(19) INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 90492 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 5)
C07C317/08 A C07C323/05 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) *Data de depósito:* 1989.05.08

(30) *Prioridade:* 1988.05.10 FR 88 06313

(43) *Data de publicação do pedido:*
1989.11.30

(45) *Data e BPI da concessão:*
02/94 1994.02.04

(73) *Titular(es):*
CENTRE INT. DE RECHERCHES DERMATOLOGIQUES (CIRD.)
SOPHIA ANTILOPIS 06560 VALBONNE FR

(72) *Inventor(es):*
GERARD LANG FR
BRAHAM SHROOT FR
CHRISTOPHER HENSBY FR
JEAN MAIGNAN FR
MICHEL COLIN FR

(74) *Mandatário(s):*
JORGE BARBOSA PEREIRA DA CRUZ
RUA DE VÍTOR CORDON 10-A 3/AND. 1200 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS EICOSANÓIDES SULFURADOS E SUA APLICAÇÃO EM FARMÁCIA E EM COSMÉTICOS

(57) *Resumo:*

[Fig.]

90.492

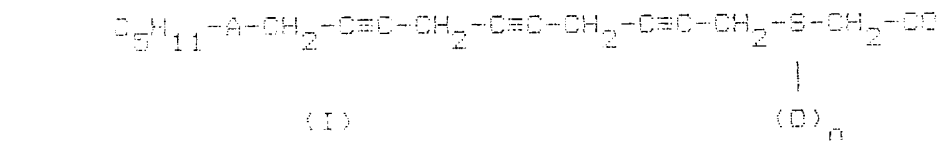
CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHES DERMATOLOGIQUES C.I.R.D.

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS EICOSANÓIDES SULFURADOS E SUA APLICAÇÃO EM FARMACIA E EM COSMÉTICA"

MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de compostos correspondendo à fórmula (I):



(I)

em que A corresponde a $-(CH_2)_2$ ou $-(C\equiv C)-$; n é igual a 0, 1 ou 2; R representa hidroxilo, OR_1, ou $-NR_2R_3$; R_1 representa alquilo, mono-hidroxi-alquilo, poli-hidroxialquilo, arilo ou aralquilo; R_2 e R_3 representam, hidrogénio, alquilo, mono-hidroxialquilo, poli-hidroxialquilo, arilo ou benzilo; R_2 e R_3, formam com o átomo de azoto um heterociclo.

Estes compostos são úteis em farmácia e em cosmética.

BAD ORIGINAL

O processo para a sua preparação consiste em, por exemplo, se fazer reagir um composto de fórmula (2)

$$C_8H_{17}-C\equiv C-CH_2-C\equiv C-CH_2X \qquad (2)$$

com um dianião do álcool propargílico, se tratar o composto obtido com um tri-halogeneto de fósforo num solvente clorado e se fazer reagir composto resultante com o dianião do ácido tioglicólico.

O presente invento tem por objectivo os novos derivados de ácidos 5,8,11-eicosatri-inóico, e 5,8,11,14-eicosatetrainóico, e sua aplicação, por um lado, como agentes terapêuticos no tratamento ou na profilaxia das doenças alérgicas, no tratamento das dermatoses e das doenças inflamatórias, e por outro lado, nas composições cosméticas.

Sabe-se que um certo número de substâncias desempenham um papel importante no processo inflamatório da pele tais como acne, as dermatoses, como por exemplo a psoriase, o eczema, etc... Estas substâncias, entre as quais as prostaglandinas, os ácidos hidroxi-eicosatetraenóicos, os tromboxanos e os leucotrienos, têm todos uma origem comum que é o ácido araquidónico (ver em especial " VOORHEES-Leukotrienes and Other Lipoxigenase Products in the Pathogenesis and Therapy of Psoriasis and Other Dermatoses" Arch. Dermatol., Vol. 119, Julho 1983, 541-547).

A formação destas substâncias resulta essencialmente da transformação após libertação do ácido araquidónico ligado por uma ligação ester aos lipidos presentes na epiderme (por exemplo os fosfolipidos).

Já foram preconizados anteriormente, para o tratamento das doenças da pele, quer os inibidores da ciclooxigenase impedindo a formação das prostaglandinas tais como a indometacina, a vitamina E, etc...; ou então as substâncias susceptíveis de inibirem lipoxigenases tais como o ácido eicosatetranóico.

Foi igualmente proposto para o tratamento da psoriase o ácido 5,8,11,14-eicosatetranóico assim como o ácido 5,8,11-eicosatri-inóico e seus ésteres de alquilo inferior, particularmente na patente US-A-4 190 669.

BAD ORIGINAL

A Requerente descobriu, de modo surpreendente, que substituindo o grupo metileno na posição 3 na estrutura do ácido 5,8,11-eicosatri-inóico ou do ácido 5,8,11,14-eicosatetranóico, por um heteroátomo tal como o enxofre ou por um grupo sulfónico ou sulfona, obtêm-se produtos que inibiam o metabolismo enzimático do ácido araquidénico provocado pela ciclooxigenase e as lipoxigenases.

Estes ácidos tendo uma função tioéter em posição 3 apresentam por outro lado a vantagem de ser de um preço liquido muito mais interessante pois que as duas últimas etapas de síntese fazem intervir o álcool propargílico e o ácido tioglicólico que são duas matérias primas muito acessíveis.

Estes compostos tioéteres, sulfóxido ou sulfona apresentam, de modo surpreendente, uma biodisponibilidade diferente daquela dos ácidos correspondentes 5,8,11-eicosatri-inóico ou 5,8,11,14-eicosatetranóico.

Com efeito, com esta nova função sulfóxido e sobretudo sulfona, pode-se obter produtos de polaridade muito diferente. Por exemplo, desde que seja uma função sulfona, os correspondentes ácidos 3,3-dioxo-3 tia-5,8,11-eicosatriinóico e 3,3-dioxo-3 tia-5,8,11,14-eicosatetranóico.

Salificados por uma amina terciária, tal como a trietanolamina, são solúveis na água a mais de 10%, enquanto que a solubilidade dos sais dos ácidos cuja cadeia está inteiramente carbonada, é inferior a 1%.

Sabe-se, então, que os ésteres de alquilo inferior destes dois ácidos carbonados são instáveis e degradam-se ao

BAD ORIGINAL

longo da sua purificação, enquanto, por exemplo, o 3,3-dioxo-3--tia-7-5,8,11-eicosatriinoato de metilo é isolado sem problema.

O invento tem então por objectivo estes novos ácidos assim como seus derivados tais como os esteres e amidas.

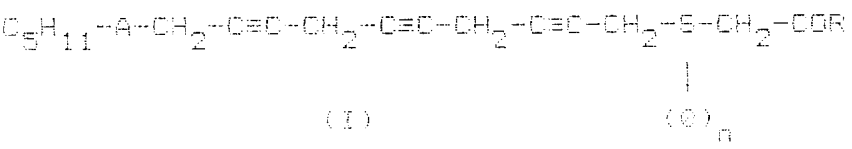
Um objectivo do invento é igualmente constituído pelo processo de preparação destes derivados.

Um outro objectivo do invento é constituído pelas composições farmacêuticas contendo, a título de susbtância activa, os tais compostos.

O invento tem por fim por objectivo utilização, no domínio da cosmética, destes compostos e das correspondentes composições cosméticas, particularmente nas composições anti--acne, solares ou pós-solares ou no tratamento das dermatites seborreicas.

Outros objectivos do invento aparecerão na leitura da descrição e dos exemplos que se seguem.

Os compostos consoante o invento são essencialmente caracterizados pelo facto que eles correspondem à fórmula geral (I):



(I)

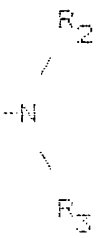
na qual:

A correspondente aos seguintes radicais:

$-(CH_2)_2-$ ou $-(C\equiv C)-$;

n é igual a 0,1 ou 2;

R representa um radical hidroxilo, alcoxi de fórmula $-OR_1$, ou um radical amino de fórmula:



nas quais:

R_1 representa um radical alquilo tendo de 1 a 20 átomos de carbono, monohidroxialquilo, poli-hidroxi-alquilo, arilo ou aralquilo eventualmente substituído (s) ou um resto de açucar;

R_2 e R_3 representam independentemente um do outro, um átomo de hidrogénio, um radical alquilo inferior, um radical mono-hidroxialquilo eventualmente interrompido por um heteroátomo, um radical polihidroxialquilo, um radical arilo ou benzilo eventualmente substituído (s), um resto de amino ácido ou de açucar aminado;

R_2 e R_3 podem igualmente formar com o átomo de azoto ao qual eles estão agarrados, um heterociclo comportando eventualmente um heteroátomo suplementar e/ou estando eventualmente substituído pelo grupo alquilo ou hidroxialquilo, assim como os seus sais e os isómeros ópticos geométricos.

BAD ORIGINAL

Entende-se por radical alquilo inferior, um radical tendo 1 a 6 átomos de carbono.

Entre os radicais alquilo tendo até 20 átomos de carbono, pode-se citar os radicais metilo, etilo, isopropilo, butilo, terciobutilo, 2-etil-hexilo, iso-octilo, dodecilo, hexadecilo e octadecilo.

Entende-se por radical monohidroxialquilo, eventualmente interrompido por um heteroátomo, um radical tendo 2 a 6 átomos de carbono, eventualmente interrompido por um átomo de oxigénio e mais particularmente um radical 2-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-propilo ou 2-hidroxi-etoxietilo.

Por radical polihidroxialquilo, entende-se de preferência um radical contendo de 3 a 6 átomos de carbono e de 2 a 5 grupos hidroxilo, tais como os radicais 2,3-di-hidroxi-propilo, 2,3 di-hidroxi-2-propilo ou o radical do pentaeritritol.

Por radical arilo, entende-se um radical fenilo eventualmente substituído por pelo menos um átomo de halógeneo, um grupo -OH ou $-NO_2$, um radical alquilo inferior, um radical trifluormetilo ou uma função ácido carboxílico.

Os radicais aralquilo preferidos são os radicais benzilo ou fenetilo.

Por resto de um açucar, entende-se de preferência um radical derivando da glucose, da manose, da eritrose ou da galactose.

BAD ORIGINAL

Os restos de açucares aminados são em particular aqueles derivando da glucosamina, da galactosamina, da manosamina ou da meglumina.

Desde que os radicais R_2 e R_3, tomados em conjunto, formam com o átomo de azoto ao qual eles estão agarrados, um heterociclo, este é de preferência um radical piperidino, piperazino, morfolino, pirrolidino ou 4- (2-hidroxi-etil) piperazino.

Os sais dos compostos consoante o invento são em particular escolhidos entre os sais de metal alcalino ou alcalino-terrosos, ou ainda entre os sais de zinco, de uma amina orgânica ou os sais de amónio quaternários, desde que eles comportem pelo menos uma função ácido livre; quer entre os sais de um ácido mineral ou orgânico, especialmente os cloridratos, bromidrato ou citrato, desde que eles comportem pelo menos uma função amina.

Os ácidos particularmente preferidos, consoante o invento, são os ácidos:

- 3-tia-5,8,11-eicosatri-inóico;
- 3-tia-5,8,11,14-eicosatetranóico;
- 3,3-dioxo-3-tia-5,8,11-eicosatriinóico;
- 3,3-dioxo-3-tia-5,8,11,14-eicosatetrainóico;

e as aminas destes.

Os compostos consoante o invento podem ser preparados por execução dos seguintes processos:

O ácido 3-tia-5,8,11-eicosatriinóico é preparado seguindo o esquema reaccional A a partir de decin0-1 (1). Este

último anião, formado por reacção com uma base forte tal como halogéneo magnesiano de alquilo, é executado com um excesso de 1,4-di-halogeno-2-butino e conduz ao 1-halogeno-2,5-tetradecadi--ino (2) cuja preparação está descrita na patente francesa 2 584 400.

Este halogeneto (2) é posto em reacção com o dianião do álcool propargílico formmado previamente ao tratar este álcool com 2 equivalentes básicos. As bases utilizadas são as bases fortes tais como as organolitias como por exemplo o butil-lítio ou as organomagnesianas tais como o halogéneo magnesiano de etilo ou de propilo num solvente anidro, de preferência um éter como tetra-hidrofurano ou o éter dietílico.

Obtém-se após acidificação do meio reaccional, o 2, 5, 8-heptadecatri-ino-1-ol (3) que se purifica por recristalização.

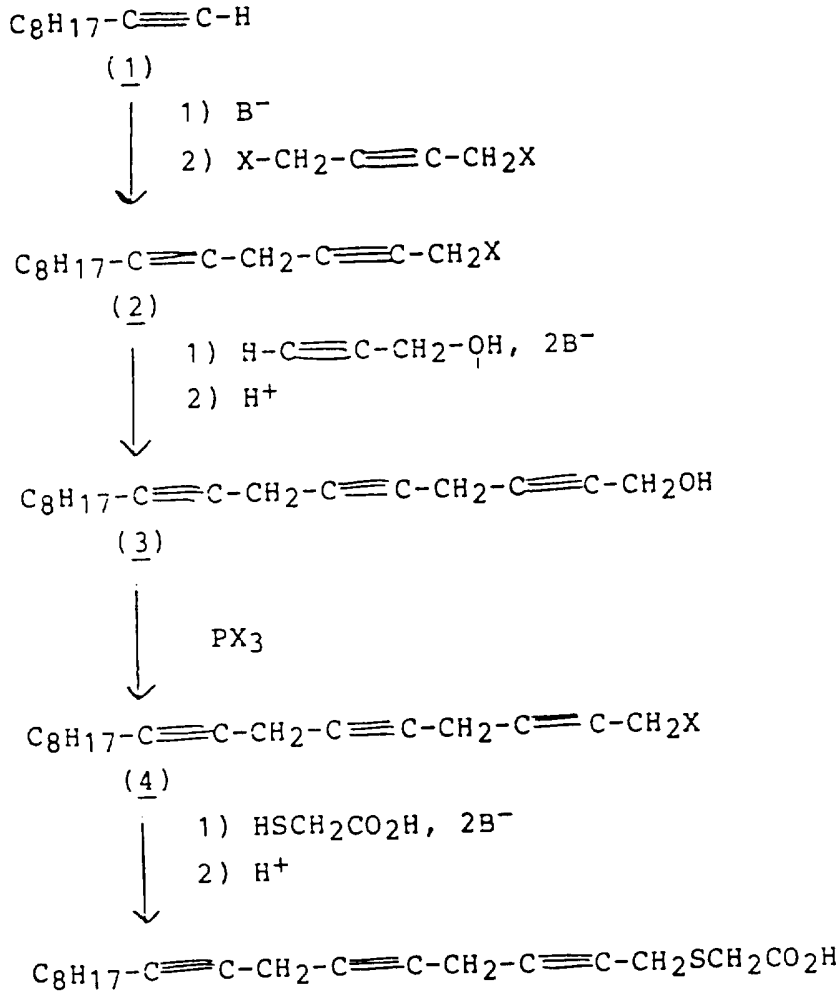
Numa terceira etapa, este álcool (3) é tratado num solvente clorado tal como o diclorometano ou o 1,2-dicloro-etano ou éter por um tri-halogeneto de fósforo.

O 1-halogeno-2,5,8-heptadecatri-ino (4) é então posto em reacção directamente com o dianião do ácido tioglicólico: $HS-CH_2-CO_2H$ formado tratando este último com 2 equivalentes de base.

Neste último caso, as bases empregues são minerais ou orgânicas, sendo contudo as bases preferidas a soda, a potassa ou o metanolato de sódio.

O ácido 3-tia-5,8,11-eicosatri-inóico (5) é purificado por cristalização num solvente apropriado.

ESQUEMA REACCIONAL A



(5) [(Composto de fórmula geral (I) na qual A = $(CH_2)_2$]

Os ácidos tetranóicos são sintetizados seguindo o mesmo princípio, executando o esquema reaccional B e partindo do heptino-1 (6).

O anião deste último tratado pelo 1,4-di-halogeno butino conduz ao 1-halogeno-2,5-undecadi-ino (7). Esta síntese é descrita mais particularmente no pedido da patente francesa nº 86 18 419.

A passagem do halogeneto tendo 11 átomos de carbono de fórmula (7) para o 1-hidroxi-2,5,8-tetradecatri-ino (8) é realizada por acção do dianião do álcool propargílico. Este álcool de fórmula (8) é por seu lado transformado em 1-halogeno-2,5,8-tetradecatri-ino de fórmula (9) por acção de um tri-halogeneto de fósforo.

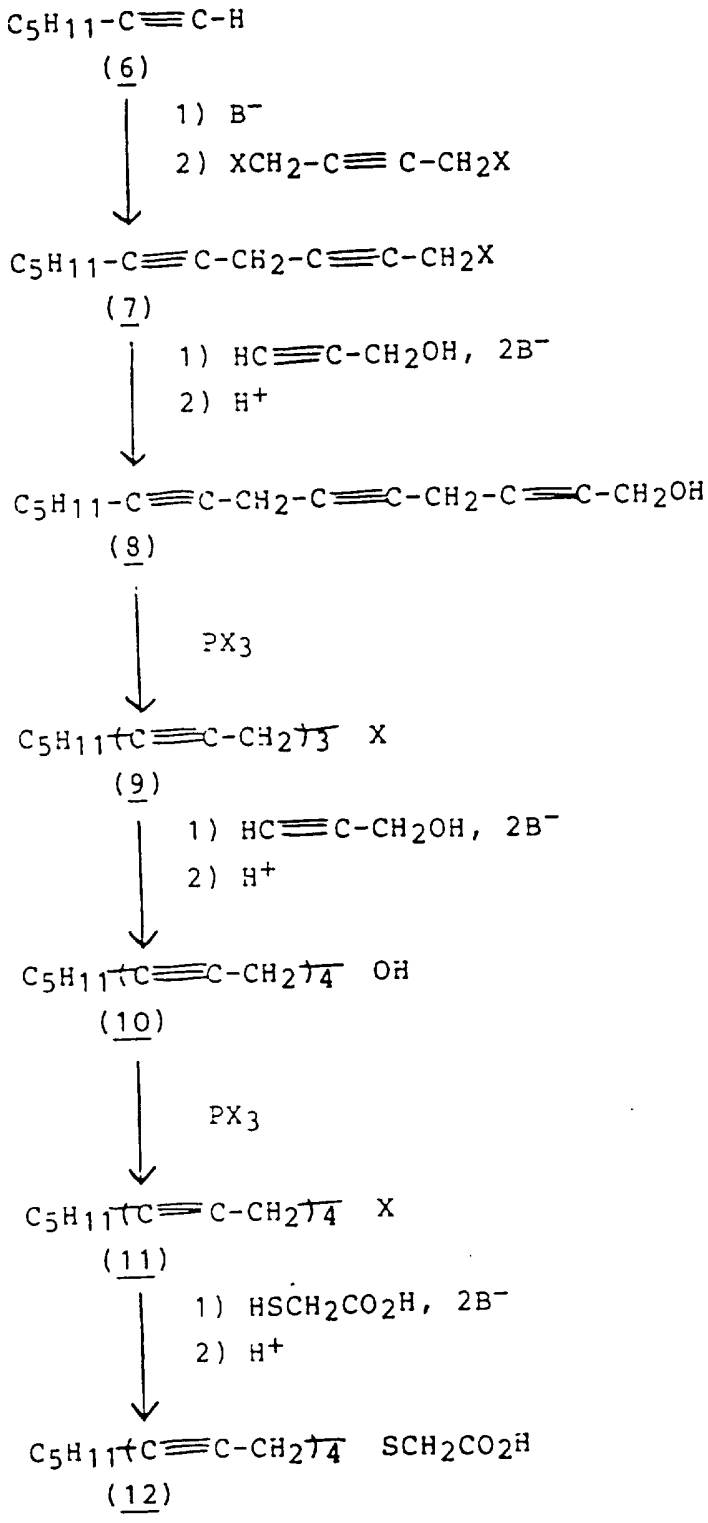
Seguindo as condições experimentais idênticas às duas etapas anteriores, o halogeneto (9) é transformado por acção do dianião do álcool propargílico em 2,5,8,11-heptadecatetraino-1-ol (10).

Este último é transformado em 1-halogeno-2,5,8,11-heptadecatetraino (11) por acção do tri-halogeneto de fósforo.

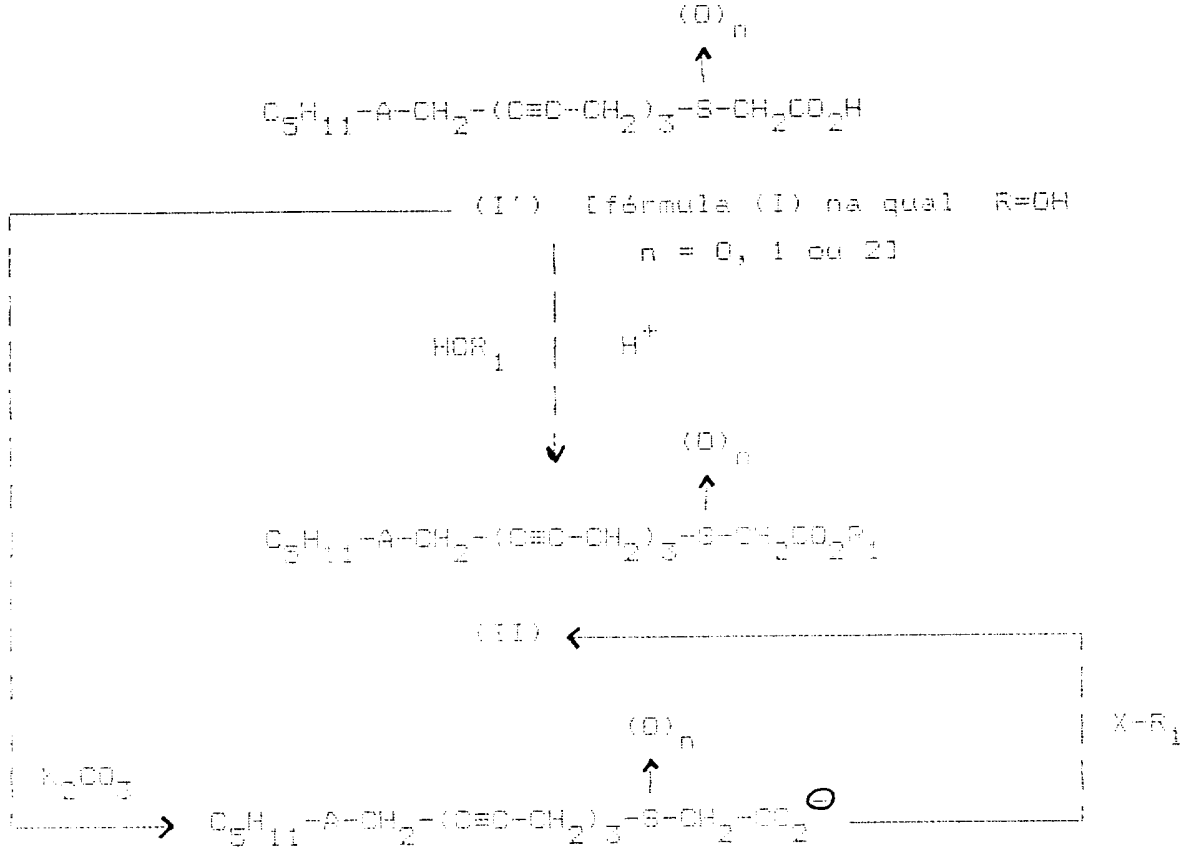
A síntese do 1-bromo-2,5,8,11-heptadecatetraino, está descrita na patente US-A-3 033 884.

Como no caso do esquema reaccional A, o 1-halogeno--2,5,8,11-heptadecatetraino (11) é então directamente colocado em reacção com o dianião do ácido $H-S-CH_2\ CO_2H$ formado tratando este último com 2 equivalentes de base.

ESQUEMA REACCIONAL B



Os ácidos de fórmula geral (I') podem ser transformados em ésteres (II) correspondentes seguindo os métodos habituais de transformação de um ácido em éster, quer dizer por acção de um álcool em meio ácido ou por reacção de deslocamento do halogéneo de um halogeneto de alquilo pela função carboxilato de sódio ou de potássio do ácido (I').



Na fórmula supracitada, R_1 tem os significados indicados mais acima e X designa um átomo de halogéneo tal como cloro ou bromo.

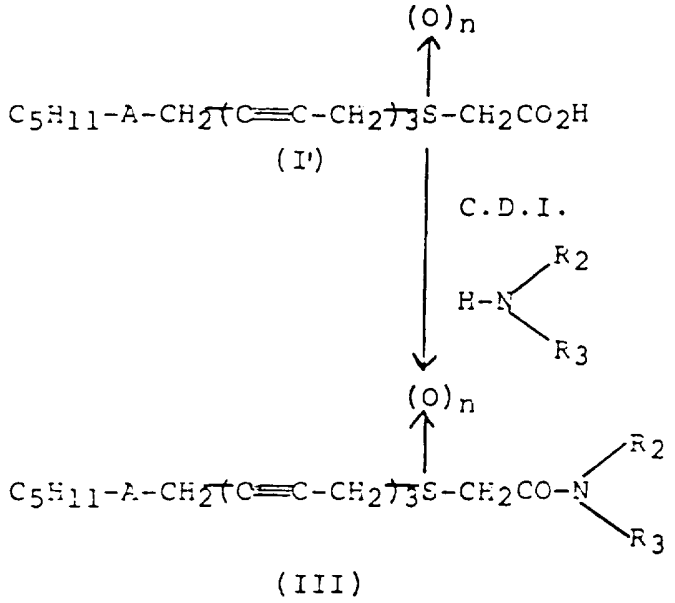
As amidas de fórmula geral (III) entrando na definição da fórmula geral (I) na qual R designa o grupo:

BAD ORIGINAL



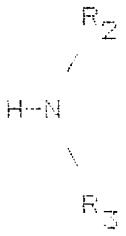
consoante o invento, são obtidos fazendo reagir uma forma activada dos ácidos de fórmula (I') sobre uma amina num solvente orgânico. Esta forma activada do ácido pode ser, quer um cloreto de ácido, quer um anidrido ou ainda o intermediário formado por adição, a uma solução de ácido, de carbonildi-imidazol (C.D.I.).

Esta última reacção é conduzida de preferência em meio solvente tal como a dimetilformamida ou aind um solvente clorado como o diclorometano ou o 1,2-dicloro-etano. Esta reacção desenrola-se em particular segundo o esquema reaccional seguinte:



(III)

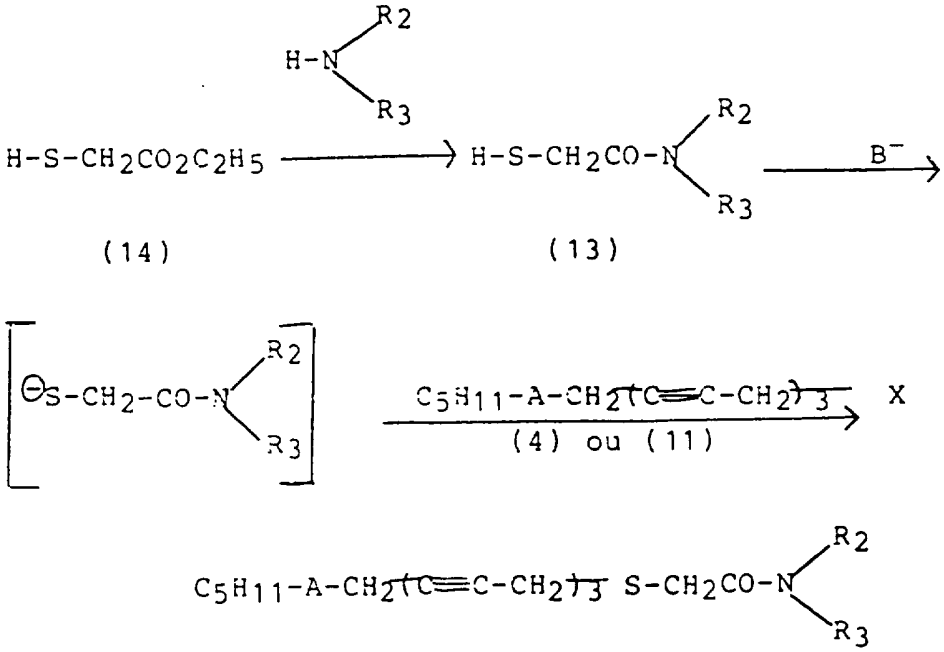
Como as tioglicolamidas são fácilmente acessíveis, as amidas de estrutura (III) podem ser obtidas directamente sem passar pelo intermediário do ácido de formula (I') (Esquema reaccional C), ao tratar o halogeneto (4) ou (11) pelo tiolato formado préviamente a partir do tioglicolamida (13). Esta última é preparada por acção de uma amina



sobre o tioglicolato de etilo (14). Este método é com efeito mais simples. Prepara-se os halogenetos (4) ou (11), por um lado, ao sal de sódio ou de potássio da tioglicolamida, por outro, no metanol ou o etanol. Os halogenetos (4) ou (11) não são purificados e a sua mistura reaccional é directamente adiccionada a uma solução alcoólica de tioglicolamida salificada por um equivalente de base.

BAD ORIGINAL

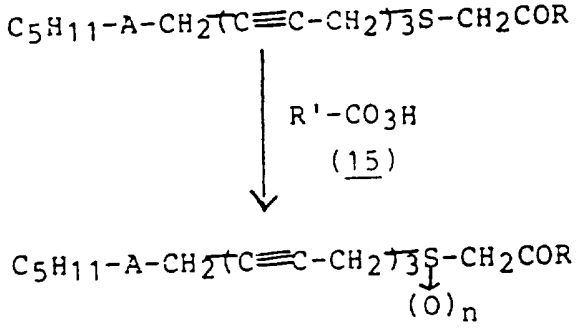
ESQUEMA REACCIONAL C



Os sulfóxidos ou as sulfonas de fórmula geral (I) (n=1 ou 2) são preparados a partir dos correspondentes tioéteres por acção de um equivalente ou de dois equivalentes de um peróxido orgânico (15) num solvente orgânico tal como cloreto de metileno ou o 1,2-dicloro-etano. Esquema reaccional D).

BAD ORIGINAL

ESQUEMA REACCIONAL D



1 equivalente de (15) n=1

2 equivalente de (15) n=2

Os sulféxidos entrando na definição da fórmula (I) podem igualmente ser sintetizados por oxidação de tioéter correspondente, com bromito de sódio.

Os compostos de fórmula (I), consoante o invento, têm uma actividade particularmente notável em face da inibição do metabolismo do ácido araquidónico e particularmente ao nível das lipoxigenases na origem da formação dos leucotrienos e dos ácidos hidroxilados que desempenham um papel importante no processo inflamatório.

Eles podem ser administrados ao homem ou ao animal com ajuda de composições contendo a mais um suporte ou diluente farmacêuticamente aceitável. Estes compostos podem igualmente estar associados, se se desejar, a outras substâncias activas não tendo efeito antagonista.

As composições farmacêuticas ou veterinárias consoante o invento podem ser administradas por via sistémica ou local.

BAD ORIGINAL

Para a via enteral, elas podem-se apresentar sob a forma de comprimidos, de gélulas, de drageias, de supositórios, de xaropes, de suspensões, de soluções, de pós, de granulados, de emulsões, etc.

Para a via tópica, as composições farmacêuticas apresentam-se, entre outras, sob forma de unguentos, de tinturas, de cremes, de pomadas, de pós, de compressas, de tampões embebidos, de soluções, de loções, de geles, de sprays, de shampôs ou ainda de suspensões, sob forma de microdispersões de vesiculas lipidicas iónicas ou não iónicas encerrando facultativamente um óleo.

As composções utilizadas para via tópica podem-se apresentar, quer sob forma anidra, quer sob forma aquosa, segundo a indicação clinica.

Para a via oftálmica, pode-se utilizar um colirico aquoso estéril sob forma de uma suspensão tendo um tamanho de particulas inferior a 25 um, segundo as indicações da farmacopeia. Pode-se igualmente propor uma pomada oftálmica onde a substância activa estaria solubilizada. Esta pomada seria constituida por uma mistura apropriada de polietilenoglicol.

Para as vias aéreas, utiliza-se pulverizações bucofaringeas de soluções hidroetanólicas, ou suspensões numa fase dispersiva com um tamanhoo de particulas apropriado.

As composções farmacêuticas consoante o invento podem igualmente ser administradas por via parenteral e particularmente por via intervenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutânea ou intradérmica.

Para as vias parenterais, e mais particularmente as injecções, utiliza-se a substância activa num veiculo estéril tal como a água. A substância activa é posta em suspensão ou dissolvida neste veículo ou em vesículas lipídicas iónicas ou não iónicas.

Para a via intramuscular ou sub-cutânea, as composições podem-se apresentar sob a forma:

-de uma suspensão num soluto aquoso dispersivo, por exemplo, uma mistura de álcool benzílico, de carboximetilcelulose sódica, de cloreto de sódio, do produto de condensação de 20 moles de óxido de etileno sobre uma mistura de ésteres oleicos de sorbitol e de anidridos do sorbitol denominado "Polisorbato 80", de água para preparação injectável;

-de uma solução num solvente não aquoso constituído por um óleo vegetal para preparações injectáveis (ex. óleo de ricíno) adicionados ou não de uma fraca percentagem de álcool etílico. A esterilização do soluto não aquoso será feita por filtração.

Os compostos, consoante o invento, podem igualmente ser utilizados em cosméticos, particularmente em cremes, lçoções para a pele tais como nos produtos solares, pós-solares, tranquilizantes, anti-seborreicos, anti-acne ou ainda os shampoos.

As composições farmacêuticas e/ou cosmeticas, consoante o invento, podem conter aditivos inertes ou farmacodinamicamente ou terapeuticamente activo, e particularmente:

-os agentes hidratantes como a tiamorfolinona e seus derivados ou a ureia; os agentes anti-seborreicos tais como a S-carboximetilcisteina, a S-benzilcisteamina e seus derivados, a

BAD ORIGINAL

tioxolona; os antibióticos como a eritromicina e seus ésteres, a neomicina, a clindamicina e seus derivados, ou as tetraciclinas; os agentes que interferem com queratinização tais como o ácido salicílico e os ácidos α-hidroxicarboxílicos; os agentes favorecendo o crescimento dos cabelos tal como o "Minoxidil" (2,4-diamino-6-piperidino-3-pirimidinoxido) e seus derivados, o diazoxido e o Fenitoin; outros agentes anti-inflamatórios esteróides ou não esteróides; os caratenóides e particularmente o ß-caroteno; os agentes anti-psoriase tais como a antralina e seus derivados; os inibidores de fosfolipases A_2; os antifúngicos tais como os imidazóis, os triazóis, as alilaminas ou os tiocarbamatos.

As composições consoante o invento podem igualmente conter agentes de melhoramento do sabor, agentes conservantes, agentes estabilizantes, agentes reguladores da humidade, agentes reguladores de pH, agentes modificadores da pressão osmótica, agentes emulsionantes, filtros UV-A e UV-B, antioxidantes tais como o α-tocoferol, o butilhidroxianisol ou o butilhidroxitolueno, os anestésicos locais, os tampões, etc...

As composições consoante o invento podem estar condicionadas sob formas lentas ou na libertação progressiva, conhecidas nelas mesmo. Elas podem por fim conter vesículas iónicas (lipossomas) ou não iónicas.

A substância active, respondendo à formula geral (I), consoante o invento, está presente nas composições farmacêuticas ou cosméticas, em proporções compreendidas entre 0,01 e 10% em peso total da composição e de preferência entre 0,1 e 5% em peso.

Na aplicação terapêutica, o tratamento é determinado pelo médico e pode variar segundo a idade, o peso e a resposta do doente assim como a gravidade dos sintomas. A dosagem está

BAD ORIGINAL

geralmente compreendida entre 0,05 e 500mg/kg/dia e de preferência entre 0,5 e 100mg/kg/dia. A duração do tratamento é variável segundo a gravidade dos sintomas e pode-se espalhar entre 1 e 12 semanas de modo contínuo ou descontínuo.

O invento tem igualmente por objectivo a utilização dos compostos de formula (I) na preparação de composições farmacêuticas ou veterinárias destinadas ao tratamento ou à profilaxia das doenças alérgicas e no tratamento das dermatoses e das doenças inflamatórias.

Os seguintes exemplos destinam-se a ilustrar o invento sem contudo apresentar um caracter limitativo.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA A

Preparação do 2,5,8-heptadecatriino-1-ol (3)

Num primeiro estádio, prepara-se o cloreto de propil-magnésio adicionando gota a gota uma solução de 53 de cloreto de propilo diluído em 100cm^3 de THF (tetra-hidrofurano) anidro, a uma suspensão agitada, à temperatura vulgar sob atmosfera inerte, de 16,43g de magnésio em 300cm^3 de THF anidro. A reacção está terminada levando a mistura reaccional ao refluxo de THF durante três horas, após o fim da introdução de cloreto de propilo.

Num segundo estádio, forma-se o dianião de álcool propargílico adicionando sob agitação, à mistura reaccional anterior arrefecida a 0°C, 1g de álcool propargílico. No fim da introdução, a mistura é ainda agitada durante 1h 30 à temperatura vulgar. Depois adiciona-se 0,5g de cianeto de cobre e sempre à temperatura vulgar, agita-se ainda durante 1h 30. Em seguida à

mistura assim obtida, arrefecida a 0°C, introduz-se gota a gota 40,54g de cloro-1 tetradecadi-ino-2,5. Abandona-se a mistura uma noite à temperatura vulgar e em seguida ela é levada sob refluxo durante 9 horas. O solvente é então eliminado por evaporação sob vácuo e o resíduo obtido extraído com cloreto de metileno. A fase orgânica é em seguida levada com água, seca sobre sulfato de magnésio e concentrado sob pressão reduzida. O sólido obtido é solubilizado em 350 cm^3 de hexano fervente. Por arrefecimento, o álcool esperado cristaliza. Ele é seco ao ar e seco. Obtém-se 25g de 2,5,8-heptadecatriino-1-ol sob a forma de cristais brancos cujo ponto de fusão é de 48°C. O seu espectro de ^1H RNM é consoante a estrutura esperada.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA B

Preparação do 2, 5,8,11-heptadecatetraino-1-ol

Como no exemplo A, prepara-se o dianião do álcool propargílico por troca com cloreto de propilmagnésio.

Num primeiro tempo, trata-se de 18g de magnésio, em 600cm^3 de THF anidro, com 72cm^3 de cloropropano. Em seguida, logo que o magnésio esteja totalmente transformado, adiciona-se então, à temperatura vulgar, 21,8cm^3 de álcool propargílico. Após 2 horas de agitação à temperatura vulgar, introduz-se 3,5g de cianeto cuproso.

A mistura é ainda agitada 2 horas à temperatura vulgar, depois arrefecida a 0°C, temperatura à qual é adicionado um equivalente de 1-bromo-2,5,8-tetradecatri-ino, preparado como se segue.

A uma solução de 50g de 2,5,8-tetradecatri-ino-1-ol em 300ml de éter anidro, adiciona-se 12,5cm^3 de tribrometo de fósforo, depois 0,1cm^3 de piridina. A mistura assim obtida é levada ao refluxo durante 3 horas. Em seguida, à temperatura vulgar, deita-se sobre uma solução de bicarbonato de sódio.

A fase etérea é decantada, lavada com água, seca sobre sulfato de magnésio, depois evaporada sob pressão reduzida. O 1-bromo-2,5,8-tetradecatri-ino é solubilizada em 30cm^3 de THF anidro e introduzido na mistura reaccional contendo o dianião do Álcool propargílico.

No fim da introdução, a mistura é agitada 2 horas depois abandonada uma noite. Ela é então deitada sobre uma solução gelada de cloreto de amónio, depois extraída duas vezes com acetato de etilo. As fases de acetato de etilo reunidas são lavadas com água, secas sobre sulfato de magnésio. O solvente é então eliminado por evaporação sob vácuo. O produto obtido enegrecido é extraído cinco vezes com ajuda de 150cm^3 de heptano fervente. Por arrefecimento, o 2,5,8,11-heptadecatetraino-1-ol cristaliza. Obtém-se 25g de cristais brancos creme cujo ponto de fusão é de 54-56°C.

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO I

Preparação do ácido 3-tia-5,8,11-eicosatriinóico

Prepara-se separadamente o 1-bromo-2,5,8-heptadecatri-ino.

Sob atmosfera inerte leva-se à ebulição uma mistura agitada de 15g de 2,5,8-heptadecatri-in-1-ol (3), de 2,2cm^3 de

tribrometo de fósforo, de 3 gotas de piridina em 150cm^3 de éter anidro durante 2 horas. Depois, à temperatura ordinária, a mistura é lavada com bicarbonato de sódio depois com água e seca sobre sulfato de magnésio. Esta solução filtrada é adicionada directamente a uma solução de tioglicolato de potássio preparada como se segue.

A temperatura ordinária, sob atmosfera inerte, adiciona-se 8,9g de potassa a 4,7cm^3 de ácido tioglicolito solubilizado em 150cm^3 de metanol.

A agitação é mantida durante 2 horas à temperatura ordinária. Ao dianião do ácido tioglicolico assim formado, adiciona-se então a solução etérea de brometo preparado anteriormente. A reacção de deslocamento do brometo é muito rápida. Desde que este último esteja totalmente transformado, a mistura reaccional é deitada em água acidulada. A fase etérea é decantada, lavada com água, seca sobre sulfato de magnésio e o solvente evaporado. O ácido bruto obtido é recristalizado duas vezes em heptano fervente. Obtém-se 9g de ácido 3-tia-5,8,11-eicosatri--inóico, sob a forma de cristais beiges fundindo a 63°C.

Os espectros ^1H e ^{13}C RNM são consoante a estrutura esperada.

O produto esperado é analisado sob forma de hemi-hidrato.

Análise elementar : $C_{19}H_{26}O_2S$, 1/2 H_2O

	C	H	O	S
Calculado	69,68	8,31	12,21	9,79
Encontrado	69,75	7,52	12,77	9,93

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 2

Preparação do 3-N-(etil)tia-5,8,11-eicosatri-inamida

a) Preparação da N-etiltioglicolamida

Uma mistura de 60g de tioglicolato de etilo e de 150cm^3 de uma solução aquosa a 33% de etilamina é agitada durante 48 horas sob atmosfera inerte. A N-etiltioglicolamida é purificada por destilação sob vácuo. Obtém-se 47g de um líquido incolor de ponto de ebulição 95 - 98°C/1,3 x 10^2 Pa.

b) Preparação do tiolato de sódio da N-etiltioglicolamida

Agita-se, durante uma hora, 2,43g de N-etiltioglicolamida em solução em 30cm^3 de metanol com 1,2g de metanolato de sódio a 0°C sob atmosfera inerte.

c) Preparação do 1-bromo-2,5,8-heptadecatri-ino

Uma mistura de 5g de 2,5,8-heptadecatri-in-1-ol, de uma gota de piridina e de 2g de tribrometo de fósforo em 20cm^3 de éter etílico é levada sob refluxo durante 3 horas. A fase etérea

é em seguida lavada com bicarbonato de sódio, depois com água e seca sobre sulfato de magnésio.

d) Condensação da N-etiltioglicolamida sobre o 1-bromo-1-2,5,8-heptadecatriino

A solução etérea de 1-bromo-2,5,8-heptadecatri-ino preparada seguindo modo operatório mais em cima é adicionada gota a gota a uma solução agitada a 0°C sob atmosfera inerte, de tiolato de sódio de N-etiltioglicolamida preparada seguindo o modo operatório b) mais em cima. A mistura obtida é agitada durante 1 hora após o fim da adição. Os solventes são em seguida eliminados por evaporação sob vácuo. O produto obtido é dissolvido em 100cm^3 de cloreto de metileno. A fase orgânica é lavada com água, seca sobre sulfato de magnésio, concentrada, depois depositada sobre uma coluna de silica gel. A amida esperada é eluida com mistura de cloreto de metileno-acetato de etilo (97 -3). Após evaporação do eluente, isola-se 6g do produto que é recristalizado em éter isopropilico. Obtém-se 4g de 3-N-(etil)-tia-5,8,11-eicosatri-inamida. Estes são cristais beges de ponto de fusão de 59°C.

Análise elementar: $C_{21}H_{31}NOS$

	C	H	N	O	S
Calculado	72,99	9,04	4,05	4,63	9,29
Encontrado	72,18	9,08	3,85	4,83	9,32

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 3

Preparação do 3-N-(2-hidroxi-etil) tia-5,8,11-eicosatriinamida

a) Preparação da N-(2-hidroxi-etil) tio-glicolamida

Uma mistura agitada sob atmosfera inerte de 13g de tioglicolato de etilo e de 17g de etanolamina é levada durante 1 hora a uma temperatura de 70-80°C, depois uma meia-hora a 130°C.

A N-(2-hidroxi-etil)tioglicolamida é purificada por destilação Teb = 152°C/5,3 Pa.

b) Preparação do tiolato de sódio de (2-hidroxi-etil) tioglicolamida

Uma solução agitada a 0°C sob atmosfera inerte, de 1,35g de N-(2-hidroxi-etil)tioglicolamida em 15cm^3 de metanol, adiciona-se 0,54g de metanolato de sódio solubilizado em 15cm^3 de metanol.

A agitação é mantida 1 hora antes da introdução do derivado bromado.

c) Preparação do 1-bromo-2,5,8-heptadecatri-ino

Este brometo é preparado como no exemplo 2c) a partir de 2,44g de 2,5,8-heptadecatri-in-1-ol que se trata com 1g de tribrometo de fósforo em 15cm^3 de éter etílico.

d) A solução etérea de 1-bromo-2,5,8-heptadecatri-ino é adicionada à solução metanólica de tiolato de sódio de N-(2-hidroxi-etil)tioglicolamida. No fim da reacção, a mistura de

solventes é eliminada por evaporação sob vácuo. O produto é solubilizado em 50cm^3 de cloreto de metileno.

A fase orgânica é lavada com água, decantada, seca sobre sulfato de magnésio, concentrada e depositada sobre uma coluna de cromatografia de gel de sílica. Utilizando como eluente o cloreto de metileno, elimina-se as impurezas e em seguida com o acetato de etilo, a amida é arrastada. Após evaporação do eluente, os cristais obtidos são lavados com pentano. Isola-se assim 1,5g de 2-N-(2-hidroxi-etil)tia-5,8,11-eicosatri-inamida cujo ponto de fusão é de 77°C. Os espectros IV e ^{1}H RNM são consoante a estrutura esperada.

A análise elementar corresponde a um produto parcialmente hidratado: $C_{21}\ H_{31}\ NO_2S,\ 1/4\ H_2O$

	C	H	N	O	S
Calculado	68,90	8,67	3,82	9,83	8,75
Encontrado	68,79	8,75	3,85	10,25	8,75

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 4

Preparação da 3-N-(etil) oxo-3-tia-5,8,11-eicosatri-inamida

A uma solução agitada a 0°C, de 1g de 3-N-(etil)tia-5,8,11-eicosatri-inamida em 15cm^3 de cloreto de metileno, adiciona-se gota a gota uma solução de 0,35g de ácido metacloroperbenzóico a 90%, em 10cm^3 de cloreto de metileno.

Após uma hora, o meio reaccional é lavado com bicarbonato de sódio, depois com água. A fase orgânica é seca sobre sulfato de sódio e depositada sobre uma coluna de sílica gel.

O sulfóxido esperado é eluído com a mistura cloreto de metileno-acetato de etilo (80-20). Após evaporação do eluente, isola-se 0,8g de produto que se recristaliza em 100cm^3 de eter isopropílico.

Obtém-se 0,5g de 3-N-(etil)oxo-3-tia-5,8,11-eicosatri--inamida. Estes são cristais brancos de ponto de fusão 77°C.

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 5

Preparação da 3,3-N-(etil) dioxo-3-tia-5,8,11-eicosatri-inamida

A uma solução agitada a 0°C, de 1g de 3-N-(etil)tia--5,8,11-eicosatri-inamida, em 20cm^3 de cloreto de metileno, adiciona-se gota a gota uma solução de 20cm^3 de cloreto de metileno contendo 2,1 equivalente de ácido metacloroperbenzóico. Após esta introdução, a mistura reaccional é agitada 2 horas à temperatura ambiente, depois lavada com auxilio de uma solução aquosa de bicarbonato de sódio e por fim com água.

Após eliminação de cloreto de metileno por evaporação sobre vácuo, a sulfona esperada é recristalizada em éter isopropílico em presença de um traço de acetato de etilo. Obtém-se 0,75g de 3,3-N-(etil)dioxo-3-tia-5,8,11-eicosatri-inamida sob forma de cristais beges cujo ponto de fusão é de 83°C. Os espectros infravermelhos e ^{1}H RNM são consoante a estrutura esperada.

O produto é analisado sob forma de hemi-hidrato.

Análise elementar: $C_{21}\ H_{31}N\ O_3S,\ 1/2\ H_2O$

	C	H	N	O	S
Calculado	65,25	8,34	3,62	14,48	8,29
Encontrado	65,00	7,95	3,60	14,45	8,23

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 6

Preparação do ácido 3,3-dioxo-3-tia-5,8,11-eicosatri-inóico

A uma solução agitada, a 0°C de 6g de ácido 3-tia-5,8,11-eicosatri-inóico em 50cm^3 de cloreto de metileno e 5cm^3 fórmico, adiciona-se 6cm^3 de água oxigenada 110 volumes.

Em seguida é em seguida abandonada durante 48 horas à temperatura ambiente depois concentrada até cerca de 25cm^3 e arrefecida a 0°C.

O produto esperado cristaliza. Ele é seco ao ar, lavado com diclorometano, seco depois recristalizado em ácido fórmico. Obtém-se 4,5g de ácido 3,3-dioxo-3-tia-5,8,11-eicosatri-inóico sob forma de cristais brancos cujo ponto de fusão é de 132°C.

Análise elementar: $C_{19}\ H_{26}\ O_4\ S$

	C	H	O	S
Calculado	65,11	7,47	18,25	9,14
Encontrado	64,82	7,10	17,93	8,56

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 7

Preparação do 3,3-dioxo-3tia-5,8,11-eicosatri-inoato de metilo

Uma solução de 1g de ácido 3,3-dioxo-3-tia-5,8,11-eicosatri-inóico em 50cm^3 de metanol é levada sob refluxo em presença de uma catalise ácido sulfúrico durante 48 horas. A mistura é em seguida filtrada à temperatura ordinária. O metanol é evaporado sob pressão reduzida.

O produto esperado recristaliza em éter isopropílico.

Obtém-se o,75g de 3,3 dioxo-3-tia-5,8,11-eicosatri-inoato de metilo, sob forma de palhetas nacaradas cujo ponto de fusão é de 69°C.

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 8

Preparação da 3-N-[(2-hidroxi-etil)oxietil)]tia-5,8,11-eicosatri-inamida

A uma solução agitada à temperatura vulgar sob atmosfera inerte, de 3,18g de ácido 3-tia-5,8,11-eicosatri-inóico em 50cm^3 de 1,2-dicloro-etano, adiciona-se 3g de carbonil-di-imidazol. A mistura assim obtida é levada 3 horas a uma temperatura compreendida entre 40 e 50°C. Depois a solução é arrefecida a 10°C e adiciona-se 2,10g de diglicolamina. 2 horas após o fim da introdução, a mistura reaccional é deitada sobre uma solução saturada de cloreto de amónio. A fase orgânica é decantada, lavada com água, depois seca sobre sulfato de magnésio e por fim tratada com negro animal. O solvente é eliminado por evaporação sob vácuo. O produto obtido crstaliza por arrefecimento. Ele é

recristalizado em éter isopropílico. Isola-se assim 3g de 3-N--[(2-hidroxi-etil) oxietil)] tia- 5,8,11-eicosatri-inamida sob forma de cristais branco-creme de ponto de fusão 56°C.

Análise complementar: C_{23} H_{35} NO_3S

	C	H	N	O	S
Calculado	68,11	8,70	3,45	11,83	7,91
Encontrado	68,06	8,68	3,46	12,01	7,68

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 9

Preparação de ácido 3-tia-5,8,11,14 eicosatetrainóico

Prepara-se separadamente o 1-bromo-2,5,8,11-heptadeca-tetraino e o dianião do ácido tioglicólico.

- 1-Bromo-2,5,8,11-heptadecatetraino.

Um mistura, agitada ao abrigo da luz, de 5g de 2,5,8,11--heptadecatetraino-1-ol, de 1,25cm^3 de tribrometo de fósforo e uma gota de piridina em 15cm^3 de éter anidro é levada sob refluxo durante 2 horas. A solução é em seguida deitada em 100cm^3 de água gelada e extraída duas vezes com éter etílico. As fases etéreas são lavadas com uma solução de bicabornato de sódio depois com água, e por fim secas sobre sulfato de sódio.

- Dianião de ácido tioglicólico.

A uma solução agitada sob atmmosfera inerte de 1,6cm^3 de ácido tioglicólico em 50cm^3 de metanol, arrefecida a 0°C, adiciona-se 2,6g de metilato de sódio. A agitação é em seguida mantida 2 horas à temperatura ambiente.

A esta solução de novo arrefecida a 0°C, adiciona-se a solução etérea contendo o 1-bromo-2,5,8,11-heptadecatetraino. Após uma meia hora, a reacção está terminada. A mistura reaccional é deitada sobre 200cm^3 de uma solução de ácido sulfúrico 1N, a fase etérea é decantada, lavada com água, seca sobre sulfato de sódio e o solvente evaporado sob pressão reduzida.

O produto obtido é agitado em heptano. Os cristais são expostos ao ar e secos. Os 4,2g de ácido 3-tia-5,8,11,14-eicosatetrainóico são recristalizados em éter isopropílico.

Obtém-se 3g de cristais branco-creme cujo ponto de fusão é de 70°C.

Análise elementar: C_{19} H_{22} O_2 S

	C	H	O	S
Calculado	72,57	7,05	10,18	10,20
Encontrado	72,50	6,97	10,26	10,12

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 10

Preparação da 3-N-[(2-hidroxi-etil)oxietil]tia-
-5,8,11,14-eicosatetrainamida

Ao abrigo da luz e sob atmosfera inerta, adiciona-se 0,53g de carbonil-di-imidazol a uma solução de 0,5g de ácido 3-tia-5,8,11,14-eicosatetrainóico em 20cm^3 de dimetilformamida anidra. A mistura é levada a uma temperatura de 50°C durante 2 horas.

Em seguida, à temperatura vulgar, adiciona-se 0,33g de diglicolamina e a mistura reaccional é abandonada uma noite. No dia seguinte, ela é deitada em 100cm^3 de água gelada acidulada (HCl, 1N), extraída três vezes com 50cm^3 de cloreto de metileno. As fases orgânicas são reunidas, secas sobre sulfato de sódio e o solvente eliminado sob pressão reduzida.

A amida esperada é recristalizada em 60cm^3 de éter isopropílico.

Obtém-se 0,5g de 3-N-[(2-hidroxi-etil)oxi-etil]tia-
-5,8,11,14-eicosatetrainamida sob forma de cristais brancos de ponto de fusão:57-58°C. Esta amida é analisada sob forma hidratada.

Análise elementar: $C_{23}\ H_{31}\ NO_3S,\ 1/4\ H_2O$

	C	H	N	O	S
Calculado	68,04	7,80	3,45	12,80	7,90
Encontrado	68,02	7,85	3,47	12,60	7,84

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 11

Preparação do ácido 3-oxo-3-tia-5,8,11,14-eicosatetrainóico

A uma solução de 0,5g de ácido 3-tia-5,8,11,14-eicosatetrainóico em 10cm^3 de dioxano agitada a 10°C, ao abrigo da luz e sob atmosfera inerte, adiciona-se, sob agitação, 10cm^3 de água contendo 1 equivalente de bromito de sódio. Ao fim de 2 horas, o sulfóxido precipita. Ele é exposto ao ar e seco sob pressão reduzida, depois recristalizado em éter isopropílico.

Obtém-se 300mg de ácido 3-oxo-3tia-5,8,11,14-tetrainóico sob forma de cristais branco-bege de ponto de fusão 92°C, analisado sob forma hidratado.

Análise elementar: $C_{19}\ H_{22}\ O_3S,\ 1/4\ H_2O$

	C	H	O	S
Calculado	68,12	6,78	15,52	9,57
Encontrado	68,18	6,69	15,55	9,65

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 12

Preparação do ácido 3,3-dioxo-3-tia-5,8,11,14-eicosatetrainóico

A uma solução agitada ao abrigo da luz e sob atmosfera inerte, de 1g de ácido 3-tia-5,8,11,14-eicosatetrainóico numa mistura de 10cm^3 de cloreto de metileno e 1cm^3 de ácido fórmico, adiciona-se gota a gota 1,05cm^3 de água oxigenada 9,8N.

A agitação é mantida durante 2 horas depois a mistura é abandonada uma noite à temperatura ordinária.

No dia seguinte, o precipitado formado é exposto ao ar, seco sob pressão reduzida.

Obtém-se 0,7g de ácido 3,3-dioxo-3-tia-5,8,11,14-eicosatetrainóico sob forma de cristais brancos, de ponto de fusão 142°C. Este produto é analisado sob forma hidratada.

Análise elementar: C_{19} H_{22} O_4S, 1/2 H_2O

	C	H	S
Calculado	65,20	6,52	9,02
Encontrado	64,44	6,42	8,96

Os exemplos seguintes são destinados a ilustrar as composições farmacêuticas e/ou cosméticos consoante o invento.

EXEMPLO 1

Prepara-se a seguinte composição:

- 3-N-[(3-hidroxi-etil)oxietil]tia-5,8,11-eicosatri-inamida		0,50g
- Propanol		50,00g
- Propilenoglicol		10,00g
- Hidroxipropilcelulose		2,00g
- Água	qbp	100,00g

Esta composição apresenta-se sob forma de um gel podendo ser aplicado por via tópica.

EXEMPLO 2

Prepara-se a seguinte composição:

- 3-(N-2-hidroxi-etil)tia-5,8,11--eicosatri-inamida		5,00g
- Polietileno micronizado		10,00g
- Miristato de isopropilo	qbp	100,00g

Esta composição apresenta-se sob forma de um unguento hidrófobo destinado a uma aplicação tópica. Obtém-se igualmente bons resultados substituindo o 3-(N-2-hidroxi-etil)tia-5,8,11-eicosatri-inamida pelo 3,3-N-(etil)dioxo-3-tia-5,8,11-eicosatri--inamida.

EXEMPLO 3

Prepara-se a seguinte composição:

- 3,3-N-(etil) dioxo-3-tia-5,8,11--eicosatri-inamida		1,00g
- Triglicéridos dos ácidos cáprico, caprilico e esteárico		40,00g
- Triglicéricos dos ácidos cáprico e caprilico		30,00g
- Vaselina		20,00g
- Oleo de vaselina	qbp	100,00g

Esta composição apresenta-se sob forma de um unguento hidrofobo destinado a uma aplicação tópica.

EXEMPLO 4

Prepara-se a seguinte composição:

- Acido 3,3-dioxo-3-tia-5,8,11-eicosatri-inóico		0,50g
- Alcool cetílico		6,40g
- Alcool cetílico oxietilenado a 20 moles de óxido de etileno		2,10g
- Monoestearato de glicerol		2,00g
- Triglicériods dos ácidos cáprico e caprílico		15,00g
- Propilenoglicol		10,00g
- Água	qbp	100,00g

Esta composição apresenta-se sob forma de um creme destinado a uma aplicação tópica.

EXEMPLO 5

Prepara-se a seguinte loção:

- Acido 3,3-dioxo-3-tia-5,8,11-eicosatri-inóico		0,10g
- Etanol		50,00g
- Propilenoglicol	qbp	100,00g

As composições dos exemplos 1 a 5 que precedem são todas fabricadas e armazenadas em atmosfera inerte e ao abrigo da luz.

EXEMPLO 6

Prepara-se a seguinte composição:

- 3-N-(2-hidroxi-etil) tia-5,8,11--eicosatri-inamida		0,10g
- Etanol absoluto		1,00cm^3
- Aromatizante qb, conservante qb,		
- Glicerol	qbp	5,00cm^3

que é introduzida numa ampola em vidro castanho de 5cm^3 destinada a ser utilizada por via oral sob forma de um soluto bebível.

EXEMPLO 7

Prepara-se uma gélula de 350mg contendo um pó tendo a seguinte composição:

- 3-N-[(2-hidroxi-etil) oxietil]-tia-5,8,11,14-eicosatetrainamida	0,025g
- Celulose microcristalina	0,020g
- Amido de milho	0,100g
- Silica coloidal	0,020g
- Estearato de magnésio	0,185g

EXEMPLO 8

Prepara-se um gel sob forma de dispersão vesicular tendo a seguinte formulação:

- Ácido 3-tia-5,8,11-eicosatri-inóico	0,10g
- Fosfatidilcolina	5,00g
- Butil-hidroxitolueno	0,10g
- Ácido poliacrílico reticulado vendido sob o nome de CARBOPOL 940 pela Sociedade GOODRICH	0,50g
- Para-hidroxibenzoato de metilo	0,01g
- HCl ou NaOH diluído	qb pH = 7,4
- NaCl a 0,9%	qbp 100,00g

O processo de preparação comporta as seguintes etapas:

1º) O para-hidroxibenzoato de metilo é solubilizado numa solução de NaCl a 0,9%.

2º) O butil-hidroxitolueno é dissolvido em alguns ml de $CHCl_3$; adiciona-se a fosfatidilcolina, depois completa-se a quantidade de $CHCl_3$ para 60ml. O conjunto é posto sob agitação magnética até solubilização, adiciona-se ácido 3-tia-5,8,11-eicosatri-inóico e agita-se de novo até solubilização.

Em seguida evapora-se o $CHCl_3$ levando à secura a fase lipídica num evaporador rotativo.

3º) A solução obtida ao longo da primeira etapa, é adicionada, sob agitação mecânica apropriada (3 horas a 200 rot/min e a 20°C), à fase lipídica, obtida na segunda etapa. Daí

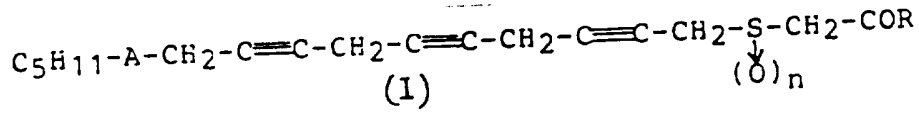
BAD ORIGINAL

resulta uma dispersão leitosa e homogénea de vesiculas tendo um diâmetro de 0,5µm a 5µm.

4º) O Carbopol 940 é adicionado em chuva, sob agitação, à dispersão assim obtida e o pH do gel é ajustado a 7,4 com soda diluída.

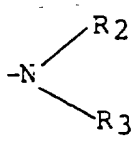
Reivindicações

1ª.- Processo para a preparação de um composto que corresponde à fórmula geral (I):



$$C_5H_{11}\text{-A-}CH_2\text{-}C{\equiv}C\text{-}CH_2\text{-}C{\equiv}C\text{-}CH_2\text{-}C{\equiv}C\text{-}CH_2\text{-}S(O)_n\text{-}CH_2\text{-COR} \quad (I)$$

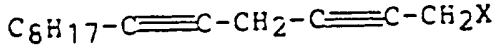
na qual, A corresponde aos seguintes radicais: $-(CH_2)_2$ ou $-(C{\equiv}C)-$; n é igual a 0, 1 ou 2; R representa um radical hidroxilo, alcoxi de fórmula $-OR_1$, ou um radical amino de fórmula:



R_1 representa um radical alquilo tendo de 1 a 20 átomos de carbono, mono-hidroxialquilo, poli-hidroxialquilo, arilo ou aralquilo, eventualmente substituído(s) ou um resíduo de açucar; R_2 e R_3 representam, independentemente um do outro, um átomo de hidrogénio, um radical alquilo, um radical monó-hidroxialquilo eventualmente interrompido por um heteroátomo, um radical poli-hidroxialquilo, um radical arilo ou benzilo, eventualmente substituído(s), um resíduo de aminoácido ou de açucar aminado; R_2 e R_3 tomados em conjunto formam igualmente com o átomos de azoto ao qual eles estão ligados, um heterociclo comportando

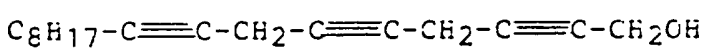
eventualmente um heteroátomos suplementar e/ou estando eventualmente substituído por um grupo alquilo ou hidroxialquilo, e dos sais dos referidos compostos assim como dos seus isómeros ópticos e geométricos, caracterizado por:

a) para a preparação do ácido 3-tia-5,8,11-eicosatri-inóico, se fazer reagir numa primeira etapa, o 1-halogeno-2,5-tetradeca-di-ino correspondente à fórmula (2)



(2)

com um dianião do álcool propargílico para preparar 2,5,8-heptadecatri-in-ol, correspondendo à fórmula (3)



(3)

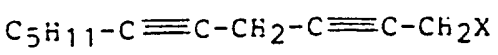
se tratar o composto (3), numa segunda etapa, com um tri-halogeneto de fósforo num solvente clorado para preparar o 1-halogeno-2,5,8-heptadecatri-ino de formula (4)



(4)

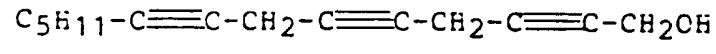
e se fazer reagir numa terceira etapa, o composto de fórmula (4) com o dianião do ácido tioglicólico para preparar o ácido 3-tia-5,8,11-eicosatri-inóico.

b) para a preparação do ácido 3-tia-5,8,11,14-eicosatetra-nóico, se fazer reagir, numa primeira etapa, o 1-halogeno-2,5-undecadi-ino de fórmula (7)



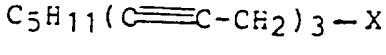
(7)

com o dianião do álcool propargílico para preparar o 1-hidroxi-2,5,8-tetradecatri-ino de fórmula (8)



(8)

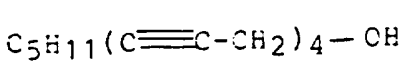
se transformar numa segunda etapa, o álcool de fórmula (8) em 1-halogeno-2,5,8-tetradecatri-ino de fórmula (9)



(9)

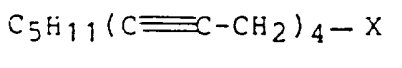
por acção de um tri-halogeneto de fósforo em meio solvente clorado;

se fazer reagir, numa terceira etapa, um dianião do álcool propargílico sobre o halogeneto de fórmula (9) para preparar o 2,5,8,11-heptadecatetra-in-1-ol de fórmula (10):



(10)

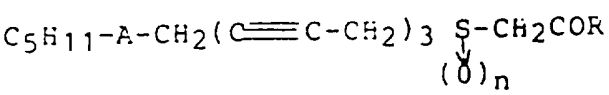
e se transformar numa quarta etapa este último em 1-halogeno-2,5,8,11-heptadecatetraino de fórmula (11):



(11)

por acção do tri-halogenato de fósforo e se fazer reagir, numa quinta etapa, o 1-halogeno-2,5,8,11-heptadecatetraino de fórmula (11) com o dianião do ácido tioglicólico para formar o ácido 2-tia-5,8,11,14-eicosatetraínóico,

c) para a preparação de ésteres de fórmula (II):

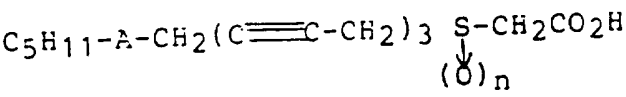


(II)

na qual R=OR_1 e A, R_1 e n são tais como definidos na reivindicação 1, se fazer reagir sobre o composto de fórmula (I'):

BAD ORIGINAL

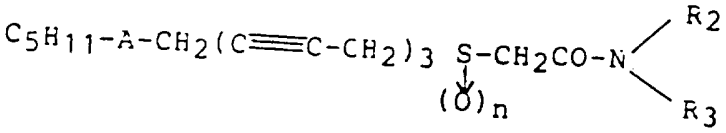




(I')

um álcool de fórmula HOR_1 em meio ácido ou se proceder a uma reacção de deslocamento do halogéneo de um halogeneto de alquilo XR_1 por reacção do carboxilato de sódio ou de potássio de (I').

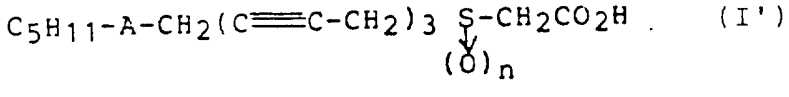
d) para a preparação das amidas de fórmula (III):



(III)

na qual A, n, R_2, R_3 têm os significados indicados na reivindicação 1,

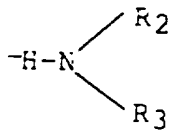
se fazer reagir, em meio solvente, uma forma activada do composto de fórmula (I'):



(I')

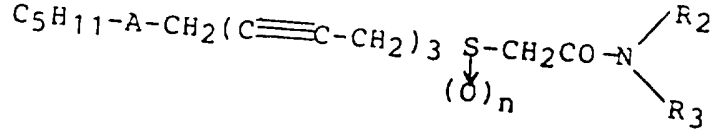
sobre uma amina de fórmula:

BAD ORIGINAL



na qual R_2 e 3 têm o significado indicado, anteriormente

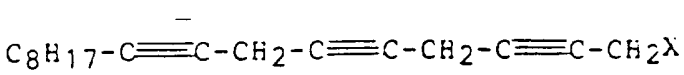
e) para a preparação das amidas respondendo à fórmula (III):



(III)

na qual, A, n, R_2 e R_3 têm os significados indicados na reivindicação 1,

se tratar o 1-halogeno-2,5,8-heptadecatri-ino de fórmula (4):



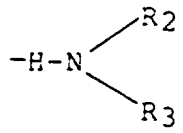
(4)

ou 1-halogeno-2,5,8,11-heptadecatetra-ino de formula (11):

BAD ORIGINAL

$C_5H_{11}(C{\equiv}C\text{-}CH_2)_4\ X$ (11)

com o tiolato preparado por acção de uma amina de fórmula:



na qual R_2 e R_3 têm os significados indicados na reivindicação 1 sobre o tioglicolato de etilo.

f) para a preparação dos sulfóxidos e das sulfonas correspondendo à fórmula geral (I), na qual n é igual a 1 ou 2, se fazer reagir sobre os tioésteres preparados de acordo com qualquer um dos processos definidos anteriormente, com 1 ou 2 equivalentes de um perácido orgânico num solvente orgânico.

28.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por na fórmula geral (I) o grupo alquilo designar um radical escolhido entre os radicais metilo, etilo, isopropilo, butilo, terciobutilo, 2-etil-hexilo, iso-octilo, dodecilo, hexadecilo e octadecilo; por o radical mono-hidroxialquilo eventualmente interrompido por um heteroátomo designar um radical tendo 2 a 6 átomos de carbono, eventualmente interrompido por um átomo de oxigénio; por o radical poli-hidroxialquilo designar um radical tendo 3 a 6 átomos de carbono e 2 a 5 grupos hidroxilo; por o radical arilo ser um radical fenilo, eventualmente substituído por pelo menos um átomo de halogéneo, um grupo $-OH$, $-NO_2$,

BAD ORIGINAL

um radical alquilo inferior, um radical trifluorometilo ou uma função ácido carboxílico; por o radical aralquilo ser escolhido entre o radical benzilo ou fenetilo; por um resíduo de açucar ser um resíduo escolhido entre os resíduos que derivam da glicose, da manose, da eritrose ou da galactose; por os resíduos de açucares aminados serem escolhidos entre os resíduos de glicosamina, de galactosamina, de manosamina ou de meglumina; por os heterociclos formados por R_2 e R_3 com o átomo de azoto ao qual eles estão ligados, serem escolhidos entre os radicais piperidino, piperazino, morfolino, pirrolidino ou 4-(2-hidroxietil)-piperazino.

3ª.- Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado por os sais serem escolhidos entre os sais de metais alcalinos, alcalino-terrosos, de zinco, de uma amina orgânica, desde que eles comportem pelo menos uma função ácido livre, ou entre os sais de um ácido mineral ou orgânico escolhidos entre os cloridratos, os bromidratos ou os citratos, desde que eles comportem pelo menos uma função amina.

4ª.- Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado por se preparar o ácido 3-tia-5,8,11-eicosatri-inóico, o ácido 3-tia-5,8,11,14-eicosatetrainóico, o ácido 3-oxo-3-tia-5,8,11-eicosatri-inóico, o ácido 3-oxo-3-tia-5,8,11,14-eicosatetrainóico, o ácido 3,3-dioxo-3-tia-5,8,11-eicosatri-inóico, o ácido 3,3-dioxo-3-tia-5,8,11,14-eicosatetrainóico, assim como as amidas destes.

5ª.- Processo para a preparação de um medicamento caracterizado por se incluir no referido medicamento um composto obtido de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4.

6ª.- Processo para a preparação de uma composição farmacêutica destinada a ser administrada por via sistémica ou

BAD ORIGINAL

por via local, caracterizada por se incluir na referida composição, juntamente com um suporte ou um diluente farmacêuticamente aceitável pelo menos um composto obtido de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4.

7ª.- Processo para a preparação de uma composição farmacêutica destinada a ser administrada por via tópica, apresentando-se sob forma de creme, de tintura, de unguento, de pomada, de pó, de adesivo, de tampão embebido, de solução, de gel, de loção, de "spray", de champô, de suspensão, de microdispersão de vesículas lipídicas, iónicas ou não iónicas, caracterizada por se incluir na referida composição pelo menos um composto obtido de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4.

8ª.- Processo para a preparação de uma composição farmacêutica destinada a ser administrada por via ocular apresentando-se sob forma de colírio ou de pomada, caracterizada por se incluir na referida composição menos um composto obtido de acordo con qualquer uma das reivindicações 1 a 4.

9ª.- Processo para a preparação de uma composição farmacêutica destinada a ser administrada por via aérea apresentando-se sob forma de pulverizações, de soluções ou de suspensões, caracterizado por se incluir na referida composição pelo menos um composto obtido de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4.

10ª.- Processo para a preparação de uma composição farmacêutica apresentando-se sob forma de composição destinada a ser administrada de modo parentérico por via intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, sub-cutânea ou intradérmica, caracterizado por se incluir na referida composição um composto obtido

de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, juntamente com um diluente farmacêuticamente aceitável.

11ª.- Processo para a preparação de uma composição farmacêutica destinada a ser administrada por via entérica, apresentando-se sob forma de comprimido, de gélula, de drageia, de supositórios, de xarope, de suspensão, de dispersão, de solução, de pó, de granulado, de emulsão, caracterizado por se incluir na referida composição pelo menos um composto obtido de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4.

12ª.- Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 a 11, caracterizada por o composto activo de fórmula (I) estar presente em proporções compreendidas entre 0,01 e 10% em peso em relação ao peso total da composição, e de preferência entre 0,1 e 5% em peso.

13ª.- Processo de acordo com a reivindicação 6 ou 7, caracterizado por o composto de fórmula (I) estar associado com um agente hidratante, anti-seborreico, anticiótico, anti-inflamatório, antipsoriásico, um agente favorecendo o crescimento dos cabelos, um carotenóide, um inibidor de fosfolipase A_2 ou um antifúngico.

14ª.- Método para o tratamento e profilaxia das doenças alérgicas e tratamento de dermatoses e de doenças inflamatórias tais como, psoríase, eczema e acne, caracterizado por se administrar a um paciente um medicamento, contendo como agente activo um composto obtido de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4.

15ª.- Método de acordo com a reivindicação 14, para o tratamento e profilaxia de doenças alérgicas, tratamento de

dermatoses e de doenças inflamatórias, tais como a psoriase, o eczema e o acne, caracterizado por se administrar a um paciente um medicamento contendo como agente activo em doses de 0,05 a 500 mg/kg/dia e de preferência 0,5 a 100 mg/kg/dia.

16ª.- Processo para a preparação de uma composição cosmética caracterizado por se incluir na referida composição pelo menos um composto obtido de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, em proporções compreendidas entre 0,01 e 10% em peso, e de preferência compreendidas entre 0,1 e 5% em peso em relação ao peso total da composição, juntamente com um suporte cosméticamente aceitável.

17ª.- Método para aplicação de um composto obtido de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, como produto cosmético, caracterizado por se aplicar uma composição cosmética, contendo como agente activo o referido composto, sendo a taxa de aplicação de 0,05 a 500 mg/kg/dia, durante 1 a 12 semanas.

Lisboa, 8 de Maio de 1989

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