

(11) *Número de Publicação:* **PT 876330 E**

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)

C07C235/66 A C07C233/81 B
C07D311/58 B C07D335/06 B
C07D215/48 B A61K031/16 B

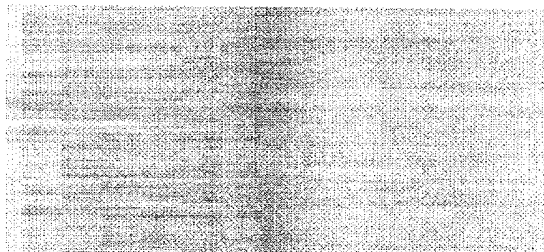
(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

<p>(22) <i>Data de depósito:</i> 1996.11.18</p> <p>(30) <i>Prioridade:</i> 1995.11.22 US 562000</p> <p>(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1998.11.11</p> <p>(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 2001.03.28</p>	<p>(73) <i>Titular(es):</i> ALLERGAN SALES, INC. 2525 DUPONT DRIVE IRVINE, CA 92612 US</p> <p>(72) <i>Inventor(es):</i> ROSHANTHA A. CHANDRATNA TIEN T. DUONG MIN TENG US US US</p> <p>(74) <i>Mandatário(s):</i> ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA RUA DAS FLORES 74 4/AND. 1294 LISBOA PT</p>
--	--

(54) *Epígrafe:* ARILAMIDAS OU HETEROARILAMIDAS DE TETRA-HIDRONAFTALENO CROMANO TIOCROMANO E DE ÁCIDOS 1,2,3,4-TETRA-HIDROQUINOLINOCARBOXÍLICOS TENDO ACTIVIDADE BIOLÓGICA SEMELHANTE A RETINÓIDE

(57) *Resumo:*

ARILAMIDAS OU HETEROARILAMIDAS DE TETRA-HIDRONAFTALENO CROMANO TIOCROMANO E DE ÁCIDOS 1,2,3,4-TETRA-HIDROQUINOLINOCARBOXÍLICOS TENDO ACTIVIDADE BIOLÓGICA SEMELHANTE A RETINÓIDE





DESCRIÇÃO

"Arilamidas ou heteroarilamidas de tetra-hidronaftaleno, cromano, tiocromano e de ácidos 1,2,3,4-tetra-hidroquinolinocarboxílicos tendo actividade biológica semelhante a retinóide"

Campo do Invento

O presente invento refere-se a compostos novos possuindo actividade biológica semelhante a retinóide. Mais especificamente, o presente invento refere-se a amidas formadas entre arilaminas ou heteroarilaminas e tetra-hidronaftaleno, cromano, tiocromano e ácidos 1,2,3,4-tetra-hidroquinolinocarboxílicos em que, pelo menos, uma das porções aromáticas ou heteroaromáticas da amida comporta um substituinte captador de electrões. Os compostos são agonistas dos receptores de retinóides RAR.

Arte Anterior

Os compostos que têm actividade semelhante a retinóide são bem conhecidos na arte e são descritos em numerosas patentes dos Estados Unidos e outros e em publicações científicas. Exemplos das publicações que descrevem compostos semelhantes a retinóides são US-A-5 420 145, *J. Med. Chem.*, Vol. 31, pg. 2182-2192, *J. Med. Chem.*, Vol. 37, pg. 1508-1517 e *Biochem. Comms.*, Vol. 155, pg. 503-508. É geralmente conhecido e aceite na arte que a actividade semelhante a retinóide é útil para tratar animais da espécie dos mamíferos, incluindo humanos, para curar ou aliviar os sintomas e condições de numerosas doenças e condições. Por outras palavras, é geralmente aceite na arte que as composições farmacêuticas possuindo um composto ou compostos semelhantes a retinóide, como ingrediente activo, são úteis como reguladores da proliferação e da diferenciação celulares, e particularmente como agentes para tratar doenças relacionadas com a pele, incluindo queratoses actínicas, queratoses arsénicas, acne inflamatório e não inflamatório, psoríase, ictiose e outras desordens de queratinização e hiperproliferativas da pele, eczema, dermatite atópica, doença de Darriers, líquen plano, prevenção e inversão da lesão por glucocorticóides (atrofia esteróide), como antimicrobiano tópico, como agente anti-pigmentação da pele e para tratar e inverter os efeitos da idade e fotolesão da pele. Os compostos retinóides são também úteis para a prevenção



e tratamento de condições cancerosas e pré-cancerosas, incluindo, doenças hiperproliferativas pré-malignas e malignas tais como cancro da mama, da pele, da próstata, do cérviz, do útero, do cólon, da bexiga, do esófago, do estômago, do pulmão, da laringe, da cavidade oral, do sistema sanguíneo e linfático, metaplasias, displasias, neoplasias, leucoplasias e papilomas das membranas mucosas e no tratamento do sarcoma de Kaposi. Adicionalmente, os compostos retinóides podem ser utilizados como agentes para tratar doenças dos olhos, incluindo, sem limitação, vitreo-retinopatia proliferativa (PVR), descolamento da retina, olho seco e outras corneopatias, assim como no tratamento e prevenção de várias doenças cardiovasculares, incluindo, sem limitação, doenças associadas ao metabolismo lipídico tais como dislipidemias, prevenção da estenose recidiva pós-angioplastia e como um agente para aumentar o nível de activador do plasminogénio tissular (TPA) circulante. Outras utilizações para compostos retinóides incluem a prevenção e tratamento de condições e doenças associadas ao vírus do papiloma humano (HPV), incluindo verrugas e verrugas genitais, várias doenças inflamatórias tais como fibrose pulmonar, ileíte, colite e doença de Kohn, doenças neurodegenerativas tais como doença de Alzheimer, doença de Parkinson e síncope, funcionamento impróprio da pituitária, incluindo produção insuficiente de hormona do crescimento, modulação da apoptose, incluindo quer a indução da apoptose quer a inibição da apoptose activada por Células T, restabelecimento do crescimento capilar, incluindo terapêuticas de combinação com os presentes compostos e outros agentes tais como Minoxidil®, doenças associadas ao sistema imunitário, incluindo a utilização dos presentes compostos como imunossuppressores e imunoestimulantes, modulação da rejeição no transplante de órgãos e facilitação da cicatrização de feridas, incluindo a modulação da quelose.

As Patentes dos Estados Unidos Nos. 4 740 519 (Shroot et al.), 4 826 969 (Maignan et al.), 4 326 055 (Loeliger et al.), 5 130 335 (Chandraratna et al.), 5 037 825 (Klaus et al.), 5 231 113 (Chandraratna et al.), 5 324 840 (Chandraratna), 5 344 959 (Chandraratna), 5 130 335 (Chandraratna et al.), os Pedidos de Patentes Europeias Publicados Nos. 0 170 105 (Shudo), 0 176 034 A (Wuest et al.), 0 350 846 A (Klaus et al.), 0 176 032 A (Frickel et al.), 0 176 033 A (Frickel et al.), 0 253 302 A (Klaus et al.), 0 303 915 A (Bryce et al.), o Pedido de Patente do Reino Unido GB 2190378 A (Klaus et al.), os Pedidos de Patentes Alemãs Nos. DE 3715955 A1 (Klaus et al.), DE 3602473 A1 (Wuest et al.) e os artigos de *J. Amer. Acad.*



Derm. 15: 756-764 (1986) (Sporn et al.), *Chem. Pharm. Bull.* 33: 404-407 (1985) (Shudo et al.), *J. Med. Chem.* 1988 31, 2182-2192 (Kagechika et al.), *Chemistry and Biology of Synthetic Retinoids CRC Press Inc.* 1990 pg. 334-335, 354 (Dawson et al.), descrevem ou referem-se a compostos que incluem uma porção tetra-hidronaftilo e possuem actividade biológica semelhante a retinóide ou relacionada. A Patente dos Estados Unidos No. 4 391 731 (Boller et al.) descreve derivados de tetra-hidronaftaleno que são úteis em composições de cristais líquidos.

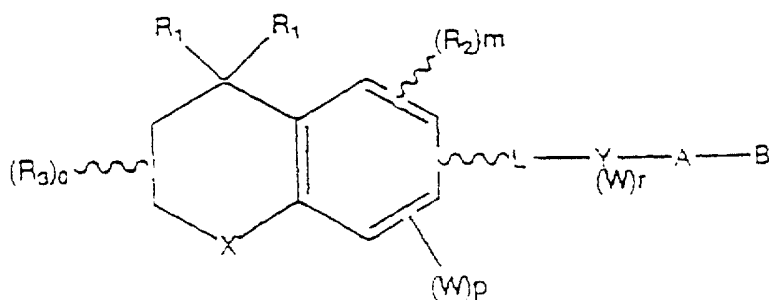
As Patentes dos Estados Unidos Nos. 4 980 369, 5 006 550, 5 015 658, 5 045 551, 5 089 509, 5 134 159, 5 162 546, 5 234 926, 5 248 777, 5 264 578, 5 272 156, 5 278 318, 5 324 744, 5 346 895, 5 346 915, 5 348 972, 5 348 975, 5 380 877, 5 399 561, 5 407 937 (cedida ao mesmo cessionário do presente pedido) e as patentes e publicações aqui citadas, descrevem ou referem-se a derivados de cromano, tiocromano e 1,2,3,4-tetra-hidroquinolina que possuem actividade biológica semelhante a retinóide. Adicionalmente, vários dos pedidos copendentes e patentes recentemente concedidas, que são cedidas ao cessionário do presente pedido, são dirigidos a mais compostos possuindo actividade semelhante a retinóide.

É agora do conhecimento geral na arte que existem dois tipos principais de receptores de retinóides em mamíferos (e outros organismos). Os dois principais tipos ou famílias de receptores são designados, respectivamente, RAR e RXR. Em cada tipo há subtipos; na família RAR, os subtipos são designados RAR $_{\alpha}$, RAR $_{\beta}$ e RAR $_{\gamma}$, em RXR, os subtipos são RXR $_{\alpha}$, RXR $_{\beta}$ e RXR $_{\gamma}$. Foi também estabelecido na arte que a distribuição dos dois principais tipos de receptores de retinóides e dos vários subtipos não é uniforme nos vários tecidos e órgãos de organismos mamíferos. Por conseguinte, considera-se uma propriedade farmacológica desejável, entre os compostos que possuem actividade semelhante a agonista nos receptores de retinóides, a especificidade ou selectividade para um dos principais tipos ou famílias e até mesmo a especificidade ou selectividade para um ou mais subtipos numa família de receptores.

O presente invento proporciona compostos possuindo actividade biológica semelhante a retinóide e, em especial, compostos que são agonistas de um ou mais subtipos de receptores de retinóides RAR.

SUMÁRIO DO INVENTO

O presente invento abrange compostos de Fórmula 1



Fórmula 1

na qual

X é S, O, NR' em que R' é H ou alquilo de 1 a 6 carbonos, ou

X é $[C(R_1)_2]_n$ em que n é um número inteiro entre 0 e 2;

R₁ é independentemente H ou alquilo de 1 a 6 carbonos;

R₂ é hidrogénio ou alquilo inferior de 1 a 6 carbonos;

R₃ é hidrogénio, alquilo inferior de 1 a 6 carbonos ou F;

m é um número inteiro tendo o valor de 0-2;

o é um número inteiro tendo o valor de 0-4;

p é um número inteiro tendo o valor de 0-2;

r é um número inteiro tendo o valor de 0-2 com a condição de que quando Z é O, p é, pelo menos, 1 e r é, pelo menos, 1;



Y é um grupo fenilo ou naftilo, ou heteroarilo seleccionado a partir de um grupo constituído por piridilo, tienilo, furilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo e pirrazolilo, sendo os referidos grupos fenilo, naftilo e heteroarilo opcionalmente substituídos com um ou dois grupos R_2 ;

W é um substituinte seleccionado a partir do grupo constituído por F, Br, Cl, I, alquilo(C_{1-6}) substituído com fluoro, NO_2 , N_3 , OH, OCH_2OCH_3 , O-alquilo(C_{1-10}), tetrazol, CN, SO_2 -alquilo(C_{1-6}), SO_2 (alquilo(C_{1-6}) substituído com fluoro), SO-alquilo(C_{1-6}), CO-alquilo(C_{1-6}), $COOR_8$, fenilo, fenilo substituído com um grupo W diferente de fenilo ou fenilo substituído;

L é $-(C=Z)-NH-$ ou $-HN-(C=Z)-$

Z é O ou S;

A é $(CH_2)_q$ em que q é 0-5, alquilo inferior de cadeia ramificada tendo 3-6 carbonos, cicloalquilo tendo 3-6 carbonos, alcenilo tendo 2-6 carbonos e 1 ou 2 ligações duplas, alcinilo tendo 2-6 carbonos e 1 ou 2 ligações triplas, e

B é $COOH$ ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, $COOR_8$, $CONR_9R_{10}$, $-CH_2OH$, CH_2OR_{11} , CH_2OCOR_{11} , CHO , $CH(OR_{12})_2$, $CHOR_{13}O$, $-COR_7$, $CR_7(OR_{12})_2$, $CR_7OR_{13}O$ em que R_7 é um grupo alquilo, cicloalquilo ou alcenilo contendo 1 a 5 carbonos, R_8 é um grupo alquilo de 1 a 10 carbonos ou trimetilsililalquilo em que o grupo alquilo tem 1 a 10 carbonos ou um grupo cicloalquilo de 5 a 10 carbonos ou R_8 é fenilo ou (alquil inferior)fenilo, R_9 e R_{10} são, independentemente, hidrogénio, um grupo alquilo de 1 a 10 carbonos ou um grupo cicloalquilo de 5-10 carbonos ou fenilo ou (alquil inferior)fenilo, R_{11} é alquilo inferior, fenilo ou (alquil inferior)fenilo, R_{12} é alquilo inferior e R_{13} é um radical alquilo bivalente de 2-5 carbonos.

Num segundo aspecto, este invento refere-se à utilização dos compostos de Fórmula 1 no tratamento de doenças relacionadas com a pele, incluindo, sem limitação, queratoses actínicas, queratoses arsénicas, acne inflamatório e não inflamatório, psoríase, ictiose e outras desordens de queratinização e hiperproliferativas da pele, eczema, dermatite atópica, doença de Darriers, líquen plano, prevenção e inversão da lesão por glucocorticóides (atrofia

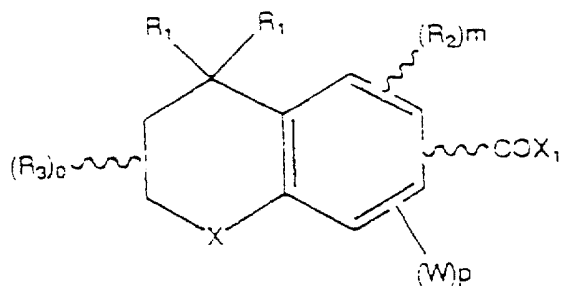


esteróide), como antimicrobiano tópico, como agente anti-pigmentação da pele e para tratar e inverter os efeitos da idade e fotolesão na pele. Os compostos são também úteis para a prevenção e tratamento de condições cancerosas e pré-cancerosas, incluindo, doenças hiperproliferativas pré-malignas e malignas tais como cancros da mama, pele, próstata, cérviz, útero, cólon, bexiga, esófago, estômago, pulmão, laringe, cavidade oral, sistema sanguíneo e linfático, metaplasias, displasias, neoplasias, leucoplasias e papilomas das membranas mucosas e no tratamento do sarcoma de Kaposi. Adicionalmente, os presentes compostos podem ser utilizados como agentes para tratar doenças dos olhos, incluindo, sem limitação, vitreo-retinopatia proliferativa (PVR), descolamento da retina, olho seco e outras corneopatias, assim como no tratamento e prevenção de várias doenças cardiovasculares, incluindo, sem limitação, doenças associadas ao metabolismo lipídico tais como dislipidemias, prevenção da estenose recidiva pós-angioplastia e como um agente para aumentar o nível de activador do plasminogénio dos tecidos (TPA) circulante. Outras utilizações para os compostos do presente invento incluem a prevenção e o tratamento de condições e doenças associadas ao vírus do papiloma humano (HPV), incluindo verrugas e verrugas genitais, várias doenças inflamatórias tais como fibrose pulmonar, ileíte, colite e doença de Kohn, doenças neurodegenerativas tais como doença de Alzheimer, doença de Parkinson e síncope, funcionamento impróprio da pituitária, incluindo produção insuficiente de hormona do crescimento, modulação da apoptose, incluindo quer a indução da apoptose quer a inibição da apoptose activada por Células T, restabelecimento do crescimento capilar, incluindo terapias de combinação com os presentes compostos e outros agentes tais como Minoxidil®, doenças associadas ao sistema imunitário, incluindo a utilização dos presentes compostos como imunossuppressores e imunoestimulantes, modulação da rejeição no transplante de órgãos e facilitação da cicatrização de feridas, incluindo a modulação da quelose.

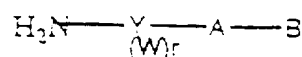
Este invento refere-se também a uma formulação farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula 1 em mistura com um excipiente farmacêuticamente aceitável.

Num outro aspecto, este invento refere-se aos processos de preparação de um composto de Fórmula 1, processos que compreendem a reacção, na presença de um aceitador de ácido ou aceitador de água, de um composto de

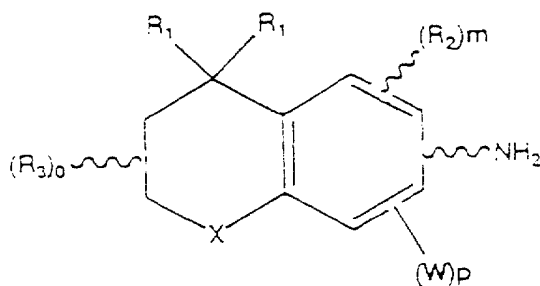
Fórmula 2 com um composto de Fórmula 3 ou um composto de Fórmula 2a com um composto de Fórmula 3a na qual X_1 é OH, halogéneo ou um outro grupo que torne o grupo $-COX_1$ reactivo para formação de amida, e em que os restantes símbolos são como definidos relativamente à Fórmula 1.



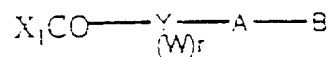
Fórmula 2



Fórmula 3



Fórmula 2^a



Fórmula 3a

Ainda adicionalmente, o presente invento refere-se a tais reacções realizadas com os compostos de Fórmula 1 que causam transformações do grupo B, enquanto que o produto reaccional se mantém ainda no âmbito de Fórmula 1.



Concretizações Genéricas - Definições

O termo alquilo refere-se e abrange todo e qualquer grupo que seja conhecido como alquilo normal, alquilo de cadeia ramificada e cicloalquilo. O termo alcenilo refere-se e abrange grupos alcenilo normal, alcenilo de cadeia ramificada e cicloalcenilo tendo um ou mais locais de insaturação. Similarmente, o termo alcinilo refere-se e abrange grupos alcinilo normal e alcinilo de cadeia ramificada tendo uma ou mais ligações triplas.

Alquilo inferior significa a definição ampla acima definida de grupos alquilo tendo 1 a 6 carbonos no caso de alquilo inferior normal e quando aplicável 3 a 6 carbonos para os grupos alquilo inferior de cadeia ramificada e cicloalquilo. O alcenilo inferior é similarmente definido tendo 2 a 6 carbonos para grupos alcenilo inferior normais, e 3 a 6 carbonos para grupos alcenilo inferior de cadeia ramificada e ciclo(alcenilo inferior). O alcinilo inferior é também similarmente definido, tendo 2 a 6 carbonos para grupos alcinilo inferior normais e 4 a 6 carbonos para grupos alcinilo inferior de cadeia ramificada.

O termo "éster" como aqui utilizado refere-se e abrange qualquer composto que caia na definição daquele termo como classicamente é utilizado em química orgânica. Ele inclui ésteres orgânicos e inorgânicos. Quando B de Fórmula 1 é -COOH , este termo abrange os produtos derivados do tratamento desta função com álcoois ou tioálcoois, de preferência, com álcoois alifáticos tendo 1-6 carbonos. Quando o éster é derivado de compostos em que B é $\text{-CH}_2\text{OH}$, este termo abrange compostos derivados de ácidos orgânicos capazes de formar ésteres incluindo ácidos à base de fósforo e à base de enxofre, ou compostos de Fórmula $\text{-CH}_2\text{OCOR}_{11}$ em que R_{11} é um qualquer grupo alifático, aromático, heteroaromático ou aromático alifático, substituído ou não substituído, de preferência com 1-6 carbonos nas porções alifáticas.

A não ser que de outro modo definido neste pedido, os ésteres preferidos derivam dos álcoois ou ácidos alifáticos saturados de dez ou menos átomos de carbono ou dos álcoois e ácidos cíclicos ou cíclicos alifáticos saturados de 5 a 10 átomos de carbono. Os ésteres alifáticos particularmente preferidos são aqueles que derivam de ácidos e álcoois de alquilo inferior. São também preferidos os ésteres de fenilo ou de (alquil inferior)fenilo.



As amidas têm o significado classicamente acordado para aquele termo em química orgânica. Neste caso ele inclui as amidas não substituídas e todas as amidas mono- e dissustituídas alifáticas e aromáticas. A não ser que de outro modo definido neste pedido, as amidas preferidas são as amidas mono- e dissustituídas derivadas dos radicais alifáticos saturados de dez ou menos átomos de carbono ou dos radicais cíclicos ou cíclicos alifáticos saturados de 5 a 10 átomos de carbono. As amidas particularmente preferidas são aquelas derivadas de (alquil inferior)aminas substituídas e não substituídas. São também preferidas amidas mono- e dissustituídas derivadas das fenil- ou (alquil inferior)fenilaminas substituídas e não substituídas. São também preferidas amidas não substituídas.

Os acetais e cetais incluem os radicais de Fórmula $-CK$ em que K é $(-OR)_2$. Aqui, R é alquilo inferior. K pode ser também $-OR_7O-$ em que R_7 é alquilo inferior de 2-5 átomos de carbono, de cadeia linear ou ramificada.

Um sal farmacêuticamente aceitável pode ser preparado a partir de qualquer um dos compostos deste invento tendo uma funcionalidade capaz de formar um tal sal, por exemplo, uma funcionalidade ácida. Um sal farmacêuticamente aceitável é um qualquer sal que mantenha a actividade do composto de origem e não comunique qualquer efeito pernicioso ou indesejável ao sujeito ao qual é administrado e no contexto em que é administrado. Os sais farmacêuticamente aceitáveis podem ser derivados de bases orgânicas ou inorgânicas. O sal pode ser um ião monovalente ou polivalente. De particular interesse são os iões inorgânicos de sódio, potássio, cálcio e magnésio. Os sais orgânicos podem ser preparados com aminas, particularmente sais de amónio tais como mono-, di- e triálquilaminas ou etanolaminas. Os sais podem também ser formados com cafeína, trometamina e moléculas similares. Quando existe azoto suficientemente básico para ser capaz de formar sais de adição de ácido, estes podem ser formados com quaisquer ácidos inorgânicos ou orgânicos ou agente alquilante tal como iodeto de metilo. Os sais preferidos são aqueles formados com ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido sulfúrico ou ácido fosfórico. Pode também ser utilizado qualquer um de vários ácidos orgânicos simples tais como mono-, di- ou tri-ácidos.

Alguns dos compostos do presente invento podem ter isómeros trans e cis (E e Z). Adicionalmente, os compostos do presente invento podem conter um ou mais centros quirais e, por conseguinte, podem existir em formas enantioméricas e diastereoméricas. O âmbito do presente invento destina-se a abranger todos estes isómeros per se, assim como misturas de isómeros cis e trans, misturas de diastereómeros e também misturas racémicas de enantiómeros (isómeros ópticos).

Relativamente ao símbolo Y de Fórmula 1, os compostos preferidos do invento são aqueles em que Y é fenilo, piridilo, 2-tiazolilo, tienilo ou furilo, mais preferivelmente fenilo. No que se refere às substituições nos grupos Y (fenilo) e Y (piridilo), preferem-se os compostos em que o grupo fenilo é substituído em 1,4 (para) com grupos L e A-B, e em que o anel piridina é substituído em 2,5 pelos grupos L e A-B. (A substituição nas posições 2,5 com nomenclatura da "piridina" corresponde à substituição na posição 6 na nomenclatura "ácido nicotínico".) Nos compostos preferidos do invento não há substituinte R₂ opcional no grupo Y.

No que se refere à função amida ou carbamoílo "L" que liga as duas porções cíclicas da molécula, L é de preferência -CZ-NH-; por outras palavras, preferem-se os compostos de amida ou carbamoílo, de acordo com o presente invento, em que o grupo carbonilo (CO-) ou tiocarbonilo (CS-) está ligado à porção cíclica condensada.

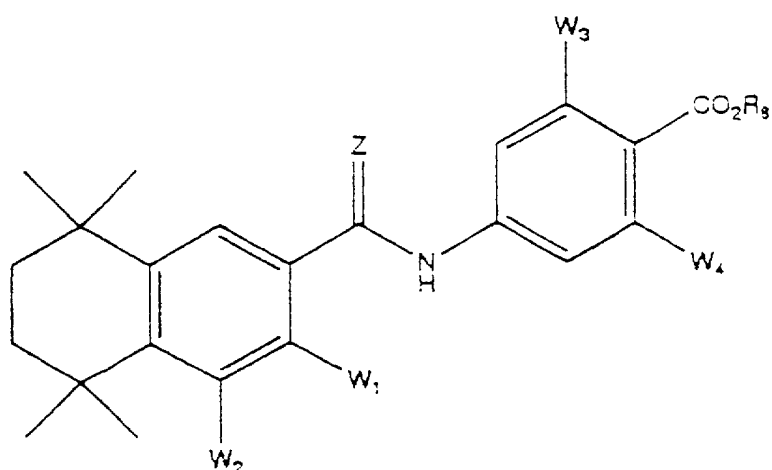
Relativamente ao símbolo X na Fórmula 1, preferem-se os compostos de acordo com o invento em que X é [C(R₁)₂]₃ e n é 1, e também aqueles em que X é O ou S (derivados de cromano e tiocromano).

Os grupos R₁ são de preferência H ou CH₃. O grupo R₃ é de preferência hidrogénio.

O grupo A-B dos compostos preferidos é (CH₂)_n-COOH ou (CH₂)_n-COOR₈, em que n e R₈ são como acima definido. Ainda mais preferivelmente, n é zero e R₈ é alquilo inferior ou n é zero e B é COOH ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

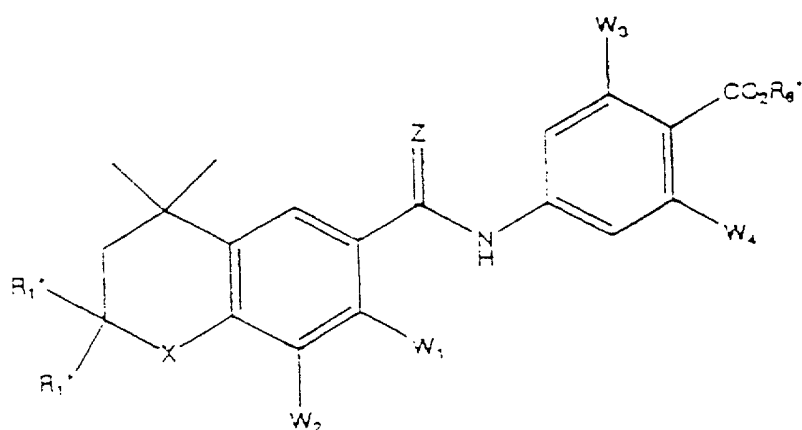
Fazendo agora referência ao grupo W na Fórmula 1, este grupo é, em geral, um grupo que remove electrões, que está presente nos compostos do invento quer na porção aromática do sistema de anel condensado quer como substituinte do grupo arilo ou heteroarilo Y. O grupo W está presente, de preferência, no grupo Y ou no grupo Y e também na porção aromática do sistema de anel condensado. Quando o grupo Z é S (tioamidas) o grupo W não tem necessariamente que estar presente nos compostos do invento, embora esteja no entanto presente, pelo menos, um grupo W. Na porção arilo ou heteroarilo Y, o grupo W está localizado, de preferência, na posição adjacente ao grupo A-B; de preferência, o grupo A-B está na posição para do anel fenilo relativamente à porção "amida" e, por conseguinte, o grupo W está, de preferência, na posição meta relativamente à porção amida. Quando o grupo W está também presente na porção aromática do sistema de anel condensado, ele ocupa, de preferência, a posição 8 do núcleo cromano ou tiocromano com o grupo Z-C-NH- ocupando a posição 6. Nos compostos de tetra-hidronaftaleno do invento, o grupo Z=C-NH- está, de preferência, na posição 2 e o grupo W está na posição 3 ou 4. Os grupos W preferidos são F, NO₂, Br, I, CF₃, N₃ e OH. A presença de um ou dois substituintes fluoro no grupo Y é especialmente preferida. Quando o grupo Y é fenilo, os substituintes fluoro estão, de preferência, nas posições orto e orto' relativamente ao grupo A-B, que é preferivelmente COOH ou COOR₈.

Os compostos mais preferidos do invento são apresentados na Tabela 1, com referência às Fórmulas 4 e 5.



Fórmula 4

[Handwritten signature]



Fórmula 5

TABELA 1

Composto No.	Fórmula	R ₁ [*]	X [*]	W ₁	W ₂	Z	W ₃	W ₄	R ₈ [*]
1	4	--	--	H	H	O	F	H	Et
2	4	--	--	H	H	O	F	H	H
3	4	--	--	F	H	O	H	H	Et
4	4	--	--	F	H	O	H	H	H
5	4	--	--	H	Br	O	F	H	Et
6	4	--	--	H	Br	O	F	H	H
7	4	--	--	OH	H	O	F	H	Et
8	4	--	--	OH	H	O	F	H	H
9	5	H	O	H	Br	O	F	H	Et
10	5	H	O	H	Br	O	F	H	H
11	5	CH ₃	O	H	Br	O	F	H	Et
12	5	CH ₃	O	H	Br	O	F	H	H
13	5	CH ₃	O	H	CF ₃	O	F	H	Et
14	5	CH ₃	O	H	CF ₃	O	F	H	H
15	5	CH ₃	O	H	N ₃	O	F	H	Et
16	5	CH ₃	O	H	N ₃	O	F	H	H
17	5	CH ₃	O	H	CF ₃	O	F	F	CH ₃
18	5	CH ₃	O	H	CF ₃	O	F	F	H
19	5	CH ₃	O	H	I	O	F	H	Et
20	5	CH ₃	O	H	I	O	F	H	H
21	5	CH ₃	O	H	CH ₃	O	F	H	Et
22	5	CH ₃	O	H	CH ₃	O	F	H	H
23	5	CH ₃	S	H	H	O	F	H	Et



TABELA 1 (continuação)

Composto No.	Fórmula	R ₁ *	X*	W ₁	W ₂	Z	W ₃	W ₄	R ₈ *
24	5	CH ₃	S	H	H	O	F	H	H
25	4	--	--	H	H	S	H	H	Et
26	4	--	--	H	H	S	H	H	H
27	4	--	--	H	H	S	F	H	Et
28	4	--	--	H	H	S	F	H	H
29	4	--	--	H	Br	O	NO ₂	H	CH ₃
30	4	--	--	H	Br	O	NO ₂	H	H
31	5	CH ₃	O	H	H	O	F	H	Et
32	5	CH ₃	O	H	H	O	F	H	H
33	4	--	--	OH	Br	O	F	H	Et
34	4	--	--	OH	Br	O	F	H	H
35	4	--	--	OH	Br	O	F	F	CH ₃
36	4	--	--	OH	Br	O	F	F	H
37	4	--	--	H	H	O	F	F	CH ₃
38	4	--	--	H	H	O	F	F	H

Modos de Administração

Os compostos deste invento podem ser administrados sistêmica ou topicamente, dependendo de considerações tais como a condição a ser tratada, a necessidade para tratamento específico do local, a quantidade de fármaco a ser administrado e numerosas outras considerações.

No tratamento de dermatoses, será geralmente preferível administrar o fármaco topicamente, embora em certos casos, tal como no tratamento da acne cística grave ou psoríase, poder também ser utilizada a administração oral. Pode ser utilizada uma qualquer formulação tópica comum tal como uma solução, suspensão, gel, unguento ou pomada e semelhante. A preparação de tais formulações tópicas está bem descrita na arte de formulações farmacêuticas como exemplificado, por exemplo, em Remington's Pharmaceutical Science, Edição 17, Mack Publishing Company, Easton, Pensilvânia. Para aplicação tópica, estes compostos podem ser também administrados como um pó ou pulverizador, particularmente na forma de aerossol. Se o fármaco for destinado a administração sistêmica, ele pode ser preparado como um pó, pílula, comprimido ou semelhante ou como um xarope ou elixir adequado para administração oral. Para administração intravenosa ou intraperitoneal, o



composto será preparado como uma solução ou suspensão capaz de ser administrada por injeção. Em certos casos, pode ser útil formular estes compostos para injeção. Em certos casos, pode ser útil formular estes compostos na forma de supositórios ou como formulação de libertação prolongada para depósito sob a pele ou injeção intramuscular.

Podem ser adicionados outros medicamentos a uma tal formulação tópica para fins secundários tais como tratamento da secura da pele; fornecimento de protecção contra a luz; outros medicamentos para tratamento de dermatoses; medicamentos para prevenção de infecções, redução da irritação, inflamação e semelhante.

O tratamento de dermatoses ou de quaisquer outras indicações conhecidas ou que se verificou serem susceptíveis a tratamento com compostos semelhantes a ácido retinóico será realizado por administração da dose terapeuticamente eficaz de um ou mais compostos do presente invento. Uma concentração terapêutica será a concentração que efectua a redução da condição particular ou retarda a sua expansão. Nalguns casos, o composto pode ser potencialmente utilizado de uma forma profilática para prevenir o início de uma condição particular.

Uma concentração terapêutica ou profilática útil vai variar de condição para condição e nalguns casos pode variar com a gravidade da condição a ser tratada e a susceptibilidade do doente ao tratamento. Por conseguinte, não será uniformemente útil qualquer concentração única, sendo sim necessária uma modificação dependente das particularidades da doença a ser tratada. Tais concentrações podem ser atingidas através da experimentação rotineira. No entanto, pode-se antecipar que no tratamento de, por exemplo, acne ou dermatoses similares, uma formulação contendo entre 0,01 e 1,0 miligramas por mililitro de formulação constitui uma concentração terapeuticamente eficaz para aplicação total. Quando sistemicamente administrada, espera-se que uma quantidade entre 0,01 e 5 mg por kg por dia de peso corporal efectue um resultado terapêutico no tratamento de muitas doenças para as quais estes compostos são úteis.



Ensaio de Actividade Biológica Semelhante a Retinóide

A actividade semelhante a retinóide dos compostos do invento pode ser confirmada por ensaios nos quais se mede a capacidade do composto para se ligar aos receptores de retinóides. Como se pode observar na secção introdutória deste pedido de patente existem, nos mamíferos (e outros organismos), dois tipos principais de receptores de ácido retinóico (RAR e RXR). Em cada tipo há subtipos (RAR $_{\alpha}$, RAR $_{\beta}$, RAR $_{\gamma}$, RXR $_{\alpha}$, RXR $_{\beta}$ e RXR $_{\gamma}$) cuja distribuição não é uniforme nos vários tecidos e órgãos dos organismos mamíferos. A ligação selectiva de apenas um ou dois subtipos de receptor de retinóides numa família de receptores de retinóides pode dar origem a propriedades farmacológicas benéficas devido à distribuição variável dos subtipos nos vários tecidos ou órgãos de mamíferos. Pelas razões acima sumariadas, a ligação de qualquer um ou de todos os receptores de retinóides, assim como a actividade específica ou selectiva numa família de receptores ou a actividade selectiva ou específica em qualquer um dos subtipos de receptores, são todas consideradas propriedades farmacológicas desejáveis.

Tendo em vista o precedente, a arte anterior desenvolveu procedimentos de ensaio para testar a actividade do tipo agonista dos compostos nos subtipos de receptores RAR $_{\alpha}$, RAR $_{\beta}$, RAR $_{\gamma}$, RXR $_{\alpha}$, RXR $_{\beta}$ e RXR $_{\gamma}$. Por exemplo, um ensaio de transactivação de receptor quimérico que testa quanto à actividade do tipo agonista nos subtipos de receptores RAR $_{\alpha}$, RAR $_{\beta}$, RAR $_{\gamma}$ e RXR $_{\alpha}$, e que é baseado no trabalho publicado por Feigner P.L. e Holm M. (1989) *Focus*, 11 2, é descrito em detalhe na Patente U.S. No. 5 455 265. O fascículo da Patente dos Estados Unidos No. 5 455 265 é aqui expressamente incorporada por referência.

Um ensaio de transactivação de holorreceptores e um ensaio de ligação de ligandos que medem a capacidade dos compostos do invento para se ligarem a vários subtipos de receptores de retinóides são, respectivamente, descritos no Pedido PCT publicado No. WO 93/11755 (particularmente nas páginas 30-33 e 37-41) publicado a 24 de Junho, 1993, cuja descrição é também aqui incorporada por referência. Proporciona-se também de seguida uma descrição do ensaio de ligação de ligandos.



ENSAIO DE LIGAÇÃO

Todos os ensaios de ligação foram realizados de uma forma similar. Todos os seis tipos de receptores eram derivados do tipo de receptor expresso (RAR α , β , Γ , e RXR α , β , Γ) expresso em Baculovírus. As soluções de reserva de todos os compostos foram preparadas como soluções em etanol 10mM e as diluições em série foram realizadas em DMSO, etanol 1:1;. Os tampões de ensaio consistiram nos seguintes, para todos os ensaios aos seis receptores: glicerol a 8%, KCl 120mM, Tris 8mM, CHAPS 5mM, DTT 4mM e PMSF 0,24mM, pH – 7,4, à temperatura ambiente.

Todos os ensaios de ligação aos receptores foram realizados da mesma forma. O volume final de ensaio foi de 250 μ l e continha 10-40 μ g de extracto de proteína dependendo do receptor a ser ensaiado, juntamente com 5nM de ácido [3 H]-todo-trans-retinóico ou 10nM de ácido [3 H]9-cis-retinóico e concentrações variáveis de ligando de competição em concentrações que variaram de 0-10⁻⁵ M. Os ensaios estavam formatados para um sistema de minitubos de 96 cavidades. As incubações foram realizadas a 4°C até se atingir o equilíbrio. A ligação não específica foi definida como a ligação que permaneceu na presença de 1000nM do isómero de ácido retinóico não marcado adequado. No final do período de incubação adicionaram-se 50 μ l de hidroxiapatite a 6,25% no tampão de lavagem adequado. O tampão de lavagem consistiu em KCl 100mM, Tris 10mM e ou CHAPS 5mM (RXR α , β , Γ) ou Triton X-100 a 0,5% (RAR α , β , Γ). A mistura foi misturada em vórtex e incubada durante 10 minutos a 4°C, centrifugada e o sobrenadante foi removido. A hidroxiapatite foi lavada três vezes mais com o tampão de lavagem adequado. O complexo receptor-ligando foi adsorvido pela hidroxiapatite. A quantidade de complexo receptor-ligando foi determinada por contagem de cintilação de líquido das peletes de hidroxiapatite.

Após correcção para a ligação não específica, determinaram-se os valores de Cl_{50} . O valor de Cl_{50} é definido como a concentração de ligando de competição necessária para reduzir a ligação específica em 50%. O valor de Cl_{50} foi graficamente determinado a partir de uma representação gráfica loglog. Os valores de K_d foram determinados por aplicação da equação de Cheng-Prusoff aos valores de Cl_{50} , à concentração de ligando marcado e ao K_d do ligando marcado.



Os resultados do ensaio de ligação de ligandos são expressos em números de K_d . (Ver Cheng et al., *Biochemical Pharmacology*, Vol. 22, pg. 3099-3108, expressamente aqui incorporado por referência).

A Tabela 2 apresenta os resultados do ensaio de ligação de ligandos para certos compostos exemplificativos do invento.

TABELA 2

Ensaio de Ligação de Ligandos						
Composto #	K_d (nanomolar)					
	RAR α	RAR β	RAR γ	RXR α	RXR β	RXR γ
2	1,90	480,0	0,00	0,00	0,00	0,00
4	23,00	23,00	96,0	0,00	0,00	0,00
6	1,3	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
8	3,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
12	24,0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
14	14,0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
16	52,0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
18	51,0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
20	16,0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
22	57,0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
24	126,0	584	0,00	0,00	0,00	0,00
26	15	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
28	7,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
30	245,0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
32	162,0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
34	4,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
36	2,30	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
38	9,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,00 indica valor superior a 1000nM (nanomolar)						

Como se pode observar a partir dos resultados do teste sumariados na Tabela 2, os compostos exemplificativos do invento aqui indicados ligam-se especifica ou selectivamente a receptores RAR α .



ENSAIOS EM LINHAS DE CÉLULAS DE CANCRO

MATERIAIS E MÉTODOS

Hormonas

O ácido todo-trans-retinóico (t-RA) (Sigma Chemicals Co., St. Louis, MO.) foi armazenado a -70°C . Antes de cada experiência o composto foi dissolvido em etanol a 100% até 1mM e diluído em meio de cultura imediatamente antes da utilização. Todas as experiências foram realizadas em luz difusa. Os controlos foram ensaiados utilizando a mesma concentração de etanol presente nas placas experimentais não tendo esta concentração de diluente nenhum efeito em qualquer ensaio.

Células e Cultura de Células

Todas as linhas de células, RPMI-8226, ME-180 e AML-193 foram obtidas a partir da American Type Culture Collection (ATCC, Rockville, MD). A RPMI-8226 é uma linha de células hematopoiéticas humanas obtida a partir do sangue periférico de um doente com mieloma múltiplo. As células assemelham-se a células linfoblastóides de outras linhas de células de linfócitos humanos e segregam cadeias leves de tipo α de imunoglobulina. As células RPMI-8226 são deixadas crescer em meio RPMI (Gibco) suplementado com soro de feto de bovino a 10%, glutamina e antibióticos. As células foram mantidas como culturas em suspensão e deixadas crescer a 37°C numa atmosfera humidificada de CO_2 a 5%, no ar. As células foram diluídas até uma concentração de $1 \times 10^5/\text{ml}$, duas vezes por semana.

A ME-180 é uma linha de células de carcinoma epidermóide humano derivada do cérviz. O tumor era um carcinoma de células escamosas altamente invasivas com cachos de células irregulares e sem queratinização significativa. As células ME-180 foram deixadas crescer e mantidas em meio McCoy 5a (Gibco) suplementado com soro de feto de bovino a 10%, glutamina e antibióticos. As células foram mantidas como culturas em monocamada e deixadas crescer a 37°C numa atmosfera humidificada de CO_2 a 5%, no ar. As células foram diluídas até uma concentração de $1 \times 10^5/\text{ml}$, duas vezes por semana.



A AML-193 foi estabelecida a partir dos blastócitos classificados como Leucemia Monocítica Aguda M5. O factor de crescimento, factor de estimulação de colónias granulocíticas (GM-CSF) foi necessário para estabelecer esta linha de células e os factores de crescimento são necessários para a sua proliferação contínua em meio quimicamente definido. As células AML-193 foram deixadas crescer e mantidas em meio de Dulbecco modificado por Iscove suplementado com soro de feto de bovino a 10%, glutamina e antibióticos com 5 µg/ml de insulina (Sigma Chemical Co.) e 2 ng/ml de rhGMC-CSF (Sistemas R e D). As células foram diluídas até uma concentração de 3×10^5 /ml, duas vezes por semana.

Incorporação de ^3H -Timidina

O método utilizado para determinação da incorporação de timidina radiomarcada foi adaptado do procedimento descrito por Shrivastav et al.. As células RPMI-8226 foram colocadas numa placa de microtitulação de fundo redondo de 96 cavidades (Costar) a uma densidade de 1000 células/cavidade. Às cavidades adequadas, adicionaram-se compostos de teste retinóides nas concentrações finais indicadas para um volume final de 150 µl/cavidade. As placas foram incubadas durante 96 horas a 37°C numa atmosfera humidificada de CO₂ a 5% em ar. Subsequentemente, adicionou-se a cada cavidade 1 µCi de [5'- ^3H]-timidina (Amersham Reino Unido, actividade específica 43 Ci/mmol) em 25 µl de meio de cultura e as células foram incubadas durante 6 horas adicionais. As culturas foram posteriormente processadas como a seguir descrito.

As células ME-180, colhidas por tripsinização, foram plaqueadas numa placa de microtitulação de fundo plano de 96 cavidades (Costar) a uma densidade de 2000 células/cavidade. As culturas foram tratadas como acima descrito para o RPMI-8226 com as seguintes excepções. Após incubação com timidina, o sobrenadante foi cuidadosamente removido e as células foram lavadas com uma solução de timidina 0,5 mM, em solução salina tamponada com fosfato. As células ME-180 foram resumidamente tratadas com 50 µl de tripsina a 2,5% para desalojar as células da placa. As células AML-193 foram plaqueadas numa placa de microtitulação de fundo redondo de 96 cavidades (Costar) a uma densidade de 1000 células/cavidade. Às cavidades adequadas,



adicionaram-se os compostos de teste retinóides nas concentrações finais indicadas para um volume final de 150 μ l/cavidade. As placas foram incubadas durante 96 horas a 37°C numa atmosfera humidificada de CO₂ a 5% em ar. Subsequentemente, adicionou-se a cada cavidade 1 μ Ci de [5'-³H]-timidina (Amersham Reino Unido, actividade específica 43 Ci/mmol) em 25 μ l de meio de cultura e as células foram incubadas durante 6 horas adicionais.

Todas as linhas de células foram então processadas da seguinte forma: o ADN celular foi precipitado com ácido tricloroacético a 10% em matrizes de filtro de fibra de vidro utilizando um dispositivo de colheita de células de múltiplas cavidades SKATRON (Skatron Instruments, Sterling VA). A radioactividade incorporada no ADN como medida directa do crescimento celular, foi medida por contagem de cintilação líquida. Os números representam a média das desintegrações por minuto de timidina incorporada a partir de cavidades em triplicado \pm DPM.

Nas linhas de células in vitro acima referidas os compostos exemplificativos 6, 8, 12, 14 e 20 do invento causaram uma diminuição significativa na proliferação das linhas de células de tumor (como medido pela incorporação de timidina radioactivamente marcada) no intervalo de concentrações molares de 10⁻¹¹ a 10⁻⁶ do composto de teste respectivo.

CONCRETIZAÇÕES ESPECÍFICAS

Os compostos deste invento podem ser preparados pelas vias de síntese química aqui ilustradas. O químico de síntese irá rapidamente verificar que as condições aqui descritas são concretizações específicas que podem ser generalizadas a qualquer um e todos os compostos representados pela Fórmula 1. Em geral, o processo de preparação dos compostos do invento envolve a formação de uma amida através da reacção de um composto de Fórmula geral 2 com um composto de Fórmula geral 3, ou pela reacção de um composto de Fórmula geral 2a com um composto de Fórmula geral 3a, Fórmulas estas que são definidas na secção Sumário do presente pedido de patente. Assim, como anteriormente referido, um composto de Fórmula 2 é um ácido ou uma "forma activada" de um ácido carboxílico ligado à porção aromática de um núcleo tetra-hidronaftaleno, (X = [C(R₁)₂]_n e n é 1), di-hidroindeno ([C(R₁)₂]_n em que n é 0), cromano (X é O), tiocromano (X é S) ou



tetra-hidroquinolina (X é NR'). O ácido carboxílico, ou a sua "forma activada", está ligado na posição 2 ou 3 do tetra-hidronaftaleno e na posição 6 ou 7 das porções cromano, tiocromano ou tetra-hidroquinolina. Nos compostos preferidos do invento a ligação é na posição 2 do tetra-hidronaftaleno e na posição 6 do cromano, tiocromano ou tetra-hidroquinolina.

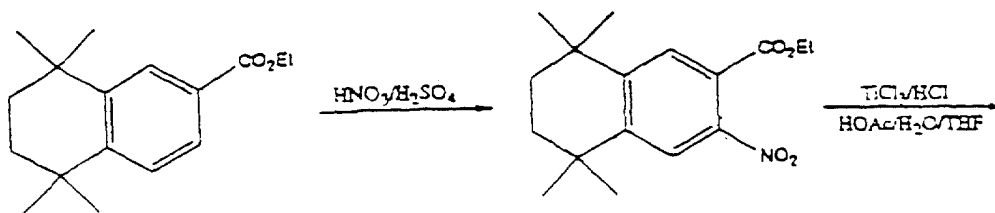
O termo "forma activada" do ácido carboxílico deve ser entendido neste contexto como um derivado do ácido carboxílico que é capaz de formar uma amida quando feito reagir com uma amina primária de Fórmula 3. No caso das "amidas inversas" a forma activada de um ácido carboxílico é um derivado (Fórmula 3a) que é capaz de formar uma amida quando feito reagir com uma amina primária de Fórmula 2a. Isto, em geral, significa derivados de um ácido carboxílico que são normalmente conhecidos e utilizados na arte para formar ligações amida com uma amina. Exemplos de formas ou derivados adequados para este fim são os cloretos de ácido, brometos de ácido e os ésteres do ácido carboxílico, particularmente ésteres activos, em que a porção álcool do éster forma um bom grupo rejeitado. Presentemente, são mais preferidos como reagentes de acordo com a Fórmula 2 (ou Fórmula 3a) os cloretos de ácido (X_1 é Cl). Os cloretos de ácido de Fórmula 2 (ou de Fórmula 3a) podem ser preparados por métodos tradicionais a partir dos ésteres correspondentes (X_1 é por exemplo, etilo), por hidrólise e tratamento com cloreto de tionilo (SOCl_2). Os cloretos de ácido de Fórmula 2 (ou de Fórmula 3a) podem também ser preparados por tratamento directo dos ácidos carboxílicos com cloreto de tionilo, em que o ácido carboxílico, em vez de um seu éster, está comercialmente disponível ou está disponível por um procedimento de síntese conhecido. Os cloretos de ácido de Fórmula 2 (ou de Fórmula 3a) são feitos reagir tipicamente com a amina de Fórmula 3 (ou amina de Fórmula 2a) num solvente inerte, tal como cloreto de metileno, na presença de um aceitador de ácido, tal como piridina.

Os ácidos carboxílicos de acordo com a Fórmula 2 (ou Fórmula 3a) são também eles próprios adequados para formação de amida quando feitos reagir com uma amina, um catalisador (4-dimetilaminopiridina) na presença de um agente desidratante, tal como díciclo-hexilcarbodiimida (DCC) ou mais preferivelmente cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC).



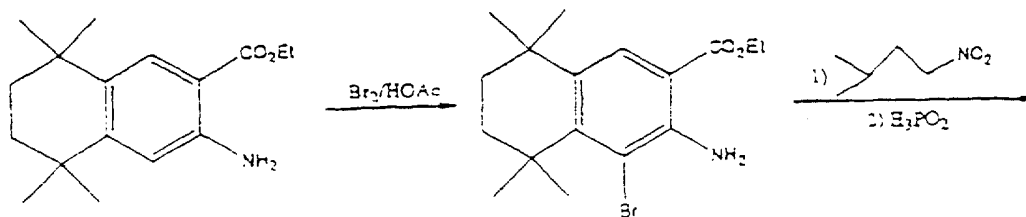
Os ácidos carboxílicos ou os ésteres correspondentes de Fórmula 2 são em geral, preparados como descrito na literatura científica química ou de patentes podendo os procedimentos da literatura para a sua preparação serem modificados, se necessário, por reacções ou processos químicos que são per se conhecidos na arte. Por exemplo, em geral, os ácidos croman-6-carboxílicos e os ácidos cromano-7-carboxílicos substituídos em 2,2-, 4,4- e/ou 2,2,4,4-, são disponíveis de acordo com os ensinamentos das Patentes dos Estados Unidos Nos. 5 006 550, 5 314 159, 5 324 744 e 5 348 975, cujos fascículos são aqui expressamente incorporados por referência. Os ácidos tiocromano-6-carboxílicos substituídos em 2,2-, 4,4- e/ou 2,2,4,4- são disponíveis de acordo com os ensinamentos da Patente do Estados Unidos No. 5 015 658, cujo fascículo é aqui expressamente incorporado por referência. Os ácidos 5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-carboxílicos estão, em geral, disponíveis de acordo com os ensinamentos da Patente do Estados Unidos No. 5 130 335, cuja descrição é aqui expressamente incorporada por referência.

(Seguem esquemas)



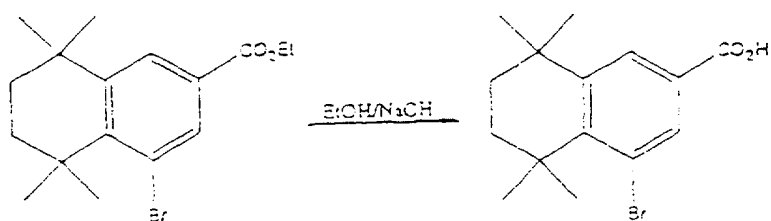
Composto A

Composto B



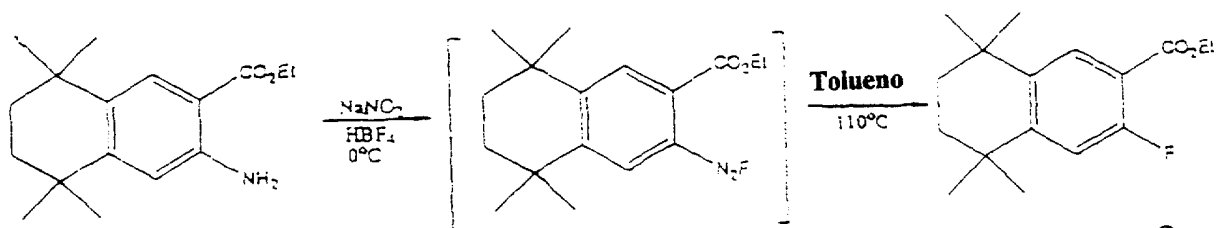
Composto C

Composto D



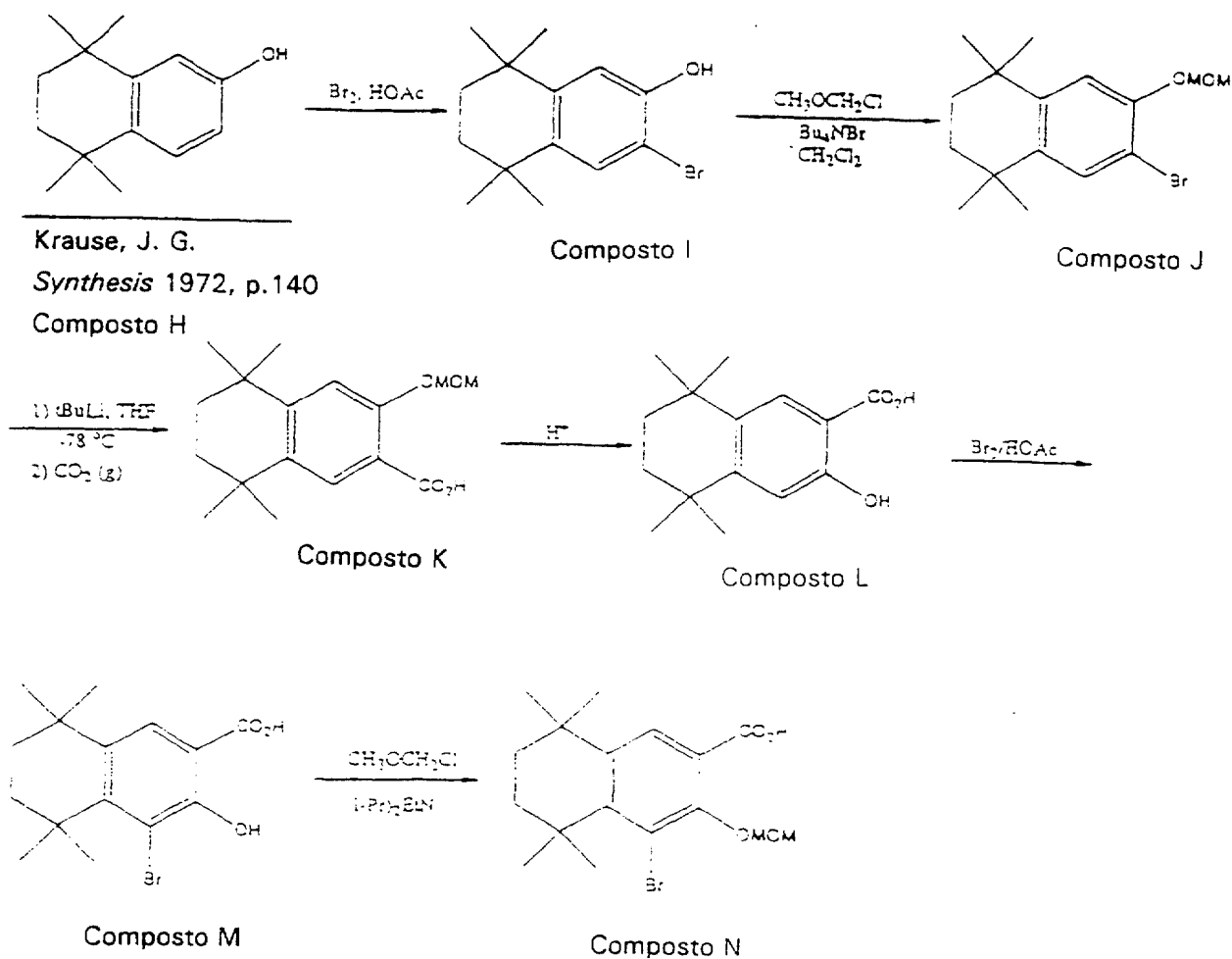
Composto E

Composto F



Composto C

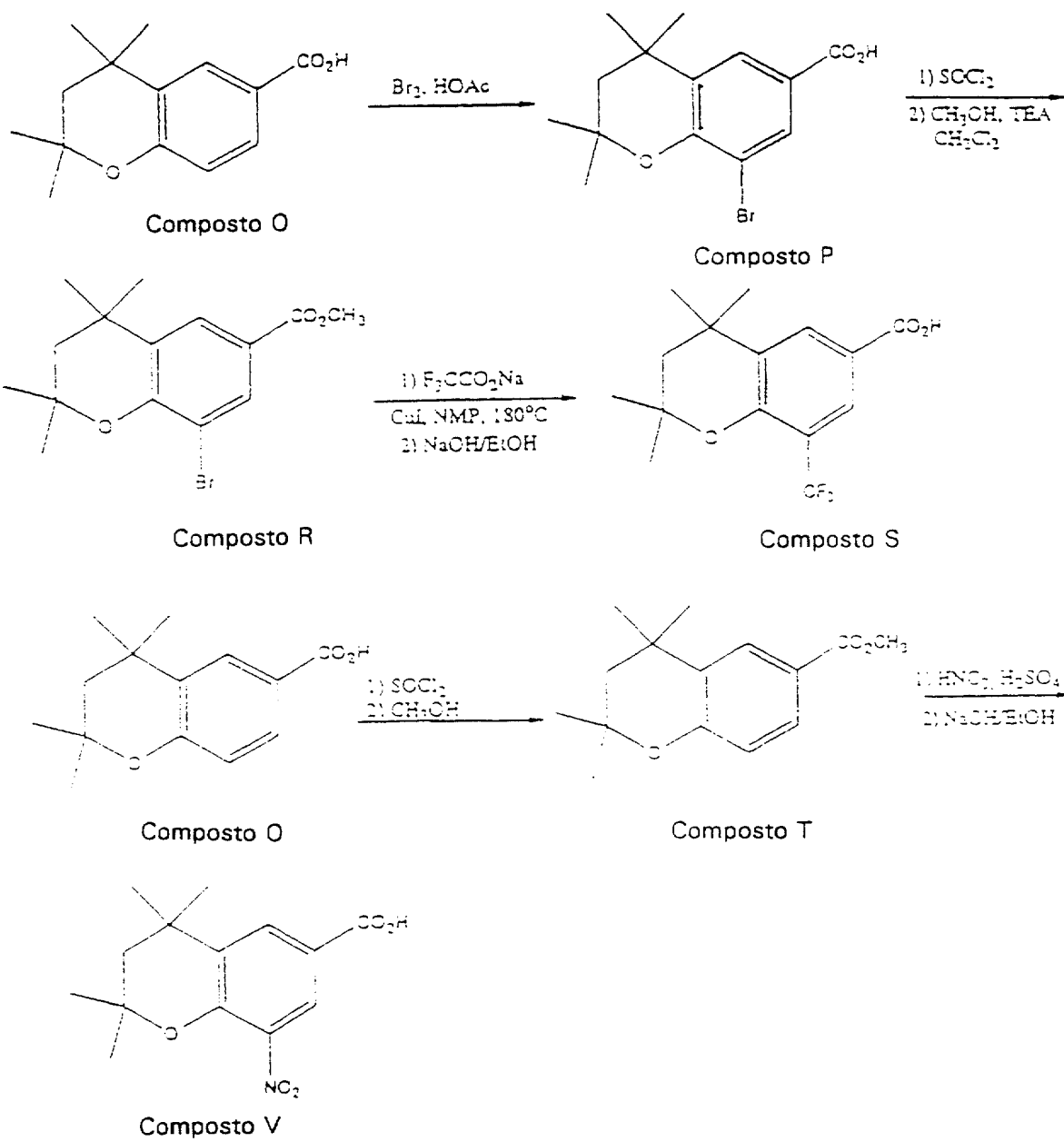
Composto G



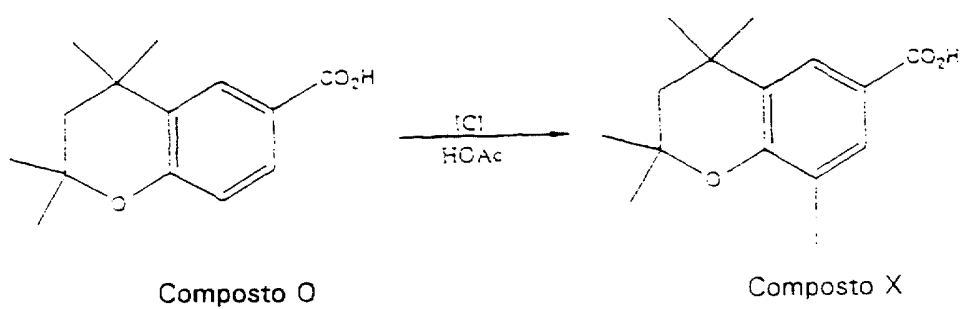
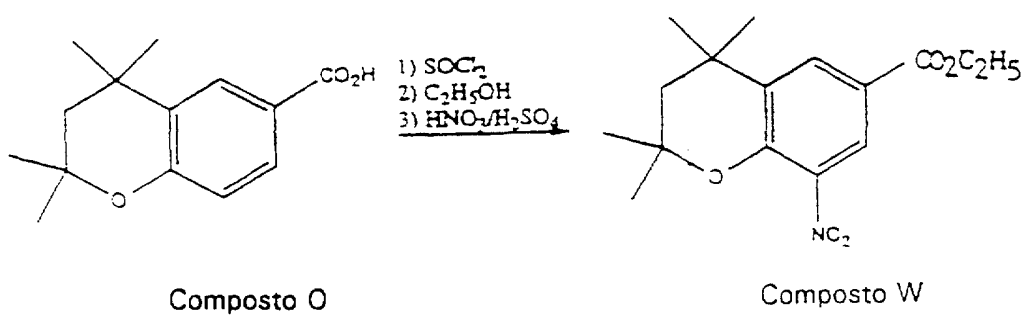
Esquema Reaccional 2

Os Esquemas Reacionais 1 e 2 proporcionam exemplos para a síntese de derivados de ácido 5,6,7,8-tetra-hidro-5,5,8,8-tetrametilnaftalen-2-carboxílico, que estão no âmbito de Fórmula 2 e que são feitos reagir com uma amina de

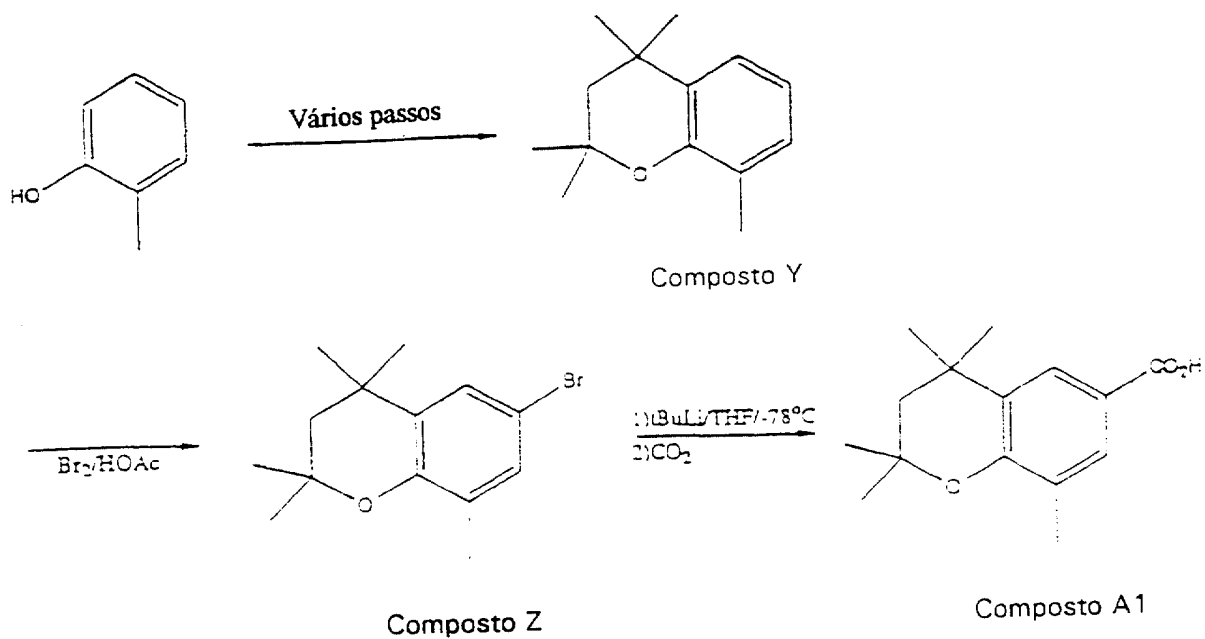
Fórmula 3 para proporcionar derivados (5,6,7,8-tetra-hidro-5,5,8,8-tetrametilnaftalen-2-il)carbamoílo no âmbito de Fórmula 1. Assim, como mostrado no Esquema Reaccional 1, o 5,6,7,8-tetra-hidro-5,5,8,8-tetrametilnaftalen-2-carboxilato de etilo (Composto A) é nitrado para proporcionar o composto 3-nitro correspondente (Composto B). O grupo nitro do Composto B é reduzido para proporcionar o correspondente composto 3-amino (Composto C) que é descrito na publicação Lehmann et al., *Cancer Research*, 1991, 51, 4804. O 5,6,7,8-tetra-hidro-5,5,8,8-tetrametil-3-aminonaftalen-2-carboxilato de etilo (Composto C) é bromado para dar o correspondente derivado 4-bromo (Composto D), que é convertido por tratamento com nitrito de isoamilo e redução com H_3PO_2 , no 5,6,7,8-tetra-hidro-5,5,8,8-tetrametil-4-bromonaftalen-2-carboxilato de etilo (Composto E). A saponificação do Composto E dá ácido 5,6,7,8-tetra-hidro-5,5,8,8-tetrametil-4-bromonaftalen-2-carboxílico (Composto F) que é utilizado como reagente de acordo com a Fórmula 2. O 5,6,7,8-tetra-hidro-5,5,8,8-tetrametil-3-aminonaftalen-2-carboxilato de etilo (Composto C) é também diazotado e feito reagir com HBF_4 para proporcionar 5,6,7,8-tetra-hidro-5,5,8,8-tetrametil-3-fluoronaftalen-2-carboxilato de etilo (Composto G) que serve, ou per se ou após saponificação, como reagente de acordo com a Fórmula 2. O 5,6,7,8-tetra-hidro-5,5,8,8-tetrametil-2-hidroxinaftaleno (Composto H, disponível de acordo com a publicação Krause, *Synthesis*, 1972, 140), é o material de partida no exemplo mostrado no Esquema Reaccional 2. O Composto H é bromado para proporcionar o correspondente composto 3-bromo (Composto I) que é posteriormente protegido na função hidroxilo por tratamento com cloreto de metoximetilo (MOMCl) para dar 5,6,7,8-tetra-hidro-5,5,8,8-tetrametil-3-metoximetoxi-2-bromonaftaleno (Composto J). O Composto J é feito reagir com *t*-butil-lítio e dióxido de carbono para proporcionar o correspondente ácido carboxílico (Composto K) a partir do qual o grupo protector metoximetilo é removido por ácido para dar ácido 5,6,7,8-tetra-hidro-5,5,8,8-tetrametil-2-hidroxinaftaleno-3-carboxílico (Composto L). O Composto L é bromado para dar ácido 5,6,7,8-tetra-hidro-5,5,8,8-tetrametil-1-bromo-2-hidroxinaftaleno-3-carboxílico (Composto M). O Composto L e o Composto M servem como reagentes de acordo com a Fórmula 2. O grupo hidroxilo do Composto M é protegido para posteriores transformações com cloreto de metoximetilo (MOMCl) na presença de base, dando ácido 5,6,7,8-tetra-hidro-5,5,8,8-tetrametil-1-bromo-2-metoximetoxinaftaleno-3-carboxílico (Composto N).



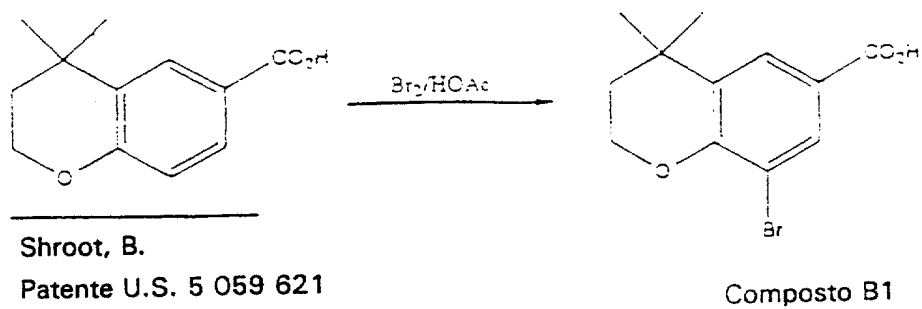
Esquema Reaccional 3



Esquema Reaccional 3 (continuação)



Esquema Reaccional 4



Esquema Reaccional 5

Os Esquemas Reaccionais 3, 4 e 5 proporcionam exemplos para a síntese de derivados de ácidos cromano-6-carboxílicos substituído 2,2,4,4- e 4,4- que

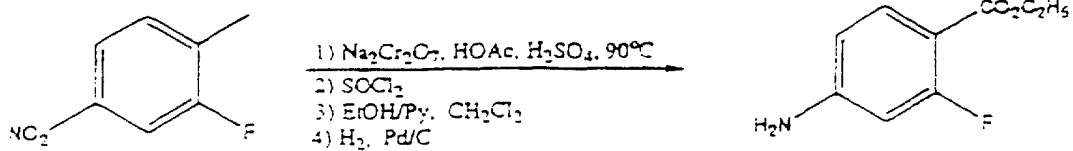
podem servir como reagentes de acordo com a Fórmula 2 para a síntese dos compostos de carbamoílo (amida), no âmbito do presente invento. Assim, referindo agora o Esquema Reaccional 3, o ácido 2,2,4,4-tetrametilcromano-6-carboxílico (Composto O, ver Patente U.S. No. 5 006 550) é bromado com bromo em ácido acético para dar o correspondente derivado 8-bromo (Composto P). O Composto P é convertido no cloreto de ácido por tratamento com cloreto de tionilo e o cloreto de ácido resultante é adequado para reacção com uma amina de Fórmula 3 para proporcionar os compostos de carbamoílo (amida) do invento. O cloreto de ácido é também feito reagir com um álcool (metanol) na presença de base para dar o correspondente éster, 2,2,4,4-tetrametil-8-bromocromano-6-carboxilato de metilo (Composto R). A função bromo do Composto R é convertida numa função trifluorometilo por tratamento com trifluoroacetato de sódio na presença de catalisador iodeto cuproso e 1-metil-2-pirrolidinona (NMP), e o grupo éster carboxilato é saponificado para dar ácido 2,2,4,4-tetrametil-8-trifluorometilcromano-6-carboxílico (Composto S). O Composto S está no âmbito de Fórmula 2 e é adequado, per se ou como o cloreto de ácido ou noutra forma "activada", para reagir com as aminas de Fórmula 3 para dar os compostos de carbamoílo (amida) do invento. O ácido 2,2,4,4-tetrametilcromano-6-carboxílico (Composto O) é também convertido no éster de metilo (Composto T) que é depois nitrado para dar ácido 2,2,4,4-tetrametil-8-nitrocromano-6-carboxílico (Composto V), ainda um outro reagente no âmbito de Fórmula 2. Além disso, no exemplo também mostrado no Esquema Reaccional 3, o ácido 2,2,4,4-tetrametilcromano-6-carboxílico (Composto O) é convertido no éster de etilo e, em seguida nitrado, para dar 2,2,4,4-tetrametil-8-nitrocromano-6-carboxilato de etilo (Composto W). Ainda adicionalmente, o Composto O é feito reagir com ICl para dar ácido 2,2,4,4-tetrametil-8-iodocromano-6-carboxílico (Composto X).

De acordo com o exemplo apresentado no Esquema Reaccional 4, o 2-metilfenol é submetido a uma série de reacções de acordo com os ensinamentos da Patente dos Estados Unidos No. 5 045 551 (aqui incorporada por referência) para dar 2,2,4,4,8-pentametil-cromano (Composto Y). O Composto Y é bromado com bromo em ácido acético para dar 2,2,4,4,8-pentametil-6-bromocromano (Composto Z) que é feito reagir com *t*-butil-lítio e, em seguida, com dióxido de carbono para dar ácido 2,2,4,4,8-pentametilcromano-6-carboxílico (Composto A₁).

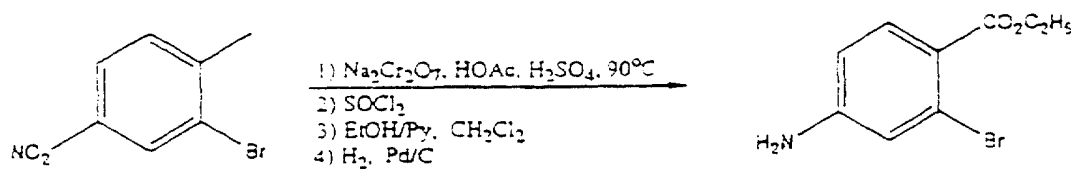
O Esquema Reaccional 5 ilustra a síntese do ácido 4,4-dimetil-8-bromocromano-6-carboxílico (Composto B₁) por bromação do ácido 4,4-dimetilcromano-6-carboxílico que é disponível de acordo com os ensinamentos da Patente dos Estados Unidos No. 5 059 621, cujo fascículo é aqui incorporado por referência. O ácido 2,2,4,4,8-pentametilcromano-6-carboxílico (Composto A₁) e o ácido 4,4-dimetil-8-bromocromano-6-carboxílico (Composto B₁) servem como reagentes, quer per se quer como os correspondentes cloretos de ácido (ou outra "forma activada"), de acordo com a Fórmula 2, para a síntese dos compostos carbamoílo (amida) do presente invento.

Referindo agora novamente a reacção do reagente de Fórmula 2 com um composto amina de Fórmula 3 verifica-se que os compostos de amina são, em geral, disponíveis de acordo com o estado da arte, como descrito na literatura científica e de patentes. Mais especificamente, os compostos de amina de Fórmula 3 podem ser preparados como descrito na literatura científica e de patentes, ou a partir de compostos conhecidos na literatura, por tais reacções ou transformações químicas que estão no âmbito da prática do químico orgânico. O Esquema Reaccional 6 ilustra exemplos para a preparação de compostos de amina de Fórmula 3 (na qual Y é fenilo) a partir de materiais de partida comercialmente disponíveis (Aldrich Chemical Company ou Research Plus, Inc.). Os compostos de Fórmula 3 ilustrados são utilizados para a síntese de vários compostos preferidos do invento.

(Segue esquema)

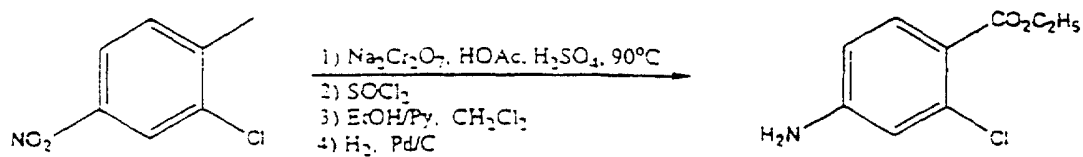


Composto C1

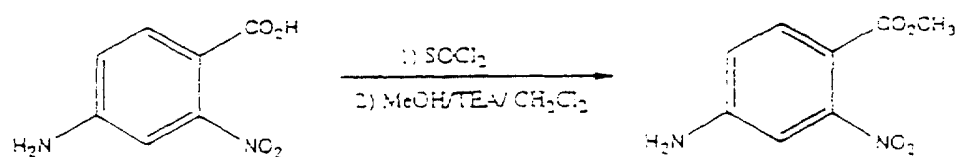


Composto D1

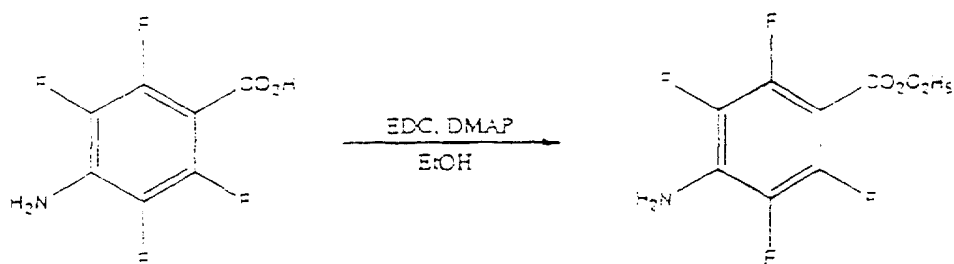
Esquema Reaccional 6



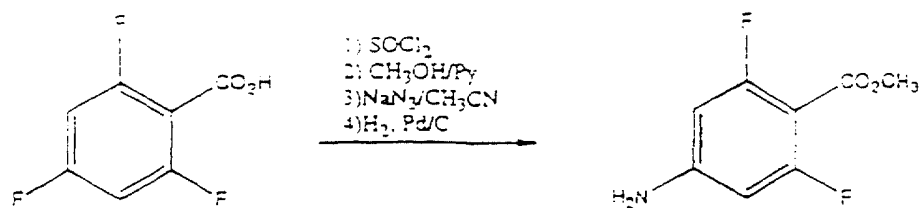
Composto E1



Composto F1



Composto G1



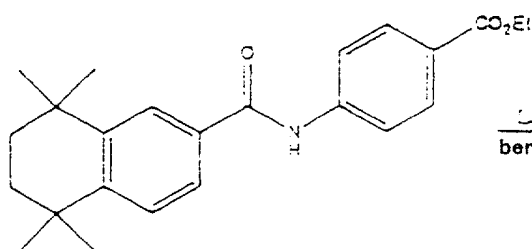
Composto H1

Esquema Reaccional 6 (continuação)

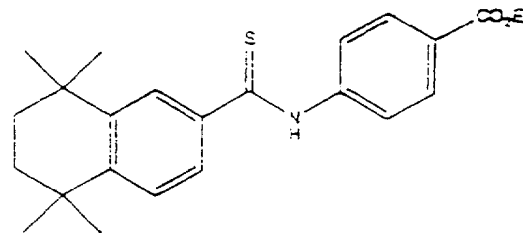
Assim, de acordo com o Esquema Reaccional 6, o 3-nitro-6-metilfluorobenzeno (Aldrich) é submetido a oxidação, conversão do ácido carboxílico resultante num cloreto de ácido e depois num éster de etilo, seguidos por redução do grupo nitro, para dar 2-fluoro-4-aminobenzoato de etilo (Composto C₁). O 3-nitro-6-metilbromobenzeno (Aldrich) e o 3-nitro-6-metilclorobenzeno (Aldrich) são submetidos essencialmente à mesma série de reacções para dar 2-bromo-4-aminobenzoato de etilo (Composto D₁) e 2-cloro-4-aminobenzoato de etilo (Composto E₁), respectivamente. O ácido 2-nitro-4-aminobenzóico (Research Plus) é convertido no seu éster de metilo (Composto F₁) através do correspondente cloreto de ácido. O ácido 2,3,5,6-tetrafluoro-4-aminobenzóico (Aldrich) é esterificado por tratamento com etanol na presença de cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) e 4-dimetilaminopiridina em CH₂Cl₂ para dar 2,3,5,6-tetrafluoro-4-aminobenzoato de etilo (Composto G₁). O ácido 2,4,6-trifluorobenzóico (Aldrich) é convertido no éster de metilo através do cloreto de ácido e o átomo de flúor em 4 é deslocado por reacção com azida de sódio, seguida por hidrogenação, para dar 2,6-difluoro-4-aminobenzoato de metilo (Composto H₁). Os compostos C₁, D₁, E₁, F₁, G₁ e H₁ servem como reagentes de amina de acordo com a Fórmula 3. Exemplos adicionais de reagentes de acordo com a Fórmula 3 são os derivados nitro, fluoro, cloro, bromo e trifluorometilo de ácidos heteroarilcarboxílicos substituídos com amina, ou seus ésteres de alquilo inferior, tais como 2-amino-4-cloropiridino-2-carboxilato de etilo, 5-amino-3-cloropiridino-5-carboxilato de etilo e ácido 3,4-dibromo-5-aminotiofeno-2-carboxílico. Os últimos exemplos podem ser preparados por cloração ou bromação respectivas do ácido 2-aminopiridino-5-carboxílico ou do seu éster, do ácido 3-aminopiridino-6-carboxílico ou do seu éster (descritos em WO 93/06086) e do ácido 2-aminotiofeno-5-carboxílico (descrito em PCT/US92/06485).

A reacção entre os compostos de Fórmula 2 e Fórmula 3 ou entre os compostos de Fórmula 2a e 3a, acima descritos, compreende a síntese real dos compostos de carbamoílo (amida) do invento. Numerosos exemplos desta reacção são descritos em detalhe na secção experimental abaixo. Os compostos de carbamoílo (amida) do invento podem ser convertidos nos compostos tiocarbamoílo (tioamida) do invento nos quais e, em relação à Fórmula 1, Z é S, por reacção do composto de carbamoílo (amida) com 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano-2,4-dissulfureto (reagente de Lawesson). Esta reacção é

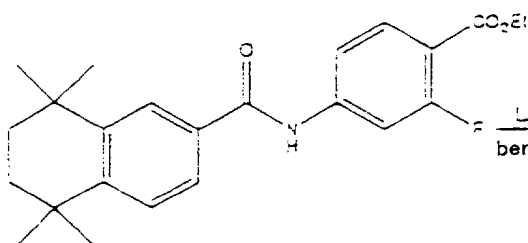
ilustrada no Esquema Reaccional 7 para dois exemplos específicos dos compostos do invento.



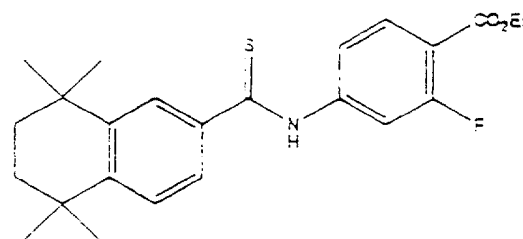
Composto I1



Composto 25



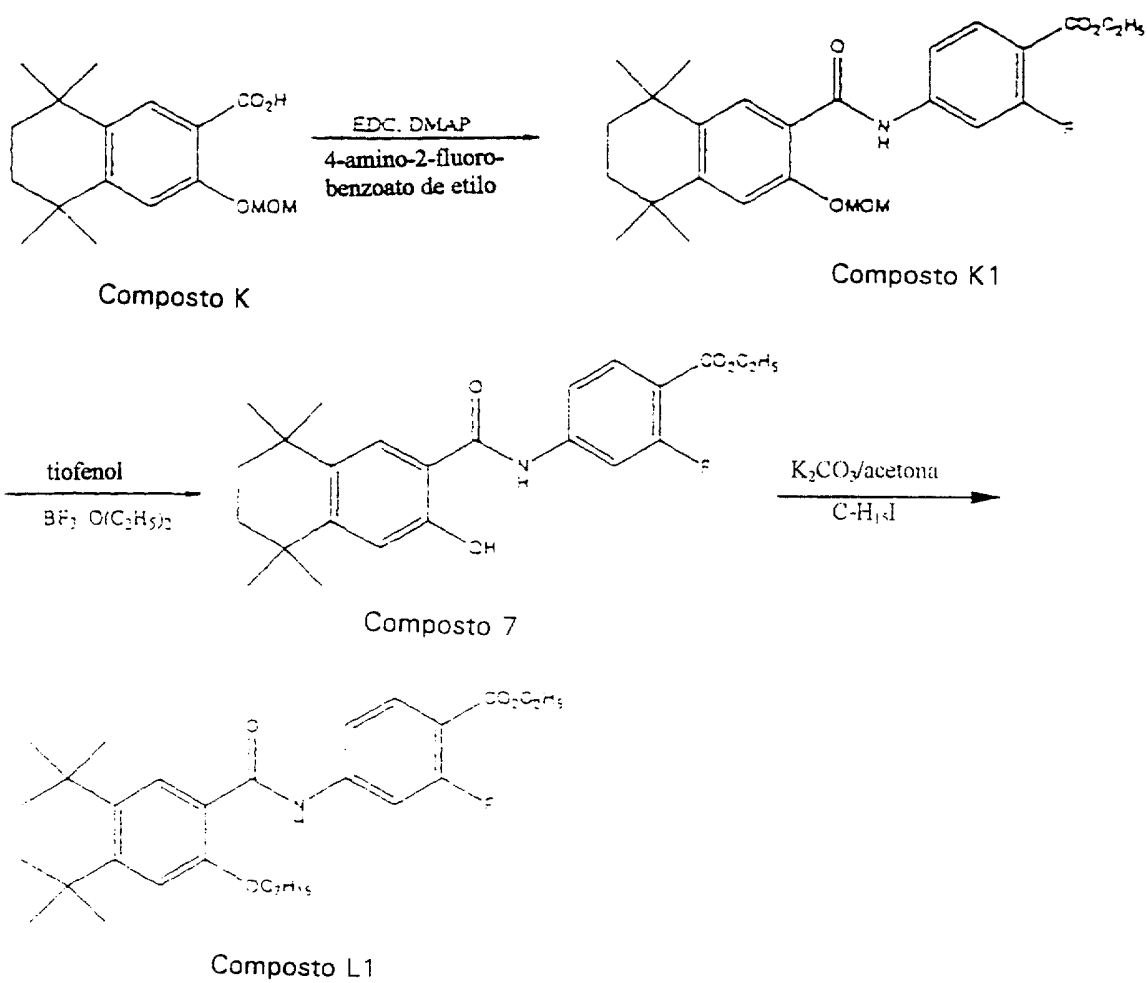
Composto 1



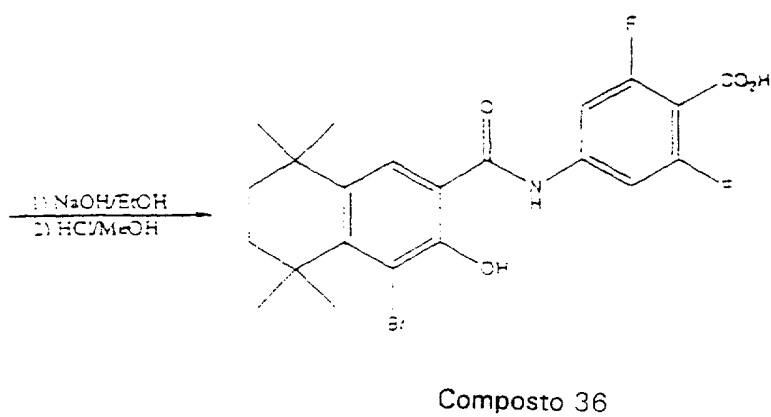
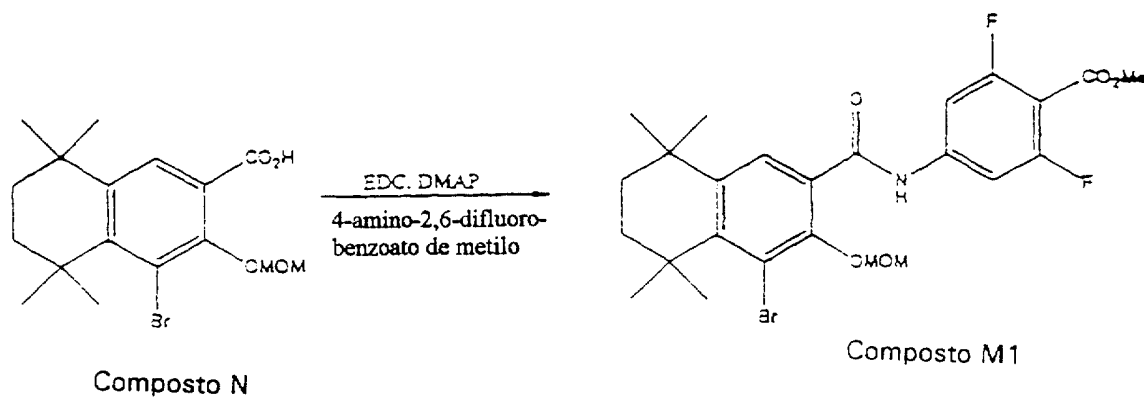
Composto 27

Esquema Reaccional 7

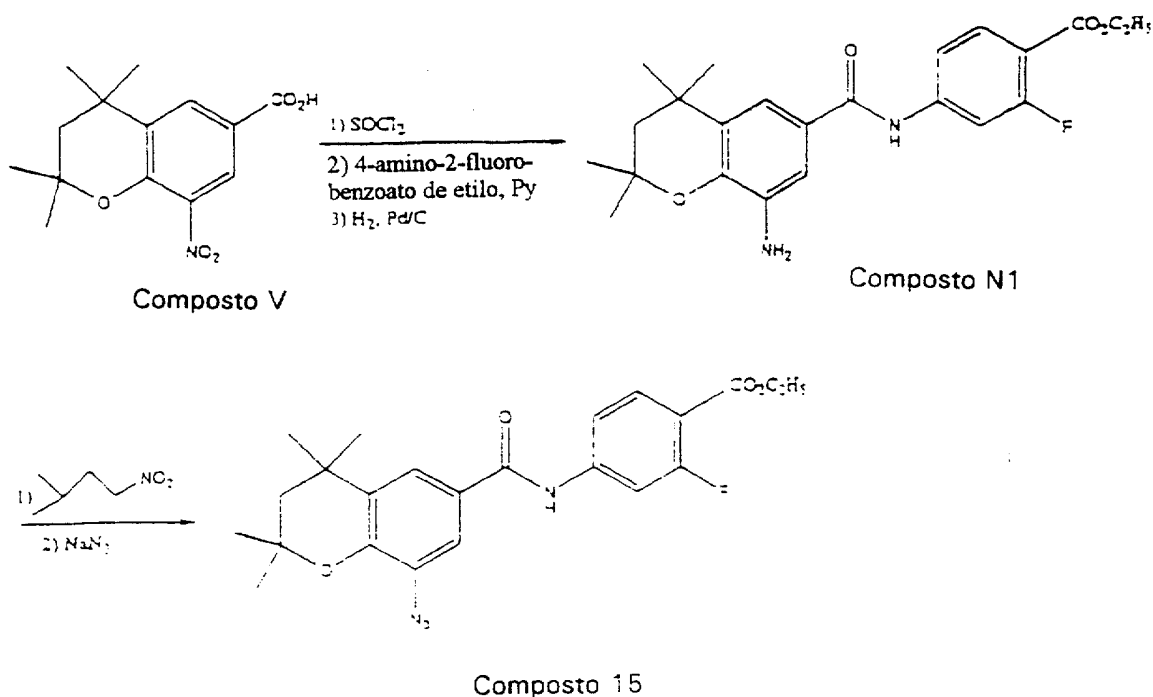
No Esquema Reaccional 7, um dos materiais de partida, o 4-[5',6',7',8'-tetra-hidro-5',5',8',8'-tetrametilnaftalen-2-il)carbamoil]benzoato de etilo (Composto I₁) é obtido de acordo com os ensinamentos de Kagechika et al., *J. Med. Chem.*, 1988, 31, 2182-2192. O outro material de partida, o 2-fluoro-4-[(5',6',7',8'-tetra-hidro-5',5',8',8'-tetrametilnaftalen-2-il)carbamoil]benzoato de etilo (Composto 1) é obtido de acordo com o presente invento.



Esquema Reaccional 8



Esquema Reaccional 9



Esquema Reaccional 10

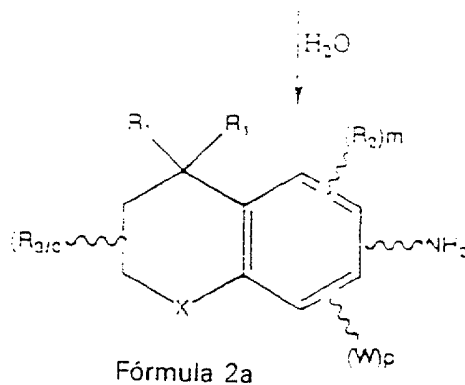
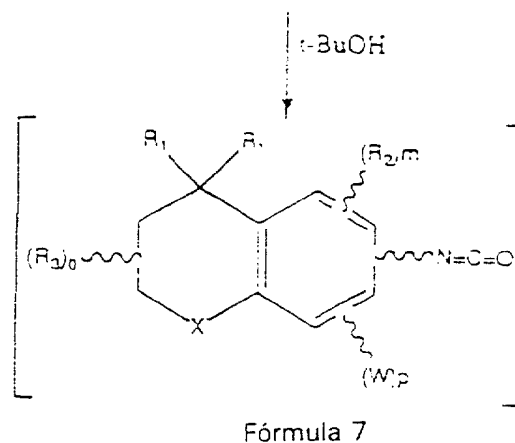
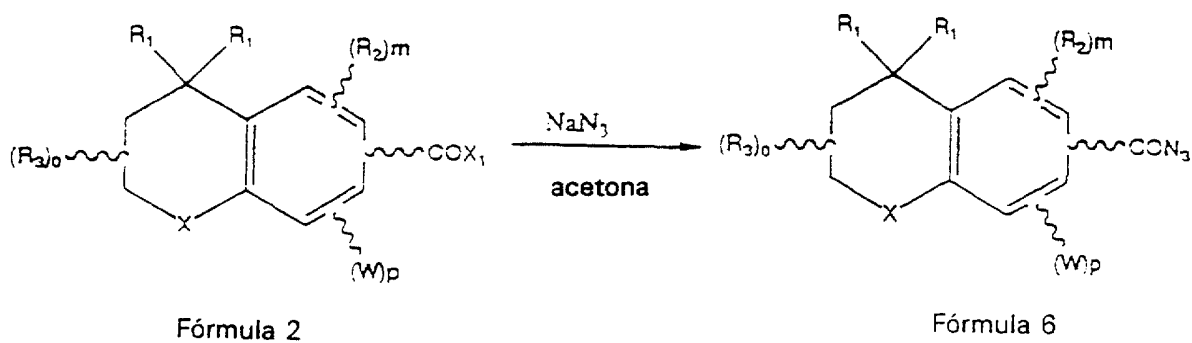
Os Esquemas Reaccionais 8, 9 e 10 descrevem exemplos para a preparação de compostos de carbamoilo (amida) do invento, primeiro através de uma reacção de acoplamento de um composto de Fórmula 2 com um composto de Fórmula 3, seguida por uma ou mais reacções realizadas no composto de carbamoilo (amida) que foi primeiro obtido directamente na reacção de acoplamento. Assim, como é mostrado no Esquema Reaccional 8, o ácido 5,6,7,8-tetra-hidro-5,5,8,8-tetrametil-3-metoximetoxinaftalen-2-carboxílico (Composto K) é acoplado ao 4-amino-2-fluorobenzoato de etilo (Composto C₁) em CH_2Cl_2 na presença de cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) e dimetilaminopiridina (DMAP) para dar 2-fluoro-4-[(5',6',7',8'-tetra-hidro-5',5',8',8'-tetrametil-2'-metoximetoxinaftaleno-3'-il)-carbamoil]benzoato de etilo (Composto K₁). O grupo protector metoximetilo é removido do Composto K₁ por tratamento com tiofenol e eterato de borotrifluoreto resultando em 2-fluoro-4-[5',6',7',8'-tetra-hidro-5',5',8',8'-tetrametil-2'-hidroxinaftalen-3'-il]carbamoil]benzoato de etilo (Composto 7). A função hidroxí do Composto 7 é convertida num éter de *n*-hexilo por tratamento com iodeto de hexilo, na presença de base moderada.



De acordo com o Esquema Reaccional 9, o ácido 5,6,7,8-tetra-hidro-5,5,8,8-tetrametil-1-bromo-2-metoximetoxinaftaleno-3-carboxílico (Composto N) é acoplado ao 4-amino-2,6-difluorobenzoato de metilo (Composto H₁) em solvente CH₂Cl₂ na presença de cloridrato de etilcarbodiimida (EDC) e DMAP para proporcionar 2,6-difluoro-4-[(5',6',7',8'-tetra-hidro-5',5',8',8'-tetrametil-1'-bromo-2'-metoximetoxinaftalen-3'-il)carbamoil]benzoato de metilo (Composto M₁), a partir do qual se remove o grupo metilo esterificante e o grupo protector metoximetilo, por tratamento com base e ácido, respectivamente.

O Esquema Reaccional 10 descreve o exemplo de conversão de ácido 2,2,4,4-tetrametil-8-nitrocromano-6-carboxílico (Composto V) no correspondente cloreto de ácido por tratamento com cloreto de tionilo, seguidas por acoplamento com 4-amino-2-fluorobenzoato de etilo (Composto C₁) e hidrogenação para dar 2-fluoro-4-[(2',2',4',4'-tetrametil-8'-amino-6'-cromanil)-carbamoil]benzoato de etilo (Composto N₁). O Composto N₁ é convertido no correspondente composto de 8-azido, 2-fluoro-4-[(2',2',4',4'-tetrametil-8'-azido-6'-cromanil)carbamoil]benzoato de etilo (Composto 15) por tratamento com nitrato de isoamilo e NaN₃.

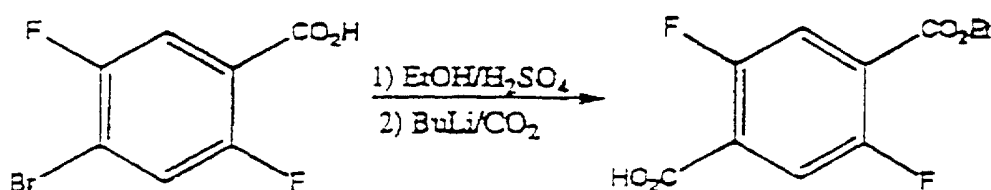
(segue esquema)



Esquema Reaccional 11

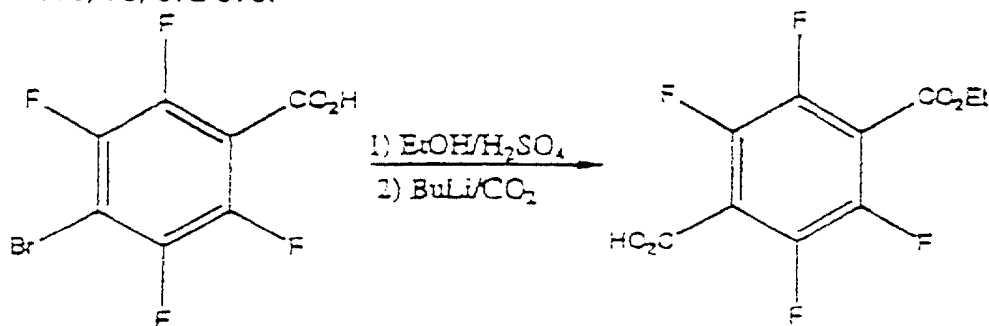
O Esquema Reaccional 11 ilustra a síntese dos compostos de amina primária de Fórmula 2a a partir dos cloretos de ácido ($X_1 = \text{Cl}$) ou de outras formas de ácidos activados de Fórmula 2 em que a amina primária de Fórmula

2a não está disponível por um procedimento publicado na literatura. Assim, substancialmente de acordo com o passo de um rearranjo de Curtius, o cloreto de ácido de Fórmula 2 é feito reagir com azida de sódio em acetona para dar o composto de azida de Fórmula 6. A azida de Fórmula 6 é aquecida num solvente em ebulição fortemente polar, tal como t-butanol, para proporcionar o intermediário isocianato de Fórmula 7, que é hidrolisado para dar um composto da Fórmula 2a.



Sugawara, S.; Ishikawa, N.,
Kogyo Kagaku Zasshi,
1970, 73, 972-979.

Composto T₁



Michael Reuman *et al.*,
J. Med. Chem.,
1995, 38, 2531-2540.

Esquema Reaccional 12

O Esquema Reaccional 12 ilustra exemplos para a preparação de compostos de Fórmula 3a quando tais compostos não estão comercialmente disponíveis ou por um procedimento publicado na literatura. Assim, como

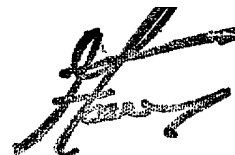


exemplo, o ácido 2,5-difluoro-4-bromobenzóico (disponível pelo procedimento da literatura de Sugawara et al., *Kogyo Kagaku Zasshi*, 1970, 73, 972-979) é primeiramente esterificado por tratamento com álcool etílico e ácido para dar o correspondente éster e, em seguida, é feito reagir com butil-lítio seguido por dióxido de carbono para dar o monoéster de ácido 2,5-difluorotereftálico (Composto T₁). Uma sequência similar de reacções realizadas em ácido 2,3,5,6-difluoro-4-bromobenzóico (disponível pelo procedimento de literatura de Reuman et al., *J. Med. Chem.*, 1995, 38, 2531-2540) dá o monoéster de ácido 2,3,5,6-tetrafluorotereftálico. A sequência reaccional agora ilustrada pode ser utilizada, em geral, para a síntese de todos os compostos de Fórmula 3a com uma tal modificação que será rapidamente evidente para os peritos na arte, quando tais compostos não estão disponíveis por um procedimento conhecido na literatura.

Numerosas outras reacções adequadas para a preparação de compostos do invento e para a conversão de compostos de Fórmula 1, no âmbito do presente invento noutros compostos do invento, e também para a preparação dos reagentes de Fórmula 2, Fórmula 3, Fórmula 2a e Fórmula 3a serão prontamente evidentes para aqueles peritos na arte à luz da presente descrição. Neste aspecto deve-se observar que a metodologia de síntese geral seguinte, aplicável para a conversão dos compostos de Fórmula 1 noutros homólogos e/ou derivados é também aplicável para a preparação dos reagentes de Fórmula 2 e 3 (assim como 2a e 3a).

Os ácidos carboxílicos são tipicamente esterificados por refluxo do ácido numa solução do álcool adequado na presença de um catalisador ácido tal como cloreto de hidrogénio ou cloreto de tionilo.

Alternativamente, o ácido carboxílico pode ser condensado com o álcool adequado na presença de diciclo-hexilcarbodiimida e dimetilaminopiridina. O éster é recuperado e purificado por meios convencionais. Os acetais e cetais são rapidamente preparados pelo método descrito em March, "Advanced Organic Chemistry", 2ª Edição, McGraw-Hill Book Company, pg. 810. Os álcoois, aldeídos e cetonas podem ser todos protegidos por formação de, respectivamente, éteres e ésteres, acetais ou cetais, por métodos conhecidos tais como aqueles descritos em McOmie, *Plenum Publishing Press*, 1973 e Protecting Groups, Ed. Greene, John Wiley & Sons, 1981.



Um meio para preparar compostos em que A é $(CH_2)_q$ (q é 1-5) é submeter os compostos de Fórmula 1, na qual B é um ácido ou outra função, a homologação, utilizando o método de homologação de Arndt-Eistert bem conhecido, ou outros procedimentos de homologação conhecidos. As homologações similares (e várias outras aqui mencionadas como transformações de síntese) podem ser transformadas no reagente de Fórmula 3. Os compostos do invento, em que A é um grupo alcenilo tendo uma ou mais ligações duplas podem ser preparados, por exemplo, por forma a terem o número necessário de ligações duplas incorporadas no reagente de Fórmula 3. Em geral, tais compostos em que A é uma cadeia insaturada de carbonos, podem ser obtidos por esquemas de síntese bem conhecidos da prática de um químico orgânico; por exemplo, por reacções de Wittig e semelhantes, ou por introdução de uma ligação dupla por eliminação de halogéneo de um ácido alfa-halogenocarboxílico, éster ou carboxaldeído semelhante. Os compostos do invento em que o grupo A tem uma ligação tripla (acetilénica) podem ser preparados utilizando o correspondente intermediário aril- ou heteroaril-aldeído. Tal intermediário pode ser obtido por reacções bem conhecidas na arte, por exemplo, por reacção de uma correspondente metilcetona com base forte, tal como diisopropilamida de lítio.

Os ácidos e sais derivados de compostos de Fórmula 1 são rapidamente obtidos a partir dos ésteres correspondentes. A saponificação básica com uma base de metal alcalino vai proporcionar o ácido. Por exemplo, um éster de Fórmula 1 pode ser dissolvido num solvente polar tal como um álcool, de preferência sob uma atmosfera inerte, à temperatura ambiente, com um excesso molar de base de aproximadamente três, por exemplo, hidróxido de potássio ou de lítio. A solução é agitada durante um período de tempo prolongado, entre 15 e 20 horas, arrefecida, acidificada e o hidrolisado é recuperado por meios convencionais.

A amida (na Fórmula 1 B é $CONR_9R_{10}$) pode ser formada por um qualquer meio de amidação adequado conhecido na arte a partir dos correspondentes ésteres ou ácidos carboxílicos. Uma forma para preparar tais compostos é a de converter um ácido num cloreto de ácido e depois tratar aquele composto com hidróxido de amónio ou uma amina adequada.



Os álcoois são preparados por conversão dos ácidos correspondentes no cloreto de ácido com cloreto de tionilo ou outro meio (J. March, "Advanced Organic Chemistry", 2ª Edição, McGraw-Hill Book Company), seguida por redução do cloreto de ácido com boro-hidreto de sódio (March, *Ibid*, pg. 1124), o que dá os álcoois correspondentes. Alternativamente, os ésteres podem ser reduzidos com hidreto de alumínio e lítio, a temperaturas reduzidas. A alquilação destes álcoois com halogenetos de alquilo adequados sob condições reaccionais de Williamson (March, *Ibid*, pg. 357) dá os éteres correspondentes. Estes álcoois podem ser convertidos nos ésteres por reacção destes com ácidos adequados na presença de catalisadores ácidos ou diciclo-hexilcarbodiimida e dimetilaminopiridina.

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

As cetonas podem ser preparadas a partir de um aldeído adequado por tratamento do aldeído com um reagente alquílico de Grignard ou um reagente similar seguido por oxidação.

Os acetais ou cetais podem ser preparados a partir do aldeído ou da cetona correspondentes pelo método descrito em March, *Ibid*, pg. 810.

Os compostos de Fórmula 1 em que B é H podem ser preparados a partir dos compostos aromáticos halogenados correspondentes, de preferência, em que o halogéneo seja I.

Exemplos Específicos 4-Amino-2-fluorobenzoato de Etilo (Composto C₁)

A uma mistura de 2-fluoro-4-nitrotolueno (1,0 g, 6,4 mmol, Aldrich) e Na₂Cr₂O₇ (2,74 g, 8,4 mmol) em 13,7 ml de HOAc adicionaram-se lentamente 6,83 ml de H₂SO₄. Esta mistura foi lentamente aquecida até 90°C durante 1h para dar uma solução heterogénea esverdeada. A mistura foi arrefecida até à temperatura ambiente e diluída com acetato de etilo. O pH da solução foi ajustado a 4 com NaOH (aq.). A mistura foi extractada com mais acetato de

etilo. A fase orgânica foi lavada com NaHCO_3 (sat.), seguido por salmoura e seca sobre Na_2SO_4 . Após filtração, a solução foi concentrada até à secura, sendo depois dissolvida em 6 ml de SOCl_2 e aquecida a 80°C durante 1h. O excesso de SOCl_2 foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em 5 ml de CH_2Cl_2 , 2 ml de EtOH e 2 ml de piridina. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2h e concentrada até à secura. O 2-fluoro-4-nitrobenzoato de etilo foi obtido como um sólido branco após cromatografia em coluna do resíduo com acetato de etilo/hexano (1/9). Este sólido foi então dissolvido em 10 ml de acetato de etilo tendo-se adicionado Pd/C (50 mg). A hidrogenação com um balão de hidrogénio converteu o 2-fluoro-4-nitrobenzoato de etilo no composto do título.

RMN do ^1H δ 7,7 (t, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 6,41 (dd, $J_1=8,6$, $J_2=2,2\text{Hz}$, 1H), 6,33 (dd, $J_1=13,0$, $J_2=2,2\text{Hz}$, 1H), 4,33 (q, $J=7,1\text{Hz}$, 2H), 4,3 (b, 2H), 1,37 (t, $J=7,1\text{Hz}$, 3H).

4-Amino-2,6-difluorobenzoato de Metilo (Composto H_1)

Uma solução de ácido trifluorobenzóico (150 mg, 0,85 mmol, Aldrich) em 0,5 ml de SOCl_2 foi aquecida sob refluxo durante 2h. A mistura reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente e o excesso de SOCl_2 foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em 1 ml de piridina e 0,2 ml de metanol. Após agitação à temperatura ambiente durante 30 min., o solvente foi removido e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (acetato de etilo/hexano a 1/10) para dar trifluorobenzoato de metilo como um óleo incolor. Este óleo foi então dissolvido em 1 ml de CH_3CN e, em seguida, adicionou-se uma solução de NaN_3 (100 mg, 1,54 mmol) em 0,5 ml de água. A mistura reaccional foi mantida em refluxo durante dois dias. O sal foi filtrado e a solução remanescente foi concentrada num óleo. Este óleo foi então dissolvido em 1 ml de metanol, seguido por uma quantidade catalítica de Pd/C (10%, p/p). A mistura reaccional foi hidrogenada sob um balão de hidrogénio durante 12h. O catalisador foi removido e a solução foi concentrada num óleo. Após cromatografia em coluna (acetato de etilo/hexano 1/3), o produto do título foi obtido como cristais incolores.

RMN do ^1H δ 6,17 (d, $J=10,44\text{Hz}$, 2H), 4,2 (b, 2H), 3,87 (s, 3H).



Ácido 8-Bromo-2,2,4,4-tetrametil-6-cromanóico (Composto P)

A uma solução de ácido 2,2,4,4-tetrametil-6-cromanóico (200 mg, 0,85 mmol) em 0,5 ml de AcOH adicionou-se Br₂ (0,07 ml, 1,28 mmol). A solução laranja escura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O excesso de bromo foi removido sob pressão reduzida. Em seguida, a solução foi vertida em 5 ml de água e extractada com acetato de etilo (3x3ml). As fases de acetato de etilo combinadas foram posteriormente lavadas com NaHCO₃ (sat.), salmoura e secas sobre MgSO₄. Após concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel, acetato de etilo/hexano 1/3) para dar o produto desejado (170 mg), como sólidos brancos.

RMN do ¹H δ 8,11 (d, J=2,2Hz, 1H), 8,00 (d, J=2,2Hz, 1H), 1,90 (s, 2H), 1,43 (s, 6H), 1,39 (s, 6H)


Ácido 8-Iodo-2,2,4,4-tetrametil-6-cromanóico (Composto X)

A uma solução de ácido 2,2,4,4-tetrametil-6-cromanóico (66 mg, 0,28 mmol) em 0,8 ml de AcOH adicionou-se ICl (0,07 ml, 1,4 mmol). A solução colorida resultante foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Seguindo-se o mesmo procedimento que para a síntese do ácido 8-bromo-2,2,4,4-tetrametil-6-cromanóico (Composto P), a reacção deu o composto do título (107 mg) como sólidos brancos.

RMN do ¹H δ 8,35 (d, J=2,2Hz, 1H), 8,03 (d, J=2,2Hz, 1H), 1,87 (s, 2H), 1,43 (s, 6H), 1,38 (s, 6H).

Ácido 2,2,4,4-Tetrametil-8-trifluorometilcroman-6-óico (Composto S)

Uma solução de ácido 8-bromo-2,2,4,4-tetrametil-6-cromanóico (Composto R, 150 mg, 0,48 mmol) em 1 ml de SOCl₂ foi mantida em refluxo durante 2h. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, o excesso de SOCl₂ foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em 1 ml de piridina e 0,2 ml de metanol. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 30 min. O solvente foi removido e o resíduo foi passado através de uma coluna (sílica gel, acetato de etilo/hexano a 1/10) para dar o 8-bromo-2,2,4,4-tetrametil-cromanoato de metilo (158 mg) como um óleo incolor. A uma solução deste éster de metilo em 3 ml de N-metilpirrolidona (NMP) adicionou-se NaCO₂CF₃ (502 mg, 3,7 mmol) e CuI (350 mg, 1,84 mmol). A mistura



resultante foi aquecida a 175°C (temperatura do banho) durante 2h. A mistura resultante foi arrefecida até à temperatura ambiente e vertida em água gelada. O produto foi extractado em acetato de etilo (3x3ml). As fases orgânicas combinadas foram secas e concentradas até à secura. O material em bruto foi purificado por cromatografia em coluna (acetato de etilo/clorofórmio 1/10) para dar o composto do título como um óleo incolor (120 mg). Este foi hidrolisado sob condições padrão para dar o composto do título.

RMN do ^1H δ 8,21 (d, $J=2,1\text{Hz}$, 1H), 8,17 (d, $J=2,1\text{Hz}$, 1H), 1,92 (s, 2H), 1,41 (s, 12H).

8-Nitro-2,2,4,4-tetrametil-6-cromanoato de Etilo (Composto W)

O 2,2,4,4-tetrametil-6-cromanoato de etilo (150 mg, 0,57 mmol) foi lentamente adicionado a 0,3 ml de H_2SO_4 conc., a 0°C. A esta mistura adicionou-se, muito lentamente, 0,03 ml de HNO_3 . A mistura reaccional foi agitada a 0°C durante 30 min. e vertida em água gelada. O produto foi extractado para 5 ml de acetato de etilo, lavado com NaHCO_3 (sat.), salmoura e seco sobre MgSO_4 . Após concentração, o produto foi purificado por cromatografia em coluna (acetato de etilo/hexano 1/10) para dar 74 mg de óleo amarelo claro.

RMN do ^1H δ 8,24 (d, $J=2,1\text{Hz}$, 1H), 8,17 (d, $J=2,1\text{Hz}$, 1H), 4,38 (q, $J=7,1\text{Hz}$, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,43 (s, 6H), 1,42 (s, 6H), 1,40 (t, $J=7,1\text{Hz}$, 3H).

2-Oxo-4,4,8-trimetilcromano (Composto P₁)

Num balão de fundo redondo de 500 ml, lavou-se NaH (1,66 g, suspensão a 60% em óleo, 0,046 mole) com hexano seco. Em seguida, adicionou-se THF seco (22 ml) seguido por o-cresol (5 g, 0,046 mole) em 10 ml de THF seco. A mistura reaccional foi agitada a 0°C durante 30 min. seguidos por adição de cloreto de 3,3-dimetilacrilóilo em 10 ml de THF. A lama branca resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 12 horas, depois lentamente extinta com água. A mistura foi então extractada com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com salmoura, água e seca sobre MgSO_4 . Após filtração e remoção do solvente, obteve-se um óleo amarelo (10,44 g). Este óleo foi então dissolvido em 50 ml de CH_2Cl_2 seco e foi introduzido através de uma cânula numa solução de AlCl_3 (10,8 g, 0,069 mmol) em 10 ml de CH_2Cl_2 .

A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 12h. Em seguida, adicionou-se cuidadosamente água gelada e a fase orgânica foi separada e lavada com NaHCO_3 (sat.), salmoura, água e finalmente seca sobre MgSO_4 . Após remoção do agente secante e do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel, acetato de etilo/hexano 1/9) para dar o composto do título (4,408 g) como um óleo.

RMN do ^1H δ 7,1 (m, 3H), 2,62 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,36 (s, 6H).

2,4-Dimetil-4-(2'-hidroxi-3'-metilfenil)pentan-2-ol (Composto R_1)

A uma solução de 2-oxo-4,4,8-trimetilcromano (Composto P_1 , 2,20 g, 11,5 mmol) em 40 ml de éter etílico seco adicionou-se brometo de metilmagnésio (12,67 ml, 38 mmol, solução 3M em THF). A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 12h, depois extinta com NH_4Cl (sat.) até todo o precipitado estar dissolvido. A mistura foi extractada com éter etílico e as fases orgânicas combinadas foram separadas e lavadas com salmoura, água e secas sobre MgSO_4 . Após filtração e remoção do solvente, obteve-se o composto do título como um sólido castanho claro (2,215 g).

RMN do ^1H δ 7,16 (d, $J=7,88\text{Hz}$, 1H), 7,00 (d, $J=6,72\text{Hz}$, 1H), 6,81 (t, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 5,89 (b, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,17 (s, 2H), 1,48 (s, 6H), 1,10 (s, 6H).

2,2,4,4,8-Pentametil-6-bromocromano (Composto Z)

Uma solução de 2,4-dimetil-4-(2'-hidroxi-3'-metilfenil)pentan-2-ol (Composto R_1 , 2,215 g, 9,98 mmol) em 30 ml de H_2SO_4 a 15% foi aquecida a 110°C . Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a mistura reaccional foi extractada com éter etílico. A fase orgânica foi lavada com NaHCO_3 (sat.), salmoura e água. Após filtração e remoção do solvente, o resíduo foi passado através de uma coluna (sílica gel, hexano puro) para dar o composto do título como um óleo límpido (1,636 g). Este óleo foi então dissolvido em 1,5 ml de HOAc, adicionando-se, de seguida, Br_2 (0,4113 ml, 7,98 mmol). A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 12h. O solvente foi removido sob pressão reduzida e ao resíduo adicionou-se acetato de etilo e a mistura resultante foi lavada com NaHCO_3 (sat.), salmoura, água e seca sobre MgSO_4 . Após filtração e remoção do solvente, o resíduo foi passado através de

uma coluna (sílica gel, hexano puro) para dar o composto do título como um sólido branco (2,227 g).

RMN do ^1H δ 7,21 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,79 (s, 2H), 1,32 (s, 6H), 1,31 (s, 6H).

Ácido 2,2,4,4,8-pentametil-6-cromanóico (Composto A₁)

A uma solução de 2,2,4,4,8-pentametil-6-bromocromano (Composto Z) (1,2 g, 4,24 mmol) em 18 ml de THF seco, a -78°C , sob gás árgon, adicionaram-se lentamente 5,48 ml de t-BuLi (1,7M em hexano, 9,33 mmol). A mistura reaccional foi agitada a -78°C durante 1h. Em seguida, borbulhou-se CO_2 através da solução durante 1h. Após remoção da corrente de CO_2 , a mistura reaccional foi agitada durante uma hora adicional a -78°C . Depois adicionou-se HCl a 10%. Após aquecimento até à temperatura ambiente, a mistura reaccional foi extractada com acetato de etilo. A fase orgânica foi posteriormente lavada com salmoura e seca sobre Na_2SO_4 . Após concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (acetato de etilo/hexano 5/95) para dar o composto do título como um sólido branco (774 mg).

RMN do ^1H δ 7,96 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,88 (s, 2H), 1,39 (s, 6H).

Ácido 8-bromo-4,4-dimetil-6-cromanóico (Composto B₁)

O composto do título foi obtido como um sólido branco, utilizando o mesmo procedimento que para a síntese do ácido 8-bromo-2,2,4,4-tetrametilcromanóico (Composto P) mas utilizando ácido 4,4-dimetilcromanóico (100 mg, 0,49 mmol).

RMN do ^1H δ 8,10 (d, $J=2,1\text{Hz}$, 1H), 7,98 (d, $J=2,1\text{Hz}$, 1H), 4,39 (t, $J=5,44\text{Hz}$, 2H), 1,89 (t, $J=5,4\text{Hz}$, 1H), 1,38 (s, 6H).

2-Amino-1-bromo-5,5,8,8-tetra-hidro-5,5,8,8-tetrametilnaftaleno-3-carboxilato de etilo (Composto D)

A uma solução de 5,6,7,8-tetra-hidro-5,5,8,8-tetrametil-3-aminonaftalen-2-carboxilato de etilo (Composto C, 58 mg, 0,21 mmol) em 2 ml de HOAc adicionou-se Br_2 (0,02 ml, 0,42 mmol). A solução laranja foi agitada à temperatura ambiente durante 2 dias. O excesso de Br_2 e HOAc foi removido

sob pressão reduzida e o resíduo foi passado através de uma coluna (sílica gel, acetato de etilo/hexano 1/10) para dar o composto do título como um óleo laranja claro (59 mg, 79,5%).

RMN do ^1H δ 7,90 (s, 1H), 6,41 (b, 2H), 4,36 (q, $J=7,2\text{Hz}$, 2H), 1,70 (m, 4H), 1,58 (s, 6H), 1,40 (t, $J=7,2\text{Hz}$, 3H), 1,28 (s, 6H).

5,6,7,8-Tetra-hidro-5,5,8,8-tetrametil-4-bromonaftalen-2-carboxilato de etilo
(Composto E)

O 2-amino-1-bromo-5,5,8,8-tetra-hidro-5,5,8,8-tetrametilnaftaleno-3-carboxilato de etilo (Composto D, 59 mg, 0,17 mmol) foi dissolvido em 2 ml de EtOH a 0°C. A esta solução adicionou-se 1 ml de ácido trifluoroacético e 1 ml de nitrito de isoamilo. A mistura reaccional foi agitada a 0°C durante 30 min tendo-se, em seguida, adicionado H_3PO_2 (0,325 ml, 3,14 mmol). A mistura reaccional foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada durante 12h. Adicionou-se NaHCO_3 (sat.) e a mistura reaccional foi extractada com acetato de etilo, seca sobre MgSO_4 , filtrada e concentrada para dar um óleo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel, acetato de etilo/hexano 1/10) para dar o composto do título como um óleo incolor.

RMN do ^1H δ 8,02 (d, $J=2,0\text{Hz}$, 1H), 7,95 (d, $J=2,0\text{Hz}$, 1H), 4,35 (q, $J=7,1\text{Hz}$, 2H), 1,71 (m, 4H), 1,56 (s, 6H), 1,38 (t, $J=7,1\text{Hz}$, 3H), 1,31 (s, 6H).

5,6,7,8-Tetra-hidro-5,5,8,8-tetrametil-3-fluoronaftalen-2-ilcarboxilato de etilo
(Composto G)

Num banho de gelo, ao 5,6,7,8-tetra-hidro-5,5,8,8-tetrametil-3-aminonaftalen-2-carboxilato de etilo (Composto C, 150 mg, 0,55 mmol) adicionou-se 0,24 ml de HBF_4 (solução a 48% em água), seguido por uma solução de NaNO_2 (81 mg, 1,16 mmol) em 1 ml de água. A lama foi deixada no frigorífico durante 3 dias. A mistura reaccional foi sucessivamente lavada com acetato de etilo até a TLC não apresentar qualquer mancha visível ao UV na linha de base. A fase de acetato de etilo foi seca com MgSO_4 e a solução foi concentrada num óleo. O óleo foi posteriormente dissolvido em 1 ml de tolueno e a mistura foi aquecida sob refluxo durante 2h. Depois da mistura reaccional ser arrefecida até à temperatura ambiente, o solvente foi evaporado e o resíduo

foi passado através de uma coluna (sílica gel, acetato de etilo/hexano 1/10) para dar o composto do título como um óleo.

RMN do ^1H δ 7,85 (d, $J=7,8\text{Hz}$, 1H), 7,04 (d, $J=12,3\text{Hz}$, 1H), 4,38 (q, $J=7,1\text{Hz}$, 2H), 1,69 (s, 4H), 1,38 (t, $J=7,1\text{Hz}$, 3H), 1,30 (s, 6H), 1,28 (s, 6H).

2-Bromo-3-hidroxi-5,5,8,8-tetra-hidro-5,5,8,8-tetrametilnaftaleno (Composto I)

O composto do título foi obtido como um sólido branco (747 mg), utilizando o mesmo procedimento que para a síntese do ácido 8-bromo-2,2,4,4-tetrametil-6-cromanóico (Composto P) mas utilizando 2-hidroxi-5,5,8,8-tetra-hidro-5,5,8,8-tetrametiltetralina (700 mg, 3,43 mmol) e Br_2 (0,177 ml, 3,43 mmol) em 1,5 ml de HOAc.

RMN do ^1H δ 7,36 (s, 1H), 6,96 (s, 2H), 5,32 (b, 1H), 1,66 (s, 4H), 1,25 (s, 12H).

5,6,7,8-Tetra-hidro-5,5,8,8-tetrametil-3-metoximetoxi-2-bromonaftaleno
(Composto J)

A uma solução de 2-bromo-3-hidroxi-5,5,8,8-tetra-hidro-5,5,8,8-tetrametilnaftaleno (Composto I, 600 mg, 2,12 mmol) e uma quantidade catalítica de Bu_4NBr em 20 ml de CH_2Cl_2 seco, a 0°C , adicionou-se diisopropiletilamina (1,138 ml, 12,75 mmol), seguida por cloreto de metoximetilo (0,484 ml, 6,39 mmol). A mistura reaccional foi aquecida a 45°C durante 12h. A mistura reaccional foi lavada com ácido cítrico a 10%, depois NaHCO_3 (sat.), salmoura e seca sobre MgSO_4 . Após filtração e remoção do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (acetato de etilo/hexano 1/9) para dar o composto do título (722 mg) como um sólido branco.

RMN do ^1H δ 7,43 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,54 (s, 3H), 1,66 (s, 4H), 1,26 (s, 6H), 1,25 (s, 6H).

Ácido 3-metoximetoxi-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilcarboxílico (Composto K)

O composto do título foi obtido como um sólido branco (143 mg), utilizando o mesmo procedimento que para a síntese do ácido 2,2,4,4,8-

pentametil-6-cromanóico (Composto A₁) mas utilizando 5,6,7,8-tetra-hidro-5,5,8,8-tetrametil-3-metoximetoxi-2-bromonaftaleno (Composto J, 722 mg, 2,21 mmol) e 2,86 ml de t-BuLi (4,87 mmol, solução 1,7M em hexano). RMN do ¹H δ 8,12 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 1,70 (s, 4H), 1,30 (s, 12H).

2-Fluoro-4-[(5',6',7',8'-tetra-hidro-5',5',8',8'-tetrametilnaftalen-2'-il)carbamoil]-benzoato de etilo (Composto 1)

Ao ácido 5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetra-hidro-2-naftóico (46 mg, 0,2 mmol) adicionou-se 1 ml de cloreto de tionilo. Esta mistura foi mantida em refluxo durante 2h. O excesso de cloreto de tionilo foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em 2 ml de CH₂Cl₂. A esta solução adicionou-se 4-amino-2-fluorobenzoato de etilo (Composto C₁, 37 mg, 0,2 mmol) seguido por 0,5 ml de piridina. A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 4h e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (acetato de etilo/hexano 1/10) para dar o composto do título como sólidos brancos.

RMN do ¹H δ 8,06 (b, 1H), 7,93 (t, J=8,4Hz, 1H), 7,85 (d, J=2,0Hz, 1H), 7,78 (dd, J₁=2,0Hz, J₂=12,9Hz, 1H), 7,55 (dd, J₁=2,0Hz, J₂=8,2Hz, 1H), 7,40 (d, J=8,3Hz, 1H), 7,32 (dd, J₁=2,02Hz, J₂=8,8Hz, 1H), 4,38 (q, J=7,2Hz, 2H), 1,71 (s, 4H), 1,40 (t, J=7,2Hz), 1,32 (s, 6H), 1,30 (s, 6H).

4-[(3'-Fluoro-5',6',7',8'-tetra-hidro-5',5',8',8'-tetrametilnaftalen-2'-il)carbamoil]-benzoato de etilo (Composto 3)

O 5,6,7,8-tetra-hidro-5,5,8,8-tetrametil-3-fluoronaftalen-2-carboxilato de etilo (Composto G, 75 mg, 0,27 mmol) foi dissolvido numa mistura de 3 ml de EtOH e 1 ml de NaOH (1M em água). A mistura reaccional foi deixada durante a noite à temperatura ambiente. A reacção foi neutralizada com HCl a 5%. Adicionou-se água (2 ml) e a mistura foi extractada com acetato de etilo (3x3ml). As fases combinadas foram lavadas uma vez com 3 ml de salmoura e secas sobre MgSO₄. Após filtração, a solução orgânica límpida foi concentrada para dar ácido 3-fluoro-5,5,8,8-tetra-hidro-5,5,8,8-metilnaftalen-2-ilcarboxílico. O ácido carboxílico foi convertido no composto do título (sólido branco), utilizando o mesmo procedimento que para o 2-fluoro-4-[(5',6',7',8'-tetra-hidro-



5',5',8',8'-tetrametilnaftalen-2'-il)carbamoil]benzoato de etilo (Composto 1), excepto utilizando 4-aminobenzoato de etilo (45 mg, 0,27 mmol).

RMN do ^1H δ 8,66 (b, 1H), 8,13 (d, $J=7,8\text{Hz}$, 1H), 8,05 (d, $J=8,3\text{Hz}$, 2H), 7,76 (d, $J=8,3\text{Hz}$, 2H), 7,07 (d, $J=12,3\text{Hz}$, 1H), 4,36 (q, $J=7,1\text{Hz}$, 2H), 1,70 (s, 4H), 1,49 (t, $J=7,1\text{Hz}$, 3H), 1,32 (s, 6H), 1,30 (s, 6H).

2-Fluoro-4-[(5',6',7',8'-tetra-hidro-4'-bromo-5',5',8',8'-tetrametilnaftalen-2'-il)-carbamoil]benzoato de etilo (Composto 5)

O composto do título foi obtido como um sólido branco, utilizando o mesmo procedimento que para a síntese do 2-fluoro-4-[(5',6',7',8'-tetra-hidro-5',5',8',8'-tetrametilnaftalen-2'-il)carbamoil]benzoato de etilo (Composto 1) mas utilizando ácido 5,6,7,8-tetra-hidro-5,5,8,8-tetrametil-4-bromonaftalen-2-carboxílico (Composto F).

RMN do ^1H δ 8,30 (b, 1H), 7,92 (t, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,84 (d, $J=2,1\text{Hz}$, 1H), 7,81 (d, $J=2,1\text{Hz}$, 1H), 7,74 (dd, $J_1=2,1\text{Hz}$, $J_2=12,8\text{Hz}$, 1H), 7,35 (dd, $J_1=2,0\text{Hz}$, $J_2=8,4\text{Hz}$, 1H), 4,36 (q, $J=7,2\text{Hz}$, 2H), 1,67 (m, 4H), 1,55 (s, 6H), 1,39 (t, $J=7,2\text{Hz}$, 3H), 1,31 (s, 6H).

2-Fluoro-4-[(3'-metoximetoxi-5',6',7',8'-tetra-hidro-5',5',8',8'-tetrametilnaftalen-2'-il)carbamoil]benzoato de etilo (Composto K₁)

O composto do título foi obtido como um sólido branco, utilizando o mesmo procedimento que para a síntese do 2-fluoro-4-[(3'-metoximetoxi-4'-bromo-5',6',7',8'-tetra-hidro-5',5',8',8'-tetrametilnaftalen-2'-il)carbamoil]benzoato de etilo (Composto S₁) mas utilizando ácido 3-metoximetoxi-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilcarbo-xílico (Composto K, 143 mg, 0,49 mmol) e do 4-amino-2-fluorobenzoato (Composto C₁, 98,5 mg, 0,54 mmol).

RMN do ^1H δ 10,1 (b, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,93 (t, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 7,83 (d, $J=13,4\text{Hz}$, 1H), 7,29 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,39 (q, $J=7,1\text{Hz}$, 2H), 3,59 (s, 3H), 1,70 (s, 4H), 1,31 (s, 12H), 1,26 (t, $J=7,1\text{Hz}$, 3H).

2-Fluoro-4-[(3'-hidroxi-5',6',7',8'-tetra-hidro-5',5',8',8'-tetrametil-2-naftalenil)-carbamoil]benzoato de etilo (Composto 7)

Uma solução de 2-fluoro-4-[(3'-metoximetoxi-5',6',7',8'-tetra-hidro-5',5',8',8'-tetrametilnaftalen-2'-il)carbamoil]benzoato de etilo (Composto K₁, 50,7 mg, 0,11 mmol) em 2 ml de CH₂Cl₂ adicionou-se tiofenol (0,061 ml, 0,55 mmol). A mistura reaccional foi agitada a 0°C durante 5 min e, em seguida, adicionou-se BF₃·Et₂O (0,027 ml, 0,22 mmol). A mistura reaccional foi agitada a 0°C durante 2 h e, em seguida, adicionou-se NaHCO₃ (sat.). A fase orgânica foi separada e lavada com salmoura, água e seca sobre MgSO₄. Após filtração e remoção do solvente, o resíduo foi passado através de uma coluna (sílica gel, acetato de etilo/hexano 1/3) para dar o composto do título como sólido branco (44,2 mg).

RMN do ¹H δ 8,61 (b, 1H), 7,94 (t, J=8,42Hz, 1H), 7,71 (dd, J=10,8, 2,0Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,35 (dd, J=6,4, 2,0Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,39 (q, J=7,1Hz, 2H), 1,69 (s, 4H), 1,40 (t, J=7,1Hz, 3H), 1,29 (s, 6H), 1,27 (s, 6H).

2-Fluoro-4-[(4',4'-dimetil-8'-bromocroman-6'-il)carbamoil]benzoato de etilo (Composto 9)

Num balão de 10 ml de fundo redondo, ao ácido 4,4-dimetil-8-bromo-6-cromanóico (Composto B₁, 139 mg, 0,485 mmol) adicionou-se SOCl₂ (1 ml, grande excesso). A solução resultante foi aquecida a 90°C durante 2h e deixada arrefecer até à temperatura ambiente. O excesso de SOCl₂ foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em CH₂Cl₂ (3 ml). Adicionou-se 4-amino-2-fluorobenzoato de etilo (Composto C₁, 90 mg, 0,49 mmol) seguido por piridina (0,5 ml, grande excesso). A mistura reaccional foi agitada durante a noite e depois concentrada até à secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna com acetato de etilo/hexano (1/5) para dar o composto do título como um sólido branco (190 mg).

RMN do ¹H δ 7,95 (t, J=8,31Hz, 1H), 7,88 (b, 1H), 7,83 (d, J=2,2Hz, 1H), 7,80 (d, J=2,2Hz, 1H), 7,75 (dd, J=12,89, 2,0Hz, 1H), 7,30 (dd, J=8,55, 2,0Hz, 1H), 4,37 (m, 5H), 1,89 (t, J=5,49Hz, 2H), 1,40 (t, J=7,1Hz, 3H), 1,39 (s, 6H).

2-Fluoro-4-[(2',2',4',4'-tetrametil-8'-bromocroman-6'-il)carbamoil]benzoato de etilo (Composto 11)

O composto do título foi obtido como um sólido branco (80 mg, 76%), utilizando o mesmo procedimento que para o 2-fluoro-4-[(4',4'-dimetil-8'-bromocroman-6'-il)carbamoil]benzoato de etilo (Composto 9) mas utilizando ácido 2,2,4,4-tetrametil-8-bromo-6-cromanóico (Composto P, 70 mg, 0,22 mmol) e 4-amino-2-fluorobenzoato de etilo (Composto C₁, 38 mg, 0,22 mmol).

RMN do ¹H δ 8,25 (b, 1H), 7,92 (t, J=8,4Hz, 1H), 7,83 (s, 2H), 7,74 (dd, J₁=2,0, J₂=13,0Hz, 1H), 7,34 (dd, J₁=2,0, J₂=8,7Hz, 1H), 4,37 (q, J=7,1Hz, 2H), 1,88 (s, 2H), 1,41 (s, 6H), 1,39 (t, J=7,1Hz, 3H), 1,37 (s, 6H).

2-Fluoro-4-[(2',2',4',4'-tetrametil-8'-trifluorometilcroman-6'-il)carbamoil]benzoato de etilo (Composto 13)

O composto do título foi obtido como sólidos brancos, utilizando o mesmo procedimento que para o 2-fluoro-4-[(4',4'-dimetil-8'-bromocroman-6'-il)carbamoil]benzoato de etilo (Composto 9) mas utilizando ácido 2,2,4,4-tetrametil-8-trifluorometil-6-cromanóico (Composto S, 57 mg, 0,19 mmol) e 4-amino-2-fluorobenzoato de etilo (Composto C₁, 35 mg, 0,19 mmol).

RMN do ¹H δ 8,06 (d, J=2,2Hz, 1H), 7,99 (b, 1H), 7,95 (t, J=8,55Hz, 1H), 7,81 (d, J=2,2Hz, 1H), 7,76 (dd, J=12,8, 2,1Hz, 1H), 7,33 (dd, J=8,55, 1,9Hz, 1H), 4,37 (q, J=7,1Hz, 2H), 1,93 (s, 2H), 1,41 (s, 12H), 1,40 (t, J=7,2Hz, 3H).

2-Fluoro-4-[(2',2',4',4'-tetrametil-8'-aminocroman-6'-il)carbamoil]benzoato de etilo (Composto N₁)

O 2-fluoro-4-[(2',2',4',4'-tetrametil-8'-nitrocroman-6'-il)carbamoil]benzoato de etilo foi obtido como um sólido branco, utilizando o ácido 8-nitro-2,2,4,4-tetra-metilcromano-6-carboxílico (Composto V) e seguindo o mesmo procedimento que para a síntese do 2-fluoro-4-[(4',4'-dimetil-8'-bromocroman-6'-il)carbamoil]benzoato de etilo (Composto 9). Este composto (50 mg, 0,12 mmol) foi dissolvido em 2 ml de metanol. Adicionou-se à solução uma quantidade catalítica de Pd/C e a solução foi mantida sob atmosfera de H₂

(balão de hidrogénio), durante a noite. O catalisador foi removido por filtração e o solvente foi evaporado para dar o composto do título como um sólido branco. RMN do ^1H δ 7,93 (t, $J=8,43\text{Hz}$, 1H), 7,90 (b, 1H), 7,73 (dd, $J=12,9$, $2,0\text{Hz}$, 1H), 7,29 (dd, $J=8,43$, $1,96\text{Hz}$, 1H), 7,23 (d, $J=2,14\text{Hz}$, 1H), 7,01 (d, $J=2,2\text{Hz}$, 1H), 4,35 (q, $J=7,1\text{Hz}$, 2H), 1,88 (s, 2H), 1,39 (s, 6H), 1,38 (t, $J=7,1\text{Hz}$, 3H), 1,37 (s, 6H).

2-Fluoro-4-[(2',2',4',4'-tetrametil-8'-azidocroman-6'-il)carbamoil]benzoato de etilo (Composto 15)

A uma solução de 2-fluoro-4-[(2',2',4',4'-tetrametil-8'-aminocroman-6'-il)carbamoil]benzoato de etilo (Composto N₁, 32 mg, 0,077 mmol) em 3 ml de EtOH adicionou-se 0,5 ml de ácido trifluoroacético (TFA) e 0,5 ml de nitrito de isoamilo, a 0°C. A mistura reaccional foi agitada durante 2h quando se adicionou uma solução de NaN_3 (5 mg) em 0,2 ml de água. A mistura reaccional foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada durante a noite. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel, acetato de etilo/hexano 1/10) para dar o composto do título como um óleo incolor.

RMN do ^1H δ 8,0 (b, 1H), 7,94 (t, $J=7,8\text{Hz}$, 1H), 7,73 (d, $J=12,1\text{Hz}$, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,31 (dd, $J=8,5$, $2,0\text{Hz}$, 1H), 7,21 (d, $J=2,0\text{Hz}$, 1H), 4,37 (q, $J=7,1\text{Hz}$, 2H), 1,90 (s, 2H), 1,39 (t, $J=7,1\text{Hz}$, 3H), 1,45 (s, 6H), 1,40 (s, 6H).

2,6-Difluoro-4-[(2',2',4',4'-tetrametil-8'-trifluorometilcroman-6'-il)carbamoil]benzoato de metilo (Composto 17)

O composto do título foi obtido como cristais brancos, utilizando o mesmo procedimento que para o 2-fluoro-4-[(4',4'-dimetil-8'-bromocroman-6'-il)carbamoil]benzoato de etilo (Composto 9) mas utilizando ácido 2,2,4,4-tetrametil-8-trifluorometilcromanóico (Composto S, 11,2 mg, 0,037 mmol) e 4-amino-2,6-difluorobenzoato de metilo (Composto H₁, 6,6 mg, 0,035 mmol). RMN do ^1H δ 8,21 (b, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,36 (d, $J=10,20\text{Hz}$, 1H), 3,93 (s, 3H), 1,92 (s, 2H), 1,40 (s, 12H).

2-Fluoro-4-[(2',2',4',4'-tetrametil-8'-iodocroman-6'-il)carbamoil]benzoato de etilo (Composto 19)

O composto do título foi obtido como um sólido branco, utilizando o mesmo procedimento que para o 2-fluoro-4-[(4',4'-dimetil-8'-bromocroman-6'-il)carbamoil]benzoato de etilo (Composto 9), mas utilizando ácido 2,2,4,4-tetrametil-8-iodocromanóico (Composto X, 81 mg, 0,25 mmol) e 4-amino-2-fluorobenzoato de etilo (Composto C₁, 55 mg, 0,30 mmol).

RMN do ¹H δ 8,05 (b, 1H), 8,01 (d, J=2,2Hz, 1H), 7,94 (t, J=8,4Hz, 1H), 7,86 (d, J=2,2Hz, 1H), 7,75 (dd, J=12,88, 2,1Hz, 1H), 7,33 (dd, J=8,8, 2,1Hz, 1H), 4,37 (q, J=7,1Hz, 2H), 1,89 (s, 2H), 1,42 (s, 6H), 1,38 (s, 6H).

2-Fluoro-4-[(2',2',4',4',8'-pentametilticroman-6'-il)carbamoil]benzoato de etilo (Composto 21)

O composto do título foi obtido como um sólido branco (100 mg), utilizando o mesmo procedimento que para o 2-fluoro-4-[(4',4'-dimetil-8'-bromocroman-6'-il)carbamoil]benzoato de etilo (Composto 9), mas utilizando ácido 2,2,4,4,8-pentametil-6-cromanóico (Composto A₁, 92 mg, 0,37 mmol) e 4-amino-2-fluorobenzoato de etilo (Composto C₁, 75 mg, 0,41 mmol).

RMN do ¹H δ 8,31 (b, 1H), 7,90 (t, J=8,24Hz, 1H), 7,76 (dd, J=14,29, 1,7Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,35 (dd, J=8,67, 1,7Hz, 1H), 4,32 (q, J=7,1Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,84 (s, 2H), 1,38 (t, J=7,1Hz, 3H), 1,35 (s, 6H), 1,34 (s, 6H).

2-Fluoro-4-[(2',2',4',4'-tetrametiltiocroman-6'-il)carbamoil]benzoato de etilo (Composto 23)

O composto do título foi obtido como óleo incolor, utilizando o mesmo procedimento que para a síntese do 2-fluoro-4-[(4',4'-dimetil-8'-bromocroman-6'-il)carbamoil]benzoato de etilo (Composto 9) mas utilizando ácido 2,2,4,4-tetrametil-6-tiocromanóico (15 mg, 0,06 mmol) e 2-fluoro-4-aminobenzoato de etilo (Composto C₁, 11,2 mg, 0,06 mmol).

RMN do ¹H δ 7,95 (m, 2H), 7,75 (d, J=12,75Hz, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,50 (d, J=8,8Hz, 1H), 7,28 (dd, J=10,6, 1,9Hz, 1H), 4,38 (q, J=7,1Hz, 2H), 1,99 (s, 2H), 1,44 (s, 6H), 1,42 (s, 6H), 1,40 (t, J=7,1Hz, 3H).

4-[(5',6',7',8'-tetra-hidro-5',5',8',8'-tetrametil-2-naftalenil)tiocarbamoil]benzoato de etilo (Composto 25)

A uma solução de 4-[(5',6',7',8'-tetra-hidro-5',5',8',8'-tetrametilnaftalen-2-il)carbamoil]benzoato de etilo (Composto I₁, 61 mg, 0,16 mmol) em 2 ml de benzeno anidro adicionou-se reagente de Lawesson (45 mg, 0,112 mmol). A solução amarela resultante foi mantida em refluxo sob N₂ durante 2h. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel, acetato de etilo/hexano 1/5) para dar o composto do título como um sólido amarelo (55 mg, 87%).

RMN do ¹H δ 9,04 (b, 1H), 8,11 (d, J=8,70Hz, 2H), 7,85 (b, 2H), 7,75 (b, 1H), 7,55 (dd, J=8,2, 1,9Hz, 1H), 7,36 (d, J=8,3Hz, 1H), 4,38 (q, J=7,1Hz, 2H), 1,71 (s, 4H), 1,40 (t, J=7,1Hz, 3H), 1,30 (s, 12H).

2-Fluoro-4-[(5',6',7',8'-tetra-hidro-5',5',8',8'-tetrametilnaftalen-2'-il)tiocarbamoil]benzoato de etilo (Composto 27)

O composto do título foi obtido como um sólido amarelo brilhante (127,5 mg), utilizando o mesmo procedimento que para a síntese do 4-[(5',6',7',8'-tetra-hidro-5',5',8',8'-tetrametil-2-naftalenil)tiocarbamoil]benzoato de etilo (Composto 25) mas utilizando 2-fluoro-4-[(5',6',7',8'-tetra-hidro-5',5',8',8'-tetrametilnaftalen-2'-il)carbamoil]benzoato de etilo (Composto 1, 167 mg, 0,42 mmol) em 8 ml de benzeno e reagente de Lawesson (220 mg, 0,544 mmol).

RMN do ¹H δ 9,30 (b, 1H), 8,05 (b, 1H), 7,95 (t, J=8,37Hz, 1H), 7,77 (d, J=1,89Hz, 1H), 7,53 (dd, J=8,24, 2,1Hz, 1H), 7,49 (b, 1H), 7,35 (d, J=8,24Hz, 1H), 4,33 (q, J=7,1Hz, 1H), 1,71 (s, 4H), 1,32 (s, 6H), 1,30 (s, 6H).

Ácido 3-hidroxi-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilcarboxílico (Composto L)

A uma solução de 2-bromo-3-metoximetoxi-5,5,8,8-tetra-hidro-5,5,8,8-tetrametil-naftaleno (Composto J, 722 mg, 2,2 mmol) em 10 ml de THF seco, a -78°C, sob árgon, adicionaram-se lentamente 2,86 ml de t-BuLi (1,7M em hexano, 4,8 mmol). A mistura reaccional foi agitada a -78°C durante 1h. Em seguida, borbulhou-se através da solução CO₂, durante 1h. Após remoção da



corrente de CO₂, a mistura reaccional foi agitada durante uma hora adicional a -78°C. Em seguida, adicionou-se HCl a 10%. Após aquecimento até à temperatura ambiente, a mistura reaccional foi deixada repousar durante a noite e depois extractada com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre Na₂SO₄. Após concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (acetato de etilo/hexano 1/3) para dar o composto do título como um sólido branco.

RMN do ¹H δ 7,85 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 1,68 (s, 4H), 1,28 (s, 12H).

Ácido 4-bromo-3-hidroxi-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-il-carboxílico (Composto M)

O ácido 3-hidroxi-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilo (Composto L, 155 mg, 0,62 mmol) foi dissolvido em 1 ml de HOAc. A esta solução adicionou-se Br₂ (0,033 ml, 0,62 mmol). A mistura reaccional foi deixada à temperatura ambiente durante a noite. Passou-se através da mistura reaccional uma corrente de ar para remover o Br₂ que não reagiu. O sólido restante foi dissolvido numa pequena quantidade de THF e purificado por cromatografia em coluna (acetato de etilo/hexano 1/1) para dar o produto desejado como um sólido de cor creme.

RMN do ¹H δ 7,91 (s, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,62 (s, 6H), 1,30 (s, 6H).

Ácido 4-bromo-3-metoximetoxi-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilcarboxílico (Composto N)

A uma solução de ácido 4-bromo-3-hidroxi-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilo (Composto M, 233 mg, 0,71 mmol) em 6 ml de CH₂Cl₂ adicionou-se éter clorometilmetílico (0,162 ml, 2,1 mmol), diisopropiletilamina (0,764 ml, 4,2 mmol) e uma quantidade catalítica de brometo de tetrabutilamónio. A mistura reaccional foi aquecida até 45°C durante 2h. A mistura reaccional foi concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (acetato de etilo/hexano 1/9) para dar o éster de metoximetilo do composto do título como um sólido branco (200 mg). Este sólido branco foi posteriormente dissolvido em 20 ml de EtOH. Adicionou-se uma solução aquosa de NaOH (0,5 ml, 1M). A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O EtOH foi removido e ao resíduo adicionaram-se 2 ml de

acetato de etilo e 3 ml de água. Esta mistura foi muito lentamente acidificada com HCl a 10% até pH=7. A fase de acetato de etilo foi separada e lavada com salmoura e seca sobre Na₂SO₄. Após filtração do agente secante e remoção do solvente, a reacção deu o composto do título como um sólido branco (155 mg).

RMN do ¹H δ 7,99 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 1,74 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,60 (s, 6H), 1,32 (s, 6H).

2-Fluoro-4-[(3'-metoximetoxi-4'-bromo-5',6',7',8'-tetra-hidro-5',5',8',8'-tetrametilnaftalen-2'-il)carbamoil]benzoato de etilo (Composto S₁)

A uma solução de ácido 4-bromo-3-metoximetoxi-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilo (Composto N, 80 mg, 0,22 mmol) em 4 ml de CH₂Cl₂ adicionou-se DMAP (60 mg, 0,26 mmol), 2-fluoro-4-aminobenzoato de etilo (Composto C₁, 43 mg, 0,24 mmol) e EDC (50 mg, 0,26 mmol). A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante a noite e depois concentrada até à secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (acetato de etilo/hexano 1/3) para dar o composto do título como um óleo límpido (45 mg).

RMN do ¹H δ 9,92 (b, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,94 (t, J=8,4Hz, 1H), 7,81 (dd, J=12,9, 1,9Hz, 1H), 7,35 (dd, J=8,5, 1,8Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,39 (q, J=7,1Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 1,74 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,60 (s, 6H), 1,40 (t, J=7,1Hz, 3H), 1,34 (s, 6H).

2,6-Difluoro-4-[(3'-metoximetoxi-4'-bromo-5',6',7',8'-tetra-hidro-5',5',8',8'-tetrametilnaftalen-2'-il)carbamoil]benzoato de metilo (Composto M₁)

O composto do título foi obtido como um óleo límpido, utilizando o mesmo procedimento que para a síntese do composto 2-fluoro-4-[(3'-metoximetoxi-4'-bromo-5',6',7',8'-tetra-hidro-5',5',8',8'-tetrametilnaftalen-2'-il)carbamoil]benzoato de etilo (Composto S₁) mas utilizando ácido 4-bromo-3-metoximetoxi-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilo (Composto N, 80 mg, 0,22 mmol), DMAP (60 mg, 0,26 mmol), 2,6-difluoro-4-aminobenzoato de metilo (Composto H₁, 52 mg, 0,24 mmol) e EDC (50 mg, 0,26 mmol).

RMN do ¹H δ 10,01 (b, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,42 (d, J=10,0Hz, 2H), 5,2 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 1,75 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,61 (s, 6H), 1,35 (s, 6H).



Procedimento geral para as síntese de derivados de ácido benzóico por hidrólise dos ésteres de metilo e de etilo correspondentes

A uma solução de éster (3,0 mmol) em 20 ml de EtOH adicionaram-se 5 ml de NaOH 1N em água. A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante a noite e neutralizada com HCl a 10% até pH=5. O álcool foi removido por evaporação e a fase aquosa foi extractada com acetato de etilo (3x10ml). As fases de acetato de etilo combinadas foram lavadas com NaHCO₃ (sat.), salmoura e secas sobre MgSO₄. Após concentração, obteve-se o ácido desejado o qual podia ser recristalizado em acetato de etilo ou em acetonitrilo.

Ácido 2-fluoro-4-[(5',6',7',8'-tetra-hidro-5',5',8',8'-tetrametilnaftalen-2'-il)-carbamoil]benzóico (Composto 2)

RMN do ¹H (acetona-d₆) δ 9,86 (b, 1H), 7,95 (m, 3H), 7,75 (dd, J=7,9, 2,2Hz, 1H), 7,62 (dd, J=8,5, 1,6Hz, 1H), 7,50 (d, J=8,3Hz, 1H), 1,73 (s, 4H), 1,32 (s, 6H), 1,30 (s, 6H).

Ácido 4-[(3'-fluoro-5',6',7',8'-tetra-hidro-5',5',8',8'-tetrametilnaftalen-2'-il)-carbamoil]benzóico (Composto 4)

RMN do ¹H (acetona-d₆) δ 9,50 (b, 1H), 8,04 (b, 2H), 7,90 (b, 2H), 7,78 (d, J=7,81Hz, 1H), 7,19 (d, J=12,3Hz, 1H), 1,72 (s, 4H), 1,30 (s, 12H).

Ácido 2-fluoro-4-[(4'-bromo-5',6',7',8'-tetra-hidro-5',5',8',8'-tetrametilnaftalen-2'-il)carbamoil]benzóico (Composto 6)

RMN do ¹H (acetona-d₆) δ 9,97 (b, 1H), 8,04 (d, J=1,89Hz, 1H), 8,01 (d, J=1,90Hz, 1H), 7,95 (t, J=8,55Hz, 1H), 7,90 (dd, J=12,28, 2,0Hz, 1H), 7,59 (dd, J=8,67, 1,50Hz, 1H), 1,76 (m, 4H), 1,58 (s, 6H), 1,35 (s, 6H).



Ácido 2-fluoro-4-[(3'-hidroxi-5',6',7',8'-tetra-hidro-5',5',8',8'-tetrametilnaftalen-2'-il)carbamoil]benzóico (Composto 8)

RMN do ^1H (acetona- d_6) δ 11,3 (b, 1H), 10,2 (b, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,85 (dd, $J=11,4, 1,95\text{Hz}$, 1H), 7,53 (dd, $J=6,59, 2,08\text{Hz}$, 1H), 6,94 (s, 1H), 2,85 (b, 1H), 1,70 (s, 4H), 1,29 (s, 6H), 1,28 (s, 12H).

Ácido 2-fluoro-4-[(8'-bromo-4',4'-dimetilcroman-6'-il)carbamoil]benzóico (Composto 10)

RMN do ^1H (acetona- d_6) δ 9,87 (b, 1H), 8,04 (d, $J=2,1\text{Hz}$, 1H), 8,03 (d, $J=2,1\text{Hz}$, 1H), 7,94 (t, $J=8,66\text{Hz}$, 1H), 7,91 (dd, $J=13,8, 2,0\text{Hz}$, 1H), 7,57 (dd, $J=8,6, 2,0\text{Hz}$, 1H), 4,37 (t, $J=5,44\text{Hz}$, 2H), 1,92 (t, $J=5,44\text{Hz}$, 2H), 1,40 (s, 6H).

Ácido 2-fluoro-4-[(2',2',4',4'-tetrametil-8'-bromocroman-6'-il)carbamoil]benzóico (Composto 12)

RMN do ^1H (acetona- d_6) δ 9,87 (b, 1H), 8,06 (d, $J=2,2\text{Hz}$, 1H), 8,04 (d, $J=2,1\text{Hz}$, 1H), 7,94 (t, $J=8,54\text{Hz}$, 1H), 7,91 (dd, $J=14,0, 2,0\text{Hz}$, 1H), 7,59 (dd, $J=8,5, 2,3\text{Hz}$, 1H), 1,96 (s, 2H), 1,42 (s, 6H), 1,41 (s, 6H).

Ácido 2-fluoro-4-[(2',2',4',4'-tetrametil-8'-trifluorometilcroman-6'-il)carbamoil]benzóico (Composto 14)

RMN do ^1H (acetona- d_6) δ 10,02 (b, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,56 (d, $J=7,69\text{Hz}$, 1H), 2,00 (s, 2H), 1,44 (s, 6H), 1,41 (s, 6H).

Ácido 2-fluoro-4-[(2',2',4',4'-tetrametil-8'-azidocroman-6'-il)carbamoil]benzóico (Composto 16)

RMN do ^1H δ 8,03 (t, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,87 (b, 1H), 7,79 (dd, $J=13, 2,0\text{Hz}$, 1H), 7,64 (d, $J=2,2\text{Hz}$, 1H), 7,32 (dd, $J=8,66, 1,9\text{Hz}$, 1H), 7,22 (d, $J=2,1\text{Hz}$, 1H), 1,91 (s, 2H), 1,45 (s, 6H), 1,41 (s, 6H).



Ácido 2,6-difluoro-4-[(2',2',4',4'-tetrametil-8'-trifluorometilcroman-6'-il)carbamoil]benzóico (Composto 18)

RMN do ^1H (acetona- d_6) δ 8,30 (d, $J=2,3\text{Hz}$, 1H), 8,06 (d, $J=2,2\text{Hz}$, 1H), 7,59 (d, $J=10,32\text{Hz}$, 2H), 1,954 (s, 2H), 1,44 (s, 6H), 1,41 (s, 6H).

Ácido 2-fluoro-4-[(2',2',4',4'-tetrametil-8'-iodocroman-6'-il)carbamoil]benzóico (Composto 20)

RMN do ^1H (acetona- d_6) δ 10,0 (b, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,57 (d, $J=8,67\text{ Hz}$, 1H), 1,95 (s, 2H), 1,41 (s, 12H).

Ácido 2-fluoro-4-[(2',2',4',4',8'-pentametilcroman-6'-il)carbamoil]benzóico (Composto 22)

RMN do ^1H (acetona- d_6) δ 9,77 (b, 1H), 7,90 (m, 3H), 7,65 (d, $J=2,0\text{Hz}$, 1H), 7,56 (dd, $J=8,61, 2,0\text{Hz}$, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,90 (s, 2H), 1,38 (s, 6H), 1,37 (s, 6H).

Ácido 2-fluoro-4-[(2',2',4',4'-tetrametiltiocroman-6'-il)carbamoil]benzóico (Composto 24)

RMN do ^1H δ 7,95 (m, 2H), 7,75 (d, $J=12,75\text{Hz}$, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,50 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 7,28 (dd, $J=10,6, 1,9\text{Hz}$, 1H), 1,99 (s, 2H), 1,44 (s, 6H), 1,42 (s, 6H).

Ácido 4-[(5',6',7',8'-tetra-hidro-5',5',8',8'-tetrametilnaftalen-2'-il)tiocarbamoil]-benzóico (Composto 26)

RMN do ^1H δ 9,08 (b, 1H), 8,17 (d, $J=8,61, 2\text{H}$), 7,95 (b, 2H), 7,77 (b, 1H), 7,57 (dd, $J=8,1, 2,1\text{Hz}$, 1H), 7,37 (d, $J=8,2\text{Hz}$, 1H), 1,72 (s, 4H), 1,32 (s, 6H), 1,31 (s, 6H).

Ácido 2-fluoro-4-[(5',6',7',8'-tetra-hidro-5',5',8',8'-tetrametilnaftalen-2'-il)tiocarbamoil]benzóico (Composto 28)

RMN do ^1H (acetona- d_6) δ 11,1 (b, 1H), 8,27 (b, $J=13,2\text{Hz}$, 1H), 8,02 (t, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,86 (d, $J=10,0\text{Hz}$, 1H), 7,62 (d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 7,41 (d, $J=8,37\text{Hz}$, 1H), 1,72 (s, 4H), 1,30 (s, 12H).

Ácido 2-fluoro-4-[(3'-hidroxi-4'-bromo-5',6',7',8'-tetra-hidro-5',5',8',8'-tetrametilnaftalen-2'-il)carbamoil]benzóico (Composto 34)

Uma solução de 2-fluoro-4-[(3'-metoximetoxi-4'-bromo-5',6',7',8'-tetra-hidro-5',5',8',8'-tetrametilnaftalen-2'-il)carbamoil]benzoato de etilo (Composto S₁, 45 mg, 0,084 mmol) em 1 ml de EtOH adicionou-se 1 ml de solução aquosa de NaOH (1M). A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante a noite e acidificada a pH=1 com HCl a 10%. O EtOH foi removido e adicionaram-se à solução acetato de etilo e mais água. A fase orgânica foi separada e lavada com NaHCO₃, salmoura e seca sobre MgSO₄. Após filtração e concentração, a reacção deu ácido 2-fluoro-4-[(3'-metoximetoxi-4'-bromo-5',6',7',8'-tetra-hidro-5',5',8',8'-tetrametilnaftalen-2'-il)carbamoil]benzóico como um sólido branco. O grupo metoximetilo foi removido por dissolução do sólido branco em 2 ml de MeOH e 3 gotas de HCl (conc.). Após agitação durante a noite, a mistura reaccional foi concentrada até à secura. O resíduo foi submetido a partição entre acetato de etilo e água. A fase orgânica foi separada, lavada com NaHCO₃, salmoura e seca sobre MgSO₄. Após filtração e concentração, o sólido residual foi purificado numa mini-coluna (pipeta) com acetato de etilo/hexano (1/1) para dar o composto do título como um sólido branco (5,0 mg).

RMN do ^1H (acetona- d_6) δ 10,19 (b, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,96 (t, $J=8,6\text{Hz}$, 1H), 7,76 (dd, $J=11,2, 2,0\text{Hz}$, 1H), 7,54 (dd, $J=8,8, 2,0\text{Hz}$, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,61 (s, 6H), 1,32 (s, 6H).

Ácido 2,6-difluoro-4-[(3'-hidroxi-4'-bromo-5',6',7',8'-tetra-hidro-5',5',8',8'-tetrametilnaftalen-2'-il)carbamoil]benzóico (Composto 36)

O composto do título foi obtido como um sólido branco, utilizando o mesmo procedimento que para a síntese do ácido 2-fluoro-4-[(3'-hidroxi-4'-

bromo-5',6',7',8'-tetra-hidro-5',5',8',8'-tetrametilnaftalen-2'-il)carbamoil]benzóico (Composto 34).

RMN do ^1H (acetona- d_6) δ 10,23 (b, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,52 (d, $J=10,2\text{Hz}$, 2H), 4,8 (b, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,60 (s, 6H), 1,31 (s, 6H).

Ácido 2,6-difluoro-4-[(5',6',7',8'-tetra-hidro-5',5',8',8'-tetrametilnaftalen-2'-il)-carbamoil]benzóico (Composto 38)

Ao ácido 5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetra-hidro-2-naftóico (43 mg, 0,19 mmol) adicionou-se 1 ml de cloreto de tionilo. Esta mistura foi mantida em refluxo durante 2h. O excesso de cloreto de tionilo foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em 2 ml de CH_2Cl_2 . A esta solução adicionou-se 4-amino-2,6-difluorobenzoato de metilo (Composto H_1 , 7 mg, 0,2 mmol) seguido por 0,5 ml de piridina. A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 4h e foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (acetato de etilo/hexano 1/5) para dar o éster de metilo do produto desejado como um óleo incolor.

RMN do ^1H δ 8,11 (d, $J=1,9\text{Hz}$, 1H), 8,05 (b, 1H), 7,86 (dd, $J=6,2$, 2,2Hz, 1H), 7,41 (m, 3H), 3,93 (s, 3H), 1,69 (s, 4H), 1,29 (s, 6H), 1,28 (s, 6H).

Este óleo incolor foi hidrolisado no produto desejado com $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$, de acordo com o procedimento geral.

RMN do ^1H (acetona- d_6) δ 9,74 (b, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,70 (d, $J=6,8\text{Hz}$, 1H), 7,43 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 3H), 1,71 (s, 4H), 1,29 (s, 6H), 1,28 (s, 6H).

2-Nitro-4-[(4'-bromo-5',6',7',8'-tetra-hidro-5',5',8',8'-tetrametilnaftalen-2'-il)-carbamoil]benzoato de metilo (Composto 29)

O produto desejado foi obtido como um sólido branco, utilizando o mesmo procedimento que para a síntese do Composto 1, mas utilizando Composto F e Composto F_1 .

RMN do ^1H δ 9,24 (b, 1H); 9,23 (d, $J=1,8\text{Hz}$, 1H), 7,92 (dd, $J=8,4$, 2,4Hz, 1H), 7,87 (d, $J=2,1\text{Hz}$, 1H), 7,84 (d, $J=2,1\text{Hz}$, 1H), 7,80 (d, $J=8,7\text{Hz}$, 1H), 3,91 (s, 3H), 1,75 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,58 (s, 3H), 1,33 (s, 3H).


Ácido 2-nitro-4-[(4'-bromo-5',6',7',8'-tetra-hidro-5',5',8',8'-tetrametilnaftalen-2'-il)carbamoil]benzóico (Composto 30)

RMN do ^1H (acetona- d_6) δ 10,16 (b, 1H), 8,42 (d, $J=2,0\text{Hz}$, 1H), 8,09 (dd, $J=8,6$, $2,1\text{Hz}$, 1H), 8,06 (d, $J=2,2\text{Hz}$, 1H), 8,04 (d, $J=2,2\text{Hz}$, 1H), 7,93 (d, $J=8,6\text{Hz}$, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,57 (s, 3H), 1,34 (s, 3H).

Lisboa, 26. JUN. 2001

Por ALLERGAN SALES, INC.

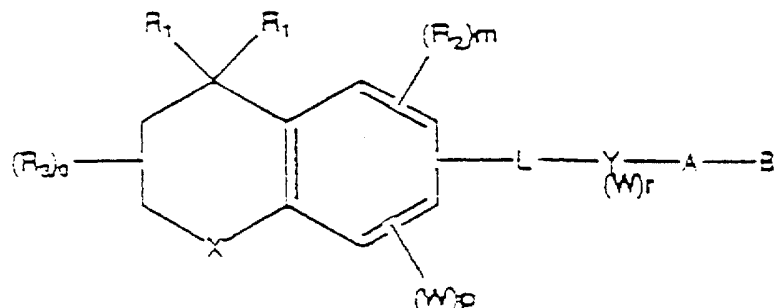
- O AGENTE OFICIAL -



Eng.º ANTÓNIO JOÃO
DA CUNHA FERREIRA
Ag. Of. Pr. Ind.
Rua das Flores, 74-4.º
1200-195 LISBOA

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de Fórmula



na qual

X é S, O, NR' em que R' é H ou alquilo de 1 a 6 carbonos, ou

X é $[C(R_1)_2]_n$ em que n é um número inteiro entre 0 e 2;

R₁ é independentemente H ou alquilo de 1 a 6 carbonos;

R₂ é hidrogénio ou alquilo inferior de 1 a 6 carbonos;

R₃ é hidrogénio, alquilo inferior de 1 a 6 carbonos ou F;

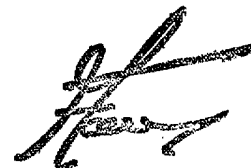
m é um número inteiro tendo o valor de 0-2;

o é um número inteiro tendo o valor de 0-4;

p é um número inteiro tendo o valor de 0-2;

r é um número inteiro tendo o valor de 0-2 com a condição de que quando Z é O, p é, pelo menos, 1 e r é, pelo menos, 1;

Y é um grupo fenilo ou naftilo, ou heteroarilo seleccionado a partir de um grupo constituído por piridilo, tienilo, furilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiazolilo,



oxazolilo, imidazolilo e pirrazolilo, estando os referidos grupos fenilo, naftilo e heteroarilo opcionalmente substituídos com um ou dois grupos R_2 ;

W é um substituinte seleccionado a partir do grupo constituído por F, Br, Cl, I, alquilo(C_{1-6}) substituído com fluoro, NO_2 , N_3 , OH, OCH_2OCH_3 , O-alquilo(C_{1-10}), tetrazol, CN, SO_2 -alquilo(C_{1-6}), SO_2 (alquilo(C_{1-6}) substituído com fluoro), SO-alquilo(C_{1-6}), CO-alquilo(C_{1-6}), $COOR_8$, fenilo, fenilo substituído com um grupo W diferente de fenilo ou fenilo substituído;

L é $-(C=Z)-NH-$ ou $-HN-(C=Z)-$

Z é O ou S;

A é $(CH_2)_q$ em que q é 0-5, alquilo inferior de cadeia ramificada tendo 3-6 carbonos, cicloalquilo tendo 3-6 carbonos, alcenilo tendo 2-6 carbonos e 1 ou 2 ligações duplas, alcinilo tendo 2-6 carbonos e 1 ou 2 ligações triplas e

B é $COOH$ ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, $COOR_8$, $CONR_9R_{10}$, $-CH_2OH$, CH_2OR_{11} , CH_2OCOR_{11} , CHO , $CH(OR_{12})_2$, $CHOR_{13}O$, $-COR_7$, $CR_7(OR_{12})_2$, $CR_7OR_{13}O$ em que R_7 é um grupo alquilo, cicloalquilo ou alcenilo contendo 1 a 5 carbonos, R_8 é um grupo alquilo de 1 a 10 carbonos ou trimetilsililalquilo em que o grupo alquilo tem 1 a 10 carbonos ou um grupo cicloalquilo de 5 a 10 carbonos, ou R_8 é fenilo ou (alquil inferior)fenilo, R_9 e R_{10} são, independentemente, hidrogénio, um grupo alquilo de 1 a 10 carbonos ou um grupo cicloalquilo de 5-10 carbonos ou fenilo ou (alquil inferior)fenilo, R_{11} é alquilo inferior, fenilo ou (alquil inferior)fenilo, R_{12} é alquilo inferior e R_{13} é radical alquilo bivalente de 2-5 carbonos.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que Y é fenilo.
3. Composto de acordo com a reivindicação 2, em que o grupo fenilo está substituído em 1,4 com L e grupos A-B.
4. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que Y é piridilo.
5. Composto de acordo com a reivindicação 4, em que Y está substituído em 2,5 com os grupos L e A-B.

6. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que X é $[C(R_1)_2]_n$ e n é 1.

7. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que X é O.

8. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que X é S.

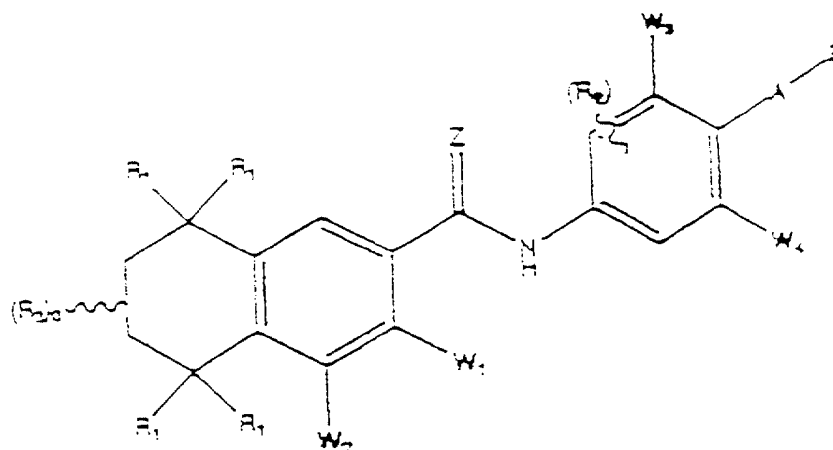
9. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que A-B é $(CH_2)_q-COOH$ ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, $(CH_2)_q-COOR_8$ ou $(CH_2)_q-CONR_9R_{10}$.

10. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que o substituinte W do grupo Y é seleccionado do grupo constituído por F, NO_2 , Br, I, CF_3 , N_3 e OH.

11. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que o substituinte W do anel condensado é seleccionado do grupo constituído por F, NO_2 , Br, I, CF_3 , N_3 e OH.

12. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que Z é O.

13. Composto de Fórmula





na qual

R_1 é independentemente H ou alquilo de 1 a 6 carbonos;

R_2 é hidrogénio ou alquilo inferior de 1 a 6 carbonos;

R_3 é hidrogénio, alquilo inferior de 1 a 6 carbonos ou F;

o é um número inteiro tendo o valor de 0-4;

W_1 , W_2 , W_3 e W_4 , cada um, independentemente, é seleccionado do grupo constituído por H, F, Br, Cl, I, CF_3 , NO_2 , N_3 , OH, OCH_2OCH_3 , O-alquilo(C_{1-10}) e alquilo(C_{1-6}), com a condição de que quando Z é O então, pelo menos um dos grupos W_1 e W_2 não é H nem alquilo e, pelo menos, um dos grupos W_3 e W_4 não é H nem alquilo;

Z é O ou S;

A é $(CH_2)_q$ em que q é 0-5, alquilo inferior de cadeia ramificada tendo 3-6 carbonos, cicloalquilo tendo 3-6 carbonos, alcenilo tendo 2-6 carbonos e 1 ou 2 ligações duplas, alcinilo tendo 2-6 carbonos e 1 ou 2 ligações triplas, e

B é COOH ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, $COOR_9$, $CONR_9R_{10}$, $-CH_2OH$, CH_2OR_{11} , CH_2OCOR_{11} , CHO, $CH(OR_{12})_2$, $CHOR_{13}O$, $-COR_7$, $CR_7(OR_{12})_2$, $CR_7OR_{13}O$ em que R_7 é um grupo alquilo, cicloalquilo ou alcenilo contendo 1 a 5 carbonos, R_8 é um grupo alquilo de 1 a 10 carbonos ou trimetilsililalquilo em que o grupo alquilo tem 1 a 10 carbonos ou um grupo cicloalquilo de 5 a 10 carbonos ou R_8 é fenilo ou (alquil inferior)fenilo, R_9 e R_{10} são, independentemente, hidrogénio, um grupo alquilo de 1 a 10 carbonos ou um grupo cicloalquilo de 5-10 carbonos ou fenilo ou (alquil inferior)fenilo, R_{11} é alquilo inferior, fenilo ou (alquil inferior)fenilo, R_{12} é alquilo inferior e R_{13} é um radical alquilo bivalente de 2-5 carbonos.

14. Composto de acordo com a reivindicação 13, em que A é $(CH_2)_q$ e q é 0, e em que B é COOH ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, $COOR_9$ ou $CONR_9R_{10}$.



15. Composto de acordo com a reivindicação 14, em que R_1 é CH_3 , R_2 é H e R_3 é H.

16. Composto de acordo com a reivindicação 15, em que Z é O.

17. Composto de acordo com a reivindicação 16, em que B é $COOR_g$.

18. Composto seleccionado de

2-fluoro-4-[(5',6',7',8'-tetra-hidro-5',5',8',8'-tetrametilnaftalen-2'-il)carbamoil]-benzoato de etilo;

4-[(3'-fluoro-5',6',7',8'-tetra-hidro-5',5',8',8'-tetrametilnaftalen-2'-il)carbamoil]-benzoato de etilo;

2-fluoro-4-[(4'-bromo-5',6',7',8'-tetra-hidro-5',5',8',8'-tetrametilnaftalen-2'-il)-carbamoil]benzoato de etilo;

2-fluoro-4-[(3'-hidroxi-5',6',7',8'-tetra-hidro-5',5',8',8'-tetrametilnaftalen-2'-il)-carbamoil]benzoato de etilo;

2-fluoro-4-[(3'-hidroxi-4'-bromo-5',6',7',8'-tetra-hidro-5',5',8',8'-tetrametilnaftalen-2'-il)carbamoil]benzoato de etilo;

2,6-difluoro-4-[(3'-hidroxi-4'-bromo-5',6',7',8'-tetra-hidro-5',5',8',8'-tetrametilnaftaleno-2'-il)carbamoil]benzoato de etilo; e

2,6-difluoro-4-[(5',6',7',8'-tetra-hidro-5',5',8',8'-tetrametilnaftalen-2'-il)-arbamoil]benzoato de etilo.

19. Composto de acordo com a reivindicação 16, em que B é $COOH$ ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.



20. Composto seleccionado de

ácido 2-fluoro-4-[(5',6',7',8'-tetra-hidro-5',5',8',8'-tetrametilnaftalen-2'-il)-carbamoil]benzóico;

ácido 4-[(3'-fluoro-5',6',7',8'-tetra-hidro-5',5',8',8'-tetrametilnaftalen-2'-il)-carbamoil]benzóico;

ácido 2-fluoro-4-[(4'-bromo-5',6',7',8'-tetra-hidro-5',5',8',8'-tetrametilnaftalen-2'-il)carbamoil]benzóico;

ácido 2-fluoro-4-[(3'-hidroxi-5',6',7',8'-tetra-hidro-5',5',8',8'-tetrametilnaftalen-2'-il)carbamoil]benzóico;

ácido 2-fluoro-4-[(3'-hidroxi-4'-bromo-5',6',7',8'-tetra-hidro-5',5',8',8'-tetrametilnaftaleno-2'-il)carbamoil]benzóico;

ácido 2,6-difluoro-4-[(3'-hidroxi-4'-bromo-5',6',7',8'-tetra-hidro-5',5',8',8'-tetrametilnaftalen-2'-il)carbamoil]benzóico; e

ácido 2,6-difluoro-4-[(5',6',7',8'-tetra-hidro-5',5',8',8'-tetrametilnaftalen-2'-il)-carbamoil]benzóico.

21. Composto de acordo com a reivindicação 15, em que Z é S.

22. Composto de acordo com a reivindicação 21, que é

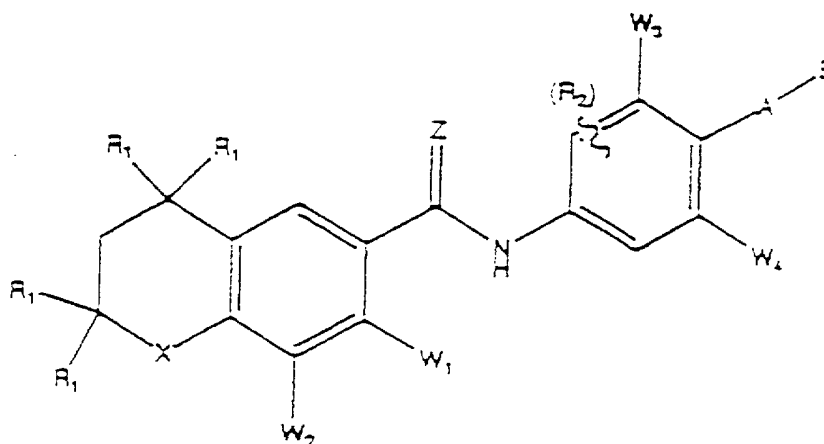
4-[(5',6',7',8'-tetra-hidro-5',5',8',8'-tetrametilnaftalen-2'-il)tiocarbamoil]-benzoato de etilo;

2-fluoro-4-[(5',6',7',8'-tetra-hidro-5',5',8',8'-tetrametilnaftalen-2'-il)tiocarbamoil]benzoato de etilo;

ácido 4-[(5',6',7',8'-tetra-hidro-5',5',8',8'-tetrametilnaftalen-2'-il)tiocarbamoil]benzóico; ou

ácido 2-fluoro-4-[(5',6',7',8'-tetra-hidro-5',5',8',8'-tetrametilnaftalen-2'-il)tio-carbamoi]benzóico.

23. Composto de Fórmula



na qual

R_1 é, independentemente, H ou alquilo de 1 a 6 carbonos;

R_2 é hidrogénio ou alquilo inferior de 1 a 6 carbonos;

W_1 , W_2 , W_3 e W_4 , cada um, independentemente, é seleccionado do grupo constituído por H, F, Br, Cl, I, CF_3 , NO_2 , N_3 , OH, OCH_2OCH_3 , O-alquilo(C_{1-10}) e alquilo(C_{1-6}), com a condição de que quando Z é O então, pelo menos, um dos grupos W_1 , W_2 , W_3 e W_4 não é H nem alquilo, com a condição adicional de que quando Z é O e X é O então W_2 não é Cl;

X é O ou S;

Z é O ou S;

A é $(CH_2)_q$ em que q é 0-5, alquilo inferior de cadeia ramificada tendo 3-6 carbonos, cicloalquilo tendo 3-6 carbonos, alcenilo tendo 2-6 carbonos e 1 ou 2 ligações duplas, alcínio tendo 2-6 carbonos e 1 ou 2 ligações triplas, e



B é COOH ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, COOR₈, CONR₉R₁₀, -CH₂OH, CH₂OR₁₁, CH₂OCOR₁₁, CHO, CH(OR₁₂)₂, CHOR₁₃O, -COR₇, CR₇(OR₁₂)₂, CR₇OR₁₃O, em que R₇ é um grupo alquilo, cicloalquilo ou alcenilo contendo 1 a 5 carbonos; R₈ é um grupo alquilo de 1 a 10 carbonos ou trimetilsililalquilo em que o grupo alquilo tem 1 a 10 carbonos ou um grupo cicloalquilo de 5 a 10 carbonos ou R₈ é fenilo ou (alquil inferior)fenilo, R₉ e R₁₀ são, independentemente, hidrogénio, um grupo alquilo de 1 a 10 carbonos ou um grupo cicloalquilo de 5-10 carbonos ou fenilo ou (alquil inferior)fenilo, R₁₁ é alquilo inferior, fenilo ou (alquil inferior)fenilo, R₁₂ é alquilo inferior e R₁₃ é um radical alquilo bivalente de 2-5 carbonos.

24. Composto de acordo com a reivindicação 23, em que A é (CH₂)_q e q é 0, e em que B é COOH ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, COOR₈ ou CONR₉R₁₀.

25. Composto de acordo com a reivindicação 24, em que R₁ é independentemente H ou CH₃ e R₂ é H.

26. Composto de acordo com a reivindicação 25, em que Z é O.

27. Composto de acordo com a reivindicação 26, em que B é COOR₈.

28. Composto seleccionado de

2-fluoro-4-[(2',2',4',4'-tetrametil-8'-bromocroman-6'-il)carbamoil]benzoato de etilo;

2-fluoro-4-[(2',2',4',4'-tetrametil-8'-trifluorometilcroman-6'-il)carbamoil]-benzoato de etilo;

2-fluoro-4-[(2',2',4',4'-tetrametil-8'-azidocroman-6'-il)carbamoil]benzoato de etilo;

2,6-difluoro-4-[(2',2',4',4'-tetrametil-8'-trifluorometilcroman-6'-il)carbamoil]-benzoato de etilo;



2-fluoro-4-[(2',2',4',4'-tetrametil-8'-iodocroman-6'-il)carbamoil]benzoato de etilo;

2-fluoro-4-[(2',2',4',4',8'-pentametilcroman-6'-il)carbamoil]benzoato de etilo;

2-fluoro-4-[(2',2',4',4'-tetrametiltiocroman-6'-il)carbamoil]benzoato de etilo, e

2-fluoro-4-[(8'-bromo-4',4'-dimetilcroman-6'-il)carbamoil]benzoato de etilo.

29. Composto de acordo com a reivindicação 26, em que B é COOH ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

30. Composto seleccionado a partir de

ácido 2-fluoro-4-[(2',2',4',4'-tetrametil-8'-bromocroman-6'-il)carbamoil]-benzóico;

ácido 2-fluoro-4-[(2',2',4',4'-tetrametil-8'-trifluorometilcroman-6'-il)carbamoil]-benzóico;

ácido 2-fluoro-4-[(2',2',4',4'-tetrametil-8'-azidocroman-6'-il)carbamoil]benzóico;

ácido 2,6-difluoro-4-[(2',2',4',4'-tetrametil-8'-trifluorometilcroman-6'-il)carbamoil]benzóico;

ácido 2-fluoro-4-[(2',2',4',4'-tetrametil-8'-iodocroman-6'-il)carbamoil]benzóico;

ácido 2-fluoro-4-[(2',2',4',4',8'-pentametilcroman-6'-il)carbamoil]benzóico;

ácido 2-fluoro-4-[(2',2',4',4'-tetrametiltiocroman-6'-il)carbamoil]benzóico, e

ácido 2-fluoro-4-[(8'-bromo-4',4'-dimetilcroman-6'-il)carbamoil]benzóico.

31. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 30 para utilização no tratamento de doenças relacionadas com a pele, condições cancerosas e pré-cancerosas, doenças dos olhos, tratamento e prevenção de doenças cardiovasculares, prevenção e tratamento de condições e doenças


associadas ao vírus do papiloma Humano, doenças inflamatórias, doenças neurodegenerativas, funcionamento impróprio da pituitária, modulação da apoptose, restabelecimento do crescimento capilar e doenças associadas ao sistema imunitário.

32. Utilização de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 30 para o fabrico de um medicamento para o tratamento de doenças relacionadas com a pele, condições cancerosas e pré-cancerosas, doenças dos olhos, tratamento e prevenção de doenças cardiovasculares, prevenção e tratamento de condições e doenças associadas ao vírus do papiloma Humano, doenças inflamatórias, doenças neurodegenerativas, funcionamento impróprio da pituitária, modulação da apoptose, restabelecimento do crescimento capilar e doenças associadas ao sistema imunitário.

33. Formulação farmacêutica compreendendo um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 30 em mistura com um excipiente farmacêuticamente aceitável.

Lisboa, 26. JUN. 2001

Por ALLERGAN SALES, INC.
- O AGENTE OFICIAL -



Eng.º ANTÓNIO JOÃO
DA CUNHA FERREIRA
Ag. Of. Pr. Ind.
Rua das Flores, 74-4.º
1200-195 LISBOA