOH/CH₂Cl₂) para dar 62 mg (27%) de Glicerol-4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetrametil-3-pirazol-1-ilmetil-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-il)vinil]benzoato (MH⁺ = 489) 164.

EXEMPLO 51: PREPARAÇÃO DE 4-[(E)-2-(5,5,8,8-TETRAMETIL-3-PIRAZOL-1-ILMETIL-5,6,7,8-TETRAIDRO-NAFTALEN-2-IL)VINIL]BENZAMIDA



O cloreto ácido preparado como descrito no exemplo acima para o éster de glicerol, na mesma proporção, em THF, foi adicionado a 15 ml de hidróxido de amônio concentrado. Após 1 h, a mistura de reação foi diluída com salmoura, extraída com EtOAc, seca (MgSO₄), concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia flash (5% de álcool metílico/diclorometano) para produzir 156 mg (78%) de 4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetrametil-3-pirazol-1-ilmetil-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-il)vinil]benzamida (pf = 248 - 249)165.

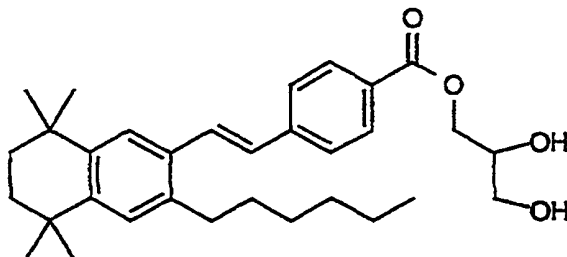
EXEMPLO 52: PREPARAÇÃO DE AMIDA PIPERIDINA DE ÁCIDO 4-[(E)-2-(5,5,8,8-TETRAMETIL-3-PIRAZOL-1-ILMETIL-5,6,7,8-TETRAIDRO-NAFTALEN-2-IL)VINIL]BENZÓICO



O cloreto ácido preparado como descrito no exemplo acima para o éster de glicerol, na mesma proporção, em THF, foi adicionado a uma solução 0,12 ml (1,2 mmol) de piperidina em THF. Após 0,5 h, a mistura de reação foi diluída com salmoura, extraída com EtOAc, seca (MgSO₄), concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia flash (60% de acetato de etila/hexano) para produzir 125 mg (54%) de amida piperidina de ácido 4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetrametil-3-pirazol-1-ilmetil-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-

2-il)vinil]benzóico (pf = 171,6 - 172,5) 166.

EXEMPLO 53: PREPARAÇÃO DE 2,3-DIIDRÓXI-PROPILESTER DE ÁCIDO 4-[(E)-2-(3-HEXIL-5,5,8,8-TETRAMETIL-5,6,7,8-TETRAIDRO-NAFTALEN-2-IL)VINIL]BENZÓICO



- 5 Ácido 4-[(E)-2-(3-Hexil-5,6,7,8-tetraidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)vinil]benzóico (100 mg) foi dissolvido em benzeno (2,5 ml). A esta solução foram adicionados cloreto de oxalila (44 μ l) e dimetilformamida (5 μ l) e uma saída rápida de gás foi observada. Após a reação ter sido agitada em temperatura ambiente por 1 hora, trietilamina (70 μ l) foi adicionada seguido
- 10 por uma solução de N,N-dimetilaminopiridina (147 mg) e solcetal (149 μ l) em benzeno (3 ml). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi acidificada com ácido clorídrico 1M e extraída com éter etílico (2 x 20 ml). Os extratos combinados foram lavados com água, salmoura, secos e evaporados. O resíduo foi purificado
- 15 por cromatografia flash (sílica-gel, hexano/10% de acetato de etila) para dar 97 mg de éster 2,24-trimetil-1,3-dioxalan-4-ila de ácido 4-[(E)-2-(3-hexil-5,6,7,8-tetraidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)vinil]benzóico como um vidro transparente. O éster foi dissolvido em diclorometano (4 ml) e monidrato de ácido p-toluenossulfônico (60 mg) foi adicionado. A mistura de reação foi
- 20 agitada em temperatura ambiente durante a noite, diluída com água e extraída com éter etílico. A camada orgânica foi lavada com água, 10% de bicarbonato de sódio, salmoura, seca e concentrada *in vacuo*. O óleo amarelo bruto foi purificado por cromatografia flash (sílica-gel, CH_2Cl_2 /6% de MeOH) para dar 49 mg de éster 2,3-di(1-hidroxi-propila de ácido E)-2-(3-hexil-5,6,7,8-
- 25 tetraidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)vinil]benzóico 56 como um vidro transparente em 42% de rendimento. (M^+ 492.) 56.

EXEMPLO 54: AFINIDADE DE LIGAÇÃO AOS RECEPTORES RETINÓIDES

- A seletividade do antagonista RAR α dos compostos da invenção foi determinada pelos ensaios de ligação do ligante descritos em C. Apfel et al. Proc. Nat. Sci. Acad. (USA), 89:7129-7133 (1992). Os dados para os compostos selecionados da Tabela 1 são apresentados abaixo.

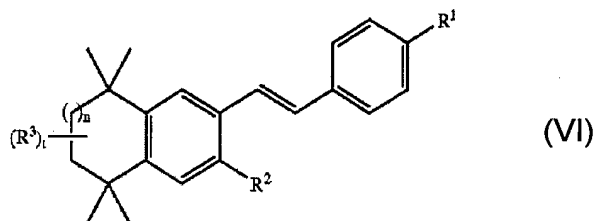
Número do Composto	IC50 nM (alfa/beta/gama)
1	3600/1600/1700
2	1000/320/190
3	200/100/260
7	260/140/17
8	810/450/26
11	1800/1400/210
15	1000/1000/1800
20	950/620/670
25	190/100/230

- As modalidades da invenção descritas acima são destinadas a serem simplesmente exemplares, e aqueles versados na técnica reconhecerão, ou serão capazes de verificar usando não mais do que a experimentação rotineira, os numerosos equivalentes aos procedimentos específicos aqui descritos. Todos de tais equivalentes são considerados estar dentro do escopo da invenção e são incluídos pelas reivindicações que se seguem.

- Todas as patentes, pedidos de patente e publicações citadas neste pedido são aqui incorporados por referência em sua totalidade para todos os propósitos no mesmo grau como se cada patente individual, pedido de patente ou publicação fosse dessa maneira individualmente indicada.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula estrutural (VI):



na qual

5 n é um número inteiro de 0 a 2;

R^1 é $-C(=O)-R^9$, em que R^9 é hidróxi ou alcóxi; e

R^2 é:

10 (a) $-(CR^{10}R^{11})_m-Y_p-R^{12}$, em que "m" é um número inteiro de 1 a 10, "p" é 0 ou 1, R^{10} e R^{11} são hidrogênio, Y é -O- ou -S-, e R^{12} é hidrogênio, alquila, cicloalquila, arila, heteroarila, heteroarilalquila, heteroalquila ou heterocíclica, com a condição de que quando $p = 0$, então R^{12} não é hidrogênio ou alquila;

15 (b) -Z-L, em que

Z é $-CR^{14}=CR^{15}-$, $-C\equiv C-$ ou $-C(=O)-$,

R^{14} , R^{15} e R^{16} são hidrogênio, e

L é heteroarila, heteroarilalquila ou heteroalquila;

R^3 é hidrogênio; e

t é 1 ou 2,

20 ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que

"alquila" significa um radical hidrocarboneto monovalente saturado linear de um a seis átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto monovalente saturado ramificado de três a seis átomos de carbono;

25 "heteroalquila" significa uma alquila substituída por $-OR^a$ ou $-NR^bR^c$, em que R^a é hidrogênio ou alquila, e R^b e R^c são selecionados a partir de hidrogênio, alquila e cicloalquila;

"cicloalquila" significa um radical hidrocarboneto cíclico monovalente saturado de três a sete carbonos;

"arila" significa fenila ou naftila opcionalmente substituída por 1 a 3 átomos de halo ou alquila;

"heteroarila" significa um radical monocíclico ou bicíclico de 5 a 12 átomos no anel tendo pelo menos um anel aromático contendo um, dois ou três heteroátomos no anel selecionados a partir de N, O ou S, os átomos remanescentes no anel são carbono, com o entendimento de que o ponto de conexão do radical heteroarila será sobre um anel aromático, em que o anel heteroarila é opcionalmente substituído de forma independente com um ou mais substituintes, preferivelmente um ou dois substituintes selecionados a partir de alquila ou halo;

"heterociclila" significa um radical cíclico saturado de 3 a 8 átomos no anel em que um ou dois átomos do anel são heteroátomos selecionados a partir de N, O ou S, em que os átomos remanescentes do anel são carbono, onde um ou dois átomos de carbono podem opcionalmente ser substituídos por um grupo carbonila;

"heteroarilalquila" significa um radical alquila como aqui definido em que um dos átomos de hidrogênio do grupo alquila é substituído com um grupo heteroarila.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^9 é hidróxi.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que R^2 é $-(CR^{10}R^{11})_m-Y_p-R^{12}$.

4. Composto de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que R^{10} e R^{11} são hidrogênio.

5. Composto de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que m é de 1 a 4.

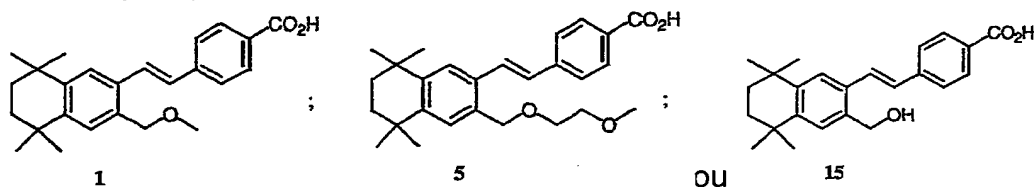
6. Composto de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que p é 1.

7. Composto de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que p é 0.

8. Composto de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que m é 1, p é 1 e R^{10} e R^{11} são independentemente hidrogênio ou

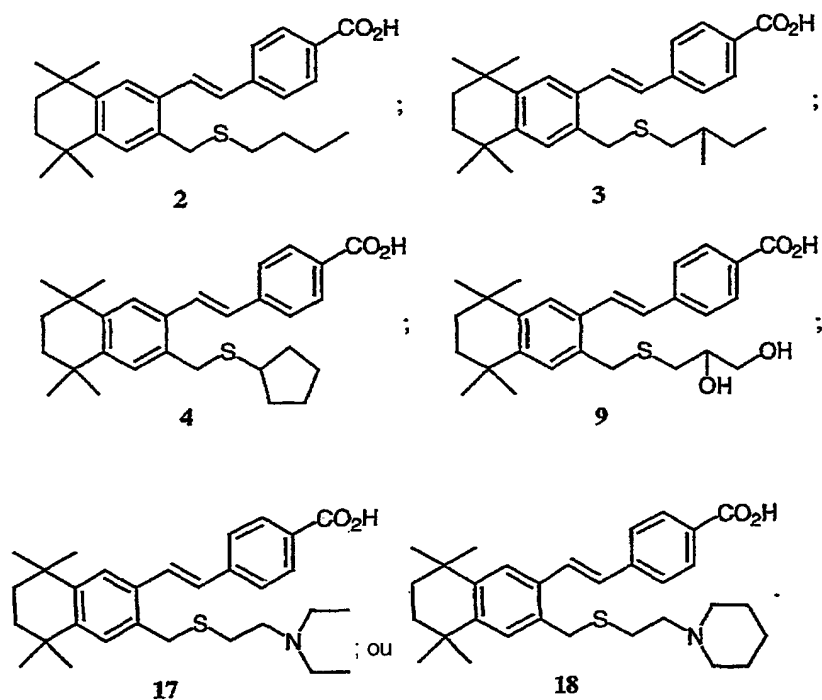
alquila.

9. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula:

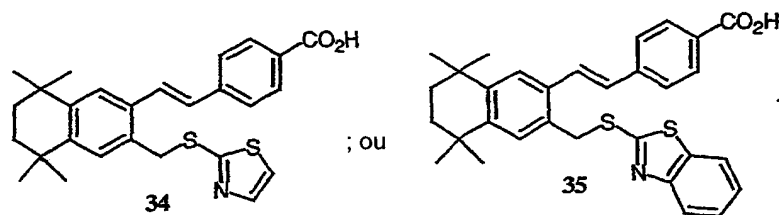


10. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que Y é -S-.

11. Composto de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula:

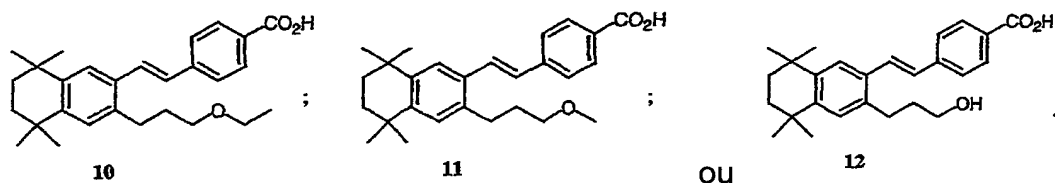


12. Composto de acordo com a reivindicação 10, tendo a fórmula:

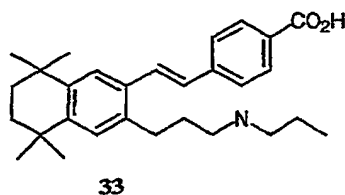


13. Composto de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que m é 3, p é 1 e R¹⁰ e R¹¹ são independentemente hidrogênio ou alquila.

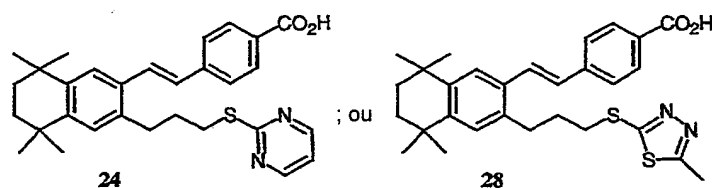
14. Composto de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula:



15. Composto de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula:

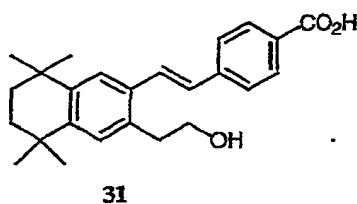


5 16. Composto de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula:

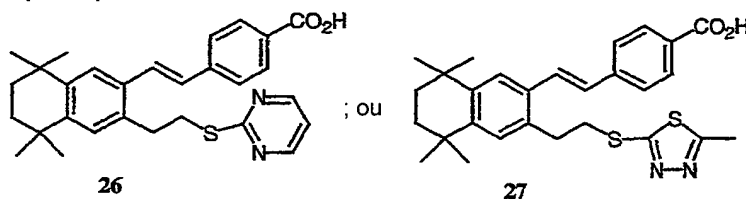


17. Composto de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que m é 2, p é 1 e R¹⁰ e R¹¹ são independentemente hidrogênio ou alquila.

10 18. Composto de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula:

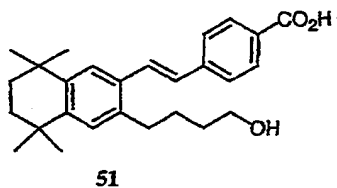


19. Composto de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula:



20. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado

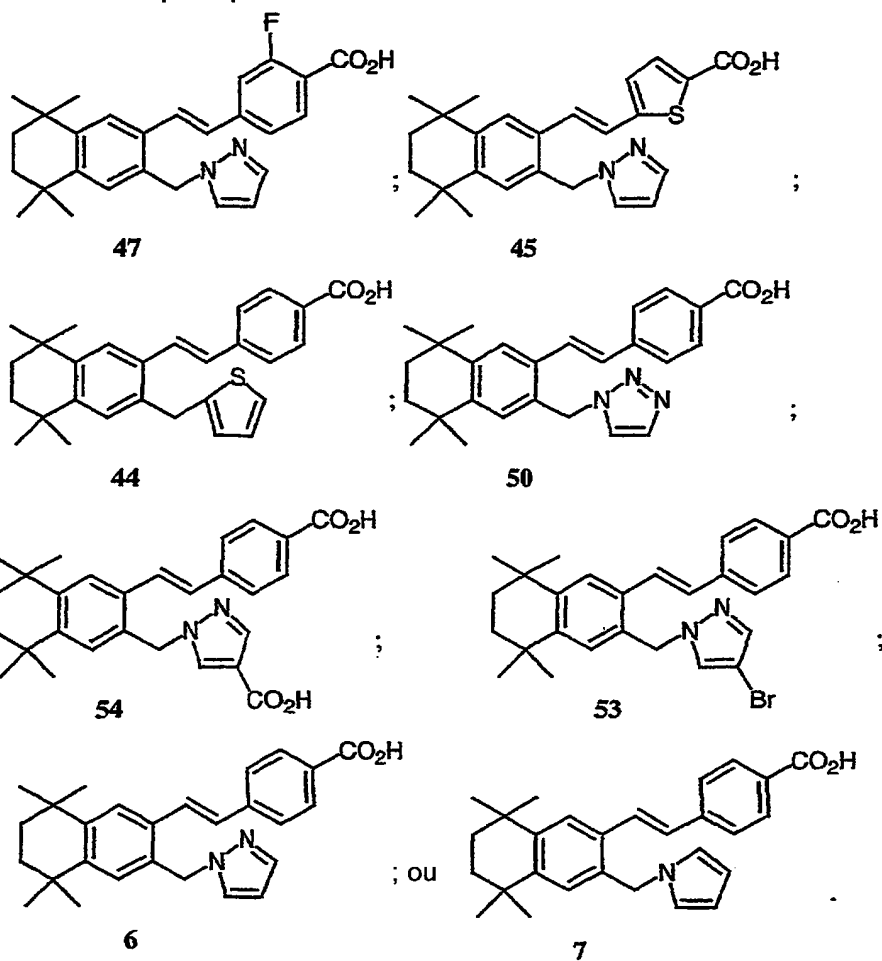
pelo fato de que apresenta a fórmula:



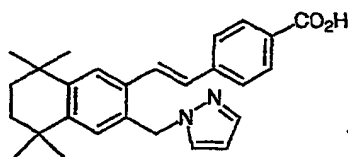
21. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que m é 1, p é 0 e R^{10} e R^{11} são independentemente hidrogênio ou alquila.

5 22. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^{12} é heteroarila, heteroarilalquila, heterociclila ou heterocicilalquila.

23. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 22, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula:



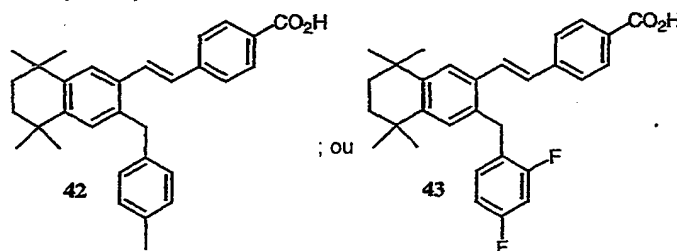
10 24. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 22 e 23, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula:



6

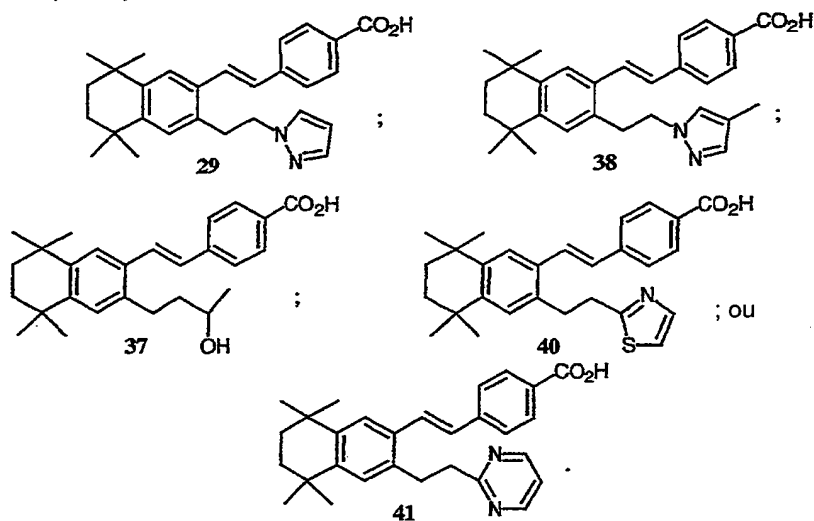
25. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^{12} é arila, arilalquila, cicloalquila ou cicloalquila substituída.

26. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 25, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula:

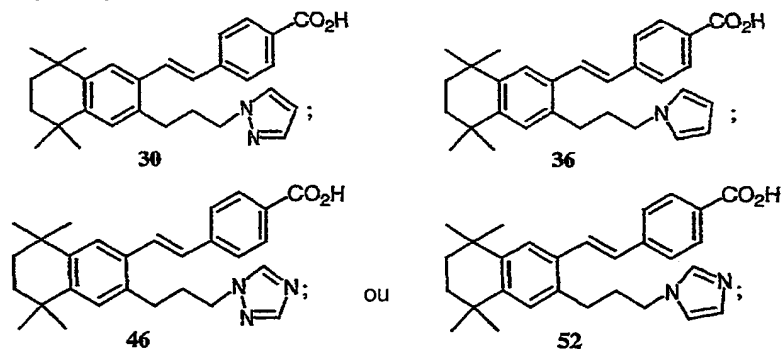


5

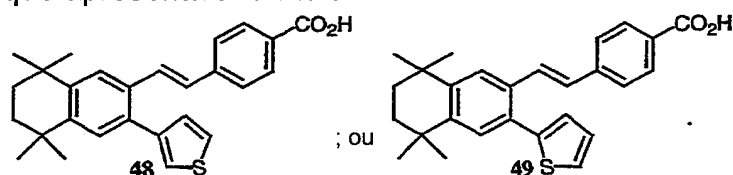
27. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula:



28. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula:

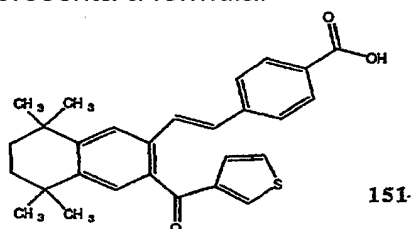


29. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula:



30. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^2 é -Z-heteroarila, -Z-heteroarilalquila ou -Z-heteroalquila.

5 31. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 30, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula:



32. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^1 é $-\text{CO}_2\text{H}$, R^3 , R^2 e n são como definidos na reivindicação 1.

10 33. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser usado como medicamento.

34. Uso de um composto, como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser na preparação de um medicamento para o tratamento de distúrbios das vias aéreas.

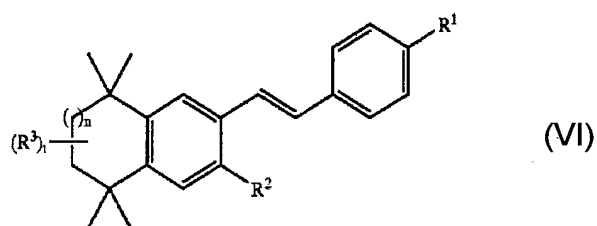
15 35. Uso de acordo com a reivindicação 34, caracterizado pelo fato de que o distúrbio das vias aéreas é COPD.

36. Uso de acordo com a reivindicação 34, caracterizado pelo fato de que o distúrbio das vias aéreas é enfisema.

20 37. Uso de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que o medicamento é liberado mediante a administração oral.

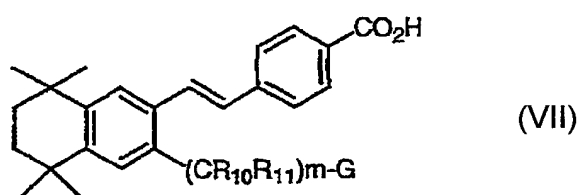
38. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende uma quantidade farmacologicamente eficaz de um composto, como definido na reivindicação 1, e, se desejado, um veículo inerte farmacêutico.

25 39. Processo para a preparação de um composto de fórmula VI,



na qual R^1 é CO_2H ou CO_2 -alquila, R^2 é $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_m\text{-R}^{12}$ e R^{12} é heteroarila, como definido na reivindicação 1,

caracterizado pelo fato de que compreende o tratamento de um composto de fórmula VII



5 na qual G é um grupo de partida

com um nucleófilo $\text{R}^{12}\text{-H}$; e quando R for CO_2 -alquila, seguido por hidrólise com uma base.