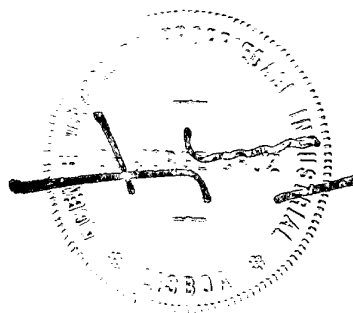


88570



MEMORIA DESCRITIVA

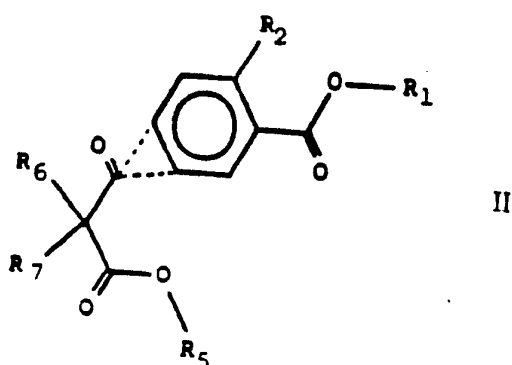
Resumo

O presente invento refere-se a um processo para a preparação de novos compostos intermediários que são usados na produção de inibidores de proteases halogenados que são objecto da Patente dos E.U.A. 4.469.885. Em particular, o invento refere-se a novos métodos e produtos intermediários para a produção das referidas proteases inibidoras, sendo os compostos intermediários de fórmula geral:

=====

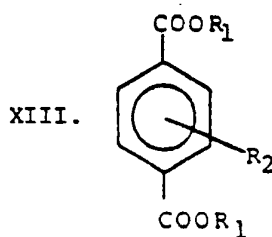
G. D. SEARLE & CO.

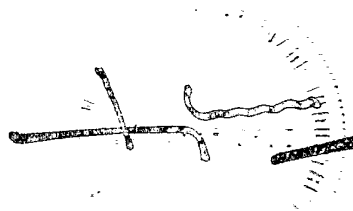
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DO ACIDO BENZENODI-CARBOXÍLICO"



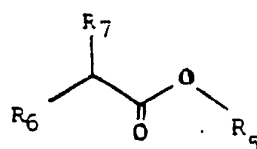
em que R_1 representa (a) alquilo inferior de cadeia linear ou ramificada contendo 1 a 6 átomos de carbono, ou (b) hidrogênio; R_6 representa alquilo superior de cadeia linear ou ramificada contendo 13 a 25 átomos de carbono, ou alcenilo superior de cadeia linear ou ramificada contendo 13 a 25 átomos de carbono; R_5 representa alquilo inferior de cadeia linear ou ramificada, contendo 1 a 6 átomos de carbono, ou benzilo; R_7 representa alquilo inferior de cadeia linear ou ramificada contendo 1 a 6 átomos de carbono, ou hidrogênio; R_2 representa $-Cl$, $-Br$ ou $-I$, ou $-CF_3$.

O processo de preparação dos referidos intermediários consiste, por exemplo em se fazer reagir um composto de fórmula XIII:



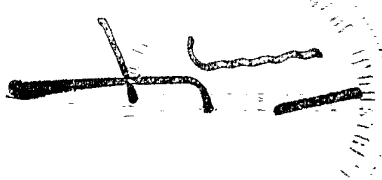


com um composto de fórmula XV:



XV.

na presença de uma base moderadamente forte, não nucleofílica e estereoquimicamente impedida, num solvente aprótico.



ENQUADRAMENTO DO INVENTO

Este invento, no seu aspecto mais genérico, refere-se a inibidores de enzimas. Em especial, refere-se a um método de preparação de compostos de fórmula geral I que são usados na prevenção ou tratamento de doenças causadas pela acção de proteases e outras enzimas sobre a elastina ou outras proteínas dos mamíferos. Assim, o presente invento refere-se a certos compostos usados na prevenção e tratamento de doenças causadas pela acção degradadora de elastases ou da catepsina G, tais como enfisema pulmonar, artrite e arteriosclerose. Em particular, o presente invento refere-se a novos compostos intermediários de fórmula geral II usados num aperfeiçoado método de preparação dos compostos de fórmula geral I.

A elastina é uma proteína funcional componente de tecidos de fibra elástica. O tecido elástico é relativamente rico em elastina e apresenta um comportamento nitidamente semelhante à borracha. Mais especificamente, o "ligamentum nuchae" e as cordas vocais, a "Vertebral ligament flava", a aorta e as artérias pulmonares de alguns mamíferos são considerados tecidos elásticos. Tecidos cartilagosos elásticos, tais como os presentes no ouvido e na epiglote, são uma forma especializada de tecido elástico. Pulmões, brônquios e pele contêm também elastina e são considerados tecidos elásticos. Sandberg, et al., New England Journal of Medicine, March 5, 1981, 566-579.

A elastase é uma enzima elastinolítica que causa a degradação e a fragmentação das fibras elásticas devido à sua actividade catalítica sobre a elastina. A elastase tem numerosas origens e pode ser encontrada em microorganismos, em venenos de cobra e em numerosas células e tecidos de mamíferos, incluindo pâncreas, leucócitos polimorfonu-

cleares e macrófagos. Num mamífero com as funções normalizadas a elastase é necessária à renovação do tecido conjuntivo e das células danificadas e à digestão de certas bactérias invasoras. A actividade da elastase é estimulada pela catepsina G que, como a elastase, é também libertada por leucócitos polimorfonucleares. Boudier, et al., *The Journal of Biological Chemistry*, 256: 10256-10258, (1981).

Inibidores de protease naturais são, por exemplo, inibidor de alfa-1-protease (alfa-1-PI, alfa-1-antitripsina) e alfa-1-antiquimotripsina. A falta de alfa-1-antitripsina tem como resultado a proteólise (degradação) da elastina, de proteoglicanos, da fibronectina, do colagénio e da membrana de base, produzindo e induzindo doenças e inflamação do tecido conjuntivo. A falta de alfa-1-PI eficaz pode ser causada por um defeito genético, pela oxidação descontrolada da alfa-1-antitripsina, por oxidantes naturais ou por oxidantes químicos (por exemplo, fumo de cigarro). A conjugação da falta de alfa-1-PI com a oxidação aumenta o quadro inflamatório.

Os produtos da degradação proteica pela elastase são muitas vezes biologicamente activos. Por exemplo, o componente C5a do complemento é um potente agente quimioestático para neutrófilos e talvez também para células metastáticos. O componente C5a do complemento é produzido pela acção, como protease, da elastase no componente C5a do complemento. A libertação do C5a conduz à formação adicional de protease, à formação de oxidante e à biossíntese em cascata de produtos do ácido araquidónico tais como PGE_2 , LTB_4 , LTD_4 , diHETES, triHETES, etc. (Weiss, et al., *Journal of Clinical Investigation*, 73: 1297-1303 (1984), Schalkwijk et al., *British Journal of Experimental Pathology*, 68: 81-88, (1987), Kleesick, et al., *Rheumatology International*, 6: 161-169, (1986), Campbell, E.J., *American Review of Respiratory Diseases*, 134: 435-437 (1986)), assim como à inativação por oxida-

ção de alfa-1-PI. Os fragmentos de elastina são quimioestéticos, antigénicos e asseguram o fluxo iónico em células de músculos lisos, fibroblastos e células mononucleares. Jacob, et al., Proceedings of The National Academy of Sciences USA, 84: 995-999 (1987).

A elastase é também importante para o controlo das serpinas. As serpinas são inibidoras de proteases da serina que controlam a regulação de cascatas inflamatórias tais como a coagulação, a produção de cinina, a fibrinólise e a activação do complemento. São membros desta classe de potentes produtos bioquímicos de controlo a alfa-1-tripsina, alfa-1-antitripsina, antitrombina III, inibidor C1, alfa-2-antiplasmina, cofactor II de Heparin, inibidor PC, inibidor PA e angiotensinagénio. É bem conhecida dos peritos destes assuntos a importância destes materiais nas doenças inflamatórias, cardiovasculares e imunológicas. A elastase desactiva estas proteínas e/ou causa a sua passagem a outros materiais activos. Carrell, Journal of Clinical Investigation, 78: 1427-1431 (1986). Por exemplo, o angiotensinagénio (inactivo) é convertido directamente em angiotensina II (activa) pela elastase, antecipando-se assim à enzima de conversão da angiotensina do sistema de controlo de pressão sanguínea. Este invento refere-se a uma classe de proteases conhecida por serina proteases.

A degradação excessiva da elastina pela elastase tem sido associada ao enfisema pulmonar, ao síndrome adulto de distress respiratória, doença da obstrução crónica do pulmão, artrite, arteriosclerose, certas doenças da pele e alguns processos inflamatórios que conduzem ao colapso localizado da proteína. Werb, et al., Journal of Investigative Dermatology, 79: 154S-159S, (1982); Rinaldo, et al., New England Journal of Medicine, 306: 900-909, (1982). Por consequência, inibindo a elastase, é possível retardar, eliminar ou tratar uma ampla variedade de condicionantes de

doença.

São conhecidos alguns inibidores da elastase. Foi mostrado serem inibidores irreversíveis da elastase os peptídeos clorometil cetonas. Mas devem ser ponderadas as dificuldades quando se planeia o uso in vivo de peptídeos clorometil cetonas. Estes compostos são electrófilos e podem reagir com nucleófilos benignos in vivo, como os grupos tiol da glutathione e de várias proteínas. Durante o tratamento a longo prazo com estes inibidores, uma tal alquilação não específica pode levar à introdução de novos determinantes antigenéticos e, por conseguinte, a uma resposta imune e/ou pode ter um comportamento semelhante ao das conhecidas mostardas de azoto.

Outra classe de inibidores são os peptídeos que contêm azo-aminoácidos (azo-peptídeos). A eficácia dos aza-peptídeos como elastases inibidores depende da velocidade da acilação, que em muitos casos é instantânea, e também da velocidade da desacilação. Assim sendo, estes compostos, ainda que sejam boas ferramentas para o estudo in vitro de propriedades da elastase, são em grande medida inaceitáveis para o uso in vivo.

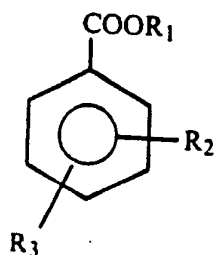
Ao contrário dos aza-peptídeos ou peptídeos clorometil cetonas, os compostos deste invento são quimicamente estáveis, e oralmente inibidores activos da elastase e da catepsina G. Eles podem ser formulados ou administrados como única porção princípio activo ou em combinação com, por exemplo, ciclo-oxigenases inibidores, lipoxigenases inibidoras, antioxidantes e, do mesmo modo, para providenciar o tratamento efectivo dos atrás referidas doenças provocadas por elastase/catepsina G/oxidação, como já definidas pelos especialistas do assunto.

Foram reveladas inibidoras de enzimas de fórmula geral I e as suas vantagens na Patente dos E.U.A. 4.469.885, registada por Mueller, et al. em 4 de Setembro de 1984 e Patente dos E.U.A Nº 4.501.895, registada por Mueller, et al. em 26 de Fevereiro de 1985. Até esta altura, a preparação destes inibidores de protease halogenadas utilizava muitas etapas de síntese porque os reagentes mais preferidos não se encontravam comercialmente disponíveis em quantidade, o que conduzia a custos elevados. Além disso, a preparação também exigia duas etapas de purificação cromatográfica. A cromatografia é dispendiosa quando a cabo em larga escala. Além do que a síntese das proteases inibidoras de fórmula geral I via, por exemplo, compostos intermediários diazo-aromáticos, pode ser perigosa se em grande escala, devido à potencial decomposição explosiva.

Na sua finalidade mais ampla, o presente processo permite a síntese regiões específica de ésteres do ácido benzoilacético de fórmula geral II que são logo de seguida convertidos em elastases inibidores de fórmula geral Ia (um subgrupo dos compostos de fórmula geral I). Por síntese regiões específica (regio-selectiva) pretende-se indicar que a condensação de um éster de ácido alquilcarboxílico com um mono ou diéster de ácido arildicarboxílico substituído ocorre na posição menos impedida.

SUMARIO DO INVENTO

O presente invento refere-se a novos compostos intermediários que são usados na preparação de inibidores de proteases que são a matéria objecto da Patente dos E.U.A. Nº 4.469.885, tendo os referidos inibidores de protease a fórmula geral:



em que R_1 representa:

- (a) hidrogénio; ou
- (b) alquilo de 1 a 6, inclusive, átomos de carbono; em

que R_2 representa:

- (a) -Cl, -Br ou -I; ou
- (b) trifluormetil;

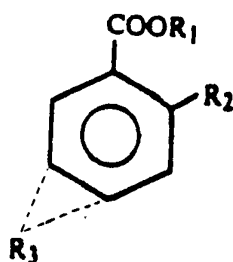
em que R_3 representa:

- (a) -C(O) R_4 ;
- (b) -CH(OH) R_4 ; ou
- (c) -CH₂ R_4 ; ou
- (d) -CH=CH R_4 ;

em que R_4 representa alquilo de 13 a 25, inclusive, átomos de carbono, assim como os seus isómeros de cadeia ramificada.

Mais especificamente, o presente invento refere-se a novos compostos intermediários para uso

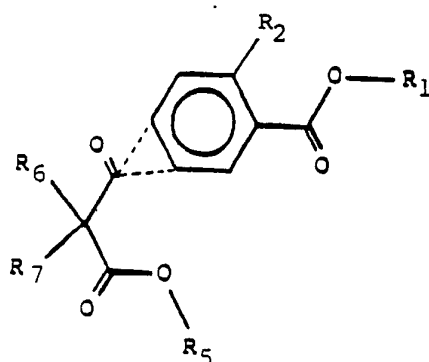
na preparação de um subgrupo de inibidores de protease de fórmula geral I, sendo o referido subgrupo de fórmula geral:



Ia

em que R_1 , R_2 , R_3 e R_4 são os definidos para a fórmula geral I.

Em particular, o presente invento inclui processos de preparação de novos compostos intermediários que, por sua vez são usados na preparação de inibidores de protease de fórmula geral Ia, sendo estes novos compostos intermediários de fórmula geral.



II

em que R_1 representa:

- (a) alquilo inferior de cadeia linear ou ramificada contendo 1 a 6 átomos de carbono; ou
- (b) hidrogênio;

em que R_6 representa:

- (a) alquilo superior de cadeia linear ou ramificada contendo 13 a 25 átomos de carbono; ou
- (b) benzilo;

em que R_5 representa:

- (a) alquilo inferior de cadeia linear ou ramificada contendo 1 a 6 átomos de carbono; ou
- (b) benzilo;

em que R_7 representa:

- (a) alquilo inferior de cadeia linear ou ramificada contendo 1 a 6 átomos de carbono; ou
- (b) hidrogénio; e

em que R_2 representa:

- (a) -Cl, -Br ou -I; ou
- (b) -CF₃.

Como foi revelado nas Patentes dos E.U.A. Nº. 4.469.885 e 4.501.895, são conhecidos os inibidores de enzimas de fórmula geral I e os seus métodos de síntese. O presente invento um método melhorado de produção de alguns dos inibidores de enzimas de fórmula geral I, particularmente dos inibidores de enzimas incluídos na fórmula geral Ia.

É um objectivo do presente invento minimizar o número de etapas necessárias para sintetizar as enzimas inibidoras de fórmula geral Ia.

É um objectivo adicional deste invento aumentar a produção mínima de inibidores de protease durante a sua síntese. É ainda um outro objectivo do presente invento preparar uma síntese de enzimas inibidoras de fórmula geral Ia em que não sejam necessárias etapas de purificação cromatográfica.

Ainda outro objectivo do presente invento é estabelecer uma síntese fácil de inibidores de enzimas de fórmula geral Ia que utilize reagentes puros e comercialmente disponíveis e que seja facilmente implementa em grande escala.

DESCRIÇÃO DETALHADA

Este invento refere-se a novos processos para a produção de um subgrupo de inibidores de proteases halogenadas de Patente dos E.U.A. nº 4.469.885, sendo o referido subgrupo de inibidores representado pela fórmula geral Ia. Em particular, este invento refere-se a compostos intermediários do processo, que são representados pela fórmula geral II. Este processo é apresentado no Quadro A, em que R₁, R₂, R₅, R₆ e R₇ são os definidos para a fórmula geral II.

O processo utiliza de início compostos já disponíveis, halo-xilenos, em que por halo- se entende mono- cloro, bromo, iodo ou trifluorometilo directamente ligados ao anel aromático. O halo-xileno é oxidado para o seu correspondente dicarboxi-halobenzeno pelo oxigénio e pelo acetato de CO (II) $\bullet 4H_2O$ dissolvido em ácido acético glacial na presença de HBr. As espécies preferidas de dicarboxi-halobenzeno são 1,4-dicarboxi-2-halobenzeno (XI) e 1,3-dicarboxi-4-halobenzeno.

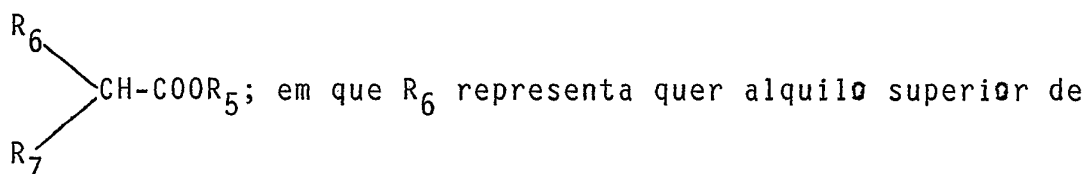
Seguindo a ilustração (Quadro A), o 1,4-dicarboxi-2-halobenzeno (XI) pode ser convertido directamente num diéster (XIII) por reacção com um álcool alquílico inferior (R_1OH). Por álcool inferior é aqui entendido uma cadeia alquílica linear ou ramificada, contendo de 1 a 6 átomos de carbono. Alternativamente, o ácido halo-dicarboxílico (XI) pode ser inicialmente convertido num cloreto de halo-diacilo (XII), tal como pela reacção com cloreto de oxalilo. A subsequente reacção de XII com um álcool alquílico inferior produzirá do mesmo modo o halo-diéster (XIII). Variando R_1 no álcool alquílico inferior, consegue-se a necessária diversidade de R_1 no composto intermediário XVI que é reivindicado.



O monoácido-monoéster (XIV) pode ser conseguido ou pela hidrólise de um dos dois grupos éster de XIII, ou por refluxo do diácido (XI) na presença de ácido sulfúrico concentrado (H_2SO_4) usando o correspondente álcool alquílico inferior (R_1OH) como solvente. A hidrólise ácida ocorre preferencialmente no grupo éster que se encontra na posição orto relativamente ao halo-grupo atrás definido.

A síntese por catálise ácida ocorre preferencialmente no grupo carboxílico desimpedido, produzindo-se um ácido halobenzeno-monocarboxílico (XIV). A hidrólise alcalina de (XIII), tal como pelo hidróxido de potássio aquoso, KOH, (não mostrada), produz uma mistura de ácidos monocarboxílicos em que o halo-grupo está ou em posição orto ou em meta em relação ao éster hidrolizado (ácido carboxílico). Por cristalização selectiva obtêm-se os isómeros orto e meta; o isómero não desejado pode ser reciclado.

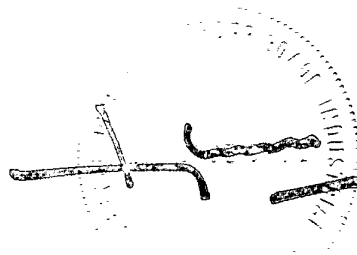
Os compostos intermediários reivindicados no presente invento, representados geralmente pela fórmula II e mais especificamente pelo composto (XVI) no Quadro A, são obtidos por condensação do halo-diéster (XIII) ou do halo-ácido monocarboxílico-monoéster (XIV) com o anião enolato de um éster (XV) na presença de uma base moderadamente forte, não nucleofílica ou com impedimento estérico, de preferência o produto obtido a partir do tratamento da diisopropilamina com n-butil-lítio (LDA), num solvente não protónico, de preferência tetra-hidrofurano (THF). Por uma base não nucleofílica ou com impedimento estérico entende-se uma base como o hidreto de sódio, hidreto de potássio, LDA, ciclo-hexil-isopropilamino-lítio, hexametildisilazida de potássio e semelhantes, que possam desprotonar um éster. O octadecanoato de t-butilo é representativo daqueles ésteres, preparado de acordo com o procedimento descrito em J. Am. Chem. Soc., 81, 3444 (1959). Os ésteres preferidos são



em que R_6 representa quer alquilo superior de cadeia linear ou ramificada contendo cerca de 13 a 25 átomos de carbono, quer um alcenilo superior de cadeia linear ou ramificada contendo cerca de 13 a 25 átomos de carbono; em que R_7 representa ou um alquilo inferior de cadeia linear ou ramificada contendo de 1 a 6 átomos de carbono ou hidrogênio; e em que R_5 representa ou um alquilo inferior de cadeia linear ou ramificada contendo de 1 a 6 átomos de carbono ou ben-zilo. No éster referido anteriormente, R_5 é de preferência um grupo com impedimento estérico, recaíndo maior preferência sobre o t-butilo. Quando R_5 é um grupo com impedimento estérico, a autocondensação é evitada e aumenta-se a regiospecificidade da condensação com um diéster aromático não simétrico ou com um monoácido-monoéster.

A hidrólise do β -ceto-éster (XVI) e a sua subsequente descarboxilação é conseguida numa única etapa pelo CF_3COOH para produzir uma das séries de compostos (XVII) reivindicados na Patente dos E.U.A. 4.469.885. A hidrólise alcalina desta série de compostos halo-ésteres (XVII) produz a série de ácidos halo-carboxílicos (XVIII). A subsequente reacção selectiva do ceto-grupo, de preferência com $NaBH_4$ ou outros agentes redutores, produz a série de compostos hidróxido (XIX).

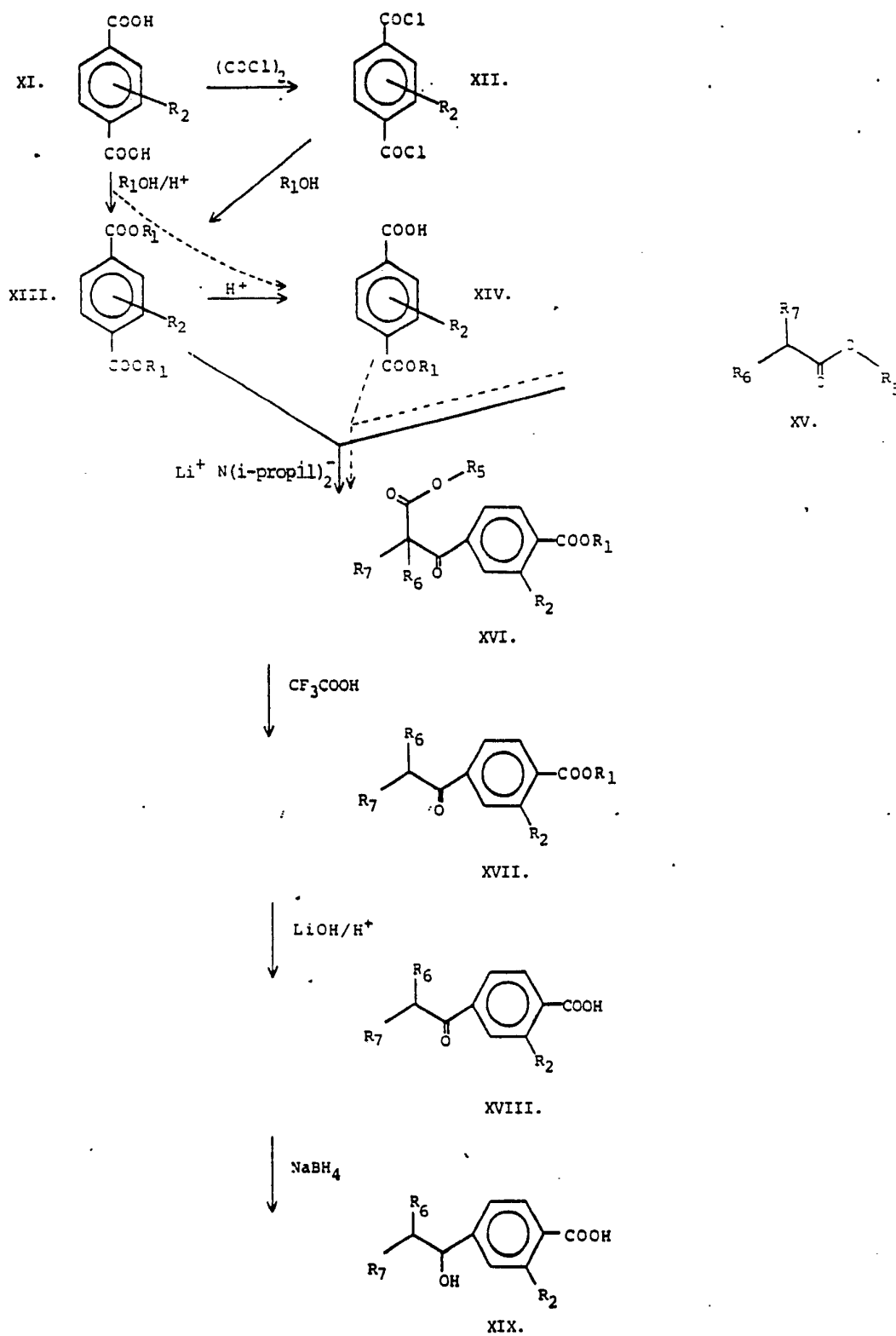
Variando o ácido halo-dicarboxílico inicial desde 1,4-dicarboxi-2-halobenzeno de forma geral XI até ao 1,3-dicarboxi-4-halobenzeno, também se obtém o correspondente produto de condensação regio-específica, em que a condensação ocorre nos carboxilos sem impedimento estérico, isto é, nas espécies carboxilo que não têm em relação a ele halo-substituintes em posição orto.



Variando R_1 , R_2 , R_5 , R_6 e R_7 como revelado acima, as conseqüentes variações podem ser realizadas para se produzirem os compostos intermediários reivindicados neste invento.

Os exemplos seguintes são dados apenas como meio de ilustração e de modo nenhum devem ser entendidos como restrições tendentes a limitar no espírito ou no âmbito do invento, uma vez que várias modificações em materiais e métodos se tornarão evidentes aos peritos na matéria a partir destas revelações.

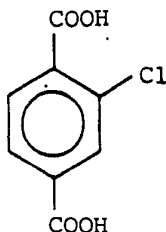
QUADRO A



DESCRIÇÃO DAS REALIZAÇÕES PREFERIDAS

Exemplo 1

Acido 2-cloro-1,4-benzenodicarboxílico

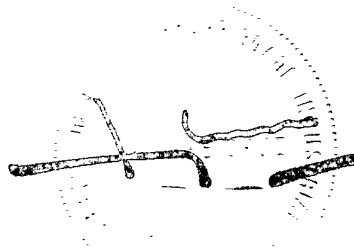


Foram dissolvidas com agitação 12,5 g de acetato de cobalto (II) $\cdot 4H_2O$ em 250 ml de ácido acético glacial, sendo de seguida adicionadas 13,5 g de brometo de hidrogênio a 48% em ácido acético. Quando uma cor púrpura/azul intensa persistiu, juntaram-se 35,25 g de 2-cloro-p-xileno. A mistura foi aquecida durante cerca de 6 horas com contínua adição de gás oxigênio a uma velocidade tal que o tubo abdutor de vidro sintetizado viesse a ficar bloqueado à passagem do gás. A mistura reaccional foi arrefecida à temperatura ambiente (T.A.) e depois filtrada. Os cristais do produto foram lavados por três vezes com água (H_2O) e levados a secar ao ar. O produto (33,7 g) depois de seco foi caracterizado por análise de sua combustão; p.f. aprox. $313^{\circ}C$.

Análise para $C_8H_5ClO_4$ (P.M.=200,577).

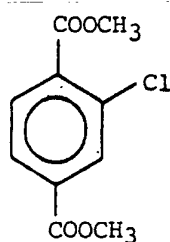
Calculado: C, 47,90; H, 2,51; Cl, 17,68.

Encontrado: C, 47,81; H, 2,32; Cl, 17,99.



Exemplo 2

2-cloro-1,4-benzenodicarboxilato de dimetilo



A uma suspensão de 15,3 g do produto final do Exemplo 1 em 150 ml de metanol foi adicionado 1 ml de ácido sulfúrico concentrado. A mistura reaccional foi aquecida com refluxo durante dois dias, arrefecida à temperatura ambiente e foi-lhe adicionado com agitação carbonato de sódio anidro (Na_2CO_3). A solução de metanol foi filtrada e adicionaram-se-lhe cerca de 50 ml de água. O produto cristalino (14,8 g) que se formou foi filtrado e seco. O ponto de fusão do produto cristalino foi aproximadamente de 56°-60°C.

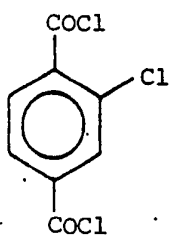
Análise para $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}_4\text{Cl}$ (P.M. = 228,629):

Calculado: C, 52,53; H, 3,97; Cl, 15,51.

Encontrado: C, 52,49; H, 3,84; Cl, 15,36.

Exemplo 3

Dicloreto de 2-cloro-1,4-benzenodicarbonilo



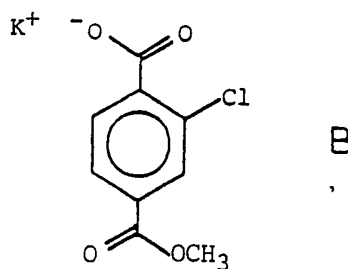
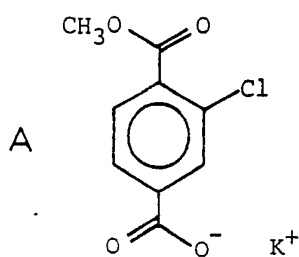
A uma suspensão de 2,0 g do produto final do Exemplo 1 em 125 ml de benzeno foram adicionados 0,54 ml de cloreto de oxalilo. A mistura reaccional foi refluxada durante a noite e juntou-se-lhe um adicional de 0,7 ml de cloreto de oxalilo, continuando o aquecimento com refluxo. Após 8 horas, juntou-se um adicional de 1,0 ml de cloreto de oxalilo. A seguir a um refluxo de mais 18 horas, o solvente foi removido usando um evaporador rotativo. Adicionou-se então benzeno (50 ml) e repetiu-se a evaporação para dar como produto um óleo amarelo claro.

Exemplo 4

Mistura de:

ácido 2-cloro-1,4-benzenodicarboxílico, éster 1-metílico, sal monopotássico (A)

ácido 2-cloro-1,4-benzenodicarboxílico, éster 4-metílico, sal monopotássico (B)



A 0,5 g do produto final do exemplo 2 dissolvidos em 10 ml de tolueno juntaram-se 0,85 equivalentes de KOH 1N. A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente e depois aquecida a cerca de 60°C. Após duas horas, a mistura reaccional foi arrefecida à temperatura ambiente e o precipitado foi filtrado, lavado por duas vezes com tolueno e seco a 50°C a 1,5 mm durante 2 horas. O produto foi identificado pelo seu espectro RMP; p.f. cerca de 262°C.

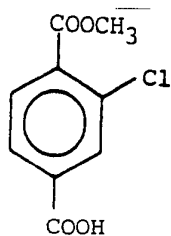
Exemplo 5

Mistura de:

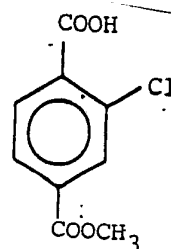
2-cloro-1,4-benzenodicarboxilato de 1-metilo(A)

2-cloro-1,4-benzenodicarboxilato de 4-metilo(B)

A



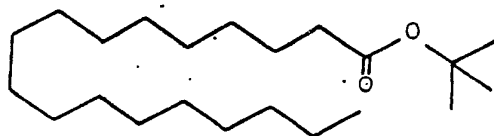
B



A acidificação do produto final do Exemplo 4 com ácido clorídrico a 10% dá os ácidos mencionados no título.

Exemplo 6

Octadecanoato de 1,1-dimetiletilo



O produto deste exemplo foi sintetizado pelo método revelado no J. Am. Chem. Soc., 81 3444 (1959), p.f. 35°C.

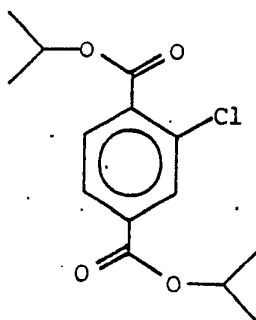
Análise para $C_{22}H_{44}O_2$, (P.M.=340,49):

Calculado: C, 77,59; H, 13,02.

Encontrado: C, 77,98; H, 13,22.

Exemplo 7

2-cloro-1,4-benzenodicarboxilato de bis(1-metiletilo)



A uma suspensão de 2,0 g do produto final do Exemplo 1 em 25 ml de álcool isopropílico foram adicionados 0,3 ml de ácido sulfúrico (H_2SO_4) concentrado e a mistura reaccional foi aquecida com refluxo durante cerca de 18 horas. Juntaram-se então 5 gotas de H_2SO_4 conc., continuando o aquecimento durante mais 24 horas. A mistura reaccional foi então arrefecida até à temperatura ambiente. O solvente foi removido e o residuo tratado com 50 ml de solução saturada de bicarbonato de sódio e 50 ml de acetato de etilo. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e o solvente removido sob azoto. Uma dissolução em pentano seguida da remoção do solvente deu o produto acima indicado.

Análise para $C_{14}H_{17}O_4Cl$ (P.M.=284,73):

Calculado: C, 59,05; H, 6,02; Cl, 12,45.

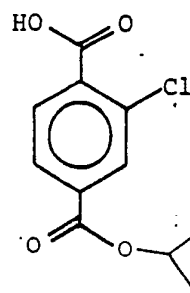
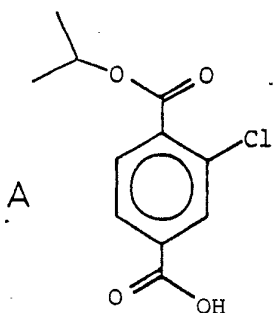
Encontrado: C, 59,30; H, 5,87; Cl, 12,33.

Exemplo 8

Mistura de:

ácido 2-cloro-1,4-benzenodicarboxílico, éster de 1-(1,1-dimetiletilo) (A) e

ácido 2-cloro-1,4-benzenodicarboxílico, éster de 4-(1,1-dimetiletilo) (B)



O bicarbonato de sódio extractado no Exemplo 7 foi acidificado com ácido clorídrico a 10% e foi feita uma extracção com acetato de etilo. O extracto orgânico foi seco sobre sulfato de sódio e filtrado, e o solvente removido num evaporador rotativo. O resíduo foi dissolvido em hexano e colocado num frigorífico. Depois de arrefecido, o sólido branco foi filtrado e cromatografado em sílica gel, sendo o eluente 20% de acetato de etilo/hexano/1% do ácido acético. O sólido obtido foi recrystalizado do éter de etilo/hexano, filtrado e seco à temperatura ambiente sob vácuo.

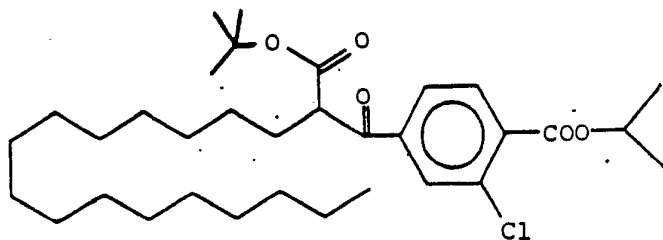
Análise para $C_{11}H_{11}O_4Cl$ (P.M.=242,66):

Calculado: C, 54,45; H, 4,57; Cl, 14,61.

Encontrado: C, 54,05; H, 4,41; Cl, 14,47.

Exemplo 9

3-cloro-~~o~~-hexadecil-4-(1-metiletóxicarbonil)-(3-oxobenzeno)propanoato de 1,1-dimetiletilo



O produto final do Exemplo 6 (1,99 g) em 10 ml de tetra-hidrofurano (THF) foi adicionado gota a gota, sob argon e com agitação, a uma solução refrigerada (cerca de -75°C) de diisopropilaminolítico (a partir de n-butil-lítio e diisopropilamina). Após agitação durante três horas, a temperatura subiu para cerca de -20°C e então foi arrefecida para cerca de -55°C . Foram então adicionadas, gota a gota e durante cerca de 20 minutos, 1,66 g do produto final do Exemplo 7, dissolvido em 10 ml de THF. A mistura reaccional foi deixada aquecer até à temperatura ambiente, com constante agitação e durante cerca de 18 horas. A mistura reaccional foi diluída com 5 ml de água e 5 ml de ácido clorídrico a 10%. O extracto orgânico foi separado e seco (Na_2SO_4). O resíduo resultante da separação do solvente foi cromatografado em sílica gel sendo eluído com 2% e 5% acetato de etilo/hexano para dar um óleo límpido, o qual pode passar a sólido, p.f. aproximadamente 44°C .

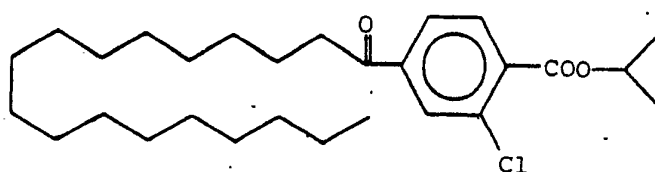
Análise para $\text{C}_{33}\text{H}_{53}\text{O}_5\text{Cl}$ (P.M.=565.23)

Calculado: C, 70,12; H, 9,45; Cl, 6,27.

Encontrado: C, 70,13; H, 9,28; Cl, 6,17.

Exemplo 10

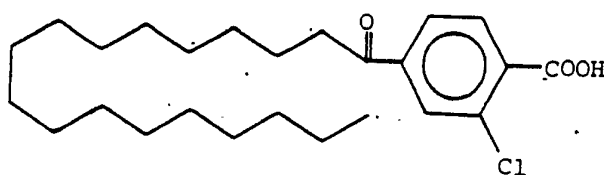
2-cloro-4-(1-oxo-octadecil)-benzoato de 1-metiletilo



Foram dissolvidas 335 g do produto final do Exemplo 9 em 10 ml de cloro de metileno e, em seguida, adicionaram-se 10 ml de ácido trifluoracético. A mistura reaccional foi agitada durante 1,5 horas e adicionada a 20 ml de água. O extracto orgânico foi separado e seco sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido usando um evaporador rotativo, para se obterem 270 mg do produto indicado no título.

Exemplo 11

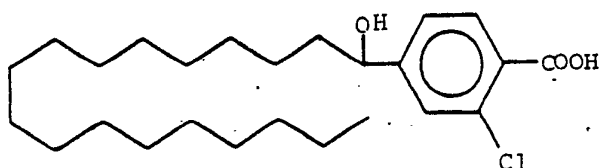
ácido 2-cloro-4-(1-oxo-octadecil)benzóico



Aqueceu-se uma suspensão de 270 mg do produto final do Exemplo 10 em 10 ml de álcool isopropílico. Adicionaram-se em primeiro lugar 20 ml de tetra-hidrofurano, a seguir uma solução de 200 mg de hidróxido monohidratado de lítio em 3 ml de água e, por último, 5 ml de água. A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante cerca de 20 horas e foram-lhe adicionados 20 ml de ácido clorídrico a 10%. Os solventes orgânicos foram removidos usando um evaporador rotativo e a mistura residual foi extractada com duas porções de 50 ml de éter etílico. Juntaram-se os dois produtos da extracção pelo éter, foram secos sobre sulfato de sódio e filtrados; em seguida, o solvente foi removido sob a acção de uma corrente gasosa de azoto. O produto é um sólido branco idêntico ao produto referido no Exemplo 15 e na Patente dos E.U.A. No.4.469.885.

Exemplo 12

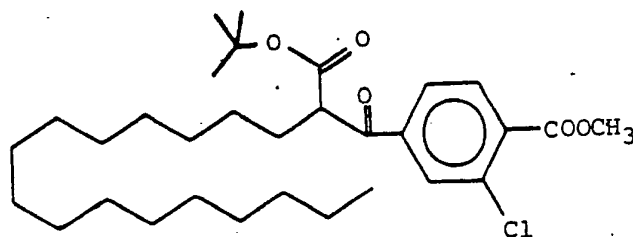
ácido 2-cloro-4-(1-hidroxi-octadecil)benzóico



Adicionaram-se 13 mg de boro-hidreto de sódio a uma suspensão de 159 mg do produto a que se refere o Exemplo 1 em 10 ml de álcool etílico a 0°C. Adicionaram-se depois mais 10 ml de álcool etílico e, durante a noite a mistura reaccional foi arrefecida, com agitação, até à temperatura ambiente. Juntaram-se então 40 mg de boro-hidreto de sódio e cerca de 20 horas depois mais 50 ml de etanol e 100 mg de boro-hidreto de sódio. A agitação da mistura continuou durante 20 horas e adicionaram-se 25 ml de água seguidos de 20 ml de ácido clorídrico a 10%. O solvente orgânico foi removido usando um evaporador rotativo e o resíduo aquoso extrac-tado com duas porções de 50 ml cada uma de éter etílico. Jun-taram-se os extractos orgânicos, foram lavados com água, se-cos sobre sulfato de sódio e filtrados. O solvente foi remo-vido usando um evaporador rotativo e obteve-se um sólido bran-co (150 mg). A recristalização do sólido a partir da solução em metanol/hexano deu 139 mg de um produto idêntico ao reve-lado no Exemplo 14 da Patente dos E.U.A. No.4.469.885.

Exemplo 13

3-cloro- α -hexadecil-4-(1-metoxicarbonil)- β -oxobenzeno- α -
to de 1,1-dimetiletilo



Usando o produto referido no Exemplo 9 e o produto referido no Exemplo 2 e seguindo o método do Exemplo 6, obteve-se o composto acima mencionado. p.f. aproximadamente 43-46°C.

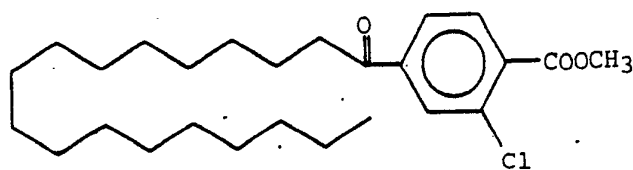
Análise para $C_{31}H_{49}O_5Cl$ (P.M.=537,18):

Calculado: C, 69,31; H, 9,19; Cl, 6,60.

Encontrado: C, 69,04; H, 9,05; Cl, 6,86.

Exemplo 14

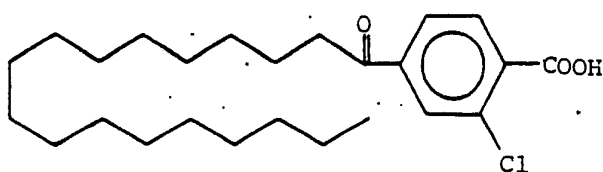
2-cloro-4-(1-oxo-octadecil)-benzoato de metilo



Seguindo o método do exemplo 10, foram tratadas 400 g do produto a que se refere o Exemplo 13 com 10 ml de ácido trifluoroacético em cloro de metileno para dar 320 mg do composto mencionado no título e reivindicado na Patente dos E.U.A. No. 4.469.885. Este produto é usado no Exemplo 15.

Exemplo 15

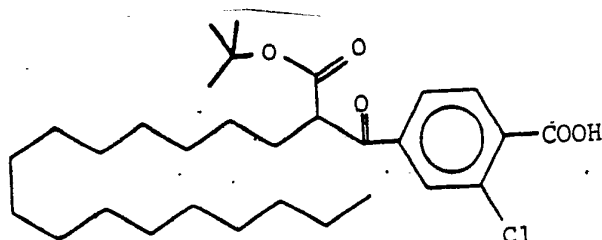
ácido 2-cloro-4-(1-oxo-octadecil)-benzóico



Seguindo o método do Exemplo 11, foram tratados 320 mg do produto a que se refere o Exemplo 14 com 200 mg de hidróxido mono-hidratado de lítio para dar o produto do Exemplo 11, idêntico ao composto mencionado no título.

Exemplo 16

3-cloro- α -hexadecil-4-carboxi- β -oxobenzenopropionato de 1,1-dimetiletilo



Seguindo o método do Exemplo 9 e usando isopropil-ciclo-hexilamina, n-butil-lítio, 1,44 g do produto a que se refere o Exemplo 18 e 2,02 g do produto a que se refere o Exemplo 6, foi obtido o composto mencionado no título

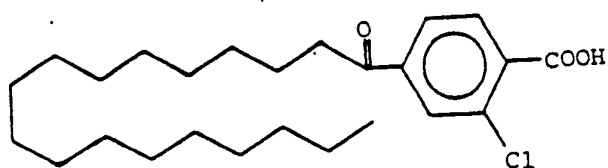
Análise para $C_{30}H_{47}O_5Cl$ (P.M.=523,133):

Calculado: C, 68,87; H, 9,06; Cl, 6,79.

Encontrado: C, 68,55; H, 9,01; Cl, 6,86.

Exemplo 17

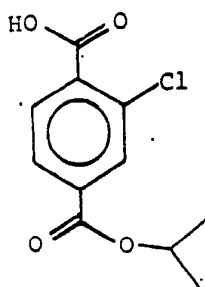
ácido 2-cloro-4-(1-oxo-octadecil)-benzôico



Seguindo o método do Exemplo 10, foram tratadas 475 mg do produto a que se refere o Exemplo 16 para dar o composto mencionado no título, o qual é idêntico ao produto a que se refere o Exemplo 11.

Exemplo 18

ácido 2-cloro-1,4-benzenodicarbóxico, éster de 4-(1-metil-etilo)



Foi aquecido com refluxo durante 20 horas uma mistura constituída por 20,85 g do produto a que se refere o Exemplo 1, 100 ml de álcool isopropílico e 1,0 ml de ácido sulfúrico concentrado. A solução foi diluída com 200 ml de solução saturada de carbonato de sódio e 150 ml de água. Fizeram-se então duas extracções com éter, usando de cada vez 250 ml de éter. Em seguida fez-se acidificação com ácido clorídrico a 10% e a fase aquosa foi extractada por três vezes, usando em cada uma 250 ml de éter. Os três extractos foram misturados e o solvente foi removido sob azoto para se obterem uns cristais brancos. A recristalização de uma parte dos cristais usando o hexano deu o composto referido no título, p.f. 110-114°C.

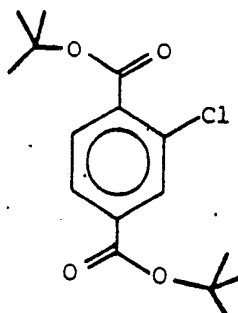
Análise para $C_{11}H_{11}O_4Cl$ (P.M.=242,66):

Calculado: C, 54,45; H, 4,57; Cl, 14,61.

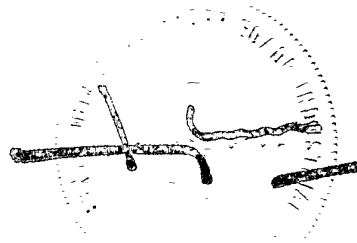
Encontrado: C, 54,61; H, 4,53; Cl, 14,73.

Exemplo 19

2-cloro-1,4-benzenodicarboxilato de bis(1,1-dimetiletilo)



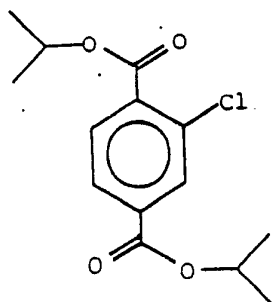
Adicionaram-se 31,2 g de cloroeto de oxalilo a uma solução de 24,7 g do produto a que se refere o Exemplo 1 em 400 ml de tetra-hidrofurano; a solução obtida foi então agitada e aquecida à temperatura de refluxo durante cerca de 20 horas. Juntaram-se mais 30 ml de cloroeto de oxalilo e o refluxo continuou por mais 24 horas. A solução foi arrefecida e deixada com agitação à temperatura ambiente durante cerca de quatro dias. Depois de se terem adicionado 15 ml de cloroeto de oxalilo, os solventes foram removidos a pressão reduzida num evaporador rotativo. Aos resíduos foram adicionados 200 ml de benzeno e o solvente foi removido por evaporação rotativa. A adição de benzeno e a sua subsequente remoção foi novamente levada a efeito para dar o produto a que se refere o Exemplo 3 - um dicloreto de diacilo. O cloroeto de diacilo foi dissolvido em 100 ml de tetra-hidrofurano (THF) após o que se juntaram 100 ml de álcool t-butílico. A solução foi arrefecida num banho de gelo até cerca de 0°-5°C e foram-lhe adicionados 10 ml de piridina. A mistura reaccional, agora contendo hidrócloro de piridina, foi agitada durante cerca de 18 horas à temperatura ambiente e depois refluxada durante quatro dias. Depois, a mistura reaccional foi arrefe-



cida à temperatura ambiente, filtrada e os solventes foram removidos por evaporação rotativa. O óleo resultante foi dissolvido em éter, filtrado e sucessivamente extractado com duas porções de 50 ml cada uma de HCl 1N (ácido clorídrico) e uma de 50 ml de carbonato de sódio a 10%. Após secagem sobre sulfato de magnésio ($MgSO_4$) o solvente foi removido sob a acção de uma corrente gasosa de azoto (N_2). Procedem-se à cromatografia sobre sílica gel do óleo resultante. A subsequente eluição com acetato de etilo (20%) em hexano deu o produto mencionado no título.

Exemplo 20

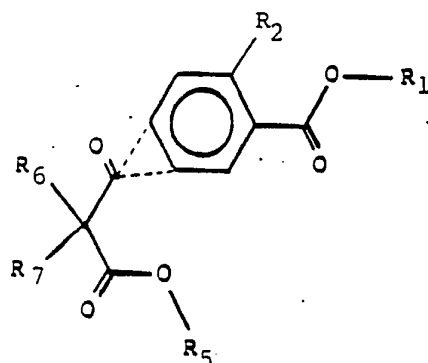
2-cloro-1,4-benzenodicarboxilato de bis (1-metiltilo)



Dissolveram-se 2,36 g do produto a que se refere o exemplo 3 e 1,38 g de piridina em 50 ml de álcool isopropílico. A solução obtida foi agitada durante cerca de 56 horas à temperatura ambiente, após o que se lhe juntaram cerca de 300 ml de água. A mistura resultante foi lavada por três vezes com 100 ml de ácido clorídrico 0,5N, uma vez com 100 ml de uma solução a 5% de carbonato de sódio e uma vez com 100 ml de água. A fase orgânica foi separada e seca sobre sulfato de magnésio ($MgSO_4$). O solvente foi então removido sobre pressão reduzida e obteve-se 2,5 g de um óleo amarelo claro idêntico ao produto final obtido no Exemplo 7.

REIVINDICAÇÕES:

1ª. - Processo para a preparação de compostos de fórmula geral



em que R_1 representa

(a) alquilo inferior de cadeia linear ou ramificada contendo 1 a 6 átomos de carbono; ou

(b) hidrogênio;

em que R_6 representa:

(a) alquilo superior de cadeia linear ou ramificada contendo 13 a 25 átomos de carbono; ou

(b) alcenilo superior de cadeia linear ou ramificada contendo 13 a 25 átomos de carbono;

em que R_5 representa:

(a) alquilo de cadeia linear ou ramificada contendo de 1 a 6 átomos de carbono; ou

(b) benzilo;

em que R_7 representa:

(a) alquilo inferior de cadeia linear ou ramificada contendo de 1 a 6 átomos de carbono; ou

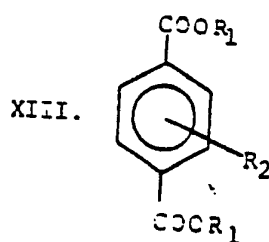
(b) hidrogênio;

em que R_2 representa:

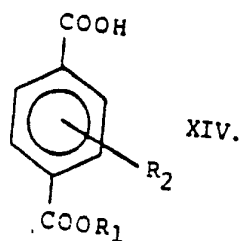
(a) $-Cl$, $-Br$ ou $-I$; ou

(b) CF_3 , caracterizado por

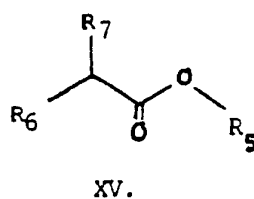
a) se condensar um composto de fórmula XIII



ou de fórmula XIV:

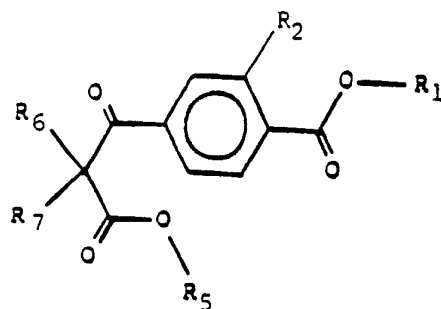


com o anião enolato de um éster de fórmula XV:



na presença de uma base moderadamente forte, não nucleofílica ou estereoquimicamente impedida, tal como di-isopropilameto de lítio, num solvente aprótico, tal como o tetra-hidrofurano.

2ª. - Processo de acordo com a 1ª reivindicação caracterizado por se preparar compostos de fórmula geral:



em que R_1 representa:

- (a) alquilo inferior de cadeia linear ou ramificada contendo 1 a 6 átomos de carbono; ou
- (b) hidrogénio;

em que R_6 representa:

- (a) alquilo superior de cadeia linear ou ramificada contendo 13 a 25 átomos de carbono; ou
- (b) alcenilo superior de cadeia linear ou ramificada contendo 13 a 25 átomos de carbono;

em que R_5 representa:

- (a) alquilo de cadeia linear ou ramificada contendo 1 a 6 átomos de carbono; ou
- (b) benzilo;

em que R_7 representa:

- (a) alquilo inferior de cadeia linear ou ramificada contendo 1 a 6 átomos de carbono; ou

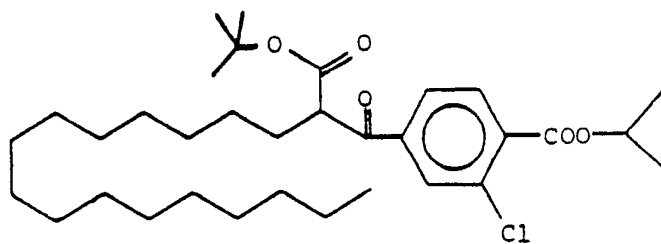
(b) hidrogênio;

em que R_2 representa:

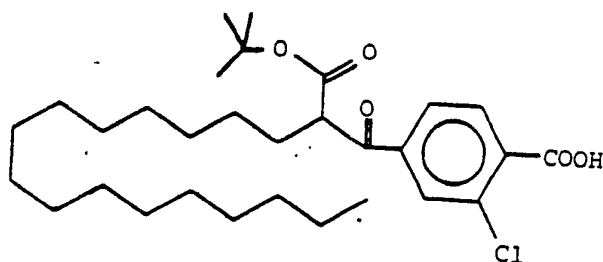
(a) -Cl, -Br ou -I; ou

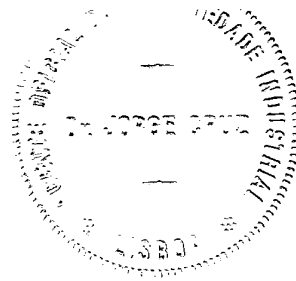
(b) -CF₃.

3ª. - Processo de acordo com a 2ª reivindicação caracterizado por se preparar compostos de fórmula geral:

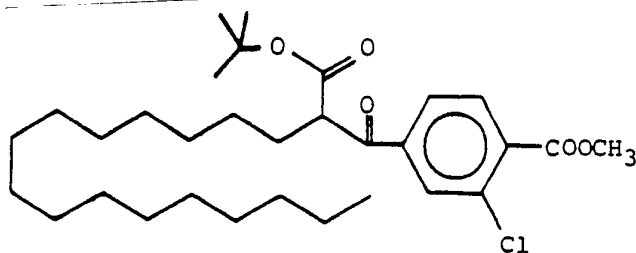


4ª. - Processo de acordo com a 2ª. reivindicação caracterizado por se preparar compostos de fórmula geral:





5ª. - Processo de acordo com a
2ª. reivindicação caracterizado por se preparar compostos de
fórmula geral:



Lisboa, 27 de Outubro de 1988

J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial de Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A, 1.º
1200 LISBOA