

MEMORIA DESCRIPTIVA

Resumo

O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de novos derivados de naftaleno, benzoxepina, benzazepina e benzociclo-hepteno, substituídos com arilo.

Estes compostos são úteis no tratamento de doenças da pele hiperproliferativas, de reacções

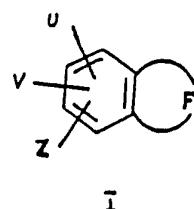
=====

SCHERING CORPORATION

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE NAFTALENO, BENZOXEPINA, BENZAZEPINA E BENZOCICLO-HEPTENO"

alérgicas e de inflamações.

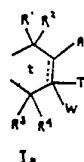
Os compostos apresentam a fórmula geral (I)



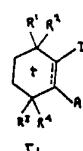
I

em que

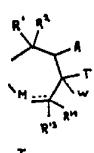
F representa



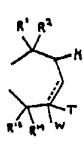
Ia



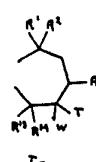
Ib



Ic



Id



Ie

em que

a linha tracejada representa uma ligação dupla facultativa;

A representa arilo ou um grupo heterocíclico aromático;

M representa por exemplo, -O-;

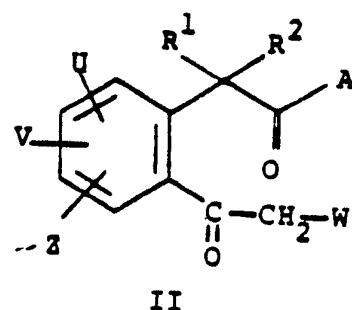
N representa H ou A;

T, W, D, U, V, e Z representam, por exemplo, H ou alquilo;

R¹, R² e R³ representam, por exemplo, H, alquilo ou cicloal-

quilo; e R^4 representa por exemplo H ou OH.

O processo de preparação consiste, por exemplo, em se fazer reagir um composto de formula II

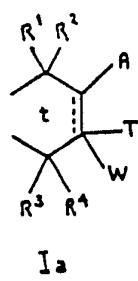


com uma base, tal como NaOH aquoso.

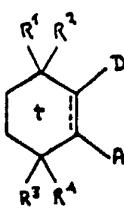
O presente invento refere-se a certos derivados de naftaleno, benzoxepina, benzazepina, e benzociclo-hepteno, substituídos por arilos.

Sumario do Invento

O presente invento refere-se a compostos de formula I:

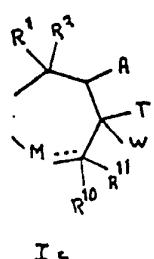


Ia

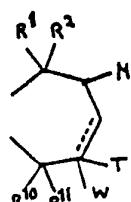


Ib

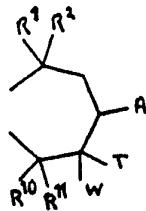
em que F representa



Ic



Id



Ie

ou aos seus sais ou solvatos, farmaceuticamente aceitaveis, em que:

a linha tracejada (---) representa uma ligação dupla facultativa, e em que T está ausente na formula Ia, R⁷ e R¹⁰ estão ausentes na formula Ic, quando a linha tracejada representa uma ligação dupla;

A representa um grupo arilo ou um grupo heterociclico aromático,

M representa -CR⁷R⁸, -O- ou -NR⁹-.

N representa H ou A.

T e W são iguais ou diferentes e cada um deles representa H, alquilo, alcenilo, Q, -OR⁵, -S-alquilo, -SQ, -CH₂Q, -O-, (CH₂)_nG, halo, -C(O)R⁶, -CH₂OR⁵, -O(CH₂)_nCOOR⁶ ou -C(O)OR⁶;

D representa H, alquilo, -SR⁵, -C(O)R⁵;

U, V e Z são iguais ou diferentes e cada um deles representa um grupo seleccionado a partir de H, alquilo, -OR⁵, -SR⁵, -C(CH₂)_nQ, -C(O)R⁶, -CH₂OR⁵, -O(CH₂)_nCOOR⁶ ou halo.

Q ou representa fenilo ou fenilo substituído;

n é igual a 1 a 8.

R¹, R² e R³ são iguais ou diferentes e cada um deles repre-

senta H, alquilo, cicloalquiloalquilo, alcenilo ou alcinilo, sendo que os respectivos grupos alquilo, alcenilo ou alcinilo poderão estar substituídos por um grupo Q, $-OR^6$, $-SR^6$, halo, ou $-N(R^6)_2$, com a condição de OH ou NH_2 não estarem directamente ligados ao átomo de carbono de uma ligação dupla com/ou tripla carbono-carbono, e nos compostos de formula Ia e Ib, R^1 e R^2 não serem ambos H.

R^4 representa H, OH, $N(R^6)_2$, $-NR^6(COR^6)$ ou $-SQ$.
adicionalmente, R^1 e R^2 , em conjunto com o átomo de carbono do anel t ao qual estão ligados, podem representar um anel espiro-carbocíclico tendo de 3 a 6 átomos de carbono.,
adicionalmente, R^3 e R^4 , em conjunto, podem representar um oxigenio carbonílico, $=S$, $=N-OR^5$, $=N-N(R^6)_2$, $=N-NHC(O)R^6$,
 $=N-NH(SO_2)R^6$, $=N-NHC(O)NH_2$, $O \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} O$ ou $S \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} S$, com a condição

de R^1 e R^2 não representarem H quando a linha tracejada representa uma ligação dupla,

cada R^5 , independentemente um do outro, representa H, alquilo, alcanoílo (cuja parte alquilica poderá eventualmente estar substituída por halo, $-OR^6$, $-SR^6$ ou um grupo Q), $-C(O)-Q$, $-C(O)-N(R^6)_2$ ou $-C(O)-OR^6$,

cada um de R^6 , independentemente um do outro, representa H, alquilo ou Q, e

R^7 e R^8 são iguais ou diferentes e cada um representa H ou alquilo, alcinilo, alcenilo, $-OR^5$, Q, -S-alquilo, $-SQ$, $-CH_2Q$, $-COOR^6$ ou $-C(O)R^6$.

R^9 representa H, alquilo ou $-C(O)R^6$.

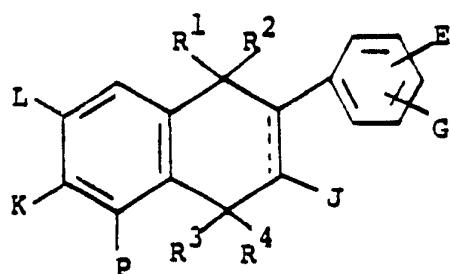
R^{10} e R^{11} são iguais ou diferentes e cada um deles representa H, alquilo ou alcenilo,

adicionalmente R^{10} e R^{11} , em conjunto, poderão representar um oxigenio carbonílico, $=S$, $=N-OR^5$, $=N-N(R^6)_2$, $=N-NHC(O)R^6$, $=N-NH(SO_2)R^6$ ou $=N-NHC(O)NH_2$.

De acordo com uma forma de realização preferida do presente invento, o composto terá a fórmula Ia.

De preferência, W representa H, OR⁵ ou alquilo, R¹ e R², de preferência, representam H ou alquilo., U,V e Z de preferência, independentemente um do outro, são H ou OR⁵. De preferência A representa arilo, por ex., fenilo ou fenilo substituído por 1 ou 2 substituintes, cada um dos quais está seleccionado a partir de H, alquilo ou OR⁵, R³ e R⁴, em conjunto, e de preferência, representam um oxigenio carbonílico, =N-OR⁶, =N-O(CO)R⁶, =N-NH(CO)R⁶, =N-N(R⁶)₂, =N-NH(SO₂)R⁶ ou =N-NH(CO)NH₂.

Um sub-grupo preferido de compostos compreende compostos correspondentes à fórmula estrutural Ig

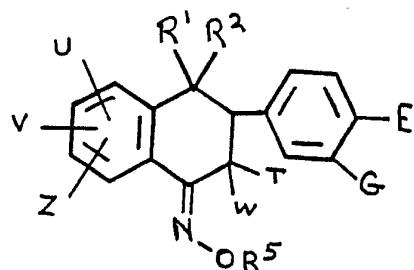


em que

R¹ e R² são iguais ou diferentes e cada um deles representa um grupo seleccionado a partir de H ou alquilo. R³ representa H ou alquilo e R⁴ representa H ou OH, ou R³ e R⁴, em conjunto, representam um oxigenio carbonílico ou =N-OR⁶, em que R⁶ representa H, alquilo, fenilo ou fenilo substituído. E, G, K, L e P são iguais ou diferentes e cada um deles

representa um grupo seleccionado a partir de hidroxi, alcoxi, alcanoiloxi ou dialquilcarbamofloxi. J representa H, hidroxi, alcoxi, alcanofloxi ou dialquilcarbamofloxi, ou um dos seus sais, farmaceuticamente aceitaveis, dos referidos compostos.

Um outro grupo preferido de compostos está representado pela formula estrutural Ih



em que

R^1 e R^2 representam alquilo.

R^5 representa H ou alcanoflo

E, G, U, V e Z são iguais ou diferentes e cada um deles representa H, OH ou alcoxi.

T e W são iguais ou diferentes e cada um deles representa H, alquilo ou alcenilo.

Um terceiro grupo preferido de compostos comprehende aqueles de formula Ic, Id ou Ie, em que

A representa H, fenilo, fenilo substituído ou

M representa $-CH_2-$, $-OH$ ou $-NH-$.

U, V e Z são iguais ou diferentes e cada um deles representa H, OH ou alcoxi;

R¹ e R² são iguais ou diferentes e cada um deles representa H ou alquilo.

R¹⁰ e R¹¹ representam H, -OH, -N(R⁶)₂, -NR⁶(COR⁶) ou R¹⁰ e R¹¹, em conjunto, representam um oxigenio carbonilico, =N-OH ou =N-O-alquilo, e N, T e W são tal como vêm definidos atras.

Os compostos do presente invento poderão ser transformados em composições farmaceuticas em combinação com um veiculo, farmaceuticamente aceitavel. Os compostos do presente invento podem ser utilizados no tratamento de mamíferos que sofrem de doenças cutâneas hiperproliferativas (tal como psoríase), reacções alérgicas e/ou inflamações, aplicando uma quantidade farmaceuticamente eficaz ao respectivo mamífero.

Os compostos de formula I, em que R³ e R⁴, em conjunto, representam =N-OR⁶ ou =N-NH(CO)R⁶ inibem tambem o factor activador dos trombócitos (PAF). pelo que são especialmente indicados para o tratamento de doenças, tais como alergias, inflamações, etc., que sejam desencadeadas por PAF.

Descrição Pormenorizada do Invento

As designações abaixo indicadas, quando utilizadas no âmbito do presente invento, têm as seguintes significados, a não ser que haja qualquer menção em contrário:

Halo representa flúor, cloro ou bromo,

Alquilo (inclusivé a parte alquilica de alcoxi, alcanoilo, alcanoiloxi ou cicloalquilalquilo) representa cadeias carbonadas lineares e ramificadas e, na falta de uma menção em contrário, contem de entre 1 a 10 átomos de carbono.

Oxigenio carbonílico representa um grupo $=O$.

Alcanoflo representa um grupo alquilo- $C-$

Alcenilo representa cadeias carbonadas lineares e ramificadas contendo, pelo menos, uma ligação dupla carbono-carbono, e, contem 3 a 6 átomos de carbono, a não ser que haja qualquer menção em contrario.

Alcinilo representa cadeias carbonadas lineares e ramificadas contendo, pelo menos, uma ligação tripla carbono-carbono e, na falta de uma indicação em contrário, contem entre 3 e 6 átomos de carbono.

Cicloalquilo (inclusivé a parte cicloalquilica de cicloalquilalquilo) representa um anel carbocíclico saturado contendo 3 a 7 átomos de carbono, por ex, ciclohexilo, o anel espirocacbocíclico representa um anel cicloalquilico saturado contendo 3 a 7 átomos de carbono e, na formula Ia ou Ib, compartilha um dos seus átomos de carbono com o anel t. Arilo representa um grupo carbo-

cíclico contendo 6 a 15 átomos de carbono e apresenta, pelo menos, um anel benzenico, sendo que todos os seus átomos de carbono substituíveis, servem de possíveis pontos de ligação. Mais preferivelmente, arilo representa fenilo ou fenilo substituído.

Fenilo substituído representa fenilo substituído por um numero máximo de 3 substituintes U, V e/ou Z, atras definidos, ou por um grupo seleccionado a partir de $-O(CO)-O-$ ou $-OCH_2O-$, atraves de átomos de carbono adjacentes do anel fenilico. De preferencia, os substituintes serão seleccionados a partir de hidroxi, alcoxi, alcanoiloxi ou dialquilcarbamofloxi, e

Grupos heterociclicos aromaticos representam grupos ciclicos contendo, pelo menos um atomo de O, S e/ou N na estrutura ciclica e, possuem um numero suficiente de electroes des-localizados para lhes conferir o caracter aromatico, sendo que os grupos heterociclicos aromaticos contem 2 a 14 átomos de carbono, por ex., 2-, 3- ou 4-piridilo, 2- ou 3-furilo, 2- ou 3-tienilo, 2-, 4- ou 5-tiazolilo, 2- ou 4-imidazolilo, 2-, 4- ou 5-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 3- ou 4-piridazinilo, 3-, 5- ou 6-/^{1,2,4}-triazina₇, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzofuranilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-indolilo, 3-, 4- ou 5-pirazolilo, 2-, 4- ou 5-oxazolilo, etc., sendo que todos os seus átomos de carbono substituíveis existentes servem de possíveis pontos de ligação.

As linhas traçadas no interior dos aneis, como nas formulas Ia, Ib e Ic, indicam de que o grupo substituinte poderá ocupar qualquer uma das posições apropriadas na estrutura ciclica, correspondente.

Os compostos de acordo com o invento e correspondentes às formulas Ia e Ib podem estar presentes sob a forma não-solvatada e na forma solvatada, incluindo as formas hidratadas, por ex., o hemi-hidrato. De uma maneira geral, no que se refere às finalidades do presente invento, as formas solvatadas com solventes, farmaceuticamente aceitaveis, tais como água, etanol e solventes similares, são equivalentes às formas não-solvatadas.

Determinados compostos do invento podem existir nas formas isomeras. O presente invento abrange todos estes isomeros, tanto na sua forma pura como na forma de misturas, incluindo as misturas racémicas.

Determinados compostos do invento formam tambem sais, farmaceuticamente aceitaveis, com ácidos organicos e inorgânicos,, por ex., compostos contendo átomos de azoto basicos.

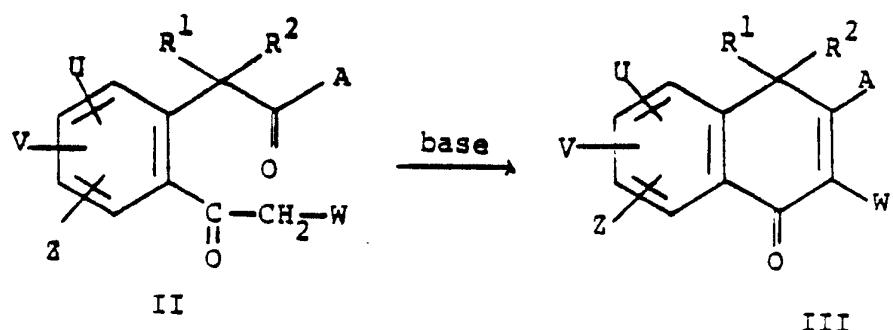
Exemplos de acidos adequados para a formação de sais incluem os acidos cloridrico, sulfúrico, fosforico, acetico, citrico, oxalico, malônico, salicílico, malico, fumarico, succinico, ascorbico, maleico, metanossulfônico, e ainda outros acidos minerais e acidos carboxilicos, bem conhecidos dos tecnicos do ramo. Os sais preparam-se, fazendo reagir a base livre com uma quantidade suficiente do acido desejado, para se obter um sal, de maneira usual. As formas de bases livres poderão ser regeneradas, tratando o sal com uma solução de base aquosa, diluída apropriada, tal como soluções aquosas, diluidas, de hidróxido de sodio, carbonato de potassio, amonia e bicarbonato de sodio. As formas de bases livres distinguem-se de certa maneira das respectivas formas dos sais, quanto a de-

terminadas propriedades fisicas, tal como solubilidade em solventes polares, mas, em outros aspectos, os sais equivalentes às suas respectivas formas basicas, no âmbito do preesnte invento.

Determinados compostos do invento poderão ser acidicos, por ex., aqueles compostos em que U, V ou Z representam OH. Estes compostos poderão formar sais, farmaceuticamente aceitaveis. Exemplos destes sais são os sais de sodio, potassio, calcio, aluminio, ouro e prata. Incluem-se tambem os sais formados com aminas, farmaceuticamente aceitaveis, tais como amonia, alquilaminas, hidroxialquilaminas, N-metilglucamina e compostos similares.

Os compostos de formula Ia e Ib podem ser preparados atraves dos processos A-H, adiante descritos. Nestes processos, os substituintes R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A, T, U, V, Z e W são tal como atras se define, a não ser que haja qualquer referencia em contrario.

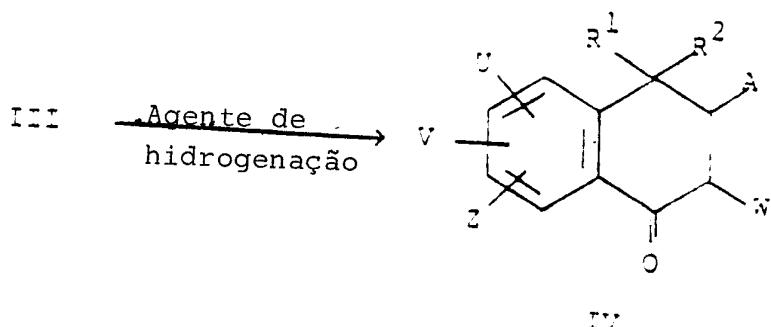
A) Para a preparação de um composto de formula I, em que R^3 e R^4 , em conjunto, representam um oxigenio carbonilico, T representa H, e W é tal como se define atras, com exclusão de hidrogenio, um composto de formula II poderá ser levado a reagir com uma base, tal como NaOH aquoso, etc.



Esta reacção pode realizar-se a uma temperatura qualquer apropriada, consoante a natureza da base utilizada (por ex., com NaOH, pode adoptar-se uma temperatura elevada entre cerca de 50⁰C e cerca de 70⁰C) e poderá decorrer na presença de um solvente inerte, tal como tetrahidrofurano (THF).

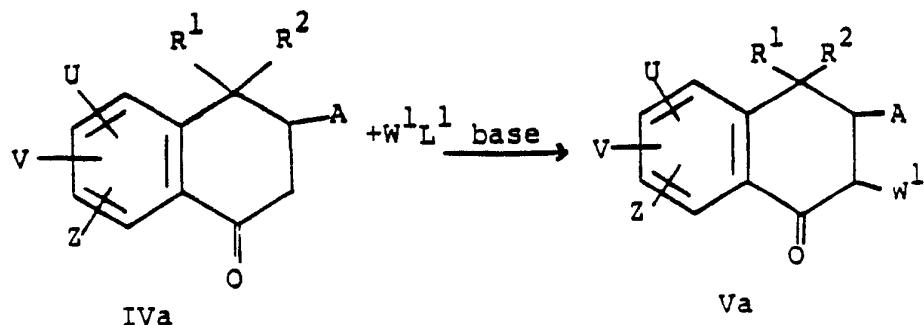
Os compostos de formula III podem ser transformados em outros compostos de formula I (por ex., compostos de formulas IV, IVa, Va, VI, VII, IX, X e XI, adiante apresentadas), por meio de varias tecnicas que irão ser referidas mais adiante. Assim, por ex., um composto de formula III poderá ser hidrogenado para se obter um composto de formula IV

III



Esta reacção pode realizar-se em condições usuais para uma hidrogenação de ligações duplas de alcenos, por ex., por meio de hidrogenação com paládio fixado sobre carbono activo como catalisador.

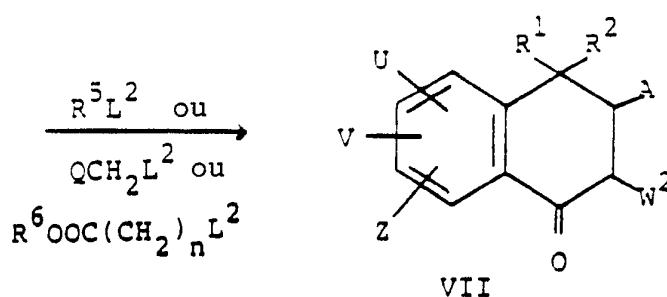
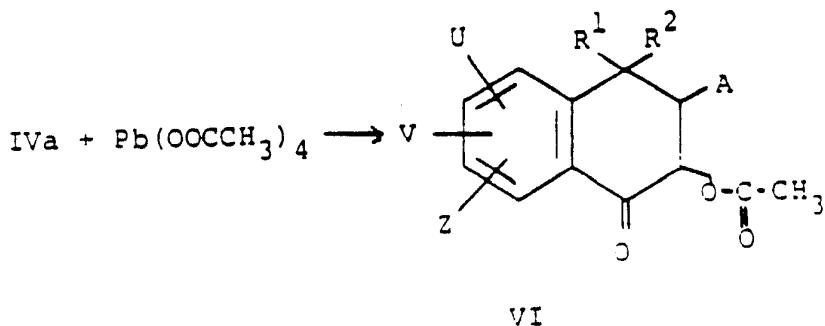
Se W na formula IV representar H, os grupos W¹ e W² podem ser introduzidos de maneira atras referida. Por exemplo, pode fazer-se reagir um composto de formula IVa com um composto de formula W¹L¹ e uma base, para se obter um composto de formula Va:



em que

L^1 representa um grupo facilmente separável, tal como clo-
ro, bromo ou iodo, e W^1 representa alquilo, halo $-(CO)R^6$,
 CH_2Q , $(CO)OR^6$ ou $-CH_2OR^5$. Esta reacção poderá efectuar-
-se com uma base, tal como NaH ou diisopropilamida de litio
em THF.

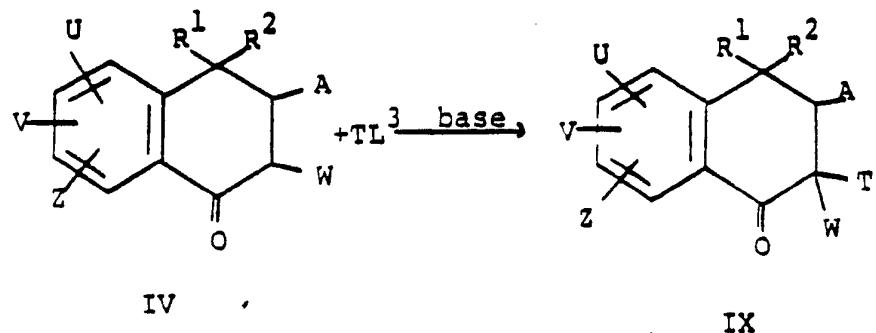
Um composto de formula IVa poderá
também reagir com tetraacetato de chumbo, dando origem à
formação de um composto de formula VI, que poderá ser subme-
tido a hidrolise e, em seguida, ser levado a reagir com um
composto de formula R^5L^2 ou QCH_2L^2 ou $R^6OOC(CH_2)_n-L^2$.



em que

W^2 representa OR^5 , $O(CH_2)_nQ$, $O(CH_2)_nCOOR^6$ ou $O(CO)R^6$ e L^2 representa um grupo facilmente separável, tal como bromo ou iodo.

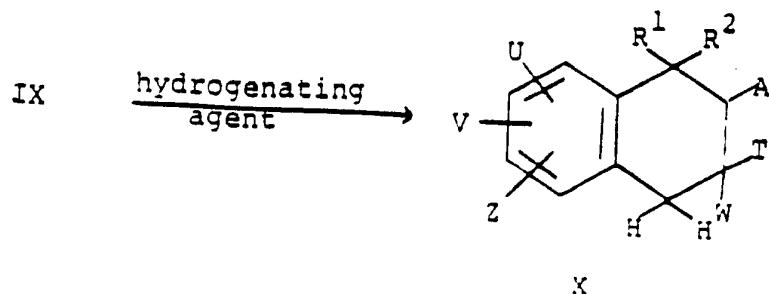
Para a preparação de um composto de formula IX, faz-se reagir um composto de formula IV com um composto de formula TL^3 , na presença de uma base:



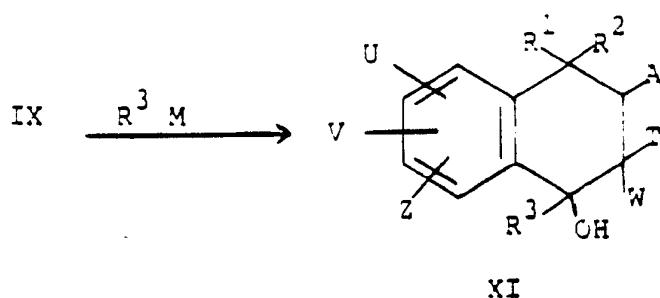
em que

L^3 representa um grupo facilmente separável, tal como bromo ou iodo.

O composto de formula IX pode ser hidrogenado para se obter um composto de formula X:



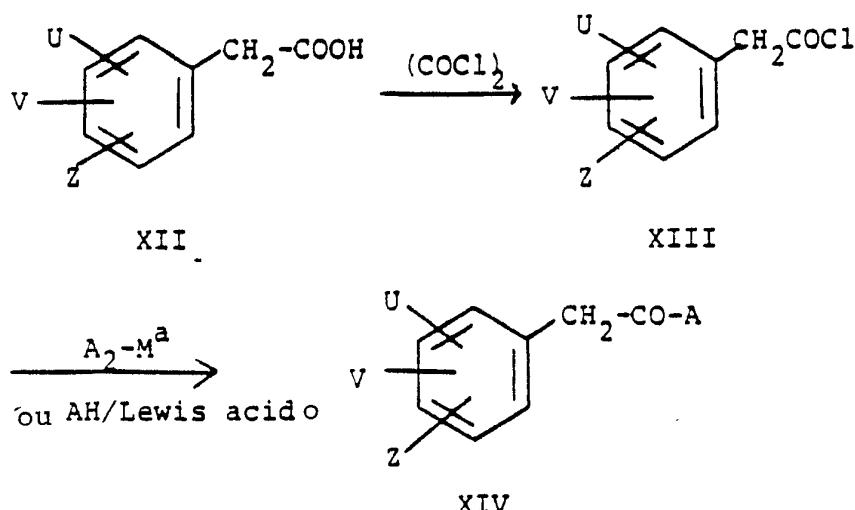
Pode tambem fazer-se reagir o composto de formula IX com um composto de formula R^3M , dando origem a um composto de formula XI:



em que

M representa um metal ou um sal de um metal, tal como Li, MgBr, $TiCl_3$ (quando $R^3 = CH_3$), $NaBH_4$ (quando $R^3 = H$), etc.

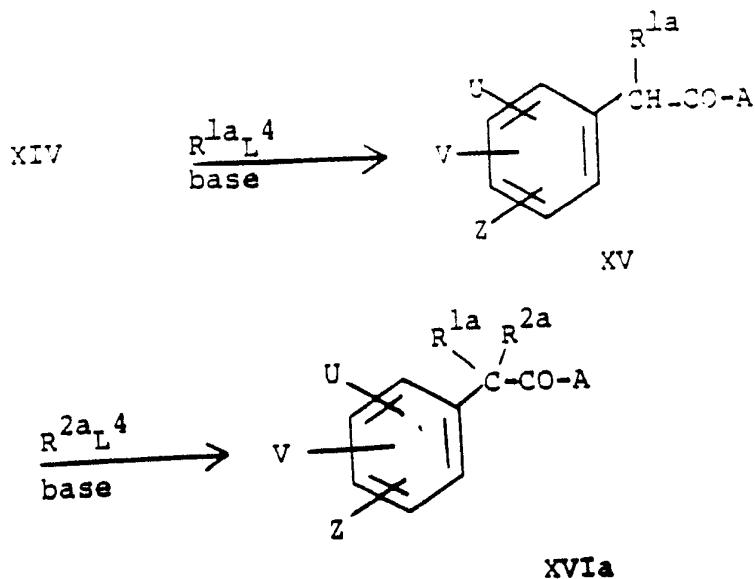
Os compostos de formula II podem ser preparados a partir de compostos conhecidos. Assim, por exempl, podem fazer-se reagir um composto de formula XII com um agente de halogenação, atl como $SOCl_2$ ou $(COCl)_2$, para se formar o correspondente haleto do acido de formula XIII que, seguidamente, é levado a reagir com um composto de formula A_2-M^{\ddagger} , em que M^{\ddagger} representa cobre, cádmio, etc. ou com o composto "AH", na presença de um acido de Lewis, por ex., $AlCl_3$, obtendo-se um composto de formula XIV:



Segundo um processo alternativo, os compostos de formula XIV podem ser preparados, fazendo reagir um composto de formula XXXX com um composto de formula XXXI, na presença de uma base, tal como NaH, num solvente orgânico polar, tal como DMF.

Os compostos de formula XXXX podem ser preparados segundo os processos referidos na bibliografia, por ex., *Tetrahedron*, 31, 1219 (1975).

Caso se desejar que R^1 e/ou R^2 representem alquilo, $-\text{CH}_2-$ alcenilo ou $-\text{CH}_2-$ alcinilo, eles podem ser introduzidos nos compostos de formula XIV, mediante reacções sucessivas com compostos de formulas $R^{1a}L^4$ e $R^{2a}L^4$, na persença de uma base, tal como NaH ou diisopropilamida de litio:

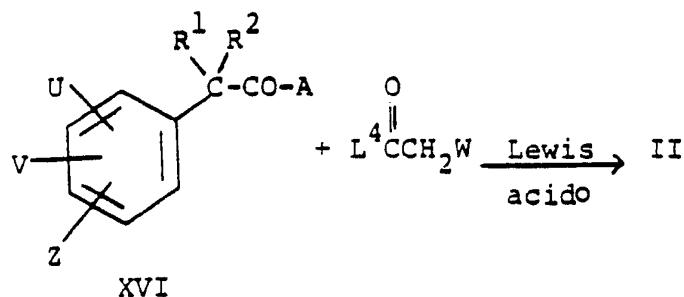
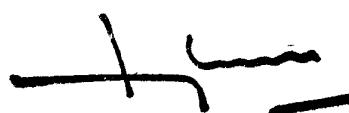


em que

L^4 representa um grupo facilmente separável, tal como bromo ou iodo, e R^{1a} e R^{2a} , independentemente um do outro, representam alquilo, $-CH_2$ -alcenilo ou $-CH_2$ -alcinilo. Poderá inverter-se a ordem de sequência das reacções com $R^{1a}L^4$ e $R^{2a}L^3$.

Mediante tratamento com carbonilo de ferro, por ex., $Fe(CO)_5$, os grupos $-CH_2$ -alcenilo descritos atrás podem ser transformados em grupos alcenilo (R^1 ou R^2), que apresentam a ligação dupla carbono-carbono em posição alfa relativamente ao átomo de carbono ao qual estes grupos estão ligados.

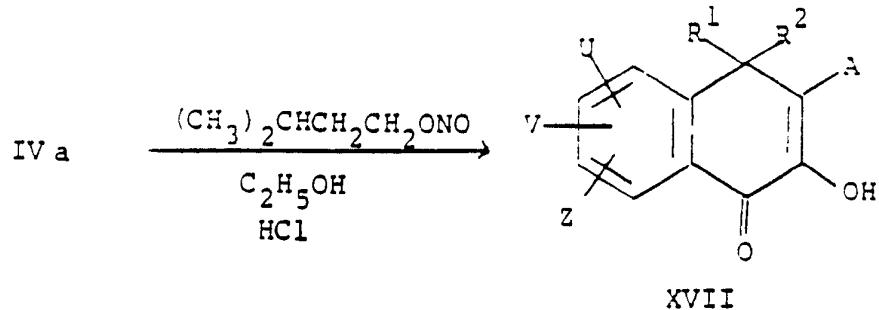
O composto de formula XVI pode ser levado a reagir com um composto de formula $L^4(CO)CH_2W$, na presença de um ácido de Lewis, a fim de se preparar um composto de formula II: .



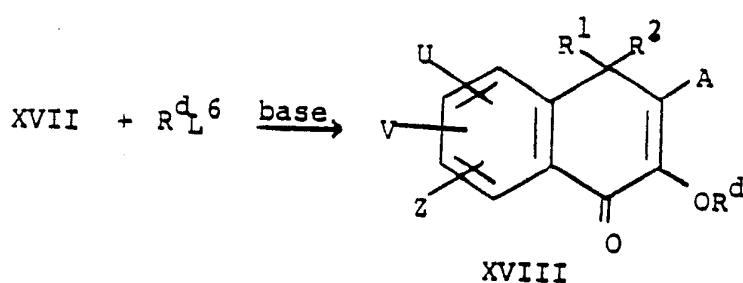
em que

L^4 representa um grupo separável, tal como cloro,

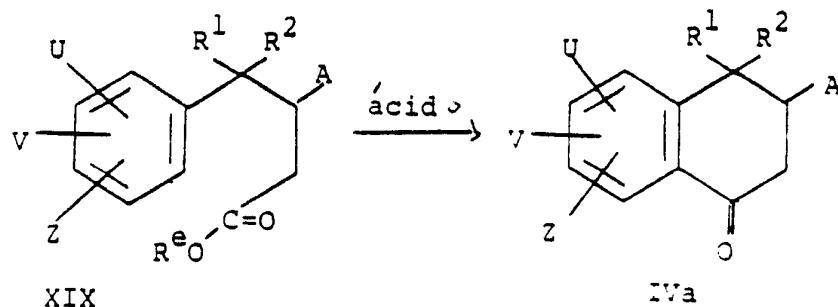
Como processo alternativo para a preparação de compostos de formula III, em que W representa OR^5 ou OCH_2Q , faz-se reagir um composto de formula IVa com isoamilonitrilo, em etanol e HCl, para se obter um composto de formula XVII:



Caso se desejar que W represente OR^{5a} (em que R^{5a} representa R^5 , com exceção do significado de H), ou OCH_2Q , faz-se reagir o composto de formula XVII com um composto de formula R^dL^6 , na presença de uma base, tal como NaH , em que R^d representa R^{5a} ou CH_2Q e L^6 representa um grupo separável, tal como bromo ou iodo:



B) Faz-se reagir um composto de formula XIX com um ácido forte, tal como ácido polifosfórico, para se formar um composto de formula IVa:

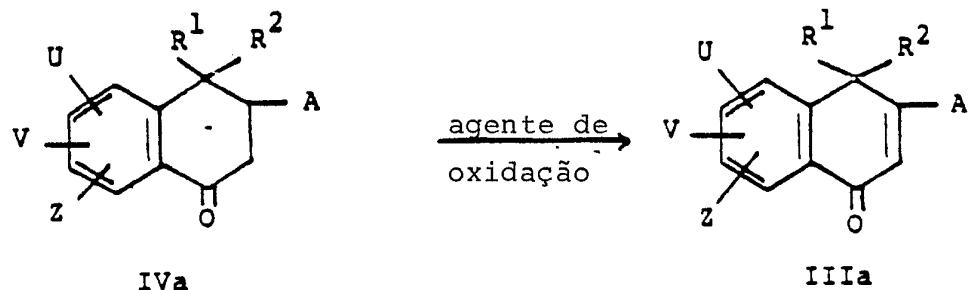


em que

R^e representa um grupo alquilo, tal como metilo ou etilo.

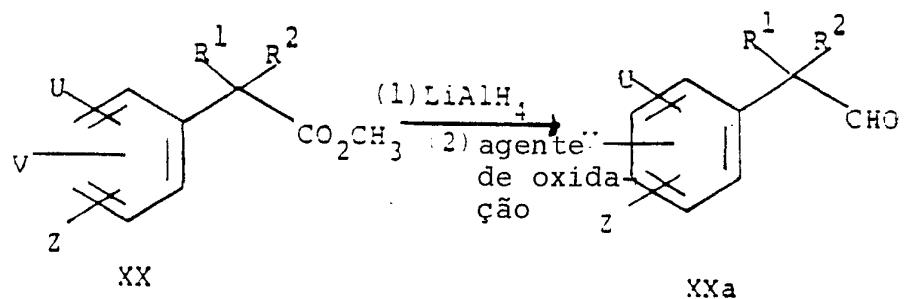
Em seguida, o composto de formula IVa poderá ser tratado, da maneira atrás indicada, obtendo-se outros compostos no âmbito da formula I.

O composto de formula IVa pode ser convertido no composto de formula IIIa mediante tratamento com um oxidante adequado, tal como 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ):



Esta reacção poderá realizar-se à volta da temperatura ambiente, utilizando um solvente apropriado, por ex., CH_2Cl ou THF.

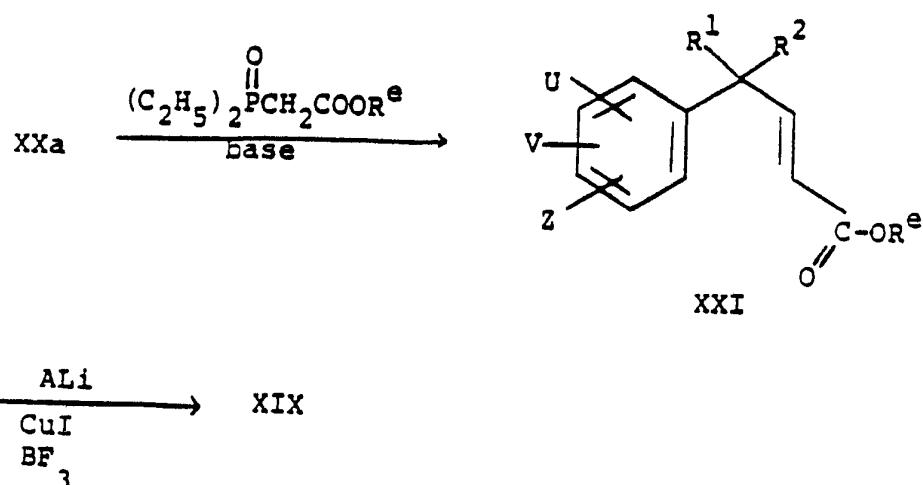
Os compostos de formula XIX podem ser preparados pela redução de um composto de formula XX ao correspondente aldeido, por ex., mediante reacção com aluminio-hidreto de litio, e, em seguida, com um oxidante, tal como dicromato de piridinio:



Em seguida, o aldeido de formula

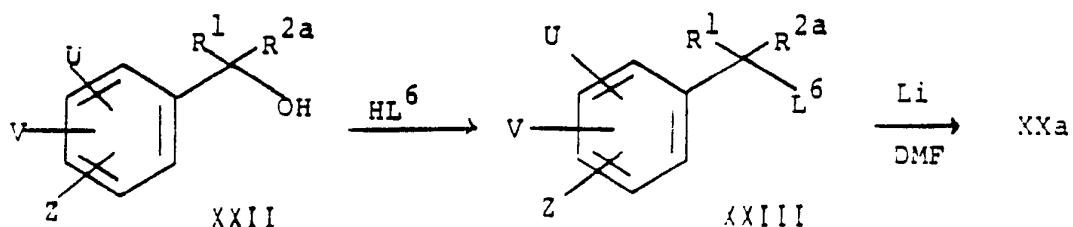
$\text{O} \quad \text{O}$
 $(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OR}^e$

XXa é lavado e reagir com $(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OR}^e$, na presença de uma base, tal como NaH, para se obter um composto de formula XXI, que, seguidamente, se faz reagir com um composto de formula ALi, na presença de CuI e BF_3 , dando origem ao composto de formula XIX:



Esta ultima reacção poderá realizar-se a uma temperatura baixa, por ex., entre cerca de -78°C e cerca de 0°C , num solvente inerte, atl como THF.

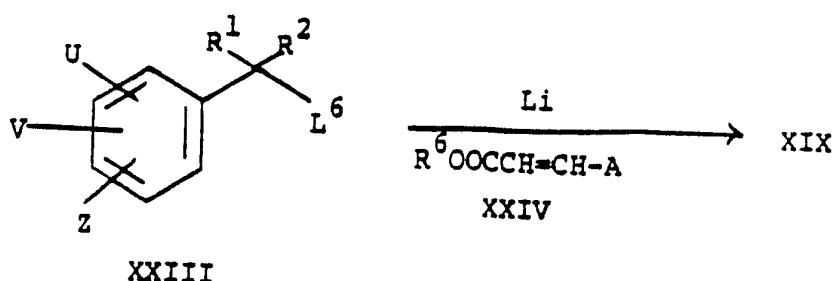
Segundo um processo alternativo, o aldeido de formula XXa pode ser preparado, fazendo reagir o alcool de formula XXII com um composto de formula HL^6 , tal como HBr , HCl , etc., obtendo-se um composto de formula XXIII, que, em seguida, se faz reagir com Li , na presença de dimetilformamida (DMF):



em que

R^{2a} representa alquilo e L^6 representa um grupo facilmente separavel tal como cloro, bromo, etc.,

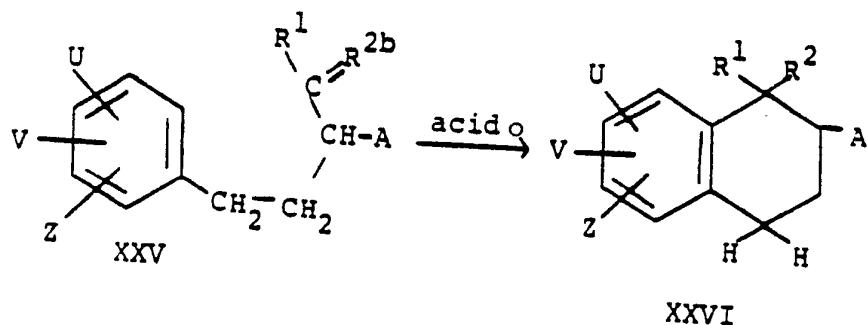
De acordo com um processo alternativo, um composto de formula XIX poderá ser preparado pela preparação de um composto de formula XXIII com um composto de formula XXIV e Li , disperso em THF:



em que

L^6 representa um dos compostos descritos atrás.

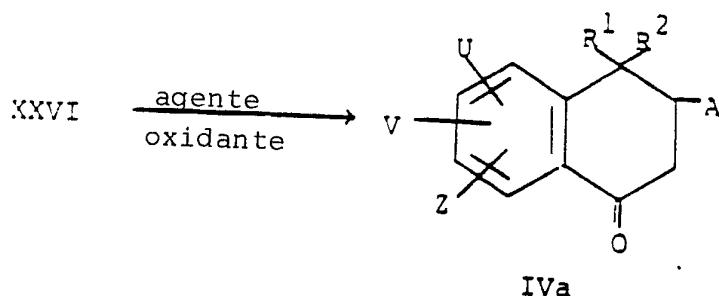
C) Faz-se reagir um composto de formula XXV com um acido forte, tal como acido trifluoroacetico, para se formar um composto de formula XXVI:



em que

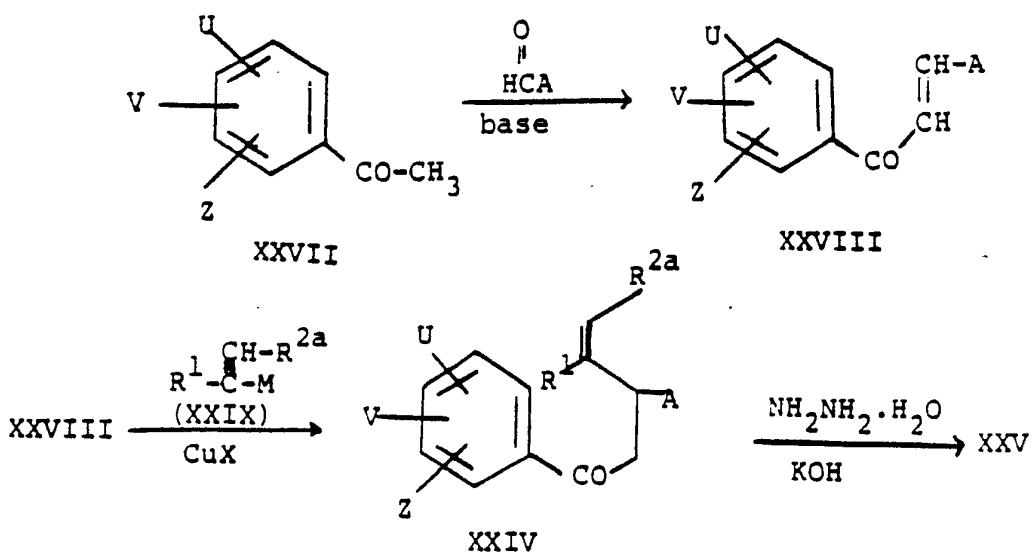
R^{2b} representa o precursor do grupo R^2 .

O composto de formula XXVI pode ser oxidado ao correspondente composto cetonico de formula IVa, por ex., pela reacção com anidrido cromico ou DDQ.



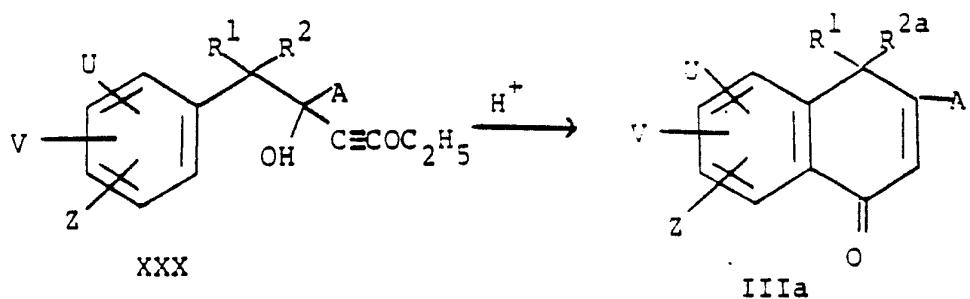
O composto cetonico de formula IVa pode ser substituido por W, T e outros R³ e R⁴, tal como atrás se indica.

Os compostos de formula XXV podem ser preparados, fazendo reagir um composto de formula XXVII com um composto H-(CO)-A, na presença de uma base, formando-se um composto de formula XXVIII, que, em seguida, se faz reagir com um composto de formula XXIX, em que M representa por ex., Li oy MgBr, na presença de um haleto de cobre ou cianeto de cobre, obtendo-se um composto de formula XXIV, que se reduz, por ex., mediante hidrazina na presença de um a base, a uma temperatura elevada, por ex., a cerca de 130-170° C, a fim de se obter o composto de formula XXV, em que =CH-R^{2a} representa =R^{2b}:



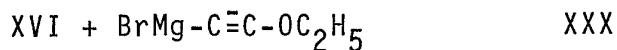
D) Pode preparar-se um composto de formula IIIa pela reacção de um composto de formula XXX com

um acido forte:

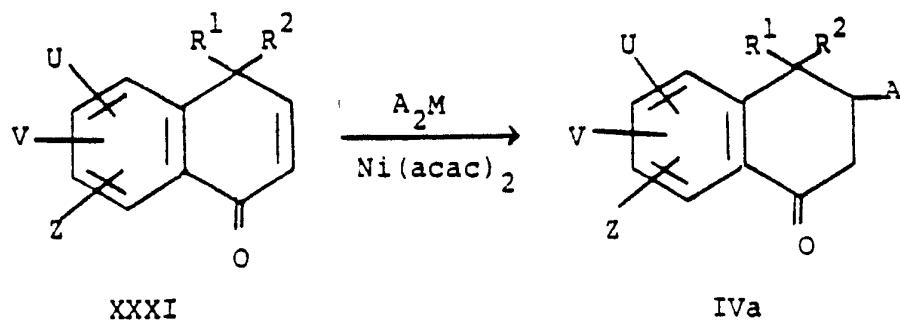


Em seguida, o composto de formula IIIa pode ser hidrogenado para se formar um composto de formula IVa, que, por sua vez, se faz reagir para dar origem a compostos com outros substituintes, W, T, R³ é R⁴, atrás indicados.

Um composto de formula XXX pode ser preparado, fazendo reagir um composto de formula XVI com BrMg-C≡C-OC₂H₅:



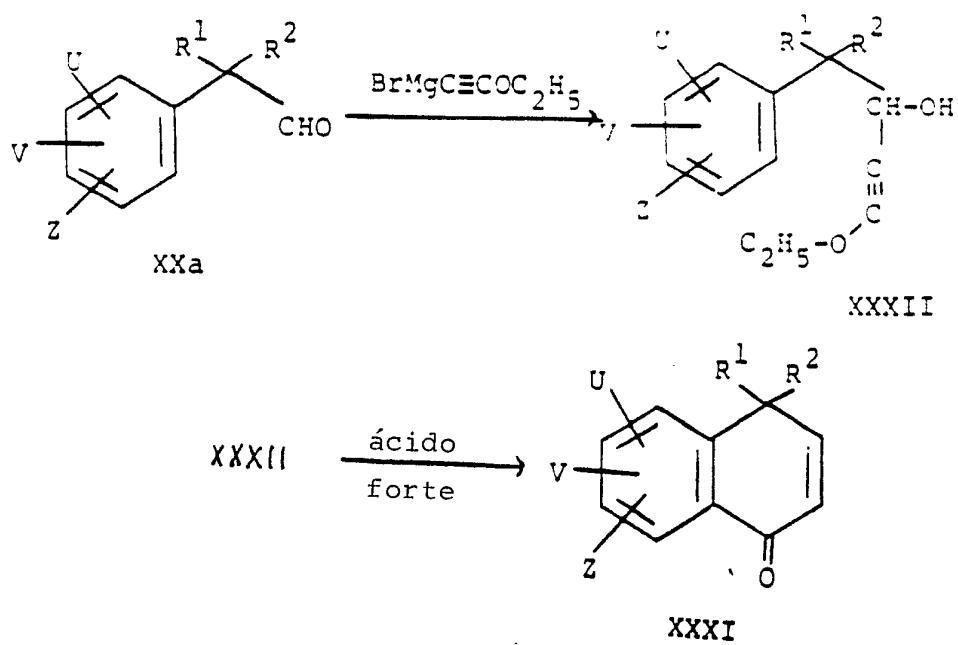
E) Prepara-se um composto de formula IVa pela reacção de um composto de formula XXXI com A₂-M, na presença de Ni(acac)₂, em que acac representa acetonato de acetilo:



em que

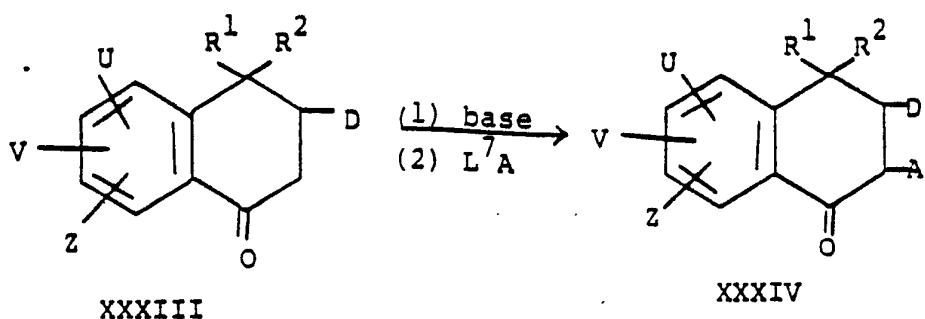
M representa um metal, tal como Zn.

O composto de formula XXXI pode ser preparado pela reacção de um composto de formula XXa com $\text{BrMgC}=\text{OC}_2\text{H}_5$, obtendo-se um composto de formula XXXII que, em seguida, é tratado com um acido forte, tal como ácido trifluoroacetico, dando origem ao composto de formula XXXI.

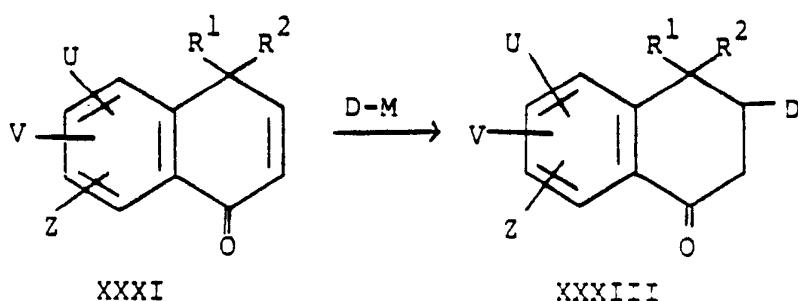


F) Para a preparação de compostos de formula IB, faz-se reagir um composto de formula XXXIII com uma base e um composto de formula L^7A , obtendo-se um composto de formula XXXIV.

A base é uma base forte, estericamente impedida, tal como ciclohexil-isopropilamida de litio e L^7 é um grupo separável, tal como bromo ou iodo. Os compostos de formula Ib podem tambem ser preparados a partir de um composto de formula XXXIII, com uma base e L^7A , na presençā de $Ni(COD)_2$, em que COD representa ciclo-octadieno.



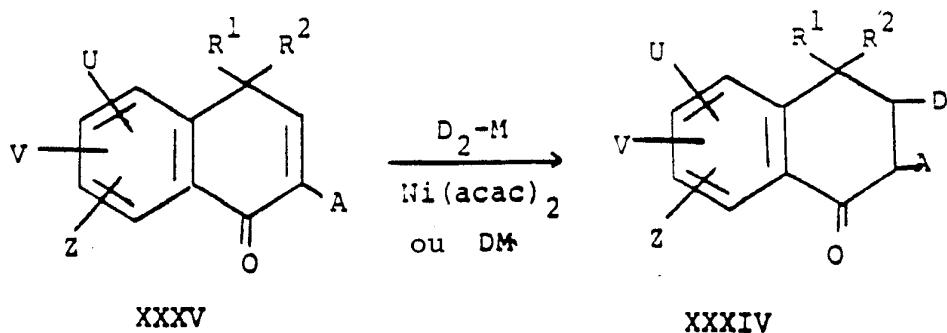
Os compostos de formula XXXIII podem ser preparados pela reacçāo de um composto de formula XXXI com D-M;



em que

D representa alquilo, SR^5 ou $-\overset{\circ}{C}-R^5$, enquanto que M representa Zn, Li ou Ni, respectivamente.

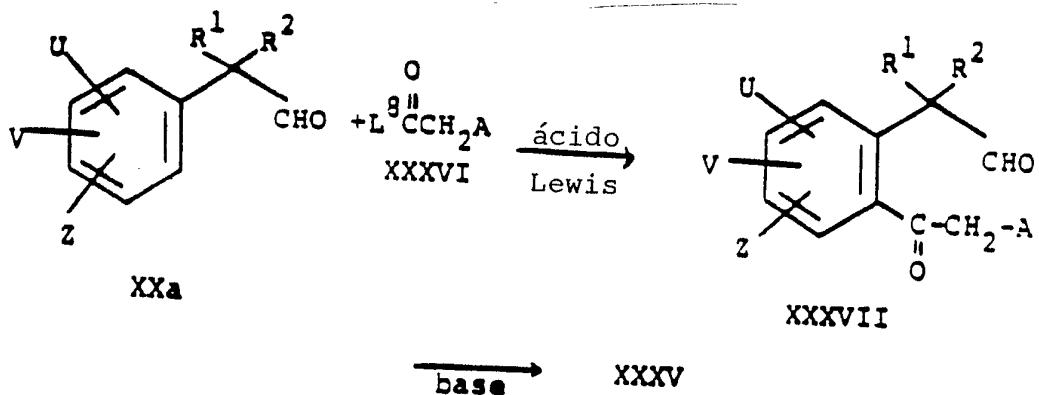
G) De acordo com um processo de alteração, um composto de formula XXXIV pode ser preparado a partir de um composto de formula XXXV, com D_2 -M, na presença de $Ni(acac)_2$, em que D representa alquilo, ou com DM, em que D representa $(CO)R_5$:



em que

M representa Zn e Ni, respectivamente.

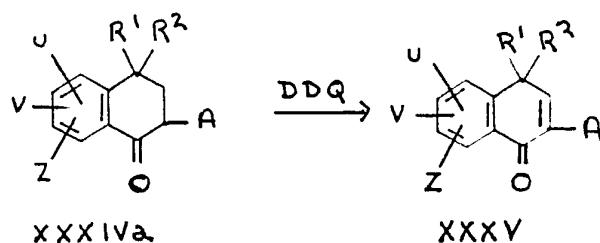
Para a preparação de um composto de formula XXXV, faz-se reagir um composto de formula XXa, com um composto de formula XXXVI, obtendo-se um composto de formula XXXVII, que, em condições basicas, pode ser transformado num composto de formula XXXV:



em que

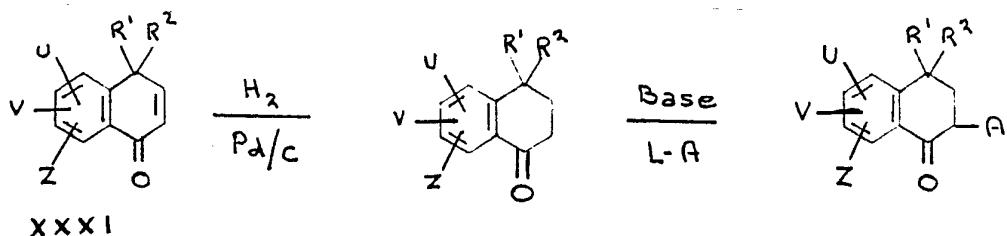
L^8 representa um grupo separável, Tal como cloro.

Segundo um processo alternativo, um composto de formula XXV, pode ser preparado pela oxidação de um composto de formula XXXIVa, utilizando por ex., DDQ(diclorodiciano-quinona) como agente oxidante.



Os compostos de formula XXXIVa podem ser preparados a partir de um composto de formula XXXIIIa, seguindo o processo descrito na bibliografia correspondente (JACS 93, 3658 (1971)). Por sua vez, o composto

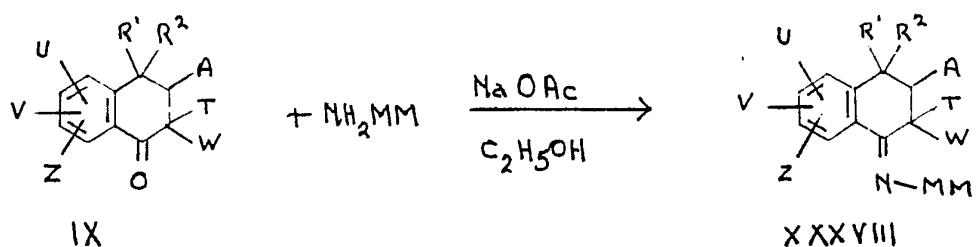
de formula XXIIa pode ser preparado a partir do composto de formula XXXI por simples hidrogenação.



em que

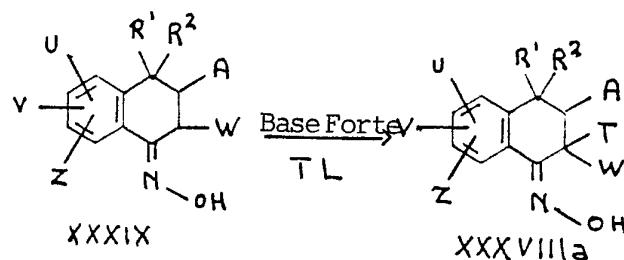
L representa um grupo separável, tal como bromo ou iodo.

H) Para a preparação de compostos de formula XXXVIII, em que R^3 e R^4 , em conjunto, representam $=NOR^6$, $=N-N(R^6)_2$, $=N-NH-(CO)R^6$, $=N-NH(SO_2)R^6$ ou $=N-NH(CO)NH_2$, faz-se reagir um composto de formula IX com um composto apropriado de formula NH_2-MM , em que MM representa OR^6 , $-N(R^6)_2$, $-NH(CO)R^6$, $-NH(SO_2)-$, R^6 ou $-NH(CO)NH_2$, mediante processos usuais, por ex., mantendo os reagentes ao refluxo, em etanol ou 1-butanol.

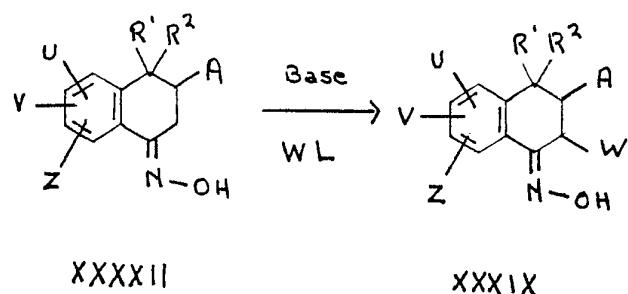


De acordo com um processo alternativo, os compostos de formula XXXVIIa, em que $MM=OH$, podem

ser preparados pela reacção de compostos de formula XXXIX com uma base forte e TL. A base forte poderá ser, por ex., n-butilato de litio e L representa um grupo separável tal como cloro, bromo ou iodo.



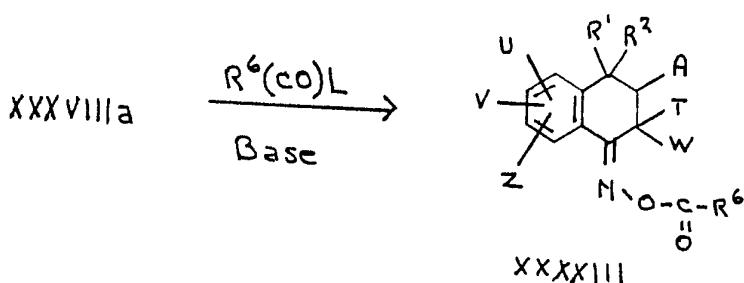
Um composto de formula XXXIX pode ser preparado fazendo reagir um composto de formula XXXXII com uma base forte e WL.



em que

L representa um grupo separável, tal como cloro, bromo, ou iodo.

Para a preparação de compostos em que R^3 e R^4 , em conjunto, representam $=N-O(CO)R^6$, de formula XXXII, faz-se reagir um composto de formula XXXVIIa com $R^6(CO)L$, na presença de uma base.



em que

L representa um grupo separável tal como cloro.

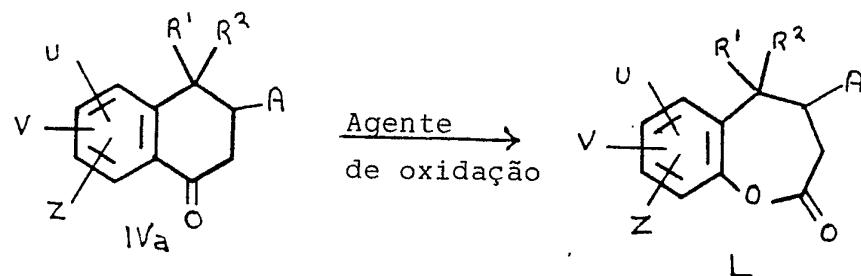
Para preparar compostos, em que R^3 representa H e R^4 representa $NH(CO)R^6$, de formula XXXVI, faz-se reagir um composto de formula XXXII e com $R^6(CO)Cl$, na presença de uma base. Por sua vez, o composto de formula XXXIV pode ser preparado a partir de composto de formula XXXV, mediante redução com $NaBH_4$, na presença de um ácido de Lewis, por ex., $TiCl_4$.

Os compostos de formula Ib, em que R^3 e R^4 representam substituintes quaisquer, com exceção de carbonilo, podem ser preparados a partir de um composto de formula XXXIV, de maneira que a referida atras, na secção A, em relação aos compostos de formula Ia.

Os compostos de formula Ic, Id, e Ie, podem ser obtidos por meio dos processos adiante descritos. Nestes processos, os substituintes R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , A, M, N, T, U, V, Z e W são tal como se definem.

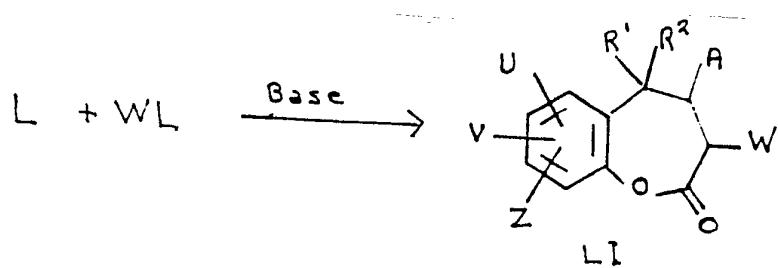
atrás, salvo indicação em contrario.

Para a preparação dos compostos de formula Ic, em que M representa oxigenio e R¹⁰ e R¹¹ em conjunto, representam um oxigenio carbonilico, faz-se reagir um composto de formula IVa com um agente oxidante, tal como acido meta-cloroperbenzoico ou peroxido de hidrogenio, em acido acetico.



Esta reacção pode realizar-se a qualquer temperatura apropriada compreendida entre -10⁰ C e a temperatura ambiente, e pode decorrer num solvente inerte, tal como cloreto de metileno.

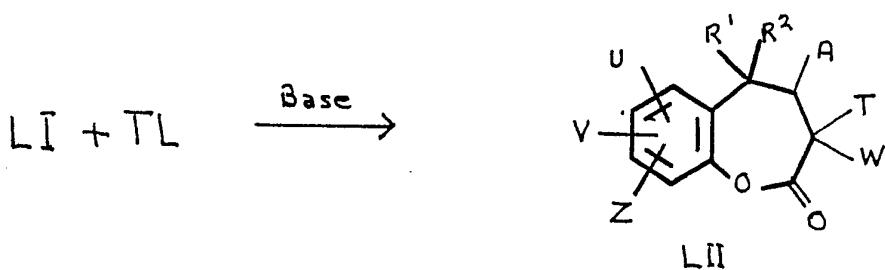
Os compostos de formula L podem ser transformados em outros compostos de formula Ic através de processos varios, adiante apresentados. Assim, um composto de formula L pode ser levado a reagir com um composto de formula WL e uma base, obtendo-se um composto de formula:



em que

L representa um grupo separável, tal como cloro, bromo ou iodo, e W representa alquilo, halo, $-(CO)R^6$ ou $-CH_2OR^5$. Esta reacção pode realizar-se com uma base, tal como hidreto de sodio ou diisopropilamida de litio, num solvente adequado, tal como tetrahidrofurano.

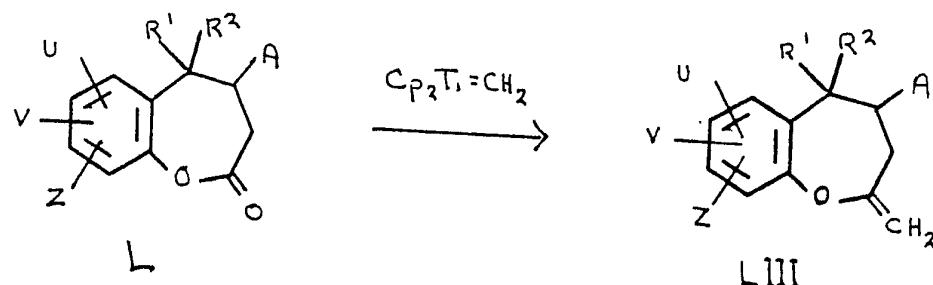
Para a preparação de um composto de formula LII, faz-se reagir um composto de formula LI com um composto de formula TL, na presença de uma base, tal como hidreto de sodio, hidreto de potassio ou diisopropilamida de litio:



em que

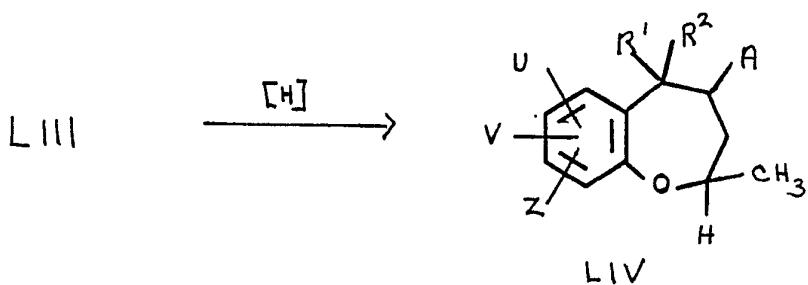
L representa um grupo separável tal como cloro, bromo ou iodo.

Para a preparação de um composto de formula LIII, faz-se reagir um composto de formula L com ciclopentadienilo de titânio:

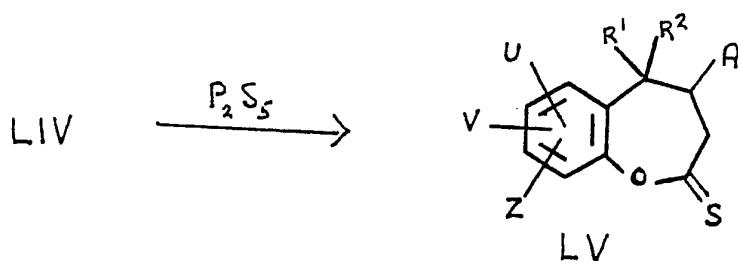


Esta reacção pode ser realizada a qualquer temperatura apropriada, por ex., de 0°C a temperatura ambiente, num solvente orgânico, por ex., cloreto de metíleno ou THF (cf. JACS 102, 3270 (1980)).

Pela hidrogenação do composto de fórmula LIII obtém-se o composto de fórmula LIV:

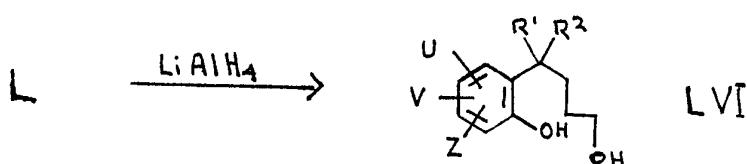


O composto sulfurado de fórmula LV pode ser obtido pela reacção de um composto de fórmula LIV com pentassulfureto fosforoso:

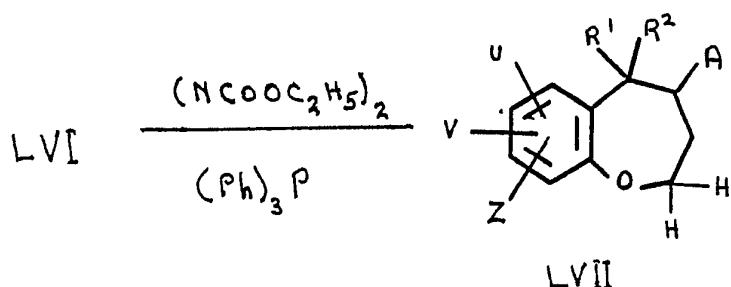


Esta reacção pode realizar-se num solvente orgânico, tal como tolueno, à temperatura de ebulição do solvente.

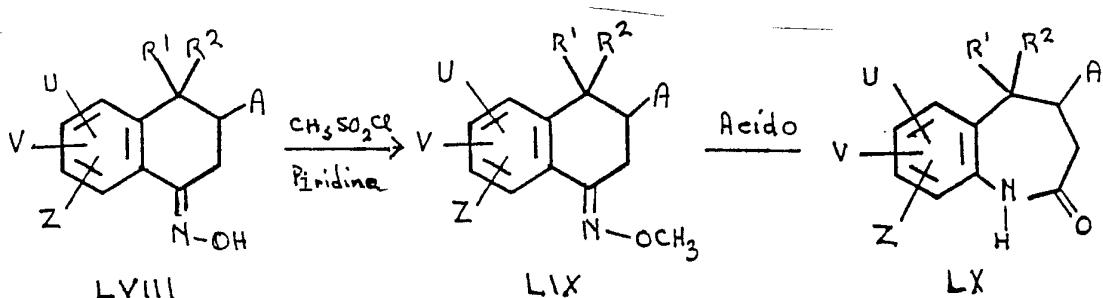
Para a preparação do composto de formula Ic, em que M representa oxigenio e R^{10} e R^{11} são ambos H, faz-se reagir um composto de formula L com um agente redutor por ex., aluminio-hidreto de litio, obtendo-se um composto de formula LVI:



Procede-se à ciclização deste composto pela reacção com azodicarboxilato de dietilo e fosfina de trifenilo, num solvente apropriado, tal como THF, à temperatura ambiente:

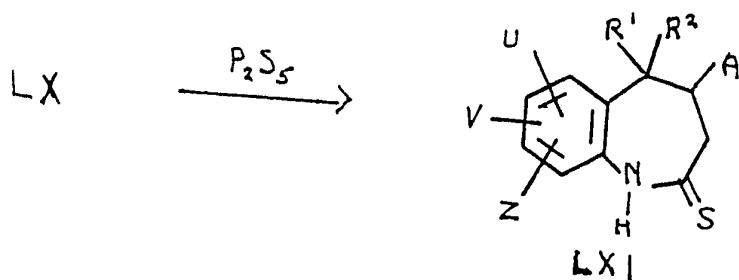


Para a preparação de compostos de formula Ic, em que M representa $-NH-$ e R^{10} e R^{11} , em conjunto, representam um oxigenio carbonilico, faz-se reagir um composto de formula LVIII com cloreto de metanossulfonilo, em piridina, obtendo-se o composto de formula LIX:



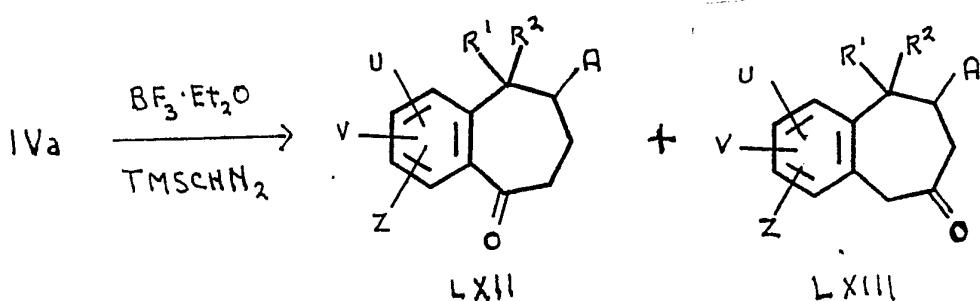
Em seguida, pode-se proceder ao rearranjo do composto de formula LIX, obtendo-se um composto de formula LX, mediante tratamento em condições acidicas, por ex., com acido cloridrico aquoso, num solvente organico, tal como tetrahidrofurano, ou fazendo passar o composto de formula LIX, sobre silica-gel.

O composto sulfurado de formula LXI pode ser preparado pela reacção de um composto de formula LX, com pentassulfureto fosforoso:



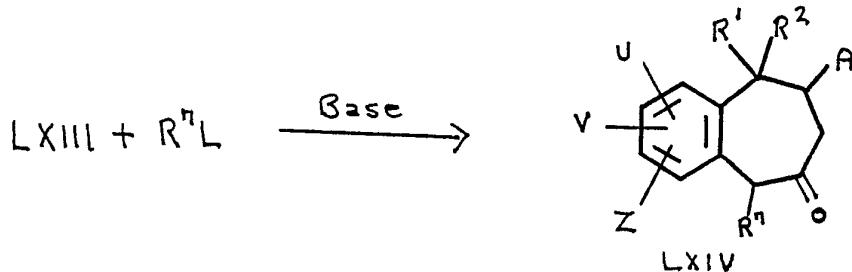
Para a reacção de um composto de formula Ic, em que M representa $-\text{CH}_2-$ e R^{10} e R^{11} , em conjunto, representam um oxigenio carbonilico, faz-se rea-

gir um composto de formula IVa com diazometano de trimetilsililo, na persenca de trifluoreto de boro, obtendo-se:



A reacção pode efectuar-se a uma temperatura conveniente, por ex., entre -78°C e 0°C , e pode decorrer num solvente inerte, tal como cloreto de metilen. Os compostos de formula LXII e LXIII podem ser isolados mediante processos usuais, tal como cromatografia.

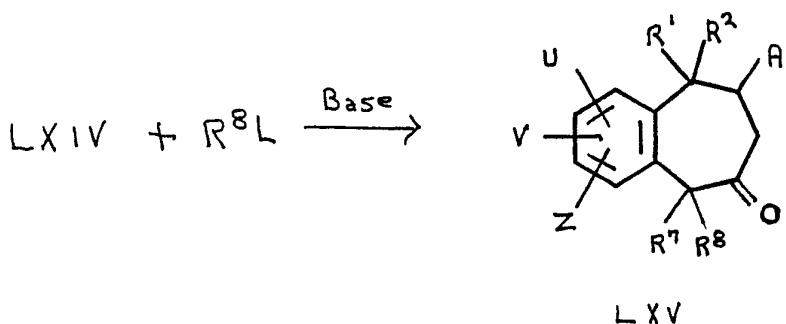
Para a preparação de um composto de formula Ic, em que M representa CR^7R^8 , R^{10} e R^{11} , em conjunto, representam um oxigenio carbonilico, faz-se reagir um composto de formula LXIII com um composto de formula R^7L e uma base, por ex., hidreto de sodio ou diisopropilamida de litio:



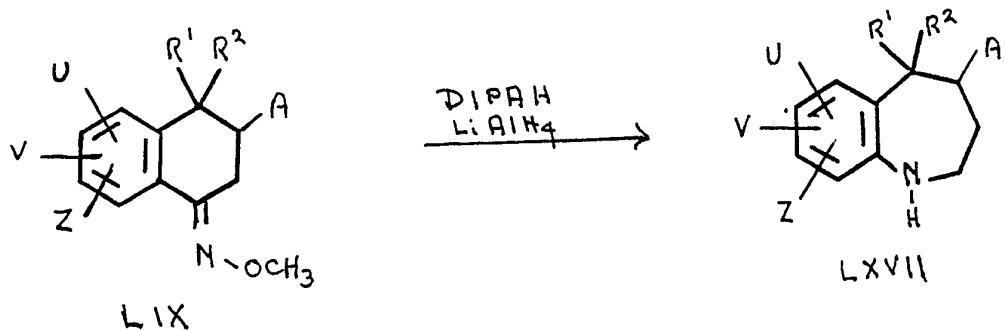
em que

L representa um grupo separável, tal como bromo ou iodo.

A reacção de um composto de formula LXIV com um composto de formula R^8L , na presença de uma base, atrás indicada, dá origem à formação do composto de formula LXV:

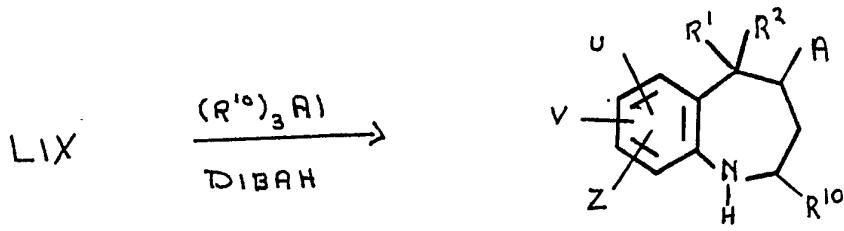


Para a preparação de compostos de formula Ic, em que M representa $-NH-$ e R^{10} e R^{11} são ambos hidrogenio, faz-se reagir um composto de formula LIX com um agente redutor, tal como hidreto de diisopropil-aluminio e aluminio-hidreto de litio, num solvente organico inerte, por ex., tolueno:



Para a preparação de compostos de formula Ic, em que M representa $-NH-$ e R^{10} representa

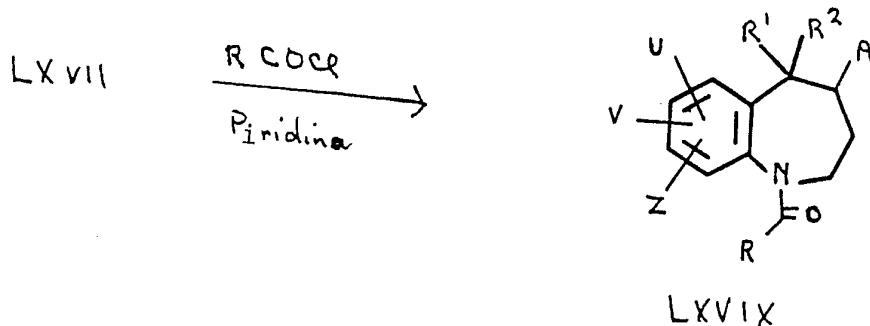
alquilo, faz-se reagir um composto de formula LIX com $(R^{13})_3Al$ e hidreto de diisobutilaluminio:



LXVIII

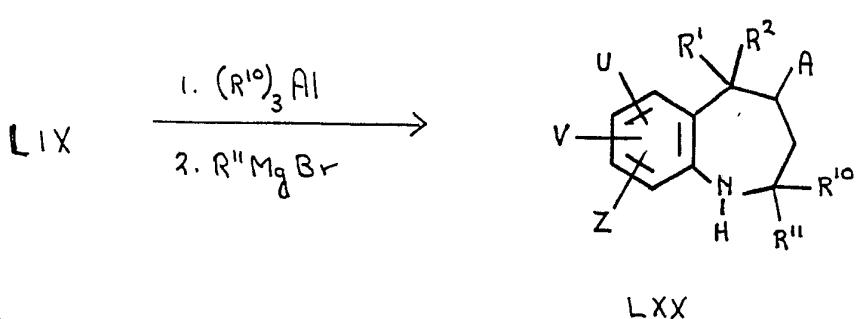
Esta reacção poderá realizar-se num solvente organico inerte, tal como tolueno ou cloreto de metileno.

Para preparar um composto de formula LXVIX faz-se reagir um composto de formula LXVII com um cloreto de ácido, em piridina, a uma temperatura entre cerca de $0^{\circ}C$ e a temperatura ambiente:



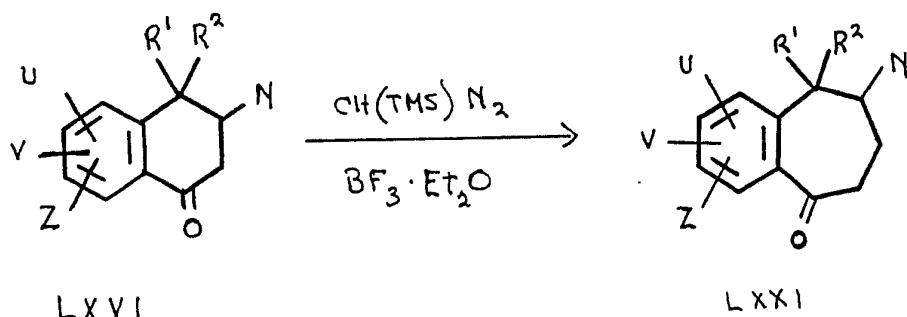
LXVIX

Para a preparação de compostos de formula Ic, em que M representa $-NH-$ e R^{13} e R^{14} são alquilo, e alilo, afz-se reagir um composto de formula LIX com $(R^{10})_3Al$ e $R^{14}MgBr$:



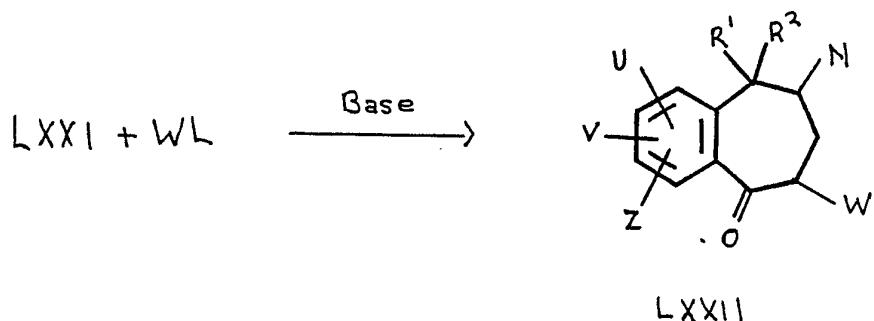
Indicações relativas ao alargamento do anel de "metoxímeros" encontram-se em Pure and Appl. Chem. Vol., 55, No. 11, 1853 (1983) e Angew. Chem. Int. Ed. Eng. 24, 668 (1985).

Para a preparação de um composto de fórmula LXXI, faz-se reagir um composto de fórmula LXVI com diazometano de trimetilsililo, na presença de trifluoroeto de boro:



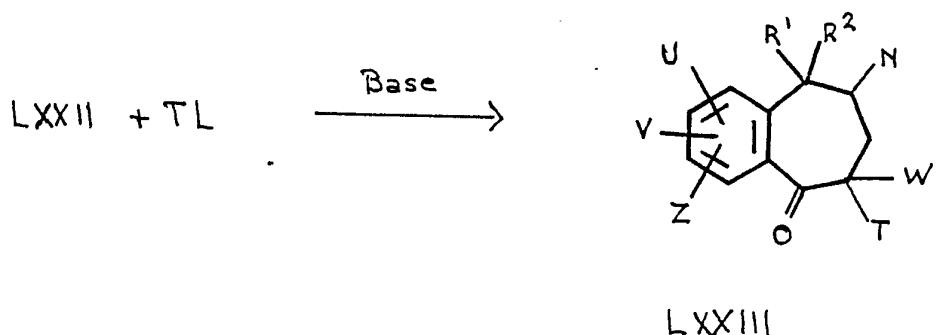
Esta reacção pode realizar-se em cloreto de metileno, a uma temperatura baixa, tal como a -78°C .

Para a preparação de um composto de fórmula LXXII, o composto de fórmula LXXI pode ser levado a reagir com um composto de fórmula WL e uma base, tal como hidreto de sódio, com hidreto de potássio:



em que L representa um grupo separável, tal como cloro, bromo ou iodo.

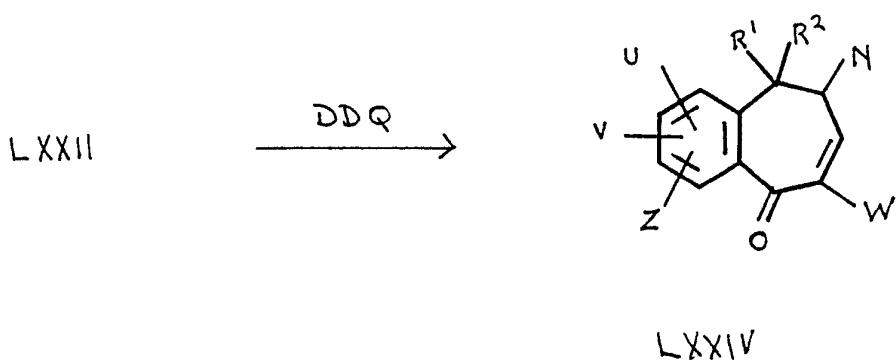
O composto de formula LXXII poderá continuar a reagir com um composto de formula TL, na presença de uma base, obtendo-se um composto de formula LXXIV:



em que

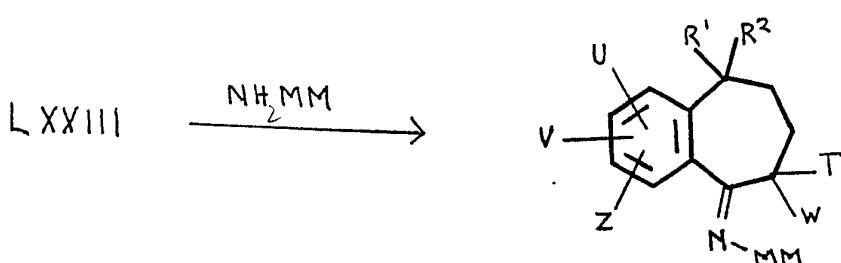
L representa um grupo separável tal como acima se indica.

O composto de formula LXXII pode ser transformado no composto de formula LXXIV mediante tratamento com um oxidante apropriado tal como 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ):



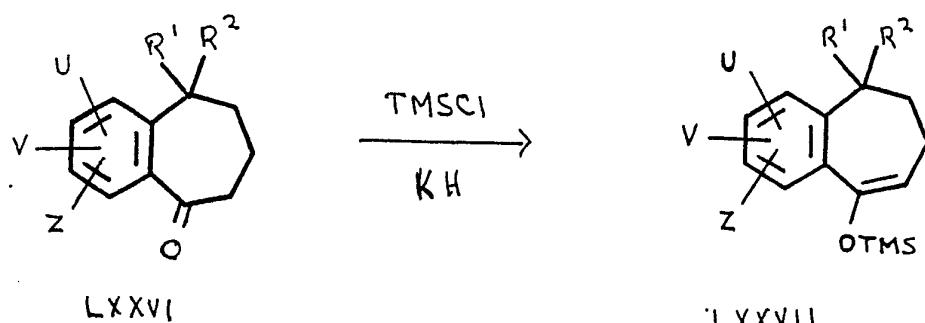
Para a preparação de compostos de formula LXXV, em que R^{10} e R^{11} , em conjunto, representam $=N-OR^6$, $=N-N(R^6)_2$, $=N-NH(CO)R^6$, $=N-NH(SO_2)R^6$ ou $=N-NH(CO)NH_2$, faz-se reagir um composto de formula LXXIII com um composto de apropriado de formula NH_2-MM , onde

MM repersenta OR^6 , $-N(R^6)_2$, $-NH(CO)R^6$, $-NH(SO_2)R^6$ ou $-NH(CO)NH_2$, mediante processos usuais, por ex., à temperatura de refluxo, em etanol, ou 1-butanol:



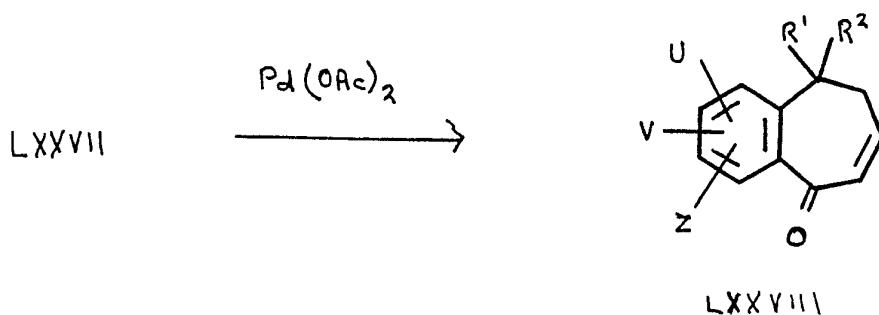
LXXXV

Para a preparação de um composto de formula LXXVII faz-se reagir um composto de formula LXXVI com cloreto de trimetilsililo, na presença de uma base, tal como hidreto de potassio;

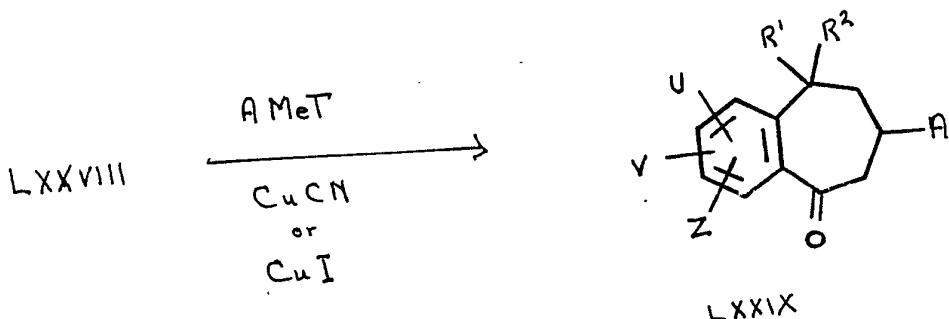


LXXVII

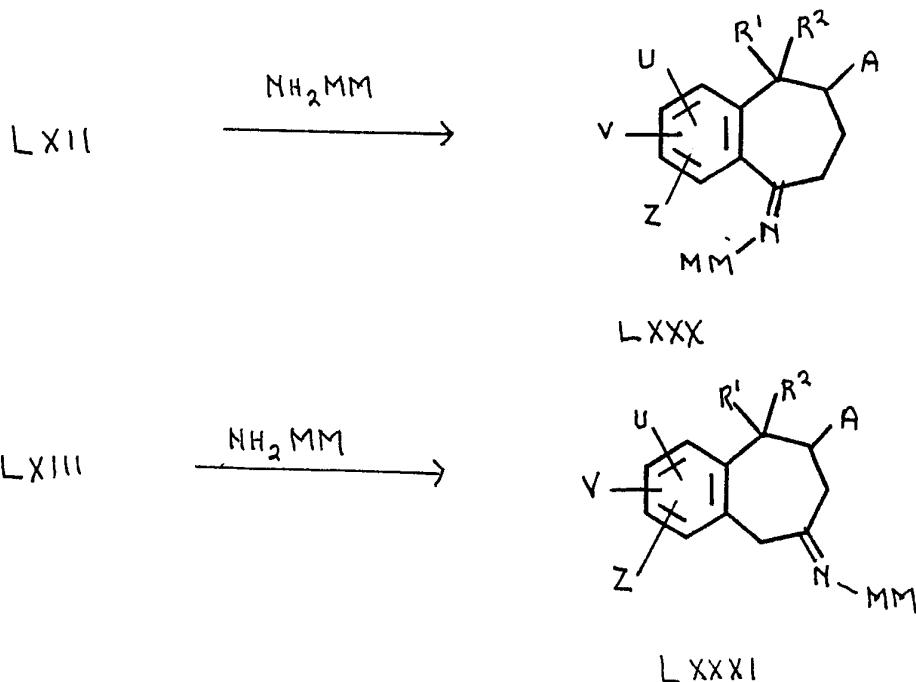
Faz-se reagir este composto de formula LXXVII com acetato de paládio e 1,4-benzoquinona, em acetonitrilo, para se obter, o composto de formula LXXVIII:



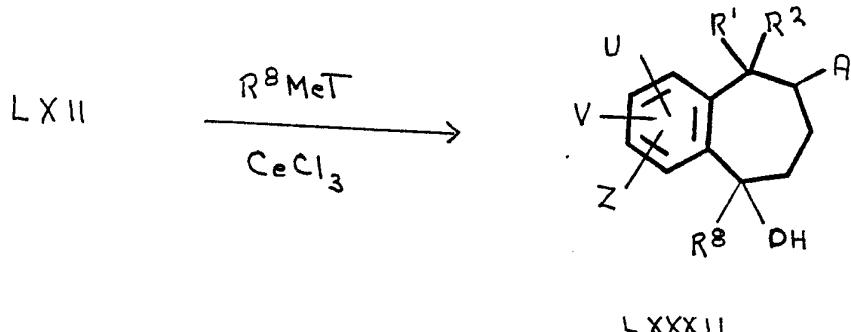
Prepara-se o composto de formula LXXIX pela reacção de um composto de formula LXXVIII com um composto de formula A-Met, em que Met, representa Li ou MgBr, na presença de CuCN ou CuI:



Para a preparação de compostos de formula Ic ou Id, em que R^{10} e R^{11} , em conjunto, representam $=\text{N}-\text{OR}^6$, $=\text{N}-\text{N}(\text{R}^6)_2$, $=\text{N}-\text{NH}-(\text{CO})\text{R}^6$, $=\text{N}-\text{NH}(\text{SO}_2)\text{R}^6$, ou $=\text{N}-\text{NH}(\text{CO})\text{NH}_2$, faz-se reagir um composto de formula Ic ou Id, em que R^{10} e R^{11} , em conjunto, significam um oxigenio carbonilico, com um composto apropriado de formula NH_2-MM , em que MM repersenta OR^6 , $-(\text{R}^6)_2$, $-\text{NH}(\text{CO})\text{R}^6$, $-\text{NN}(\text{CO})\text{NH}_2$, mediante processos usuais, por ex., à temperatura de refluxo, em etanol ou 1-butanol:

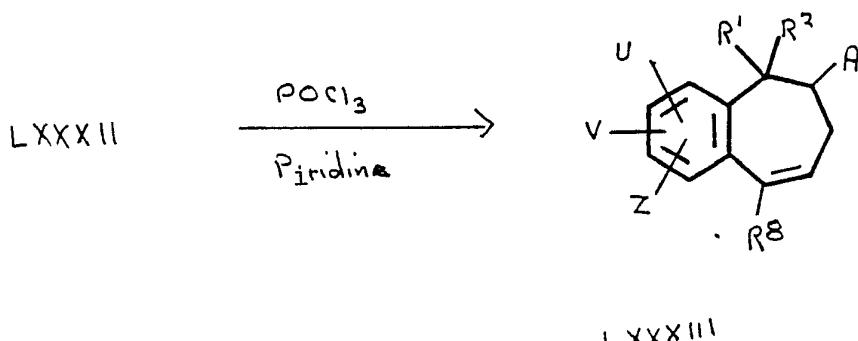


Para a preparação de compostos de formula Ic, em que a linha tracejada representa uma ligação dupla, faz-se reagir um composto de formula LXII com R^8Met , na presença de CeCl_3 , para se formar um composto de formula LXXXII, em que R^8 representa alquilo, alcenilo, Q ou $-\text{CH}_2\text{Q}$, e Met representa Li ou MgBr:



O composto de formula LXXXII pode ser levado a reagir com piridina e POCl_3 , num solvente or-

ganico, por ex., benzeno, a uma temperatura entre 0°C e a temperatura ambiente, obtendo -se um composto de formula LXXXIII:



No decorrer dos processos atras referidos é muitas vezes desejável e/ou até necessário proteger determinados grupos contra reacções secundarias, por ex., os grupos apresentados na coluna 1 da seguinte tabela.

Para este fim servem os grupos protectores usuais. Grupos protectores preferidos estão enumerados na coluna 2 da referida tabela.

1. GRUPO A
PROTEGER

2. GRUPO PROTE
GIDO

-COOH	-COOalquil		-COOfenil,
>NH	>N-CO ₂ alquil	>N-CO ₂ benzil	>N-CO ₂ CH ₂ CCl ₃
>CO			
-OH			-OCCH ₃ ,
			-OCH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
-NH ₂			

Naturalmente que se podem utilizar outros grupos protectores bem conhecidos para esta finalidade. A seguir à reacção ou às reacções, os grupos protectores podem ser removidos através de processos usuais.

Mediante processos usuais é possível transformarem-se os compostos de formula Ia e Ib em outros compostos do invento. Assim, por ex., determinados substituintes U, V e/ou Z poderão ser convertidos em outros substituintes, U, V e/ou Z, no âmbito de presente invento. Segundo um desses processos, um grupo U, V ou Z, representando OH, poderá estar transformado num grupo $-O(CH_2)_nQ$, mediante tratamento com um composto de formula $L^9-(CH_2)_nQ$, na presença de uma base, em que L^9 representa um grupo separável, tal como bromo ou iodo. Além disso, um composto de formula Ia ou Ib, em que W e D representam OH, pode ser transformado em compostos com grupos acetiloxi, mediante tratamento com anidrido acetico.

Os compostos do presente invento podem ser utilizados no tratamento de alergias, e, de preferencia, podem ser usados no tratamento de doenças pulmonares obstrutivas cronicas, devidas a reacções alergicas. Entende-se por doenças pulmonar obstrutiva cronica no âmbito do presente invento qualquer /quaisquer estados patologicos em que se encontra obstruída ou diminuida a passagem do ar para os pulmões e dos pulmões para o exterior., tal como sucede na asma, bronquite e doenças similares.

O método anti-alergénico do presente invento é revelado através de ensaios que avaliam a capacidade de um composto de inibir a libertação de leucotrienos em cobaias sensibilizadas. Sacrificam-se as cobaias sensibilizadas por uma pancada na cabeça, removendo-se os pulmões, que se libertam de qualquer tecido conectivo, visivel, traqueias e grandes vasos sanguíneos (de grande calibre). Os pulmões obtidos dos animais são cortados em fragmentos de cerca de 1 mm de espessura mediante uma lâmina de corte para os tecidos (McIlwain), e, em seguida,

são lavados com tampão de Tyrode oxigenado. Partes aliquotadas pesadas (cerca de 400 mg, peso húmido) de pulmões são introduzidas em frascos contendo 2 ml de solução de Tyrode acabada de preparar) (contendo 10 mM de cisteína) e são incubadas na presença de/ou ausência do composto de ensaio, durante 12 minutos e 37°C.. Em seguida, os tecidos são tratados com 20 ug de ovalbumina/ml (concentração final) e incubados durante 15 minutos. Para medir a liberação de leucotrienos, extrai-se uma parte aliquota do fluido sobrenadante com 4 volumes de etanol a 100%. Depois da separação da proteína precipitada, seca-se o fluido limpidó numa corrente de gás de N₂. Mede-se o título (teor) em leucotrienos através de um radioimunoensaio utilizando ${}^3\text{H}\text{LTC}_4$ e anti-soro adquirido a New England Nuclear. A reactividade cruzada do anti-soro relativamente a LTD₄ é de 55%. Calcula-se a inibição (em por cento) da liberação de leucotrienos, comparando, para cada pulmão, a liberação na ausência do composto activo com a constatada na presença do composto de ensaio. Verifica-se que compostos representativos do invento, quando ministrados a uma dose relativa de 50 mM, por tecido, conseguem inibir a liberação de leucotrienos, no âmbito do persente modelo experimental, tal como se indica na tabela 1:

TABELA 1
INIBIÇÃO DA LIBERTAÇÃO DE SRS-A EM PULMÕES DE COBAIAS SENSIBILIZADAS TRATADOS C / ANTIGENIO

<u>R³/R⁴</u>	<u>E</u>	<u>G</u>	<u>J</u>	<u>P</u>	<u>L</u>	<u>Corresponde a uma ligação dupla</u>	<u>Dose μm</u>	<u>Inibição em %</u>
	OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃			
=O	OCH ₃	OH	H	OH	OH	sim	50	55
=O	OH	OCH ₃	OH	OCH ₃	OH	sim	50	77
=O	OCH ₃	OH	OH	OCH ₃	OCH ₃	sim	50	24
=O	OH	OCH ₃	H	OCH ₃	OH	sim	50	81
=O	OCH ₃	OH	H	OCH ₃	OCH ₃	não	50	62
=O	OH	OCH ₃	H	OH	OH	não	50	67
=O	OH	OH	H	OH	OCH ₃	sim	50	43
=O	OCH ₃	OCH ₃	H	OH	OCH ₃	sim	50	10
=O	OCH ₃	OAc ¹	OAc ^{1,2}	OCH ₃	OCH ₃	não	50	12
=O	OAc ¹	OAc ¹	OAc ^{1,2}	OAc ¹	OAc ¹	não	50	41
=O	OAc ¹	OAc ¹	H	OAc ¹	OAc ¹	não	50	48
=O	OAc ¹	OAc ¹	OAc ¹	OAc ¹	OAc ¹	não	50	26
=O	OAc ¹	OAc ¹	H	OAc ¹	OAc ¹	sim	50	48
H, H	OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	não	50	5

¹AcO = acetiloxi

²AcO em posição trans

³AcO em posição cis relativamente a 3-(3,4-diacetiloxifenilo).

3-(3,4-diacetiloxifenilo).

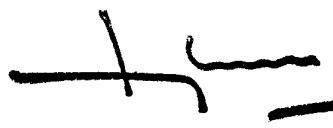


TABELA 1 (CONT.)

TABELA 1 (CONT.)

O^{O}	OCH_3	OCH_3	H	OCH_3	H	OCH_3	O^{O}	O^{O}
$=\text{N}-\text{OCH}_3$	OCH_3	OCH_3	H	H	H	OCH_3	O^{O}	O^{O}
$=\text{O}$	OCH_3	OCH_3	H	H	H	OCH_3	O^{O}	O^{O}
H, H	OH	OH	H	OH	H	OH	O^{O}	O^{O}

$^1\text{A}\text{CO}$ = acetyl oxide

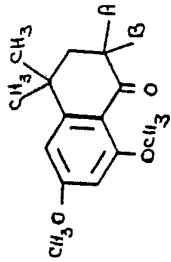
$2AcO$ = em posição *trans* relativamente a 3-(3,4-diacetiloxifeno)

^3AcO = em posição cis relativamente a 3-(3,4-diacetiloxifenilo)

4 = Pensa-se que actue quando administrado em doses mais elevadas.

TABELA 1 (CONT.)

<u>K</u>	<u>H</u>	<u>OCH₃</u>	<u>Dose 1m</u>	<u>corresponde a uma ligação dupla</u>
<chem>CC(=O)c1ccc(cc1)C(O)C2=CC=C(C=C2)C(=O)OC(=O)OC</chem>			30	33
				21



<u>A</u>	<u>B</u>	<u>Dose</u>	<u>Inibição em %</u>
$-\text{CH}_2\text{OCH}_3$	H	30	0 ¹
$-\text{CH}_2\text{OCH}_3$	$-\text{CH}_2\text{OCH}_3$	30	16

¹ Pensa-se que actue quando administrado em doses mais elevadas.

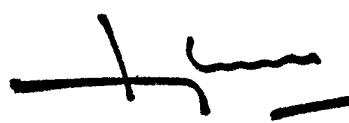
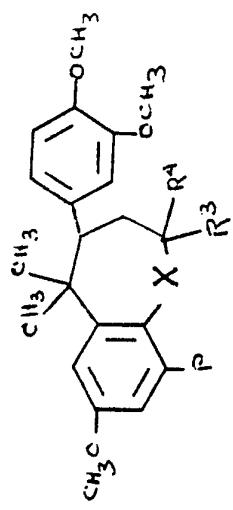


TABELA 1 (CONT.)



<u>X</u>	<u>R³/R⁴</u>	<u>P</u>	<u>M</u>	<u>Inibição em %</u>
				Dose
NH	H, H	OCH ₃	30	45
NH	H, H	H	30	57
NH	=O	OCH ₃	30	65
O	=O	OCH ₃	30	59
CH ₂	=O	OCH ₃	30	47
CH ₂	=N-OH	OCH ₃	30	46

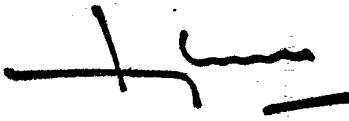
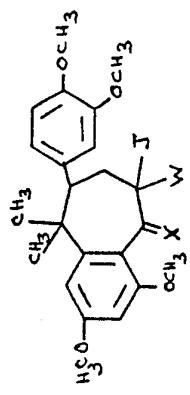


TABELA 1 (CONT.)



Dose	<u>Inibição em %</u>
<u>W</u>	<u>IM</u>
<u>J</u>	<u>30</u>
<u>H</u>	<u>30</u>
<u>H</u>	<u>30</u>
<u>CH₃</u>	<u>30</u>
<u>CH₃</u>	<u>30</u>
<u>H</u>	<u>73</u>
<u>N-OH</u>	<u>58</u>
<u>O</u>	<u>25</u>
<u>O</u>	<u>61</u>

A acção anti-alergénica do presente invento pode ser avaliada através de ensaios que determinam a capacidade de um composto de inibir bronco espasmos anafilácticos em cobaias sensibilizadas sofrendo de constrição brônquica induzida por antigenos e mediada por SRS-A. Os broncoespasmos alergicos foram medidos em cobaias activamente sensibilizadas através de uma modificação do processo experimental idealizado por Konzett and Rossler, Arch. Exptl. Pathol. Pharmakol., 194, pp.71-74 (1940). Sensibilizaram-se machos de cobaias Hartley com uma injeção i.p. de 5 mg de ovalbumina e uma injeção s.c. de 5 mg de ovalbumina, em 1 ml de solução de cloreto de sodio, no dia 1 do ensaio e com uma injeção de 5 mg de ovalbumina, por via, i.p., no dia 4 do ensaio. Os animais assim tratados foram utilizados decorridos 3 a 4 semanas. Para a determinação dos broncoespasmos anafilácticos, as cobaias sensibilizadas foram deixadas sem ração, durante a noite, e, na manhã seguinte, os animais foram narcotizados com 0,9 ml/kp de dihalouretano, por via i.p.. Introduziu-se uma cânula nas veias traqueal e jugular e ventilaram-se os animais mediante um dispositivo respiratório de Harvard, para roedores. Um tubo lateral da cânula traqueal foi ligado a um transdutor de pressão de Harvard a fim de se conseguir uma medição continua da pressão intraqueal. Qualquer aumento da pressão intraqueal. Qualquer aumento da pressão intraqueal foi considerado como indicação da constrição bronquica.

Injectaram-se por via i.v., em cada cobaia, 1 mg/kg de propranolol, 5 mg/kg de indometacina e 2 mg/kg de mepiramina, administrados, em conjunto, num volume de 1 mg/kg. Passados 15 minutos, os animais de ensaio foram tratados com um antigénio (ovalbumina a 0,5%), administrado sob a forma de um aerossol gerado mediante um nebulizador de ultrassons, modelo DeVilbiss 65, e introduzido na cânula traqueal durante 30 segundos.

A constrição brônquica foi medida em termos de aumento máximo da pressão intratraqueal que se verificasse dentro dos 15 minutos seguintes à administração do antigenio.

Os compostos representativos do invento, quando administrados numa dose de 50 mg/kg conseguiram inibir os broncoespasmos anafilácticos, no âmbito deste modelo experimental, de maneira indicada na Tabela 2.

TABELA 2
INIBIÇÃO DOS BRONCOESPASMOS ANAFILACTICOS

E	G	P	L	J	R ³ , R ⁴	Corresponde a uma ligação dupla	Dose (mpk) ¹	Inibição em %
OMe	OMe	OMe	OMe	=O		sim	10	36
OH	OH	OH	OH	=O		sim	10	17
OH	OH	OH	OH	=O		sim	10	26
OMe	OMe	OMe	OMe	=O		não	10	0 ²
O(CO)NMe ₂	O(CO)NMe ₂	O(CO)NMe ₂	O(CO)NMe ₂	H	=O	sim	10	10
OAc	OAc	OAc	OAc	H	=O	sim	10	7
OMe	OMe	OMe	OMe	H	=N-OH	não	10	50
OMe	OMe	OMe	OMe	CH ₃	=O	sim	10	24
OMe	OMe	OMe	OMe	H	=N-NH(CO)NH ₂	não	10	20
OMe	OMe	OMe	OMe	H	=N-OH	sim	10	0 ²
OMe	OMe	OH	OMe	H	=N-OH	não	10	0 ²
OMe	OMe	OM	OMe	H	=N-O(CO) ^t Bu	não	10	20
OMe	OMe	OC ₂ H ₅	OMe	H	=N-OH	não	3	25

1 por administração i.v.,

2 Pensa-se que actue quando administrado numa dose mais elevada.

Corresponde a uma ligação dupla

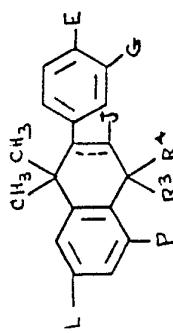


TABELA 2 (CONT.)
INIBIÇÃO DOS BRONCOESPASMOS ANAFILACTICOS

$\frac{X}{R^3/R^4}$	$\frac{P}{-}$	Dose (mpk) ¹	Inibição em %
O =O	OCH ₃	10	42
NH H,H	OCH ₃	10	34
NH =O	OCH ₃	3	20
NH =O	OCH ₃	10	0 ²
CH ₂ NH	H H,N	10	42
CH ₂	=N-OH	OCH ₃	3

$\frac{X}{R^3/R^4}$	$\frac{J}{-}$	Dose (mpk) ¹	Inibição em %
O N-OH	H H	10	56
O	CH ₃	10	10
			53

¹Por administração i.v.,

²Pensa-se que actue quando administrado numa dose mais elevada.

Com base no modelo experimental, e nos resultados nele obtidos, os compostos do invento constituem poderosos agentes não-adrenérgicos, não-anticolinérgicos e anti-anafilácticos. Os compostos podem ser administrados por qualquer via usual no tratamento de reacções alérgicas, utilizando-se uma quantidade eficaz de um composto de formula I para a respectiva via de administração. Assim, por ex., quando administrados por via oral, doses apropriadas destes compostos variam de cerca de 1 a 100 mg/kg de peso corporal, quando administrados por via parentérica por ex., por via., i.v., os compostos podem ser ministrados em doses de cerca de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal, na administração por inalação (aerossol ou nebulizador), os compostos podem ser administrados em doses de cerca de 0,1 a 20 mg de beforada (lufada), em cada 4 horas poderão expirar-se e inalar-se 1 a 4 lufadas.

Os compostos do invento inibem a acção da 5-lipo-oxigenase, acção inibitoria essa que tem sido associada com efeito anti-inflamatório. Assim, os compostos do invento são uteis para o tratamento de inflamações, artites, bursites, tendinites,gota e outros estados inflamatórios. A acção inibitoria sobre a 5-lipo-oxigenase desenvolvida pelos compostos do invento poderá ser demonstrada por meio dos seguintes modelos e métodos experimentais.

Ensaio da inibição da actividade de 5-lipo-oxigenase

O clone de mastócitos murinos dependentes de IL-3, MC-9, foi utilizado para avaliar os efeitos dos compostos seleccionados sobre a actividade de lipo-oxigenase. A estirpe de celulas de MC-9 foi cultivada numa

cultura em suspensão ($0,4$ a $1,2 \times 10^6$ de celulas/ml), num meio nutriente RPMI 1640 (Gibco), com soro bovino fetal, a 10% (Hyclone) e material sobrenadante modificado (condicionado) com 2-5% de conconavalina-A (Musch et al., (1985), Prostaglandins 29, 405-4307.

As celulas foram colhidas, lavadas (2 x) por centrifugação e foram de novo suspensas num tampão HEPES, isento de Ca^{++} (25 mM de HEPES, 125 mM de NaCl , 2,5 mM de KCl 0,7 mM de MgCl_2 , 0,5 mM de EDTA e 10 mM de glucose a um pH de 7,4).

Procedeu-se à incubação previa de celulas de MC-9 ($0,39$ ml, com $7,5 \times 10^6$ de celulas /ml) com dimetilsulfoxido (DMSO), na presença de/ou ausencia de um composto de ensaio (1 μl), durante 4 minutos, em seguida, as celulas foram incubadas durante 5 minutos com ácido ^{14}C -araquidônico (Amersham 59 Ci/mole), a uma concentração final de 9 μM , adicionando-se A 23187 (Calbiochem), a uma concentração final de 1 μM , em 10 μl de agua/etanol (9:1). Interrompeu-se a reacção pela adição de metanol (0,4 ml) e removeu-se a massa celular detritica por meio de centrifugação. Introduziram-se partes aliquotas (250 ml) do material incubado num sistema de HPLC de Waters, de 2 bombas, dotado de uma coluna de compressão radial Waters de C18 10 μ 8 x 100 mm μ -Bondapak, e C-18 'Guard Pak'.

Inicialmente eluiu-se na coluna a um debito de 3 ml/min, utilizando-se o sistema agua/metanol /ácido acetico (67:33:0,08), contendo 1 mM de EDTA, ajustado a um pH de 6,0 com hidroxido de amonio (Bomba A).

Decorridos 4 minutos, estabeleceu-se um gradiente linear até 100% de metanol (bomba B), decorridos 9 minutos. Entre os minutos de 13 e 14 substituiu-se metanol pelo solvente inicial, e, decorridos 19 minutos

a coluna tinha sido reequilibrada para a amostra seguinte.

O eluente foi analisado através de um monitor de fluxo contínuo da radioactividade (modelo ROMONA-D), em interface com um sistema automático de Hewlett Packard Lab., destinado à quantificação de produtos radioactivos. Os compostos assim detectados eram sobretudo o leucotrieno-C₄ (LTC₄), eluído após 6 minutos, e ácido 5-hidroxiicosatetraenoico (5-HETE), eluído após 11 minutos (Musch et al, supra). Os resultados obtidos na presença e ausência de compostos de ensaio foram aproveitados para calcular a inibição da liberação (em por cento) de LTC, e de 5-HETE conseguida pelos compostos apresentados na tabela 3:

TABELA 3
ENSAIO DA 5-LIPO-OXIGENASE³

E	G	J	P	L	OCH ₃	R ³ /R ⁴	Corresponde a uma ligação dupla	Dose μm	Inibição em %	
									5-HETE	LTC ₄
OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	=O		Sim	50	95	100
OH	OH	H	OH	OH	=O		Sim	5	9	17
OH	OH	OH	OH	OH	=O		Sim	2	76	— ⁴
OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	=O		Sim	50	52	33
OH	OH	H	OH	OH	=O		Sim	5	95	— ⁴
OAc ¹	OAc ¹	H	OAc ¹	OAc ¹	=O		Sim	5	43	— ⁴
OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	=O		não	50	100	99
OAc ¹	OAc ¹	H	OAc ¹	OAc ¹	=O		não	5	29	36
OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	=O		não	2	0 ²	— ⁴
OH	OH	H	OH	OH	=O		Sim	5	60	— ⁴
OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	=O		Sim	5	53	43
OH	OH	H	OH	OH	H,H		não	5	35	53
OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃ ,OH		não	5	55	52
OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	H,OH		não	5	0 ²	8
OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	=N-OH		não	5	5	32
OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃			não	1	100	65
									28	26

1 AcO = acetiloxi

2 Pensa-se que actue quando administrado numa dose mais elevada

3 Celulas de MC-9

4 Não foi medida

Ensaio da inibição da 5-lipo-oxigenase em neutrófilos humanos.

Colheram-se leucocitos polimorfonucleados humanos (neutrófilos) a partir de individuos voluntários saudáveis, por meio de punção numa veia, e misturaram-se com um anti-coagulante (heparina). Os neutrófilos foram isolados mediante centrifugação e sedimentação com dextrano/Ficol de acordo com o método divulgado por Billah et al., J. Biol. Chem. 260, 6899-6906 (1985)).

Em seguida, misturaram-se 30 ml de sangue com 5 ml de uma solução de dextrano (Sigma) e manteve-se a mistura a 37°C , durante 30 minutos. A camada superior rica em leucócitos, foi separada e 10ml desta camada foram adicionados a 9 ml de uma solução de Ficol-Paque (Pharmacia), procedendo-se a centrifugação a 280 G, durante 10 minutos, e a 5°C . Removeu-se o material flutuante e suspendeu-se de novo o 'bolo' de neutrófilos num tampão de HEPES contendo HEPES-ácido N-2-hidroxietilpiperazin-N¹-2-etanossulfônico (25 mM), 125 mM de cloreto de sódio, 2,5 mM de KCl 0,7 mM de MgCl₂, 0,5 mM e 10 mM de glucose, a um pH de 7,4. Os eritrócitos presentes na suspensão foram lisados provocando um choque hipotônico. Os neutrófilos foram lavados por meio de centrifugação em HEPES-tampão (2 x) e, por último, foram re-suspensos, numa concentração de 20×10^6 de células/ml, na presença de 1 mM de CaCl₂.

Os neutrófilos (0,2 ml de suspensão) foram incubados previamente com sulfoxido de dimetilo (DMSO), na presença de/ou ausência de um composto de ensaio (1 μ l), durante 4 minutos, e, em seguida, foram incubados durante 5 minutos, com ácido ^{14}C 7 araquidônico (Amersham,

59 Ci/mole), a uma concentração final de 9 μ M, e com o ionóforo de calcio A23187 (Calbiochem), a uma concentração final de 1 μ M. Estes estimulantes foram adicionados em 10 μ l de água/etanol (9:1). Interrompeu-se a reacção pela adição de metanol (0,4 ml), e o material detritico celular foi removido por centrifugação. Partes alíquotas (100 μ l) do material incubado foram ensaiadas num sistema de HPLC Waters, de 2 bombas, munido de uma coluna DuPont Zorbax ODS, 5 μ 4 x 80 cm, 'Reliance Cartridge', e C-18 'Guard Pak'. Inicialmente o material foi eluido na coluna com um debito de 2 ml/min com 80% da mistura do água/metanol/acido acetico (46:54:0,08), contendo 1 mM de EDTA, ajustado a um pH de 6,0 com hidroxido de amonio (bomba A) e 20% de metanol (bomba B),

Decorridos 10 minutos, estabeceu-se um gradiente linear até a uma concentração de 100% de metanol (bomba B), dentro de 27 minutos.

Passados 27 a 28 minutos, substituiu-se o metanol pelo eluente inicial e, decorridos 35 minutos, a coluna tinha sido re-equilibrada para a amostra seguinte. O material eluido foi analisado através de um detector ou monitor de radioactividade de fluxo continuo (modelo ROMONA-D) em interface com um sistema automatico laboratorial de Hewlitt Packard para quantificação (contagem) de produtos radioactivos. Os produtos detectados eram sobretudo leucotrieno-B₄ (LTB₄), eluido depois de 7 minutos, e ácido 5-hidroxi-icosatetraenoico (5-HETE), eluido após 20 minutos. Os resultados obtidos com e sem a presença de um composto activo foram aproveitados para calcular a inibição centesimal da libertação de LTB₄ e de 5-HETE conseguida para compostos do invento apresentados na Tabela 4:

TABELA 4
ENSAIO DA INIBIÇÃO DA 5-LIPO-OXIGENASE EM NEUTROFILOS HUMANOS

E	C	J	$\frac{P}{L}$	$\frac{L}{K}$	$\frac{R^3/R^4}{R^3}$	Corresponde a uma cascata de duas	Dose μM	Inibição em %		
								5-HETE	LTB ₂	
H	H	H	OCH ₃	OCH ₃	=O	não	15	0 ³	0 ³	
OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	=N-OCH ₃	não	15	55	47	
OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	=O	sim	15	1 ³	0 ³	
OH	OH	CH ₃	OCH ₃	OH	=O	sim	15	90	96	
							5	13	46	
OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	=N-NH(CO) 	não	15	22	38	
OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	H	=N-NH-C(=O) 	não	15	41	50
OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	H	=N-NH(CO)NH ₂	não	15	2 ³	
OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	=N-OH	não	15	31 ³	
OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	H	=N-NH(CO)CH ₃	não	15	0 ³	
OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	H	=N-OH	sim	15	0 ³	
OCH ₃	OCH ₃	CHO	OCH ₃	OCH ₃	H	=O	não	15	16	
OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	=N-O(CO)CH ₃	não	15	13 ³	
OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	=O	não	15	0 ³	

1 Leucocitos polimorfonucleados

2 Pensa-se que actuam em doses mais elevadas

3 Não foi medida

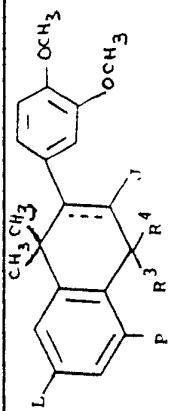


TABELA 4 (CONT.)

ENSAIO DA INIBIÇÃO DA 5-LIPO-OXIGENASE EM NEUTROFILOS HUMANOS

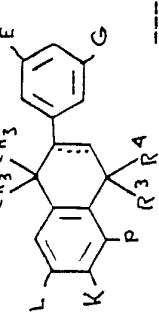
<u>J</u>	<u>P</u>	<u>L</u>	<u>R³/R⁴</u>	<u>corresponde a uma ligação dupla</u>	<u>Dose μm</u>	<u>Inibição em %</u>
H	OH	OCH ₃	=O	não	15	—3
H	OH	OCH ₃	=N-OH	não	15	0 ²
CH ₂ -CH-CH ₂		OCH ₃		não	15	—3
H	H	OCH ₃	=O	não	15	—3
H	H	OCH ₃	=N-OMe	não	15	0 ²
H	OCH ₃	OCH ₃	=N-NH ₂	não	15	—3
			O		35	—3
H	OCH ₃	OCH ₃	=N-O-C-t-C ₄ H ₉	não	15	0 ²
H	OCH ₃	OCH ₃	H, NH(CO)CH ₃	não	15	—3
H	OCH ₃	OCH ₃	H, NH ₂	não	15	0 ²
CO ₂ C ₂ H ₅		OCH ₃	=O	não	15	42
H	OCH ₃	OCH ₃	H, S O Cl	não	69	89
H	H	OCH ₃	=O	não	15	36
H	H	OCH ₃	=O	sim	15	42
H	OCH ₃	H	=O	não	15	—3
H	OCH ₃	H	=O	sim	15	—3
					15	23
					15	28
						—3
						—3
						—3
						—3
						—3

—

2 Pensar-se que actuem em doses mais elevadas.

3 Não foi medida

TABELA 4 (CONT)
ENSAIO DA INIBIÇÃO DE 5-LIPO-OXIGENASE DE NEUTROFILOS HUMANOS

E	G	P	L	K	R ³ /R ⁴	corresponde à uma dupla- ligação	Inibição em %		
							0 ²	LTB ²	
OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	=O	sim	15	0 ²	
H	OH	OH	OH	OH	=O	não	15	0 ²	
OH	OH	OH	OH	OCH ₃	=O	não	15	0 ²	
OH	OH	OH	OH	OH	=O	sim	75	0 ²	
OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	=O	sim	11	0 ²	
OH	OH	OH	OH	OH	=N-OH	sim	7 ²	1 ²	
						não	15	0 ²	
							57	0 ²	
									
A		B		C		Dose (μ m)		Inibição em %	
C ₆ H ₅		H		15		64		5-HETE	LTB
CH ₂ -O-OCH ₃		H		15		86			
CH ₂ -O-OCH ₃		CH ₂ O-OCH ₃		15		88			

¹ Leucocito polimorfonucleado

² Pensa-se que actuem em doses mais elevadas.

³ Não foi medida

ENSAIOS DA INIBIÇÃO DE 5-LIPO-OXIGENASE DE NEUTROFILOS HUMANOS

1 leucocito polimorfonucleado

2 Pensa-se que actuem em doses mais elevadas.

3 Não foi medida

Para o tratamento de inflamações, os compostos activos do presente invento podem ser administrados nas formas de dosagens unitarias usuais, tais como comprimidos, capsulas, pilulas, pos, granulados, soluções ou suspensões parenterais, esterilizadas, supositorios, dispositivos de dispensa mecânica, por ex., por via transdermal e formulações similares.

Os compostos do invento podem ser administrados em doses de cerca de 0,5 a cerca de 50 mg/kg, de preferencia, em doses de cerca de 1 a cerca de 20 mg/kg, de peso corporal, por dia.

De preferencia as doses totais podem ser repartidas por 2 a 4 fracções durante um dia.

Os compostos de formula Ia ou Ib são uteis para o tratamento de doenças cutaneas com hiper-proliferação das camadas subjacentes, por ex., no caso de psoriase, que ocorrem em mamiferos, por ex., seres humanos, o que poderá se demonstrar pela sua acção inibitória sobre a 5-lipo-oxigenase, atras referida ou atraves do ensaio do acido araquidónico na orelha do rato, descrito adiante.

Ensaio do ácido araquidônico na orelha do rato,

Material e métodos

Fêmeas de ratos da estirpe de Charles River CD(SD), BR, com 6 semanas de vida, são colocados em gaiolas, em grupos de 8 onde podem aclimatar-se durante um período de 1 a 3 semanas antes de serem usadas no referido ensaio.

O acido araquidónico (AA) é dissolvido em acetona propria para reacções químicas (2 mg/0,01 ml) e a mistura é armazenada, a -20°C, durante um periodo maximo de 1 semana, antes de ser utilizada. Provocam-se reacções inflamatorias pela aplicação de 10 ml de AA a ambas as superficies de uma orelha (5 g no total).

Os compostos de ensaio são dissolvidos, quer em acetona, quer em etanol aquoso (apenas se forem insolúveis em acetona), nas mesmas doses escolhidas por Opas et al., Fed. Proc. 43, Abstract 2983 p. 1927 (1984) e Young et al., J. Invest. Dermatol. 82, pp.367-371 (1984).

Estas doses são escolhidas a fim de assegurar reacções maximas e de compensar quaisquer diferenças resultantes de absorção topica, que poderiam surgir com qualquer composto activo quando aplicado num veículo, tal como etanol aquoso. O composto de ensaio é aplicado 30 minutos antes da estimulação inflamatória com AA,.

Como criterio da gravidade da inflamacão experimental serve o aumento ponderal da orelha.

Remove-se uma biópsia (obtida por meio de uma punção de 6 mm de diâmetro), 1 hora após a estimulação inflamatória com AA, e pesa-se até um grau de precisão de 0,1 mg. Parâmetros estatísticos, tais como valor medio ± desvio-padrão e todas as comparações possíveis estabelecem-se por meio de processos estatísticos e de dispersão multipla segundo Duncan.

No âmbito do ensaio atras referido os compostos 3-(3,4-dihidroxifenil)-2,6,8-trihidroxi-4,4-dimetil-1(4H)-naftalenona, 3-(3,4-dimetoxifenil)-6,8-dimetoxi-4,4,-dimetil-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona, 3-(3,4-dihidroxifenil)-8-hidroxi-6-metoxi-4,4-dimetil-1(4H)-naftalenona, bem como, 3-(3,4-dihidroxifenil)-6,8-dihidroxi-4,4-dimetil-1(4H)-naftalenona, e o sal trisodioco de 3-(3,4-dihidroxifenil)-6,8-dihidroxi-4,4-dimetil-1-(4H)-naftalenona, conseguiram uma inibição de 68%, 50%, 65% 60% e 90%, respectivamente, numa concentração de 1 mg/orelha,.

Em consequencia da administração de um composto de formula Ia ou Ib pode esperar, na maioria dos casos, uma regressão dos sintomas no paciente psoriátilco. Assim, qualquer paciente sofrendo de psoriáse poderá esperar um decréscimo no grau de escamação, eritemas, tamanho das placas, prurido e outros sintomas associados com a psoriase. Poderão variar a dosagem do medicamento e a duração do tratamento curativo para um paciente psoriátilco; no entanto, os tecnicos do ramo da Medicina serão capazes de reconhecer as referidas alterações e variações, ajustando de maneira adequada a respectiva terapia.

Quando administrados para o tratamento de uma doença cutânea com hiperproliferação, os compo-

tos do invento poderão ser administrados por via topica, rectal, ou parenterica. Numa administração topica, a quantidade do composto administrada varia largamente segundo a área cutânea tratada, bem como em função da concentração do composto activo aplicado à área afectada. Numa administração por via oral, os compostos de formula I são eficazes no tratamento de uma doença cutânea com hiperproliferação, em doses entre cerca de 0,1 mg e cerca de 100 mg, que poderão ser repetidos em doses fraccionadas. Quando se utiliza a via rectal, os compostos de formula I podem ser administrados em doses entre cerca de 0,1 mg e cerca de 1000 mg.

Na administração parenteral, os compostos de formula I são eficazes para o tratamento de uma doença cutânea com hiperproliferação, em doses entre cerca de 0,1 mg/kg de peso corporal e cerca de 10 mg/kg de peso corporal, e que podem ser repartidos por doses fraccionadas.

O presente invento abrange tambem preparações para aplicação topica à pela, atravesdas quais os compostos correspondentes à formula I se tornam eficazes para o tratamento e combate de doenças cutâneas caracterizadas por uma rapida proliferação celular e/ou por uma proliferação celular anormal, por ex., no caso da psoriase.

Segundo um processo preferido no tratamento de doenças cutâneas hiperproliferativas, uma formulação farmacêutica constituída por um composto de formula Ia ou Ib (geralmente, em concentrações entre cerca de 0,1% e cerca de 10%, de preferência, entre cerca de 1% e cerca de 5%), em conjunto, com um veículo tópico não-toxico, farmacologicamente aceitável, pode ser aplicada várias vezes durante o dia, à área cutânea afectada, até à melhoria do estado do

paciente. Em seguida, as aplicações topicas podem ser continuadas, em intervalos menos frequentes (por ex., 1 vez ao dia) para regular a mitose, evitando, assim, uma recaída e aparecimento de um quadro clínico grave.

Para a preparação das composições farmaceuticas a partir dos compostos obtidos segundo os procesos do invento, podem usar-se veiculos inertes, farmaceuticamente aceitaveis, que poderão ser solidos ou liquidos. Preparações solidas incluem pós, comprimidos, granulados dispersiveis, capsulas, hóstias, e supositorios. Como veiculos solido podem utilizar-se uma ou varias substancias, que poderão servir tambem de diluentes, aromatizantes, solubilizantes, emolientes, agentes de suspensão, ligantes ou desintegrantes para comprimidos, poderão tambem representar^ materiais envolventes (para capsulas).

Nos pós, o veiculo pode ser um solo fino e finamente dividido, que pode ser misturado com o composto activo, finamente pulverizado. Nos comprimidos, o composto activo é misturado com excipientes que possuam as necessárias propriedades ligantes e nas proporções adequadas, podendo ser moldados em/na forma de/e nas dimensões desejadas. De preferencia, os pós e comprimidos contêm entre 5 e cerca de 70% de composto activo.

Veiculos solidos apropriados são carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, saca-rose, lactose, pectina, dextrina, amidos, gelatina, tragacanto, metil-celulose, carboximetil-celulose sodica, uma cera com baixo ponto de fusão, manteiga de cacau e veiculos similares. O term 'preparação' abrange a formulação do composto activo com um material envolvente como veiculo, para constituir uma capsula em que o composto activo (sem ou com

outros veiculos) é circundado pelo veiculo e em associação com este. Estão igualmente incluídos as hóstias farmaceuticas. Os comprimidos, pós, hostias e capsulas podem ser utilizados como formas de dosagem solidas, apropriadas para uma administração por via oral.

Para a preparação de supositorios, derrete-se primeiro uma cera com baixo ponto de fusão, tal como uma mistura de gliceridos de ácidos gordos ou manteiga de cacau, após o que se lhe junta o composto activo, dispersando-o de forma homogénea, por ex., por agitação. Em seguida, a mistura fundida, homogénea, é vazada em moldes de dimensões apropriadas e arrefecida para poder solidificar.

Preparações líquidas incluem soluções, suspensões e emulsões. Como exemplo poder-se-ão referir soluções aquosas ou soluções de água e propileno glicol, destinadas a injeção parentérica. As preparações líquidas podem também ser formuladas em soluções com polietileno glicol e/ou propileno glicol, que eventualmente, contem água. Soluções aquosas apropriadas para a administração por via oral podem ser preparadas, adicionando o composto activo, em água, e juntando à mistura agentes adequados, tais como corantes, aromatizantes, estabilizantes, edulcorantes, solubilizantes e espessantes, conforme o caso.

As suspensões aquosas, proprias, para a administração oral, podem preparar-se, dispersando o composto activo, finamente pulverizado, em águas, juntando ainda materiais viscosos, ou seja, borrachas, naturais ou sintetica, resinas, metil-celulose, carboxi-metilcelulose soda e outros agentes de suspensão bem-conhecidos.

As formulações proprias para uma aplicação topica, por ex., aquelas que se usam no tratamento de doenças cutâneas hiperproliferativas, poderão incluir as referidas formas liquidas, cremes, aerossóis, 'sprays', agentes de polvilhamento, pós, loções e pomadas, que se preparam, combinando um composto activo do invento com diluente e veiculos farmaceuticos, usuais, e que se utilizam geralmente para as **formulações topicas**, secas, liquidas, cremes e aerrosos. As pomadas e cremes poderão ser formulados, por ex., com uma base aquosa ou oleosa, com adição de espessantes e/ou gelificantes apropriados. Bases deste genero poderão incluir, por ex., agua e/ou um oleo, tal como parafina liquida ou um óleo vegetal, tal como óleo de amendoim ou óleo de ricino. Consoante a natureza do material de base, os espessantes utilizaveis incluem parafina macia, esteарато de alumino, alcool cetoestearilico, propileno glicol, polietileno glicois, lanolina, lanolina hidrogenada, cera de abelhas, etc.,

As loções poderão ser preparadas a partir de uma base aquosa ou oleosa, e, geralmente incluem tambem uma ou mais dos seguintes agentes, tais como estabilizantes, emulsivos, dispersantes, agentes de suspensão, espessantes, corantes, perfumes e produtos similares.

Os pós podem formar-se com o auxilio de qualquer material de base para pós, por ex., por talco, lactose, amidos, etc.

Rebuçoads farmaceuticos podem ser preparados a partir de uma base aquosa ou um material de base não-aquoso e conter ainda um ou varios dispersantes, agentes de suspensão, solubilizantes, etc.

As composições farmaceuticas tópicas segundo o presente invento podem tambem conter um ou varios conservantes ou agentes bacterostaticos, por ex., hidro xibenzoato de metilo, hidroxibenzoato de propilo, cloro-cre sol, cloretos de 'benzalcónio', etc.,

As composições farmaceuticas topicas do invento poderão ainda conter outros compostos activos tais como agentes antimicrobianos, em especial , antibioticos, anestéticos, analgesicos, e agentes antipruriginosos.

Incluem-se tambem as preparações solidas que se destinam a serem transformadas, pouco antes do seu emprego, em preparados liquidos destinados a uma admi nistração oral ou parenteral. Estasformulações liquidas incluem soluções, suspensões e emulsões. De preferencia estas preparações solidas estarão configuradas em formas de dosagem unitaria e, como tais, são empregadas para seram transformadas numa unidade de dosagem liquida. Podem tambem existir uma quantidade suficiente de solido para que, apos a transformação na forma liquida, se posssam obter doses liquidas multiplas atraves da dispensa de volumes previamen- te determinados da forma liquida, tal como por meio de uma seringa, colher de chá ou atraves de um outro recipiente volumétrico. Quando se preparam estas doses liquidas multiplas, será conveniente conservar a fracção não-consumida das referidas doses liquidas a uma temperatura baixa (isto é, num congelador ou frigorifico), a fim de retardar uma possivel decomposição/degradação.

As preparações solidas que se destinam a serem transformadas na forma liquida, poderão ainda conter - para além do composto activo - aromatizantes,

corantes, estabilizantes, tampões, edulcorantes artificiais e naturais, dispersantes, espessantes, solubilizantes e agentes similares. O solvente utilizado para preparar a forma líquida da preparação poderá ser água, água isotonica, etanol, glicerol, propileno glicol e compostos similares, bem como as respectivas misturas.

Como é natural, o solvente utilizado será escolhido consoante a via da administração, por ex., as preparações líquidas que contenham grandes quantidades de etanol são inapropriadas para uma administração parenteral.

De preferencia, a preparação farmacêutica existe sob a forma de dosagem unitária. Nesta forma o preparado está subdividido em doses unitarias contendo quantidades apropriadas do composto activo. A forma de dosagem unitaria poderá ser um preparado acondicionado, em que a embalagem contém quantidades discretas do preparado, por ex., em caixas de comprimidos, capsulas e pós acondicionados em frascos ou ampolas.

A forma de dosagem unitaria pode tambem ser propria a cápsula, hostia ou comprimido, ou pode rá ser uma quantidade apropriada de qualquer uma das formas acondicionadas.

A posologia poderá variar consoante as necessidades do paciente da gravidade do estado patologico em questão, e a natureza do composto administrado. A determinação da posologia adequada a ums situação clinica particular pode ser facilmente realizada de acordo com as regras da arte.

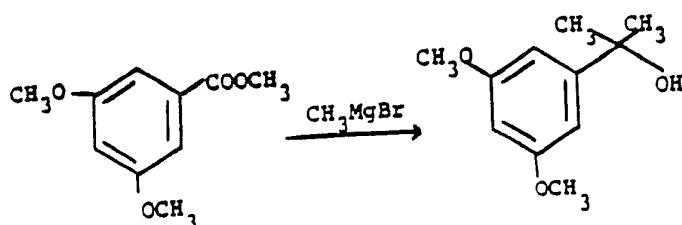
Geralmente, o tratamento iniciar-se-á com uma dose pequena, que será menor do que a dose óptima do composto activo.

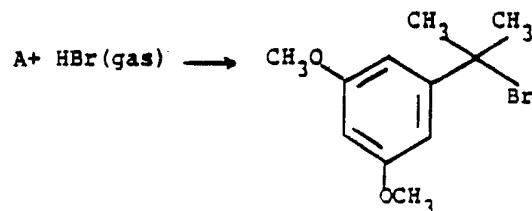
Seguidamente, aumenta-se a posologia, gradualmente, até se obter o efeito a esperar nas respectivas circunstâncias.

Por razões de conveniência, a dose diária total pode ser fraccionada e administrada assim, durante o dia, caso isto seja desejado.

Os seguintes exemplos praticos servem para explicitar melhor o invento, mas não pretendem limitar-lhe o alcance inventivo.

Exemplo 1

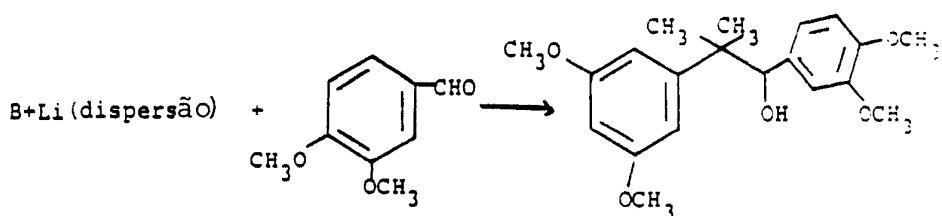




1B

B) Num balão dotado de um tubo de admisão de azoto, um septo de borracha e um tubo de secagem, introduziu-se uma solução de 30 g do composto A), em 150 ml de CH_2Cl_2 anidro, juntaram-se 19,6 g de sulfato de magnesio anidro. A mistura agitada foi arrefecida num banho de água gelada, e, em seguida, fez-se borbulhar HBr gasoso, anidro, na mistura resultante, durante um periodo de 55 minutos, a 0°C (até que o HBr se libertasse através do tubo de secagem)

A mistura reaccional foi filtrada e o filtrado foi concentrado, num vacuo, ando origem a um óleo que solidificou a -78°C , que constitui o composto de formula 1B, representada atrás. O produto de formula 1B era térmicamente instavel e reagiu com a humidade ambiente, sendo mantido sob uma atmosfera de azoto e a uma temperatura baixa.

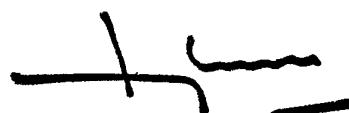


1C

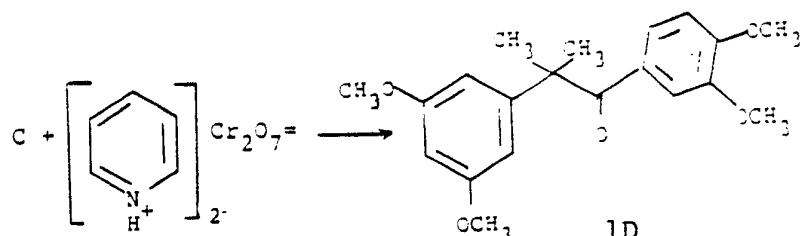
C) Num balão equipado com uma tubula dura de admissão de azoto, um funil de entrada e um septo de borracha, introduziram-se 1,22 g de uma dispersão de Li e 5 ml de hexano anidro.

A mistura foi agitada durante alguns minutos e, em seguida, foi deixada em repouso, até que a totalidade de Li flutuasse sobre a solução. Removeu-se o hexano limpido no fundo por meio de uma pipeta, após o que se juntaram 5 ml de tetrahidrofurano anidro (THF). Em seguida, a mistura foi arrefecida até -20°C , junta-se uma solução de 3,42 g do composto de formula 1B e 1,83 g de 3,4-dimetoxi-benzaldeido, em 20 ml de THF anidro, gota a gota, a partir de um funil suplementar, durante um periodo de 30 minutos. A mistura resultante foi agitada durante mais 20 minutos, seguidamente, foi arrefecida até -78°C , e a reacção foi interrompida pela adição lenta de 30 ml de uma solução saturada, aquosa, de NH_4Cl . Deixou-se que a mistura reaccional aquecesse até à temperatura ambiente, sob agitação, até se formar uma solução limpida amarela.

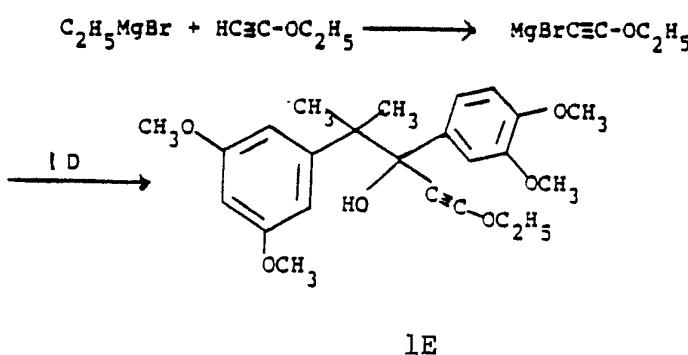
Separaram-se as duas fases. A fase aquosa no fundo foi extraida com éter etilico. As fases organicas reunidas foram lavadas com uma solução de cloreto de sodio, secas sobre Na_2SO_4 anidro e concentradas, obtendo-se um composto bruto, que foi separado por TLC(cromatografia em camada fina) preparativa (5% de éter, em CH_2Cl_2), obtendo-se 2,3 g do composto final de formula 1C sob a forma de um óleo, que foi utilizado nesta forma para a etapa D do processo.



-86-

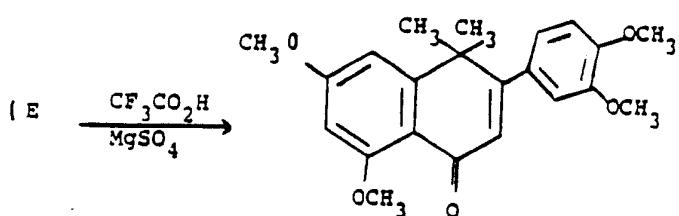


D) Juntaram-se 4 equivalentes (213 g) de dicromato de piridinio (PDC) a uma solução de 49 mg do composto 1C, em 0,5 ml de dimetilformamida anidra (DMF), arrefecida até 0°C, numa atmosfera de azoto. Em seguida, a mistura foi agitada, a 0°C durante 6 horas, juntaram-se 500 ml de agua e a mistura resultante foi extraída com éter etilico (3 x 5 ml). Os extractos de éter foram concentrados e o resíduo foi purificado por TLC preparativa (eluente: CH_2Cl_2), obtendo-se 37 mg do composto desejado de formula 1D, com ponto de fusão de 99-100°C.



E) 103,7 ml de uma solução de éter etílico 2,8N de brometo de etil-magnesio (⁷(mediante uma seringa)⁷ foram adicionados a 445 ml de THF anidro, numa atmosfera de azoto.

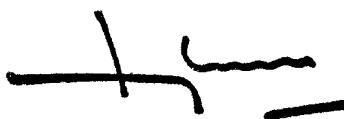
Seguidamente, juntaram-se à solução agitada 47 ml de uma solução de éter etil-étílico, gota a gota, durante 1/2 hora. A solução resultante foi agitada durante mais 1 hora, à temperatura ambiente e, seguidamente, juntou-se uma solução de 55,50 g do composto 1D, em 160 ml de THF anidro, durante 30 minutos, sobaquecimento, para dissolver o composto de formula 1D. Após a adição, a mistura reaccional resultante foi agitada, à temperatura ambiente, durante 10 horas. A mistura reaccional foi deitada em 1000 ml de água gelada, a mistura resultante foi extraída com éter etílico, a solução escura foi filtrada através de 'Celite', formando-se um filtrado limpo com duas fases nitidas separadamente. A fase aquosa foi extraída com éter etílico. As fases de éter reunidas foram lavadas com uma solução de cloreto de sodio, secassobre sulfato de magnesio anidro, na presença de NaHCO_3 e concentradas. O resíduo obtido foi aplicado sobre uma coluna curta de SiO_2 (com CH_2Cl_2 /éter 2:1). Após a concentração, a mistura deu origem a 66,82 g de um composto bruto, de formula 1E, que foi utilizado directamente na etapa seguinte (etapa F), sem qualquer operação de purificação adicional.



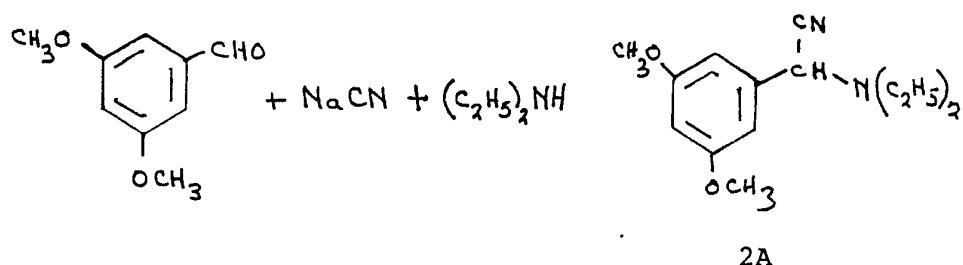
1F

F) Numa atmosfera de azoto, cloreto de metileno anidro (1,3 litro) foi introduzido num balão do tado de um agitador mecânico. Juntou-se uma solução da anidra de CH_2Cl_2 (200 ml) do composto bruto 1E (66,82 g) (previamente seco, por destilação azeotrópica sobre tolueno anidro). Em seguida, adicionou-se MgSO_4 (29,14 g) e a mistura agitada foi arrefecida até -78°C . Uma solução de 49,7 ml de ácido trifluoroacetico, em 200 ml de cloreto de metileno anidro foi adicionada a partir de um funil conta-gotas, durante 10 minutos. Depois de se manter uma agitação adicional durante 15 minutos, a -78°C , removeu-se o banho de refri geração, e à mistura foi adicionada 1/3 de uma solução de 178,5 g de K_2CO_3 anidro, em 1,95 l de água destilada. Após um período de agitação de 30 segundos, juntou-se mais 1/3 da solução de K_2CO_3 e agitou-se durante 30 segundos, e, em seguida, juntou-se o último terço da solução de K_2CO_3 . A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente, até à temperatura interna subir até cerca de 0°C . As duas fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com 500 ml de acetato de etilo. Os extractos de acetato de etilo reunidos e a fase de CH_2Cl_2 foram secos sobre sulfato de magnesio anidro, filtrados e concentrados.

O produto em bruto de formula IF foi purificado primeiro mediante cromatografia 'flash', sobre uma coluna de SiO_2 . Primeiro, a coluna de foi eluida com CH_2Cl_2 até terem sido reunidos os compostos secundários não-polares e, em seguida, com quantidades crescentes de éter (até 30%), em CH_2Cl_2 . Obtiveram-se 41,0 g (rendimento de 59%) do composto final de formula 1F, com ponto de fusão de $171\text{--}172^{\circ}\text{C}$.

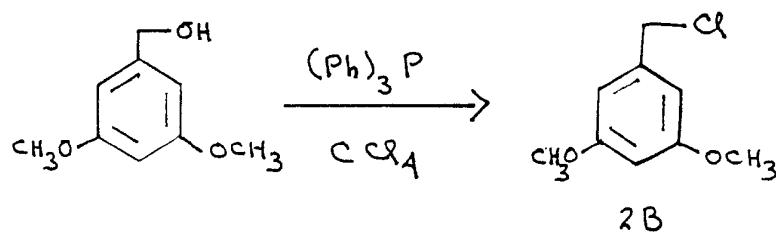


Exemplo 2

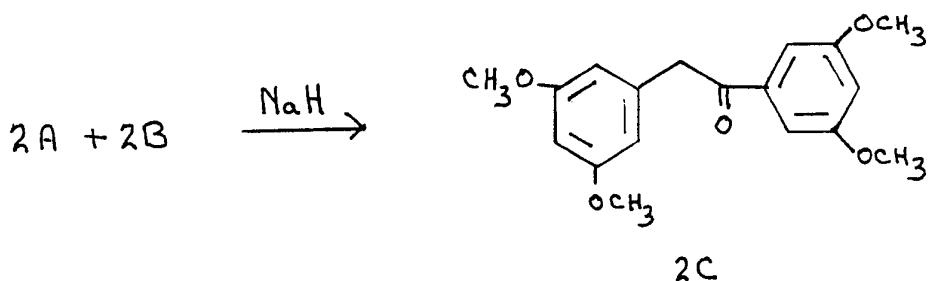


A) Num balão de fundo redondo munido de duas tubuladuras, e de um condensador de refluxo e de um funil adicional, uma solução metanolica (15 ml) de 3,4-dimetoxi-benzaldeido (1,66 g) foi adicionada, gota a gota, à temperatura ambiente, durante um periodo de 2 horas, a uma solução de NaCN (0,588 g) e de cloridrato de dietilamina (1,315 g), em 5 ml de água. Terminada a adição, a solução foi aquecida até 40°C, durante 20 horas, e, em seguida, foi arrefecida até à temperatura ambiente. Juntou-se água (1,5 litro) e a mistura resultante foi extraída varias vezes com EtOAc.

Os extractos reunidos foram lavados com água e secos sobre sulfato de sodio. Após a evaporação do solvente, sob pressão reduzida, obtiveram-se 2,18 g (88%) do composto de formula 2A.



B) 16,8 g (0,1 mole) de alcool 3,5-dimetoxibenzilico e 28 g (0,12 moles) de trifenilfosfina foram mantidos em refluxo, em 100 ml de CCl_4 anidro, numa atmosfera de azoto. Decorridas 3 horas, juntou-se uma quantidade adicional de 3,0 g de $(C_6H_5)_3P$ e a mistura resultante foi mantida ao refluxo, durante a noite. Depois do arrefecimento até à etmperatura ambiente, a mistura foi purificada mediante cromatografia 'flash' (SiO_2) (10% de EtOAc/hexano) obtendo-se 17,6 g (94%) do composto de formula 2B.



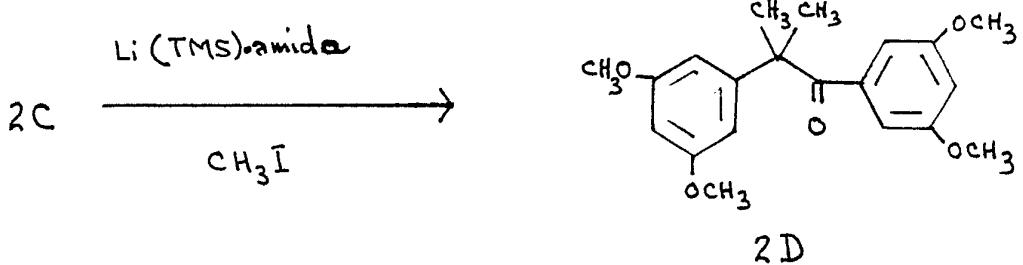
C) A aparelhagem utilizada compreendia um balão de fundo redondo, de 3 tubuladuras, isento de água munido de 2 funis de adição, isentos de água. Introduziu-se NaH (2,50 g) (dispersão de óleo a 60%) (3x), numa atmosfera de azoto, com hexano, no balão de 3 tubuladuras. Em seguida, suspendeu-se o NaH em 20 ml de DMF anidra. Um dos funis foi lastrado com 7,7 g (41 mmoles) de cloreto de 3,5-dimetoxibenzilo de fórmula 2B, dissolvidos em 30 ml de DMF anidra.

Introduziu-se no segundo funil -ciano-N,N-dietil-3,5-dimetoxi-benzilamina de formula 2A (9,5 g 38,3 mmoles), dissolvida em 40 ml de DMF anidra. A solução foi gotejada, à temperatura ambiente, para a suspensão de NaH, durante um periodo de 1 hora. Terminada a

adição, a mistura foi agitada durante 2 1/2 horas, e, em seguida, a solução de cloreto de 3,5-dimetoxibenzilo foi adicionada, gota a gota. Em seguida, a mistura foi agitada, numa atmosfera de azoto, durante a noite. A reacção foi interrompida pela adição cuidadosa de 25 ml de metanol.

Os solventes foram separados, num alto vácuo, e a uma temperatura de banho de 65ºC. A massa pastosa obtida foi mantida a esta temperatura, durante 6 horas e, em seguida, foi arrefecida até à temperatura ambiente. A pasta resultante foi triturada com HCl aquoso 6N (200 ml) e, em seguida, a mistura foi aquecida até a uma temperatura de banho de 125ºC, durante 3 1/2 horas.

A mistura foi arrefecida até à temperatura ambiente, diluida com 200 ml de água e extraída com CH_2Cl_2 . Os extractos reunidos foram lavados com água e secos sobre sulfato de sódio. A mistura reacional foi purificada mediante cromatografia 'flash' (SiO_2) (15% de EtOAc /hexano), obtendo-se 9,30 g (rendimento de 76%) do composto de fórmula 2C.

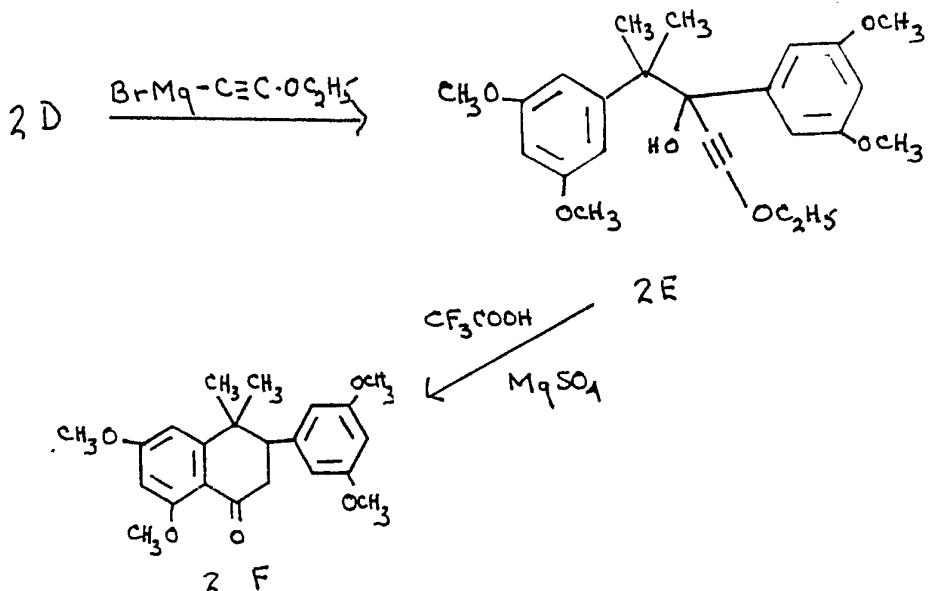


D) 3,2 g (10 mmoles) do composto de formula 2C, dissolvidos em THF anidro (45 ml), foram gotejados numa atmosfera de azoto, para uma solução agitada, previamente arrefecida (acido carbonico seco-acetona) 1M, de bis-(trimetilsilil)-amida de litio (13 ml) em THF, durante um periodo de 1 hora, numa aparelhagem isenta de água.

A seguir à adição, a solução amarela resultante foi agitada, sob azoto, durante 2 horas, a -78°C , e, em seguida, juntou-se 0,93 ml (15 mmoles) de iodometano, numa única porção. Em seguida, a solução foi deixada em repouso para poder aquecer e foi agitada, à temperatura ambiente, durante 20 horas.

A solução foi arrefecida até -78°C , após o que se juntaram 17 ml (17 mmoles) de uma solução em THF 1M de bis-(trimetilsilil)-amida de litio, gota a gota, durante um periodo de 5 minutos. A seguir à adição, a solução foi agitada durante 3 horas, a $0^{\circ} - 5^{\circ}\text{C}$ (banho com gelo). Seguidamente, juntaram-se 2,5 ml de CH_3I , numa única porção. Em seguida, a solução foi aquecida e agitada, à temperatura ambiente, durante a noite.

Em seguida, a solução foi diluída com acetato de etilo (volume total = 300 ml), a solução foi lavada com HCl aquoso 1N, depois com solução de cloreto de sodio e seguidamente com água, e foi seca passando sobre Na_2SO_4 anidro. A mistura reaccional em bruto foi filtrada^ através de SiO_2 (eluente: CH_2Cl_2), obtendo-se 3,22 g do composto em epigrafe, de formula 2D. (rendimento de 92%).

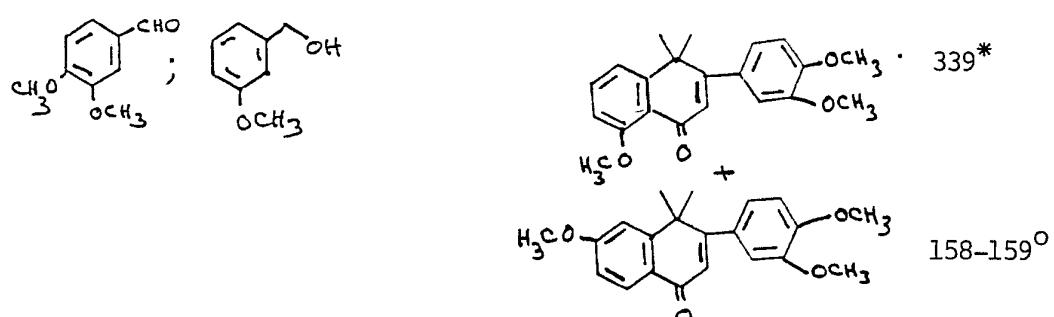
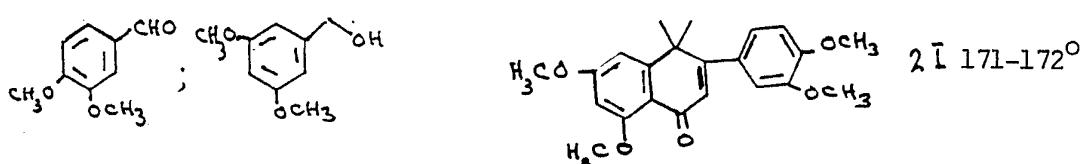
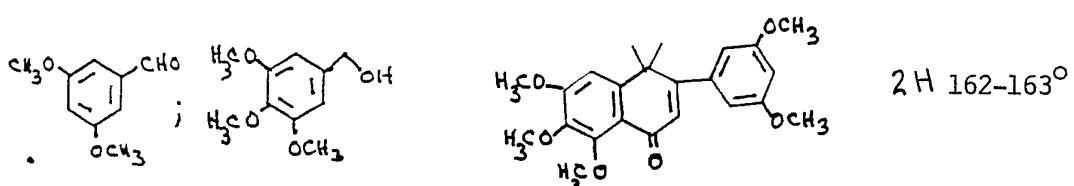
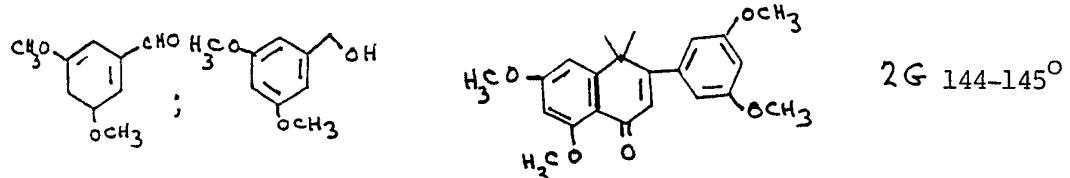


E) De acordo com os mesmos processos adoptados na etapa E e na etapa F, do exemplo 1, um composto de formula 2D foi primeiro convertido num composto de formula 2E e, em seguida, foi transformado num composto de formula 2F.

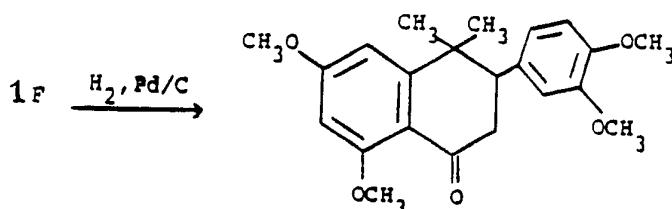
Foram preparados os seguintes compostos, apresentados na seguinte tabela 4, efectuando os mesmos processos delineados nas etapas A) e E) do exemplo 2.

TABELA 4

Compostos de partida	Compostos do invento	Ponto fusão (°C)
----------------------	----------------------	---------------------



+) Espectrometria de massas, m/e (M + 1)

Exemplo 3

3A

150 g do composto de formula 1F, do exemplo 1, foram divididos em duas porções de 75 g. Cada porção foi hidrogenada, na presença de 7 g de paládio-em-carvão (a 10%) à temperatura ambiente, em 1400 ml de benzeno e a uma pressão inicial de H_2 de 60 psi (4,22 kg/cm²). Decorridas 6 horas, a mistura reaccional foi filtrada através de uma camada de 'Celite' (R) e o filtrado foi concentrado. O resíduo (reunidas cada uma das porções de 75 g) foi purificado mediante cromatografia 'flash', sobre uma coluna de SiO_2 . Eluiu-se na coluna primeiro com 40% de acetato de etilo/hexano. Após a separação do composto menos polar, a coluna foi eluída com acetato de etilo, obtendo-se 137 g do composto final de formula 3A (rendimento de 91%), que foi recristalizado a partir de acetato de etilo, P.F. = 176-177°C.

Foram preparados os seguintes compostos enumerados na tabela 5, através do mesmo processo de hidrogenação atras indicado.

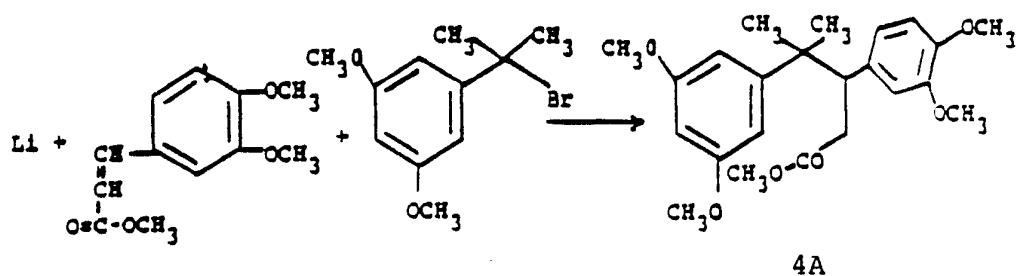
TABELA 5

Compostos de partida	Compostos do invento	P.F. (°C) ou MS ⁺ (m/e)
		125-127° 3B
		340*
		370*

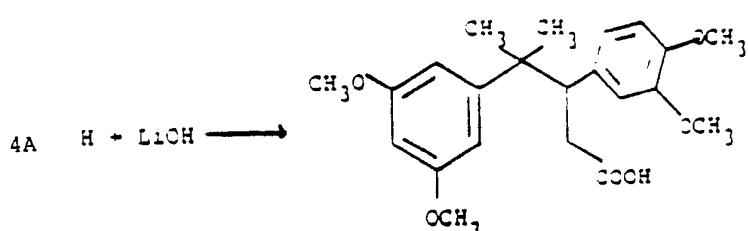
+

MS = espectrometria de massas

Exemplo 4

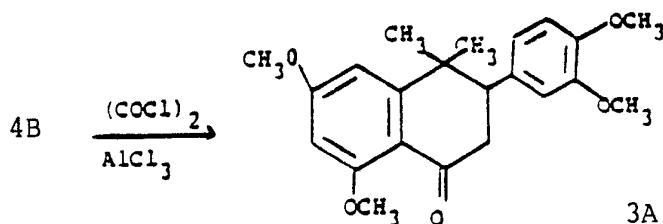


A) Durante um periodo de 15 minutos, a -20°C , numa atmosfera de azoto, adicionou-se a uma suspensão de 0,111 g de uma dispersão de litio (pre-lavado com hexano), em 1 ml de THF anidro, uma solução de 0,444 de 3,4-dimetoxicinamato de metilo e 0,259 g de 2-bromo-2-(3,5-dimetoxifenil)-propano de formula 1B, em 1 ml de THF anidro. A mistura obtida foi agitada energicamente durante mais 50 minutos, foi diluida com éter etilico, e em esquida, alcalinizada com uma solução saturada, aquosa, de cloreto de amonio. A fase organica foi separada, lavada com uma solução de cloreto de sodio, seca sobre sulfato de magnesio, anidro e foi concentrada. O residuo foi purificado por meio de TLC preparativa (5% de éter, em CH_2Cl_2), obtendo-se 0,240 g (rendimento de 60%) do composto final, de formula 4A;
 espectrografia de massas : m/e: 402 (M^+).



4B

B) Uma solução de 0,1386 g do composto de formula 4A, em 1,38 ml de THF, 1,38 ml de LiOH 1N e 1 ml de metanol, foi agitada, à temperatura ambiente, numa atmosfera de azoto, durante a noite (15 horas) e, em seguida, o solvente foi separado, num vacuo. O residuo foi dissolvido em 2 ml de agua, e seguidamente, foi extraído com eter etilico. A solução aquosa foi arrefecida num banho de agua gelada e foi acidificada pela adição de HCl 2N, até a um pH de 2 a 3. A mistura resultante foi extraída com acetato de etilo. Os extractos de acetato de etilo foram lavados com uma solução de cloreto de sodio, foram secos sobre sulfato de magnesio anidro e concentrados, obtendo-se 0,106 g (rendimento de 79%) do composto de formula 4B sob a forma de um solido branco.
Espectrometria de massas : m/e: 388 (M^+).



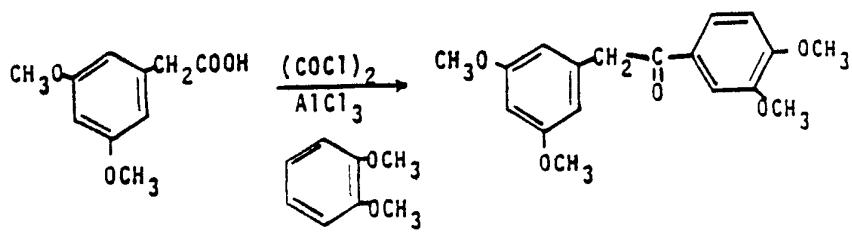
C) 21 μ l de cloreto de oxalilo e 1,3 μ l de N,N-dimetilformamida foram adicionados a uma solução de 83 mg do composto de formula 4B, em 1,6 ml de cloreto de metileno anidro, à temperatura ambiente, numa atmosfera de azoto. A solução resultante foi agitada durante 10 minutos, em seguida, foi arrefecida até 0°C, juntando-se 1 equivalente (28,5 mg) de cloreto de aluminio anidro. A mistura resultante foi agitada, a 0°C, durante 20 minutos,

e, em seguida, foi tratada com uma solução saturada, aquosa de bicarbonato de sódio. A solução orgânica foi separada, seca sobre sulfato de magnésio e concentrada. O produto bruto da fórmula 3A, 0,75 mg (rendimento de 95%) foi recristalizado a partir de acetato de etilo, obtendo-se o composto puro de fórmula 3A, com ponto de fusão de 175-176°C.

Adoptando o mesmo processo e partindo de 2-cloro-2-(3,4,5,-trimetoxifenil)-propano, preparou-se 3-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-diidro-6,7,8-trimetoxi-4,4-dimetil-1(2H)-naftaleno.

espectrografia de massas : m/e: 401 (M + 1).

Exemplo 5



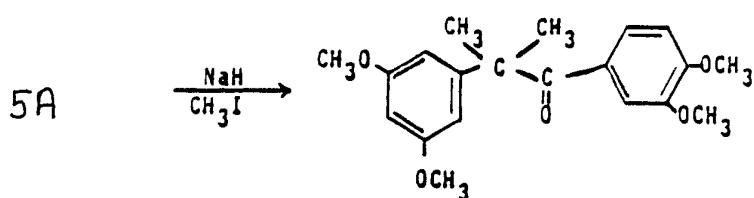
A) 11,0 g de ácido 3,5-dimetoxifenil acético foram dissolvidas em CHCl_3 (55 ml), num balão anidro. Juntaram-se 10,0 ml de cloreto de oxalilo e a solução obtida foi mantida em refluxo até cessar o desprendimento de HCl.

O solvente e o excesso de cloreto de oxalilo foram removidos, primeiro num vacuo normal, e, seguidamente num alto vacuo.

A mistura resultante foi dissolvida em veratrole (25 ml) e arrefecida num banho de gelo, num balão de Morton de 3 tubuladuras, dotado de um agitador mecanico e condensador de refluxo anidro e tubo de secagem.

Juntaram-se, em porções, 8,2 g de AlCl_3 , durante um periodo de 1 1/4 horas. Após a adição a mistura reaccional foi agitada num banho de gelo, durante 3 horas. Em seguida, a mistura foi neutralizada pela adição cuidadosa de água gelada. A mistura foi extraida com éter etilico/acetato de etilo (1:1). Os extractos reunidos foram lavados com água e secos sobre sulfato de sodio.

A mistura reaccional foi purificada mediante cromatografia em coluna (SiO_2), (50% de hexano / CHCl_3), obtendo-se 10,5 g (64%) do composto de formula 5A, que foi recristalizado a partir de CH_3OH , obtendo-se o composto puro de formula 5A, com ponto de fusão de 70-71°C.

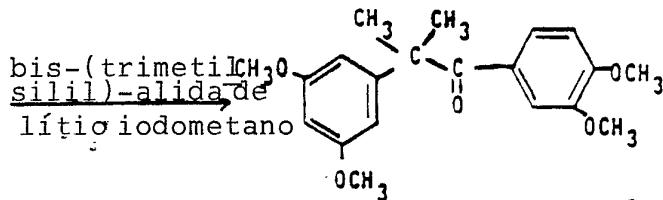


1D

B) 15,0 g de NaH (dispersão em óleo a 50%) foram lavados, 3 vezes, com hexano, numa atmosfera de argon, num balão de Morton de 3 tubuladuras, anidro, munido de um condensador de refluxo anidro e um funil de adição anidro, contendo 15,0 g do composto de formula 5A, dissolvido em 60 ml de 1,2-dimetoxietano. O condensador de refluxo foi munido de um septo de borracha, com valvula de agulha ligada a uma valvula terminal.

Após as lavagens suspendeu-se o NaH em 85 ml de 1,2-dimetoxietano (DME) e arrefeceu-se a suspensão num banho de gelo. O composto de partida foi adicionado, gota a gota, durante um periodo de 1 1/2 horas. Terminada a adição, a massa pastosa foi agitada, no banho de gelo, até terminar o desprendimento de H_2 . Juntaram-se lentamente 30 ml de CH_3I , em 30 ml de DME, gota a gota, e, em seguida, a massa pastosa foi agitada, num banho de refrigeração, durante 1 hora e, em seguida, foi aquecida até $65-70^0C$, durante a noite. Depois de arrefecer até à temperatura ambiente, juntaram-se mais 10 ml de CH_3I e a mistura foi novamente aquecida até $65-70^0C$, durante 24 horas. Depois do arrefecimento num banho de refrigeração, a mistura reaccional foi neutralizada pela adição cuidadosa de agua (100 ml). A fase aquosa foi separada e extraída com éter. As soluções organicas reunidas foram lavadas com agua e secas sobre sulfato de sodio. A mistura reaccional foi utilizada nesta forma para a etapa C), purificada mediante cromatografia em coluna (SiO_2) (50% de hexano/ CH_2Cl_2).

Obteve-se uma amostra para análise do composto de formula ID mediante recristalização a partir de CH_3OH ; Ponto de fusão = $99-100^0C$.



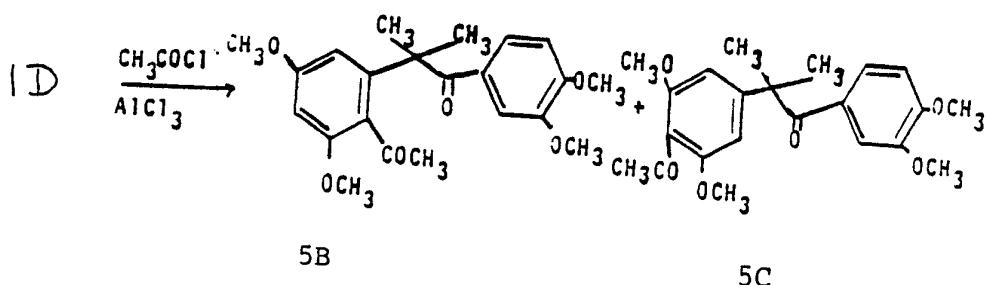
Etapa alternativa B)

3,2 g (10 mmoles) do composto de formula 5A, dissolvido em THF anidro (45 ml) foram adicionados gota a gota, numa atmosfera de azoto, a uma solução agitada, pré-arrefecida (banho de gelo seco/acetona) em THF, 1M, de bis(trimetilsilil)-amida de litio (13 ml), durante um periodo de 1 hora, numa aparelhagem anidra.

Terminada a adição, a solução amarela resultante foi agitada, numa atmosfera de azoto, durante 2 horas, a -78°C e, em seguida, juntaram-se 0,93 ml (15 mmoles) DE IODOMETANO; NUMA unica porção. Em seguida, a solução foi deixada em repouso para aquecer e foi agitada, à temperatura ambiente, durante 20 horas. A solução foi arrefecida até -78°C , juntando-se, gota a gota, 17 ml (17 mmoles) de uma solução de bis(trimetilsilil)-amida de litio 1M, em THF, durante um periodo de 5 minutos. Após a adição, a solução foi agitada durante 3 horas, a $0-5^{\circ}\text{C}$ (banho de gelo). Em seguida, juntaram-se 2,5 ml de iodometano, numa unica porção. A solução foi aquecida e agitada à temperatura ambiente durante a noite.

Em seguida, a solução foi diluída com acetato de etilo (volume total = 300 ml), lavada com HCl aquoso 1N, e, seguidamente, com uma solução de cloreto de sodio, e depois com água, e foi seca sobre sulfato de

sodio. A mistura reaccional não-elaborada foi filtrada através de $\text{SiO}_2(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$, obtendo-se 3,22 g do composto de formula 1D (rendimento de 92%).

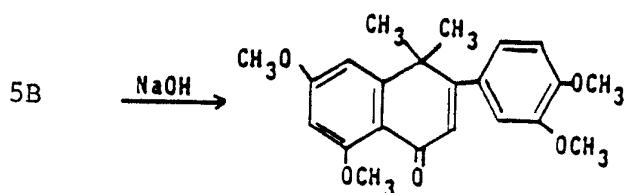


C) 8,5 ml de cloreto de acetilo foram adicionados numa unica porção de 16,3 g do composto de formula 1D, dissolvido em nitrobenzeno (160 ml), contidos num balaõ de Merton de 3 tubuladuras, dotado de agitadores mecanicos e de um condensador de refluxo anidro, com um tubo de secagem. A solução escura foi arrefecida num banho de gelo e, em seguida, 15,0 g de $AlCl_3$ foram adicionados, em porções, durante um periodo de 2 horas. Terminada a adição, a solução turva foi agitada, num banho de gelo, durante mais 1 1/4 horas, e, em seguida, a reacção foi interrompida pela adição cuidadosa de agua. A fase organica foi separada. A fase aquosa foi extraida com acetato de etilo (EtOAc). As soluções organicas reunidas foram lavadas com água e secas sobre sulfato de sodio.

A mistura reaccional foi parcialmente purificada mediante cromatografia de coluna (SiO_2 : CHCl_3). Isolaram-se 2 compostos. O composto menos polar foi purificado mais exaustivamente por cromatografia 'flash' (SiO_2) (20% de $\text{EtOAc}/\text{hexano}$), obtendo-se 3,6 g (20%)

do composto de formula 5C, que foi recristalizado a partir de acetato de etilo/hexano. Ponto de fusão: 128-129°C.

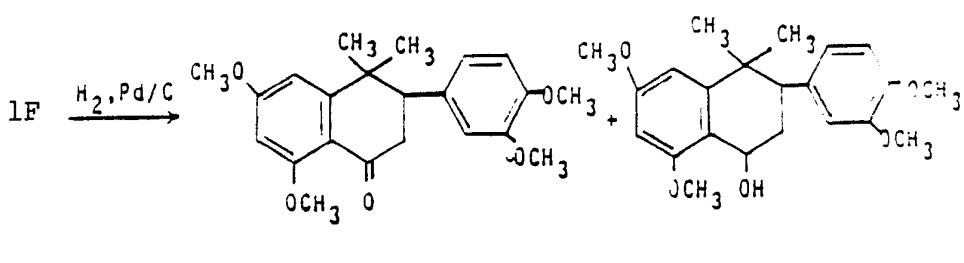
O composto mais polar, que representa o composto de formula 5B (9,5 g) (52%) P.F. = 104-106°C, foi utilizado nesta forma para a reacção na etapa E) do processo.



1F

E) Um composto de formula 5B (5,0 g) foi mantida em refluxo durante 2 dias, em 50 ml de THF e 25 ml de NaOH 1N. Depois do arrefecimento até à temperatura ambiente, a solução foi diluida com água e a fase aquosa foi separada e extraida com éter dietilico. As soluções organicas reunidas foram lavadas com agua e secas sobre sulfato de sodio. A solução organica foi purificada mediante cromatografia em coluna (SiO_2) (10% de acetato de etilo/ CHCl_3), obtendo-se 1,9 g (rendimento de 39%) do composto de formula 1F, que foi recristalizado (2x) a partir de acetato de etilo/hexano. P.F. = 171-172°C.

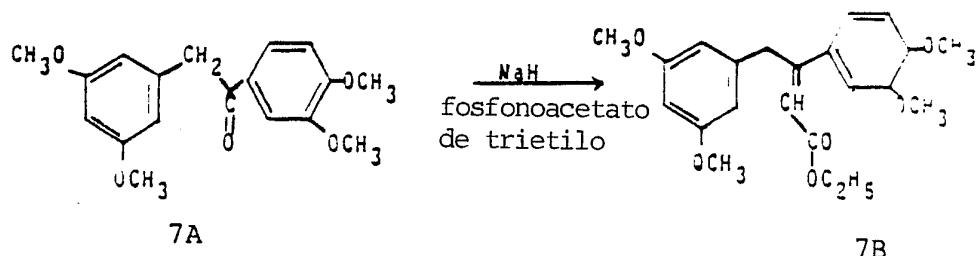
Exemplo 6



40,0 g do composto de formula 1F foram hidrogenados, a uma pressão de 55 psi, ($3,867 \text{ kg/cm}^2$) 9,35 g de Pd/C (a 10%) em benzene (125 ml). Decorridas 6 horas, a mistura reaccional foi filtrada atraves de 'Celite' e o filtrado foi purificado por meio de cromatografia 'flash' (SiO_2). A coluna foi primeiro eluida com 40% de acetato de etilo/hexano até à separação do componente menos polar da mistura; em seguida, utilizou-se acetato de etilo (100%), até à separação do componente mais polar.

O composto mais polar foi recristalizado a partir de acetato de etilo/hexano obtendo-se duas porções (43,2 g e 3,0 g) (rendimento de 92%) do composto de fórmula 3a, com ponto de fusão de 175-176°C. O composto menos polar foi recristalizado a partir de acetato de etilo/hexano (2 x), obtendo-se 0,86 g de um composto de fórmula 5D com ponto de fusão de 161-162°C.

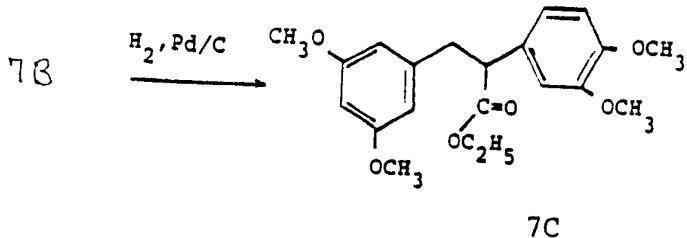
Exemplo 7



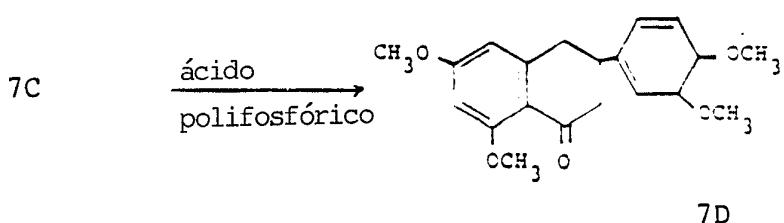
A) 7,0 g de NaH numa suspensão de óleo a 50%, foram adicionados, em porções, a 60 ml de fosfonoacetato de trietilo pré-arrefecidos (banho de gelo), sob agitação, numa atmosfera de azoto, num balão anidro.

A mistura foi agitada, num banho de gelo, até cessar a formação de H_2 . Juntaram-se 5,0 g do composto de formila 7A, numa unica porção e, em seguida, a solução foi arrefecida até 120^0 - 125^0 C, durante 12 horas. Em seguida, a solução quente foi deitada em água gelada e extraída com CH_2Cl_2 (700 ml). Os extractos reunidos foram lavados com agua e secos sobre sulfato de sodio. A seguir à evaporação do solvente, o reagente em excesso foi destilado num alto vacuo. A mistura resultante foi purificada mediante cromatografia 'flash' (SiO_2).

A coluna foi eluída primeiro com 10% de acetato de etilo/hexano (9,09 litros), e, em seguida, com 15% de acetato de etilo/hexano, obtendo-se 5,0 g (82%) do composto de formula 7B, que foi utilizado nesta forma para a etapa B).



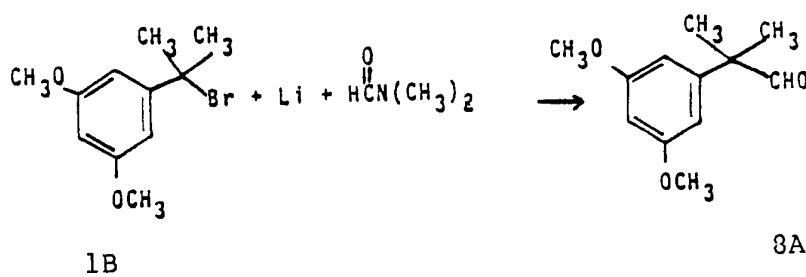
B) O composto de formula 7B, obtido na etapa A (5,0 g), foi hidrogenado com Pd/C (10%), (2,0 g) em benzeno (150 ml), à temperatura ambiente, durante a noite, a uma pressão de 50 psi. ($3,515 \text{ kg/cm}^2$). Em seguida, o catalisador foi filtrado através de 'Celite' e lavado com acetato de etilo. Após evaporação do filtrado obtiveram-se 4,69 g (95%) do composto de formula 7C sob a forma de um óleo.



C) Fizeram-se reagir 4,1 g do composto de formula 7C, obtido na etapa B, e 50 g de ácido polifosfórico, a $85-90^\circ\text{C}$, durante 2 horas. Juntou-se gelo ao óleo espesso, vermelho, e a mistura resultante foi extraída com acetato de etilo. Os extractos reunidos foram lavados

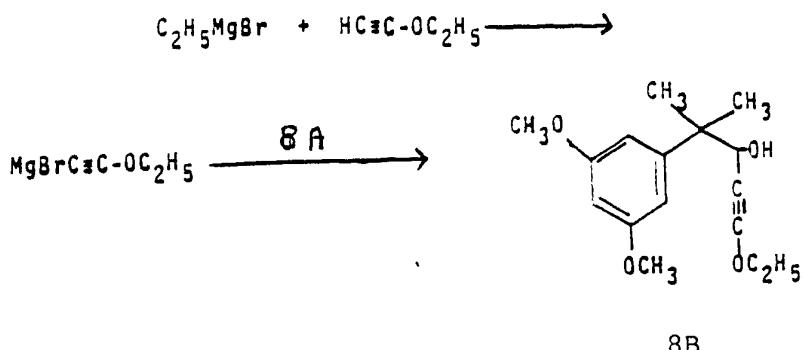
com NaHCO_3 aquoso, e em seguida, com água e foram secos sobre sulfato de sodio. A mistura reaccional (3,15 g) foi purificada mediante cromatografia 'flash' (SiO_2). Eluiu-se primeiro com 15% de acetato de etilo/hexano (2 litros) seguidamente com acetato de etilo. O composto obtido (2,9 g) (rendimento de 80%) foi recristalizado a partir de acetato de etilo, dando origem ao composto de formula 7D, com ponto de fusão de $134-135^{\circ}\text{C}$.

Exemplo 8

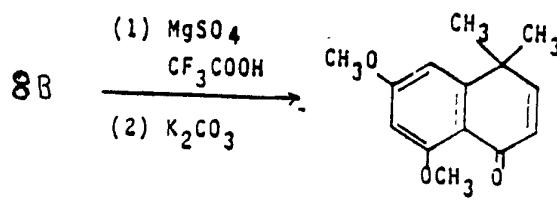


A) Uma solução de 0,259 g do composto de formula 1B e $64,5 \mu\text{l}$ de DMF anidra em 1 ml de THF anidro, foi adicionada, durante 17 minutos, a -20°C , a uma suspensão de 92,5 mg de uma dispersão de litio (pré-lavada com hexano), em 1 ml de THF anidro. Em seguida, a mistura resultante foi agitada durante 1 hora mais, a -15°C , e, seguidamente, adicionou-se-lhe, uma solução saturada, aquosa de cloreto de amonio.

A solução resultante foi extraída com eter etílico. Os extractos de éter foram lavados com uma solução de cloreto de sódio, secos sobre sulfato de sódio e concentrados. O resíduo foi purificado mediante cromatografia em camada fina, preparativa (CH_2Cl_2), obtendo-se 0,142 g (rendimento de 82%) do composto de fórmula 8A sob a forma de um óleo.



B) Juntaram-se 77,4 μl de etoxi-acetileno a uma solução de 0,3 ml de brometo de etil-magnésio 3M, em 2 ml de THF anidro, à temperatura ambiente. A solução resultante foi agitada durante 1 hora, e 15 minutos em seguida, adicionaram-se 0,123 g do composto de fórmula 8A, por meio de uma seringa. Após um período de agitação de 1 hora, à temperatura ambiente, a mistura resultante foi arrefecida pela adição de água gelada e extraída com acetato de etílo. A fase orgânica foi separada, seca sobre MgSO_4 e concentrada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em camada fina (5% de éter, em CH_2Cl_2), obtendo-se 0,13 g do composto de fórmula 8B (rendimento de 79%), que foi utilizado nesta forma para a etapa C).

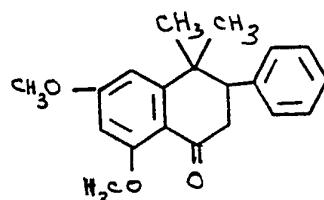
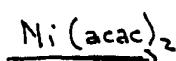
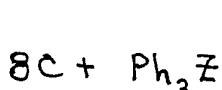


8C

C) Juntaram-se 68 mg de sulfato de magnesio anidro a uma solução de 0,105 g de composto de formula 8B, em 3,5 ml de cloreto de metileno anidro. Em seguida, a mistura resultante foi arrefecida até -78°C , após o que se juntou uma ligação/solução de 116 ul de acido trifluoroacetico, em 0,2 ml de cloreto de metileno anidro, mediante uma seringa. Depois de se manter uma agitação durante 20 minutos, a -78°C , removeu-se o banho de refrigeração e a mistura resultante foi tratada imediatamente com uma solução de 417 mg de carbonato de potassio, em 4,5 ml de agua. As duas fases foram separadas. A fase aquosa foi extraida com éter, a solução de éter e de cloreto de metileno foi seca sobre sulfato de sodio e concentrada.

O residuo foi purificado mediante cromatografia em camada fina preparativa (10% de éter em CH_2Cl_2), obtendo-se 79,0 mg (rendimento de 90%) do composto final de formula 8C. Espectroscopia de massa m/e:232 (M^+).

Exemplo 9

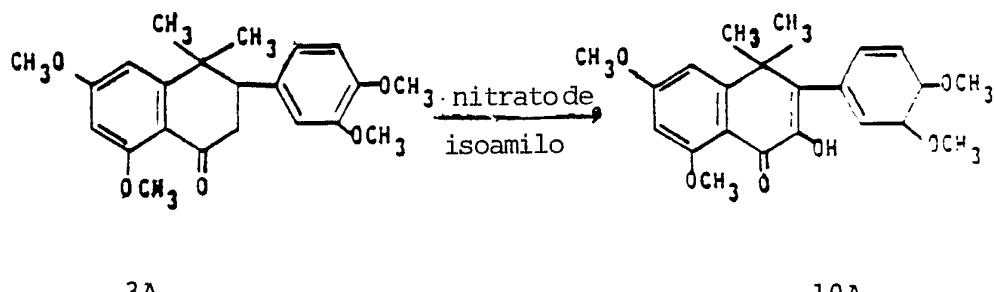


9A

Uma mistura de 0,24 ml de bromo-benzeno, 0,252 g de brometo de zinco e 31 mg de aparas de litio, em 7 ml de eter anidro, foi submetida à acção de ultrassons, a 0°C, numa atmosfera de azoto, durante 1 hora e 55 minutos (a temperatura de banho com ultrassons foi aumentada de 0°C a 33°C). A mistura turva foi arrefecida até 0°C e uma solução de 0,13 g do composto de formula 8C e 3,4 mg de $Ni(acac)_2$, em 3 ml de eter anidro, foi adicionada mediante uma cânula, durante 5 minutos.

A mistura reaccional foi agitada durante 20 minutos, a 0°C, e durante 25 minutos, à temperatura ambiente, e, em seguida, a mistura foi tratada com uma solução aquosa de cloreto de amonio. A mistura resultante foi extraida com acetato de etilo, os extractos reunidos foram lavados com uma solução de cloreto de sodio, foram secos sobre sulfato de magnesio e concentrados.

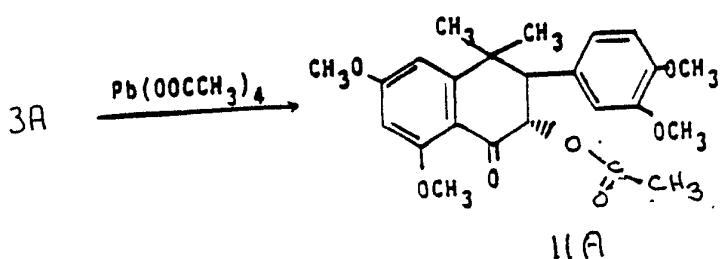
O residuo foi purificado mediante TLC preparativa, numa coluna de silica-gel (10% de éter, em CH_2Cl_2), obtendo-se 0,16 g (rendimento de 52%) do composto final de formula 9A. Espectrometria de massa, m/e: 310 (M^+).

Exemplo 10

Suspendeu-se o composto de formula 3A (0,8 g) e agitou-se a suspensão obtida, durante 10 minutos, em 70 ml de C_2H_5OH absoluto e 4 ml de HCl concentrado. Juntaram-se gota a gota, 4,0 ml de nitrato de isoamilo, à temperatura ambiente, durante um periodo de 10 minutos. A solução obtida foi agitada, à temperatura ambiente, durante 24 horas e, em seguida, foi deitada em água (400 ml). A mistura aquosa foi extraída com $CHCl_3$ (volume total = 600 ml).

Os extractos reunidos foram lavados com $NaHCO_3$ aquoso e, em seguida, com água e secos sobre sulfato de sódio anidro, durante 24 horas. Após filtração e evaporação do solvente, a mistura reaccional foi purificada mediante cromatografia em coluna (Merck, silica-gel 60) (25% de hexano/ $CHCl_3$). O material praticamente puro (0,59 g) foi purificado mais exaustivamente por meio de TLC preparativa com 40% de éter de etilo/ $CHCl_3$ como eluente e acetato de etilo/ $CH_3OH/CHCl_3$ (1:1:1) para a extracção. O material puro (0,36 g) (rendimento de 43%) foi recristalizado a partir de $CHCl_3$ /hexano, obtendo-se o composto de formula 10A com ponto de fusão de 161-162°C.

Exemplo 11

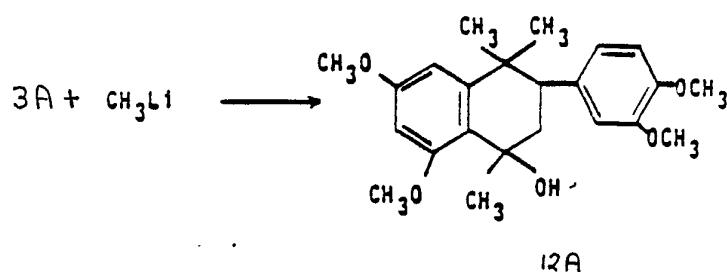


O composto de formula 3A (0,3 g 0,81 mmoles) foi dissolvido em 10 ml de benzeno anidro, num balão anidro munido de um condensador de refluxo anidro. Juntaram-se 0,72 g (1,62 mmoles) de Pb(OAc)_4 , em 3 porções, em intervalos de 3 horas. Após cada adição, a mistura foi mantida em refluxo, numa atmosfera de azoto. A seguir à ultima adição, a mistura foi mantida ao refluxo, durante a noite, seguidamente, juntaram-se mais 0,3 g de Pb(OAc)_4 e mantiveram-se em erfluxo durante mais 4 horas.

Após o arrefecimento até à temperatura ambiente, a mistura foi diluída com acetato de etilo, lavada com água depois com NaHCO_3 aquoso, saturado, novamente com água, e foi seca sobre sulfato de sodio. A mistura reaccional (0,35 g) foi purificada mediante cromatografia 'flash' (SiO_2) (55% de acetato de etilo/hexano), obtendo-se 0,13 g (37%) do composto de formula 11A, que foi recristalizado a partir de acetato de etilo.

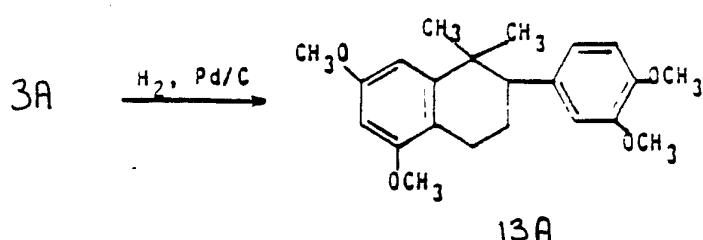
Ponto de fusão: 202-204°C.

Exemplo 12



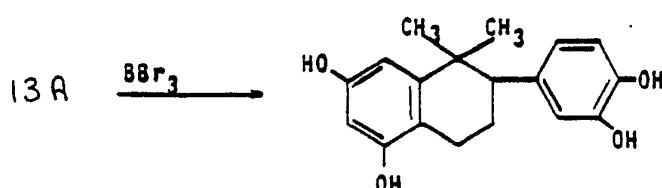
Uma solução de 0,5 g de composto de formula 3A, em 4 ml de 1,4-dioxano anidro, foi adicionado a uma solução de 1,27 ml de metilato de litio, 1,6M, arrefe cido num banho de agua gelada, durante um periodo de 10 mi nutos. A solução amarelada resultante foi agitada durante 1,5 horas, a 0°C , e, em seguida, foi dissolvida com agua. A solução obtida foi extraída com acetato de etilo, foi seca sobre sulfato de sodio e concentrada. O residuo foi purifi cado mediante TLC preparativa (silica-gel foi desactivado com trietilamina, eluentes: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{hexano}$ 1:1), obtendo-se 0,150 g do composto final de formula 12A (20%). Espectrometria de massa , m/e : $386 (\text{M}^+)$.

Exemplo 13



A uma solução de 2,1 g de um composto de formula 3A em 20 ml de C_2H_5OH absoluto e 30 ml de THF seco, foi adicionado 0,4 g de Pd/C (Pd a 10%). A mistura foi hidrogenada à etmperatura ambiente com agitação vigorosa durante 20 horas, sendo então filtrada através de uma almofada de Celite.

O filtrado foi concentrado para originar 2,1 g de produto, que foi purificado por cromatografia "flash" (solvente: CH_2Cl_2 /hexano 2:1, CH_2Cl_2 /hexano 4:1) para originar 1,825 g do produto desejado de formula 13A., atrás apresentada (90% de rendimento), espectrometria de massa, m/e 356 (M^+).

Exemplo 14

14A

Juntaram-se 18 ml de uma solução de BBr_3 1N, em CH_2Cl_2 durante 10 minutos, a -78^0C , numa atmosfera de azoto, a uma solução agitada de 0,8 g do composto de formula 13A, em 2 ml de CH_2Cl_2 anidro. A solução resultante foi agitada durante mais 10 minutos a -78^0C e, em seguida, removeu-se o banho de refrigeração e a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 48 horas. O solvente foi evapoorado num vacuo, o residuo obtido foi arrefecido num banho de agua gelada, juntando-se uma solução gelada de $NaOH$ 3N, lentamente, até o pH da solução atingir um valor de 9-10. A solução homogena resultante foi acidificada para um pH de 4 pela adição de HCl 1N frio. Juntou-se acetato de etilo. A mistura reaccional foi agitada e separada. Recolheu-se a solução orgânica, que foi lavada com uma solução de cloreto de sodio, seca sobre sulfato de sodio e concentrada. O produto bruto foi purificado por meio de chromatografia 'flash', numa coluna de SiO_2 (CH_2Cl_2 /acetato de etilo, 2:1), obtendo-se 0,570 g de um composto puro (rendimento de 85%), que foi recristalizado a partir de acetona, dando origem à formação do composto de formula 14A. Espectrometria de massa, m/e : 300 (M^+).

Pela substituição do composto de formula 13A pelos compostos enumerados na primeira coluna da tabela 3 e pela adopção do mesmo processo descrito no exem

pto 14, podem ser preparados os compostos indicados na segunda coluna da Tabela 6.

TABELA 6

<u>Composto de partida</u>	<u>Composto obtido</u>	<u>Ponto de fusão do composto obtido (°C)</u>
		14B 135-140° (decomposição)
		14C 276-277°
		14D 227-229°
		14E 300
		14F a) 209-210°
		14G b, a) 252-253°

- a) utilizando BCl_3 em vez de BBr_3
 - b) Tempo reaccional: 2 horas
 - c) Mistura reaccional purificada mediante HPLC de C_{18} , em fase invertida ${}^-\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}:\text{HCOOH}$ (50:50:1) como fase móvel).

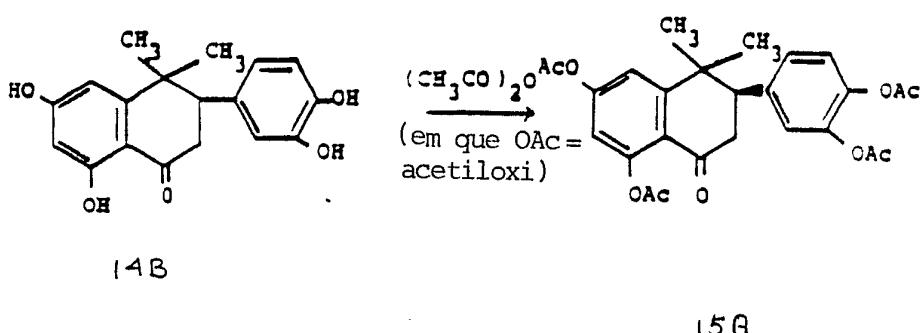
TABELA 6 (CONT)

Composto de partida	Composto obtido	fusão do composto obtido (°C)
		313*
		315*
		327*

* MS: Espectroscopia de massa, m/e : (M+1)

- a) Utilizando BCl_3 em vez de BBr_3 .
 - b) Tempo de reacção: 2 horas
 - c) Mistura reaccional purificada mediante HPLC de C_{18} , em fase invertida / CH_3CN : H_2O : HCOOH (50:50:1)7 como fase móvel.

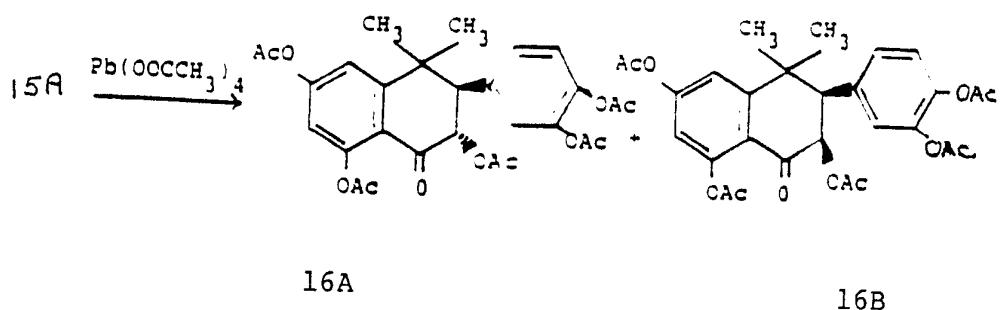
Exemplo 15



O composto de formula 14B (0,7 g) foi agitada, à temperatura ambiente, com 5 ml de piridina e 2 ml de anidrido acetico. passados 2 dias, os solventes foram eliminados, por evaporação num alto vacuo. O residuo foi purificado mediante cromatografia 'flash' (SiO_2) (40% de acetato de etilo/hexano), obtendo-se 0,7 g (rendimento de 65%) do composto de formula 15A sob a forma de um solido branco, que foi identificado por meio de espectrometria de massas , m/e: 482 (M+).

Lançou-se mão do mesmo processo para a preparação de 3-(3,4-diacetiloxifenil)-6,8-diacetilo xi-4,4-dimetil-1(4H)-naftalenona.

Exemplo 16

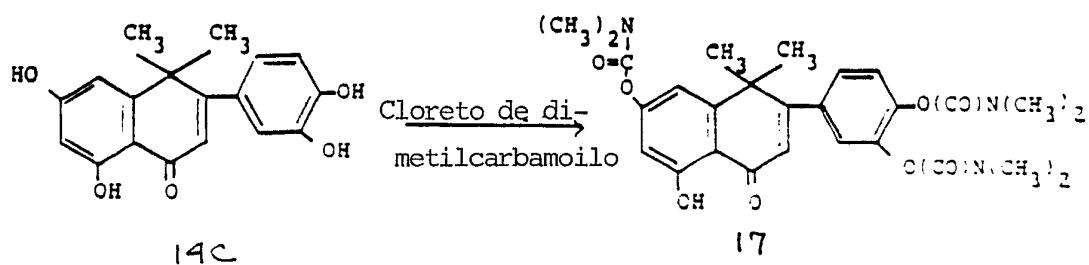


Uma mistura de $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (0,7 g) e do composto de formula 15A (0,6 g) foi mantida em refluxo numa atmosfera de azoto, em benzeno anidro (6 ml), num balão isento de água. Decorridos 16 horas, a mistura foi arrefecida até à temperatura ambiente, juntaram-se 0,7 g de $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ e a mistura foi mantida em refluxo novamente, durante 24 horas.

Adicionaram-se mais 3 porções de $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, em intervalos de 12 horas. Depois do arrefecimento até à temperatura ambiente, a mistura foi diluída com acetato de etilo (350 ml), lavada com água e seca sobre sulfato de sódio. Após purificação da mistura por meio de cromatografia 'flash' (SiO_2 , 35% de acetato de etilo/hexano) obtiveram-se 0,26 g (38%) de uma mistura racémica do com

posto de formula 16A (que representa o composto de 2₁,3B), com ponto de fusão de 202-214°C, bem como 60 mg (9%) de uma mistura racemica de um composto de formula 16B (que representa o composto de 2B,3B), com ponto de fusão de 92-95°C.

Exemplo 17

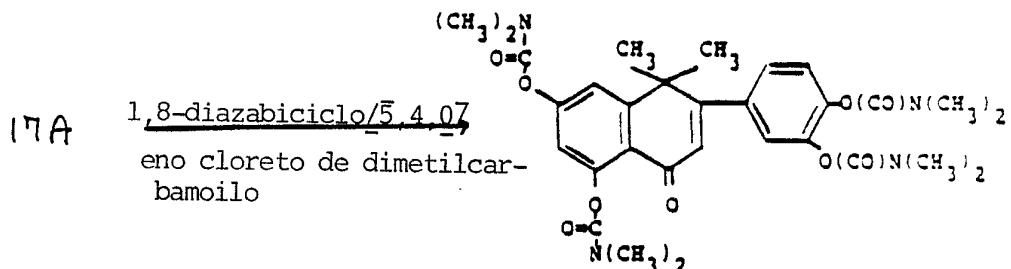


Cloreto de dimetilcarbamofilo

(0,81 ml, 8,8 mmoles) foi adicionado a uma solução de composto de formula 14C (0,5 g 1,6 mmoles), em piridina anidra (1,1 ml 14 mmoles) num balão isento de agua. A solução consistente foi aquecida até 40-42°C, numa atmosfera de azoto, durante a noite. Após o arrefecimento até à temperatua ambiente, a mistura consistente foi introduzida num balão contendo gelo e 18 ml de HCl aquoso 1N. O precipitado formado foi extraído em acetato de etilo (180 ml). Os extractos reunidos foram lavados com água e secos. Apos purificação mediante cromatografia 'flash' (SiO_2) (acetato de etilo), obtiveram-se 0,48 g (rendimento de 57%) do composto de formula 17A.

Espectrometria de massa, m/e: 526 (M+1).

Exemplo 18

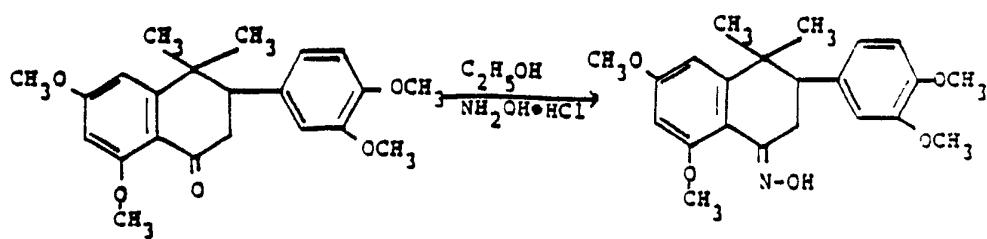


18A

0,15 ml de 1,8-diazatriciclo/^-5,4,07undec-7-eno foram adicionados, à temperatura ambiente, ao composto de formula 17A (0,322 g 0,61 mmoles) de e a 0,085 ml (0,92 mmoles) de cloreto de dimetilcarbamolio. De pois de agitar durante a noite, sob azoto, e à temperatura ambiente, a pasta consiste, neste resultante foi tratada com HCl aquoso 1N, frio. O precipitado formado foi extraido em acetato de etilo. A solução de acetato de etilo foi lavada com agau e foi seca sobre sulfato de sodio. Após purificação por cromatografia 'flahs' (SiO₂) (acetato de etilo), obtiveram-se 0,251 g (68%) do composto de formula 18A.

Espectrometria de massa, m/e: 597 (M+1).

Exemplo 19



3A

19A

Uma mistura de 2,0 g do composto de formula 3A, 0,564 g de cloridrato de hidroxilamina e 0,732 g de acetato de sodio anidro, em 20 ml de etanol absoluto ou *n*-butanol, foi mantida em refluxo, durante cerca de 24 horas. Depois do arrefecimento, a mistura reaccional foi filtrada, o precipitado foi lavado com eter etilico e seco, num vácuo, obtendo-se 2 g (rendimento de 98%) do composto de formula 19A.

Espectrometria de massa , m/e : 386 (M+1).

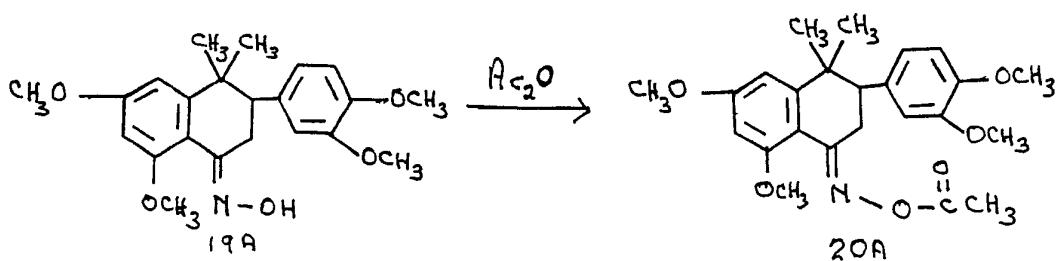
Preparam-se os seguintes compostos da tabela 7, adoptando, praticamente, o mesmo processo descrito no exemplo 19: substitui-se NH₂OH por NH₂R, ou empregando um dos referidos compostos de partida em vez do composto de formula 3A.

TABELA 7

Composto de partida	NH ₂ R	MOAc	Composto Obtido		Espectrometria de massa m/e (M+)
			3A	3A	
3A	NH ₂ NH ₂ •H ₂ O	sem MOAc		193	384
3A	O NH ₂ -NH-C-CH ₃	M=H		19C	426
3A	O NH ₂ -NH NH ₂ •HCl	M=Na		19D	428 (M+1)
3A	O NH ₂ -NH-C O HO	M=H		19E	504
3A	O NH ₂ -NH-C O HO	M=Na		19F	488
3A	NH ₂ -NH-C O HO	M=Na		19G	399

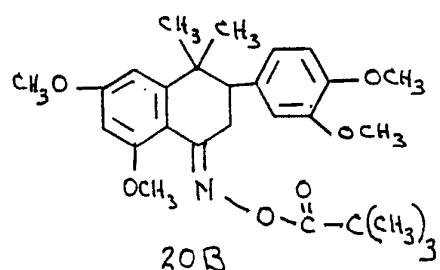
TABELA 7 (CONT.)

Composto de partida	NH ₂ R	MOAC	Composto Obtido	de massa m/e (M+)
	NH ₂ OH·HCl	M=Na		194
	NH ₂ OH·HCl	M=Na		194
	NH ₂ OH·HCl	M=Na		194
	NH ₂ OH·HCl	M=Na		194
	NH ₂ OH·HCl	M=Na		194
	NH ₂ OH·HCl	M=Na		194
	NH ₂ OH·HCl	M=Na		194
	NH ₂ OH·HCl	M=Na		194
	NH ₂ OH·HCl	M=Na		194
	NH ₂ OH·HCl	M=Na		194
	NH ₂ OH·HCl	M=Na		194
	NH ₂ OH·HCl	M=Na		194
	NH ₂ OH·HCl	M=Na		194
	NH ₂ OH·HCl	M=Na		194
	NH ₂ OH·HCl	M=Na		194
	NH ₂ OH·HCl	M=Na		194
	NH ₂ OH·HCl	M=Na		194
	NH ₂ OH·HCl	M=Na		194
	NH ₂ OH·HCl	M=Na		194
	NH ₂ OH·HCl	M=Na		194
	NH ₂ OH·HCl	M=Na		194
	NH ₂ OH·HCl	M=Na		194
	NH ₂ OH·HCl	M=Na		194
	NH ₂ OH·HCl	M=Na		194
	NH ₂ OH·HCl	M=Na		194
	NH ₂ OH·HCl	M=Na		194
	NH ₂ OH·HCl	M=Na		194
	NH ₂ OH·HCl	M=Na		194
	NH ₂ OH·HCl	M=Na		194
	NH ₂ OH·HCl	M=Na		194
	NH ₂ OH·HCl	M=Na		194
	NH ₂ OH·HCl	M=Na		194
	NH ₂ OH·HCl	M=Na		194
	NH ₂ OH·HCl	M=Na		194
	NH ₂ OH·HCl	M=Na		194
	NH ₂ OH·HCl	M=Na		194
	NH ₂ OH·HCl	M=Na		194
	NH ₂ OH·HCl	M=Na		194
	NH ₂ OH·HCl	M=Na		194
	NH ₂ OH·HCl	M=Na		194
	NH ₂ OH·HCl	M=Na		194
	NH ₂ OH·HCl	M=Na		194
	NH ₂ OH·HCl	M=Na		194
	NH ₂ OH·HCl	M=Na		194
	NH ₂ OH·HCl	M=Na		194
	NH ₂ OH·HCl	M=Na		194
	NH ₂ OH·HCl	M=Na		194
	NH ₂ OH·HCl	M=Na		194
	NH ₂ OH·HCl	M=Na		194
	NH ₂ OH·HCl	M=Na		194
	NH ₂ OH·HCl	M=Na		194
	NH ₂ OH·HCl	M=Na		194
	NH ₂ OH·HCl	M=Na		194
	NH ₂ OH·H			

Exemplo 20


Juntaram-se 71 ul de anidrido acético, a 0°C, a uma mistura de 0,193 g de um composto de formula 19A, em 0,5 ml de piridina absoluta. Depois de agitar durante alguns minutos, removeu-se o banho de refrigeração e a mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente, durante a noite (18 horas). A mistura foi diluida com cloreto de metileno, e, em seguida, foi extraida com uma solução fria de HCl 1N. A fase organica foi separada e, em seguida foi lavada com água e uma solução de cloreto de sodio, foi seca sobre sulfato de magnesio anidro e foi concentrada, obtendo-se 0,156 g (rendimento de 73%) do composto de formula 20A.

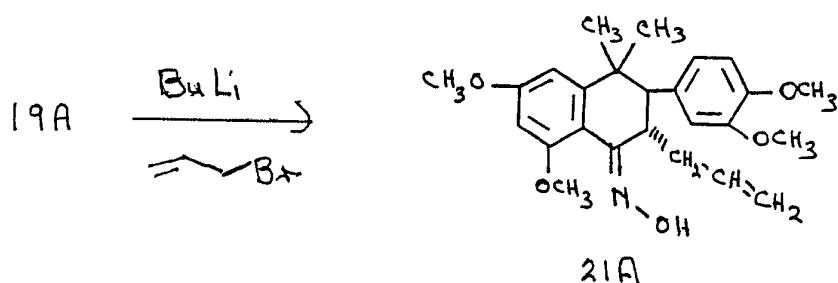
Espectrometria de massa, m/e: 428 (M+1).



Substituindo anidrido acetico por

cloreto de trimetilacetilo, pode-se preparar um composto de formula 20B segundo o mesmo processo adoptado para a conversão de um composto de formula 19A num composto de formula 20A.

Exemplo 21

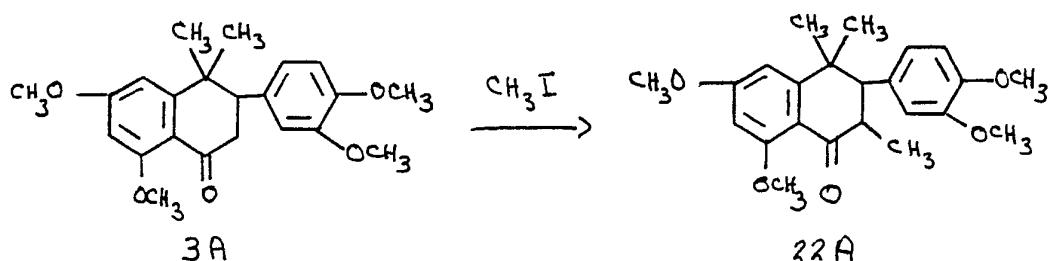


Metade de 1,5 ml de n-butilato de litio (solução 2,5M, em hexano) foi adicionada, gota a gota numa atmosfera de azoto, a uma suspensão, arrefecida até -78°C , de um composto de formula 19A (0,5 g, 1,3 mmoles) em 3,0 ml de THF anidro. Terminada a adição, o banho de gelo-acetona foi substituído por um banho de gelo, e a mistura foi deixada em repouso, para poder aquecer até 0°C . A segunda metade do n-butilato de litio foi então adicionada, também gota a gota. Terminada esta operação, a solução, foi de novo arrefecida até -78°C ., juntando-se, gota a gota, 0,15 ml de brometo de alilo. O banho de refrigeração foi removido e a solução foi deixada em repouso, para poder aquecer, e foi agitada, à temperatura ambiente durante 1 hora. Depois de adicionar água, a solução foi diluída com CH_2Cl_2 lavada com água e seca sobre sulfato de sódio. A mis-

tura reaccional foi purificada mediante cromatografia 'flash' (SiO_2) (30% de EtOAc/hexano), obtendo-se 370 mg (67% do composto de formula 21A).

Espectrometria de massa, m/e: 426 ($\text{M}+1$).

Exemplo 22

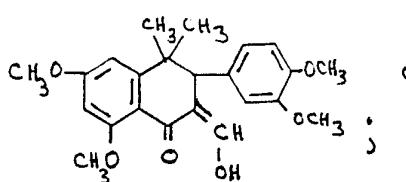


Um composto de formula 3A (3,7 g) dissolvido em $\text{THF:CH}_2\text{Cl}_2$ anidro (1:1) (60 ml), foi adicionado, lentamente e gota a gota, numa atmosfera de azoto, a uma solução arrefecida (-78°C) 1,0M de bis-(trimetilsilil)-amida de litio (15 ml), em THF. Após a adição (90 minutos), a solução foi agitada, a -78°C , durante 2 horas, e em seguida, juntaram-se 2,0 ml de CH_3I , numa unica porção. A solução foi deixada em repouso, para aquecer, e foi agitada, à temperatura ambiente, durante a noite.

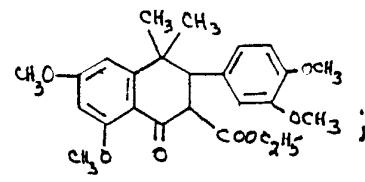
Depois de arrefecer num banho de gelo, a reacção foi interrompida pela adição cuidadosa de água. A fase organica foi separada. A fase aquosa foi extraída varias vezes com CH_2Cl_2 . Os extractos reunidos de CH_2Cl_2

foram lavados com água e secos sobre sulfato de sodio. A mistura reaccional foi purificada mediante cromatografia 'flash' (SiO_2) (30% de EtOAc/hexano).

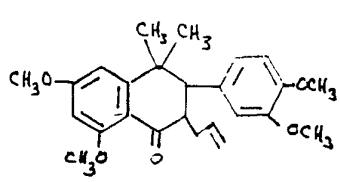
O composto foi recristalizado a partir de EtOAc/gradientes de hexano, obtendo-se 2,0 g do composto de formula 22A (rendimento de 52%).



22B



22C

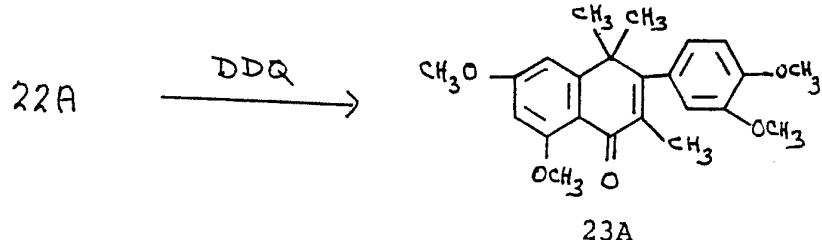


22D

Lançando mão do mesmo processo, e fazendo reagir o mesmo composto de partida de formula 3A com formato de etilo, cloroformato de etilo e brometo de alilo, obtiveram-se os compostos de formula 22B (rendimento de 50%) de formula 22C (rendimento de 18%) e de formula 22D (rendimento de 58%), respectivamente.

Espectrometria de massa para o composto de formula 22B, m/e: 398 (M+), de formula 22C: m/e: 442 (M+) e de formula 22C: m/e 410 (M+).

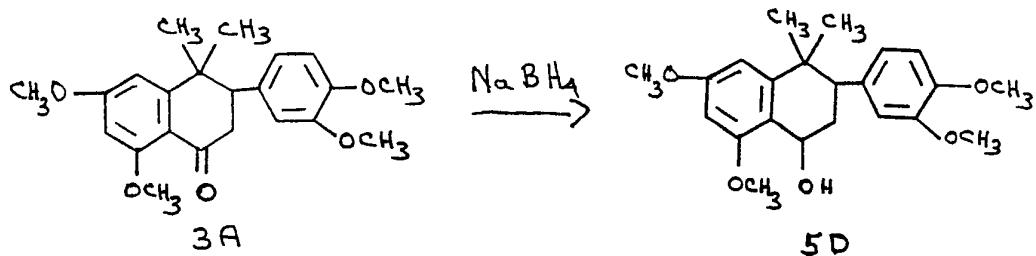
Exemplo 23



Um composto de formula 22A (2,0 g 5,2 mmoles) foi dissolvido a 45⁰C, em benzeno anidro (400 ml) num balão isento de água. Em seguida, a solução foi arrefecida até à temperatura ambiente, juntando-se 2,3-dicloro-5,6-dicinao-1,4-benzoquinona (DDQ) (1,6 g) numa unica porção. Em seguida, a mistura foi aquecida até 85-90⁰C, numa atmosfera de azoto, durante 24 horas. Depois de arrefecer até à temperatura ambiente, o sólido foi filtrado através de 'Celite'. O filtro 'Celite' foi lavado com CH₂Cl₂. A mistura reaccional foi parcialmente purificado mediante cromatografia (35% de EtOAc/hexano) (SiO₂).

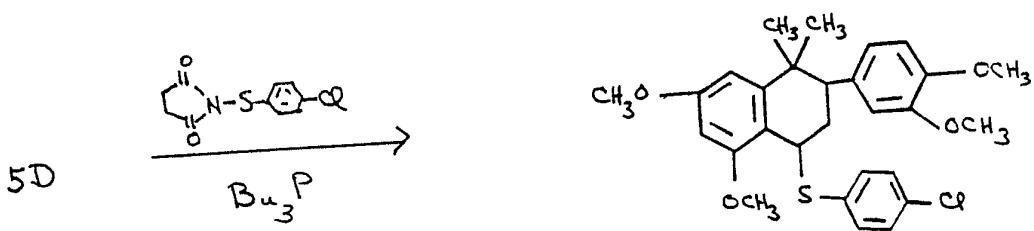
Após mais uma operação de purificação com SiO₂ (50% de EtOAc/gradientes de hexano), obteve-se o composto de formula 21A, que foi recristalizado a partir de EtOAc/hexano (1,8 g) (rendimento de 94%), com ponto de fusão de 183-186⁰C.

Exemplo 24



A) NaBH_4 (0,4 g 10,6 mmoles) foi adicionado, numa unica porção, a uma suspensão de um composto de formula 3A (1,4 g 3,8 mmoles) em 50 ml de EtOH absoluto e 5 ml de THF anidro.

Em seguida, a mistura foi aquecida, numa atmosfera de azoto, durante 5 horas, a 60°C. Em seguida, a solução foi deitada em água gelada. O sólido branco resultante foi extraído com EtOAc. Os extractos reunidos foram lavados com água e secos sobre sulfato de sódio. A mistura treacional foi purificada mediante cromatografia 'flash' (SiO_2) (50% de EtOAc/gradientes de hexano). O composto de fórmula 5D foi recristalizado a partir de EtOAc/hexano (1,12g) (rendimento de 80%).

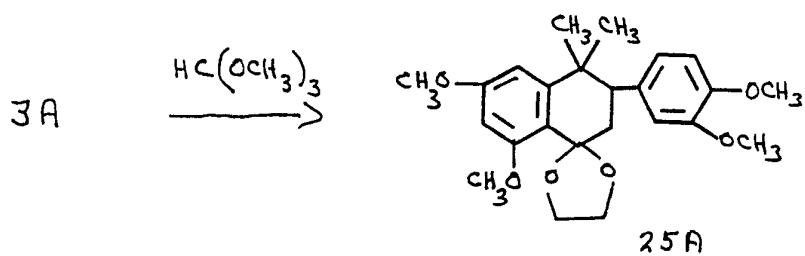


24A

B) Numa atmosfera de N_2 0,582 g de N-(4-clorofeniltio)-succinimida foram adicionados, numa unica porção, a uma solução de 0,6 ml de $n\text{-}Bu_3P$, em benzeno anidro (4,0 ml). Após manter uma agitação durante 10 minutos, à temperatura ambiente, juntou-se 0,4 g de composto de formula 5D.

A solução foi agitada, à temperatuta ambiente, durante 2 dias, seguidamente., juntou-se água. A fase organica foi diluida com $EtOAc$, lavada com agua e seca sobre sulfato de sodio. A mistura reaccional foi ^ purificada (2 x) mediante cromatografia 'flash' (SiO_2) (15% de $EtOAc$ /hexano), obtendo-se 0,148 g (rendimento de 28%) do composto de formula 24A.
Espectrometria de massa , m/e: 499 (M^+ /).

Exemplo 25



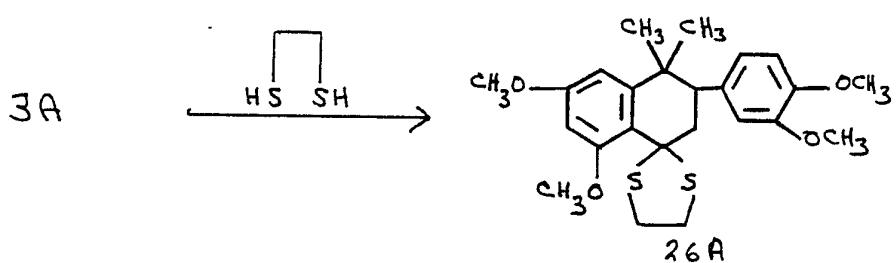
Uma mistura de 5 mg de acido p-toluenossulfônico 0,26 ml de etileno glicol 0,374 g (1,0 mmole) do composto de formula 3A e 0,53 ml de orto-formato de trimetilo, em benzeno de anidro (1,3 ml), foi aquecida até uma temperatura de 35-40°C, numa aparelhagem isento de agua, constituída por um balão de 2 tubuladuras ligado a um

condensador de Liebig. Durante o aquecimento, foi aplicado num vacuo de 14 mm/Hg. Decorridos 90 minutos, a temperatura do banho foi aumentada para 80-85°C.

Tendo sido mantida, durante 2 horas, à referida temperatura, o sólido resultante foi arrefecido até à temperatura ambiente, e dissolvido em EtOAc. A solução dada foi lavado, primeiro com uma solução saturada, aquosa, de NaHCO₃, e em seguida, com água e foi seca sobre sulfato de sódio. A mistura reacional foi purificada mediante cromatografia 'flash' (SiO₂) (gradientes de 5%, 30% e 50% de CH₂Cl₂/hexano).

O composto foi recristalizado a partir de EtOAc/hexano, obtendo-se 0,27 g (rendimento de 65%) do composto de fórmula 25A, com ponto de fusão de 173-174°C.

Exemplo 26



Juntaram-se 68 ul de 1,2-etanoditiol e 30 ul de eterato de trifluoreto de boro a uma solução de 0,2 g do composto de fórmula 3A, em 2,2ml de cloreto de

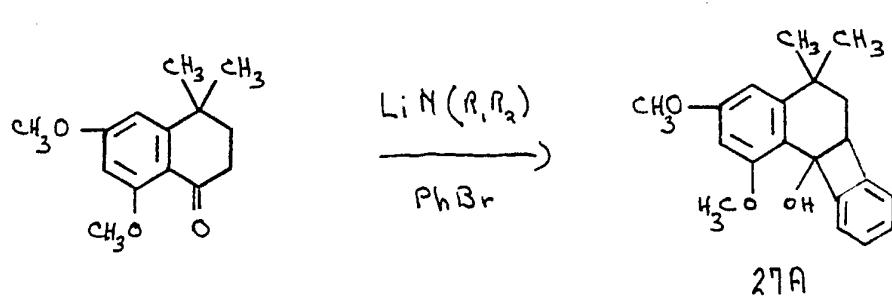
metileno anidro.

A solução amarela foi agitada, à temperatura ambiente, durante uma noite, seguidamente, juntou-se uma solução de 34 μ l de 1,2-etanoditiol e 15 μ l de eterato de trifluoreto de boro.

Depois de manter uma agitação de 2 horas, a mistura reaccional, foi neutralizada com 2 ml de uma solução de 5% de NaOH. A fase organica foi separada lavada com água, solução de cloreto de sodio, foi seca sobre sulfato de magnesio e concentrada.

O residuo foi cristalizado a partir de CH_2Cl_2 /hexano, obtendo-se o composto de formula 26A (0,2 g, rendimento de 83%).
Espectrometria de massa, m/e: 466 (M+).

Exemplo 27



A)

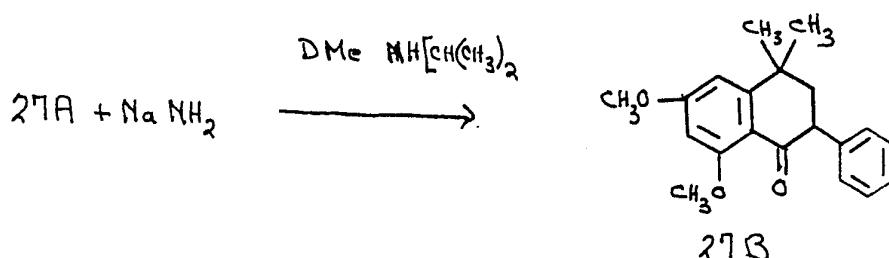
5,16 ml de n-butilato de litio,

2,5N foram adicionados, a -78°C , a uma solução de 2,14 ml de N-isopropil-N-ciclohexilamina, em 18 ml de THF anidro. A solução resultante foi agitada a -25°C , durante 1/2 hora e, em seguida, foi novamente arrefecida até -78°C . Uma solução de 0,702 g de composto de formula 27 (preparado mediante hidrogenação de um composto de formula 8C, segundo o processo delineado no exemplo 13), em 12 ml de THF anidro, foi seguidamente adicionada, gota a gota.

A mistura reaccional foi agitada, a -78°C , durante 1 hora, e, em seguida, a temperatura reaccional foi aumentada para -25°C . Uma solução de 0,853 ml de bromobenzeno em 5 ml de THF anidro, foi adicionada, durante 5 minutos, a e a mistura reaccional foi agitada, à temperatura ambiente (-25°C , temperatura ambiente), durante 24 horas e seguidamente, a mistura foi neutralizada pela adição de uma solução saturada aquosa de NH_4Cl .

Depois de extracção com acetato de etilo, os extarctos orgânicos foram lavados com uam solução fria de HCl , a 10% e, em seguida, foram lavados com uma solução de cloreto de sodio, ecos sobre sulfato de magnesio anidro e concentrados. O residuo foi purificado por meio de TLC preparativa (CH_2Cl_2), obtendo-se 0,58 g (rendimento de 62%) do composto de formula 27A.

Espectrometria de massa , m/e: 311 ($\text{M}+1$).



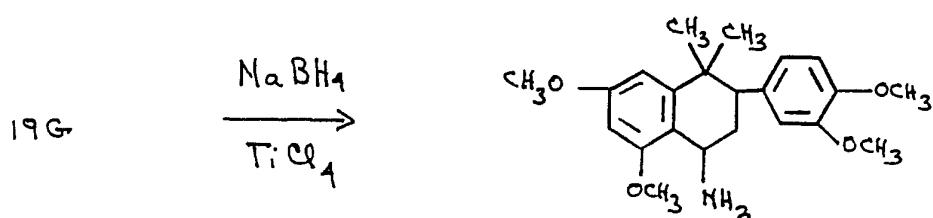
B) 0,24 g de amida de sodio foram adicionados, à temperatura ambiente, numa atmosfera de azoto, a uma solução de 0,38 g do composto de formula 27A, em que 9ml de dimetoxietano/diisopropilamina (2:1).

A mistura resultante foi agitada, durante 20 minutos, a 25°C , e durante a 2 horas, a 80°C . Depois de arrefecer até 0°C , a mistura reaccional foi arrefecida pela adição de agua gelada, acidificada pela adição de HCl 2N qelada e foi extraida com cloreto de metileno.

A fase organica foi lavada com NaHCO_3 saturado, seco sobre sulfato de magnesio anidro e concentrada. O residuo foi recristalizado a partir de CH_2Cl_2 /hexano obtendo-se 3,2 g (rendimento de 85%) do composto de formula 27B.

Espectrometria de massa, m/e : 310 (M^+ /).

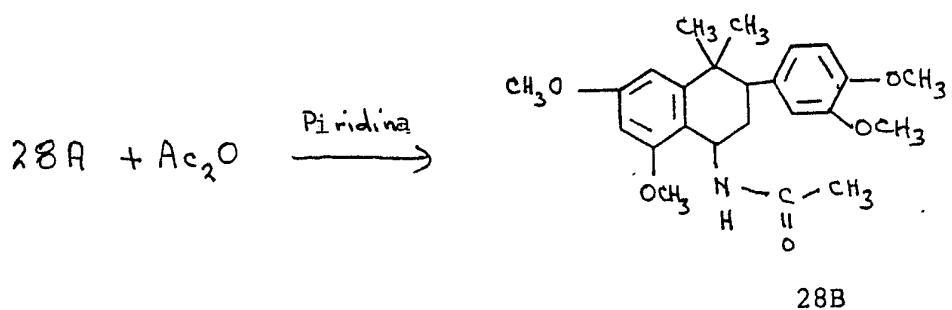
Exemplo 28



28A

A) 2,63 ml de uma solução de $TiCl_4$ 1M foram adicionados, a 0°C, numa atmosfera de azoto, a uma mistura de 0,199 g de borohidreto de sódio, em 5 ml de

DMF anidra. Depois de se manter uma agitação durante 10 minutos, uma solução de 0,5 g de metoxima de formula 19G, em 5 ml de DMF anidra, foi adicionada, gota a gota, e a mistura resultante foi agitada durante 25 minutos, a 0°C durante 3 horas, à temperatura ambiente. Para arrefecer a mistura reaccional adicionou-se água gelada, e, para remover os compostos não-polares procedeu-se a extracção com éter etílico. A solução aquosa acidica foi arrefecida e basificada pela adição de uma solução de NaOH 1N, a 0°C, para ajustar o pH a um valor de 10, em seguida a solução foi extraída com $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$. Os extractos orgânicos reunidos foram secos sobre K_2CO_3 anidro e evaporados. O resíduo foi purificado mediante TLC preparativa (5% de éter, em CH_2Cl_2 ; SiO_2 desactivado com trietilamina), obtendo-se 0,335 g (rendimento de 72%) do composto de formula 28A.
Espectrometria de massa, m/e : 372 (M+1).

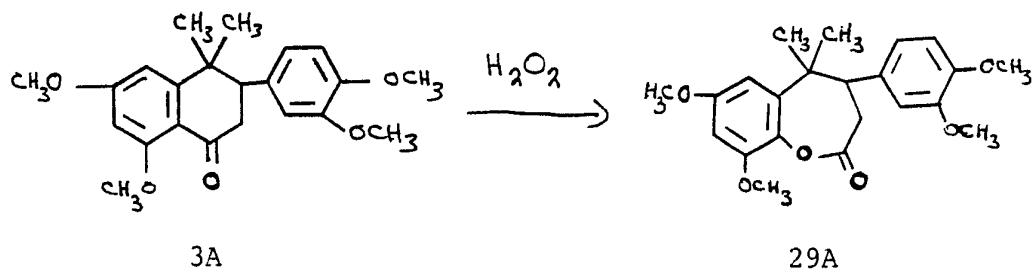


B) 71 μl de anidrido acetico foram adicionados, a 0°C, a uma solução de 0,235 g do composto de formula 28A, em 0,7 ml de piridina anidra. Após um período de agitação de 1/2 hora, removeu-se o banho de refrigeração, e a mistura reaccional foi agitada durante 4 horas, à temperatura ambiente; seguidamente, juntaram-se 100 μl de trietilamina e continuou-se a agitar durante mais 2 horas. A mistura foi diluída com CH_2Cl_2 e extraída (3x) com uma

solução fria de HCl 1N. A fase orgânica foi lavada com água, solução de cloreto de sódio, foi seca e concentrada. O resíduo foi purificado mediante cromatografia 'flash' numa coluna de SiO₂ (CH₂Cl₂ como eluente, o gradiente foi aumentado gradualmente para 10% de éter, em CH₂Cl₂), obtendo-se 0,15 g (rendimento de 57%) do composto de fórmula 28B, que foi recristalizado a partir de CH₂Cl₂/hexano.

Espectrometria de massa, m/e : 413 (M⁺).

Exemplo 29

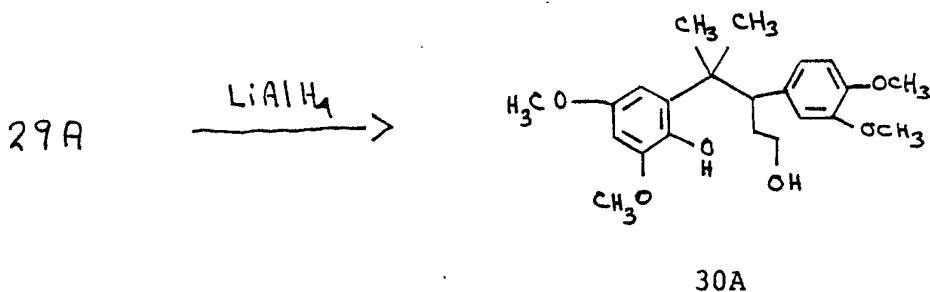


Um composto de fórmula 3A (1,0 g 2,7 mmoles) foi agitado, à temperatura ambiente, em 8,0 ml de ácido acetico glacial e 1,5 ml (13,0 mmoles) de H₂O₂ aquoso a 30%. Decorridas 20 horas, a solução resultante foi deitada em água e o sólido formado foi extraído com CH₂Cl₂. Os extractos reunidos foram lavados com água e secos sobre sulfato de sódio. A mistura reacional foi purificada mediante cromatografia 'flash' (20% de EtOAc/gradientes

de hexano). O composto de formula 29A obtido foi recristalizado a partir de EtOAc/gradientes de hexano. Rendimento: 0,64 g (rendimento de 61%), P.F. = 168 - 169°C.

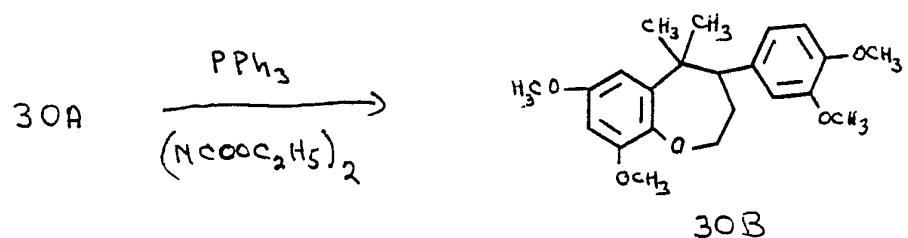
Partindo de 0,66 g de 3-(3,4-dimetoxifenil)-6,8-dimetoxi-2,4,4-trimetildiidro-1(4H)-naftalenona obtiveram-se 0,28 g (rendimento de 41%) de 4-(3,4-dimetoxifenil)-4,5-diidro-7,9-dimetoxi-3,5,5-trimetil-1-benzoxepin-2-(3H)-ona com ponto de fusão de 163-165°C (EtOAc/hexano) adoptando, o mesmo processo do exemplo anterior.

Exemplo 30



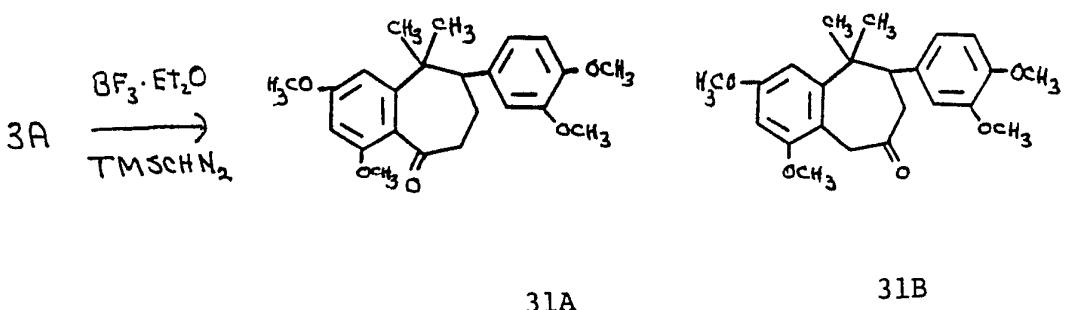
Uma solução de composto de formula 29A (1,5 g, 3,9 mmoles), em THF anidro (30 ml) foi adicionada, sob N_2 , a uma suspensão pre-arrefecida (banho de gelo) de LiAlH_4 (222 mg 5,8 mmoles), em THF anidro (3,0 ml). Após adição desta solução, a mistura foi agitada, num banho de gelo, durante 2 horas, e, em seguida, a mistura reaccional foi basificada pela adição cuidadosa de NH_4Cl aquoso, saturado. A fase organica foi filtrada. A suspensão filtrada foi lavada varias vezes com EtOAc. As águas de lavagem reu-

nidas foram limpas com água e secas sobre sulfato de sodio. A mistura reaccional foi purificada mediante cromatografia 'flash' obtendo-se 1,35 g (rendimento de 89%) do composto de formula 30A.



B) 0,36 ml (2,29 mmoles) de azodi-carboxilato de dietilo foram adicionados, em pequenos volumes, e durante um periodo de 45 minutos, sob N_2 , a uma solução em THF anidro (10 ml) de $(C_6H_5)_3P$ (0,58 g, 2,11 moles) e de um composto de formula 30A (0,72 g, 1,84 mmoles). Terminada a adição, a solução foi agitada durante 1 hora, e, em seguida, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. A mistura reaccional foi purificada mediante cromatografia 'flash' (20% de EtOAc/hexano) (SiO_2), obtendo-se 0,57 g (rendimento de 83%) do composto de formula 30B.

Exemplo 31



6,72 ml de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ foram adicionados através de um funil de admissão, durante 30 minutos, sob N_2 , a uma solução previamente arrefecida (-78°C) anidra, de um composto de fórmula 3A (13,5 g), em CH_2Cl_2 anidro. Terminada a adição, a solução foi agitada, a -78°C , durante 1 hora, após o que se juntaram, gota a gota, 50 ml de uma solução de $(\text{CH}_3)_3\text{SiCHN}_2$ (10%, peso/peso), em CH_2Cl_2 , durante um período de 1 1/2 horas. A solução foi agitada a esta temperatura, durante 1 1/2 horas. Removeu-se o banho de refrigeração e a mistura reacional foi neutralizada pela adição lenta de água. A mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 1 1/2 horas, e, em seguida, a fase aquosa foi separada. A fase orgânica foi diluída com cloreto de metíleno (400 ml), lavada com água e seca sobre sulfato de sódio. A mistura reacional foi purificada por meio de cromatografia 'flash' (SiO_2) (20% de $\text{EtOAc}/\text{hexano}$).

O composto menos polar eluído na coluna de SiO_2 mediante TLC (35% de EtOAc/hexano) foi identificado como sendo o composto de fórmula 31B (1,5 g) (10,7%).

O composto mais polar foi recristalizado a partir de EtOAc/hexano, tendo sido identificado como sendo o composto de formula 31A (rendimento de 48%) P. f. = 144- 146ºC.

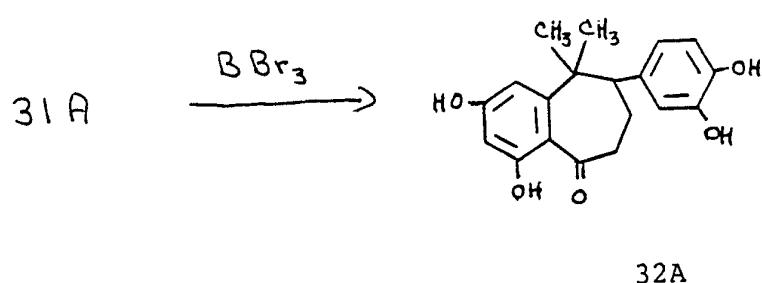
Adoptando o mesmo processo, obtiveram-se:

(i) 8-(3,5-dimetoxifenil)-6,7,8,9-tetrahidro-2,4-dimetoxi-9,9-dimetil-5H-benzociclohepten-5-ona (44%) e 8-(3,5-dimetoxifenil)-5,7,8,9-tetrahidro-2,4-dimetoxi-9,9-dimetil-6H-benzociclohepten-6-ona a partir de 3-(3,5-dimetoxifenil)-6,8-dimetoxi-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona.

(ii) 8-(3,4-dimetoxifenil)-9,9-dimetil-4-metoxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ona (45%) e 8-(3,4-dimetoxifenil)-9,9-dimetil-4-metoxi-5,7,8,9-tetrahidro-6H-benzociclohepten-6-ona (14%) a partir de 3,4-didro-3-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-8-metoxi-1(2H)-naftalenona;

(iii) a partir do composto de formula 27 (exemplo 27) obtive-se 6,7,8,9-tetrahidro-2,4-dimetoxi-9,9-dimetil-5H-benzociclohepten-5-ona (31C).

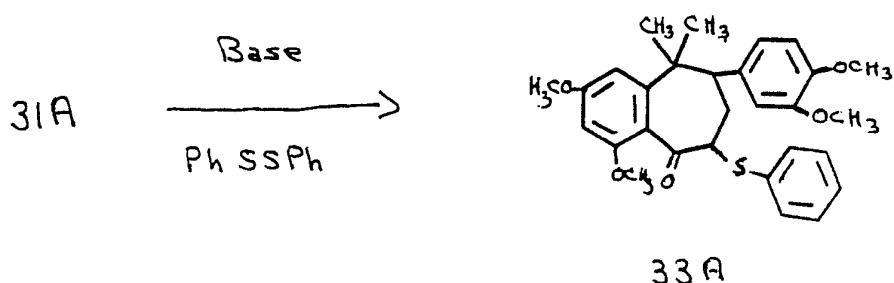
Exemplo 32



O composto de formula 32A foi preparado a partir do composto de formula 31A, segundo o proces-

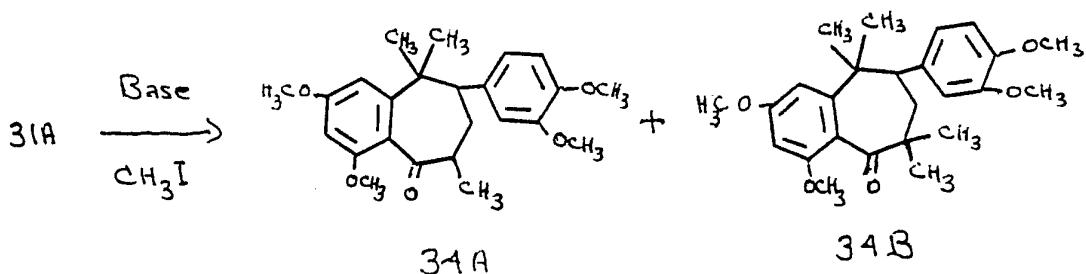
so referido no exemplo 14, num rendimento de 28%.
Espectrometria de massa, m/e : 329 (M+1).

Exemplo 33



Uma solução de 1,8 ml de composto de formula 31A, em THF anidro, foi adicionada, mediante uma seringa,gota a gota, sob azoto, a uma solução pré-arrefecida (-78°C) 1M, de $[(\text{CH}_3)_3\text{Si}_2]_7\text{NLi}$ (2,4 ml, 2,4 mmoles), em THF. Terminada a adição, a solução foi agitada a -78°C, durante 3 horas e, em seguida, foi introduzida, mediante uma cânula, numa solução de 250 mg (1,15 mmoles) de $\text{C}_6\text{H}_5\text{SSC}_6\text{H}_5$, em 1,0 ml de THF anidro, à temperatura ambiente. Depois de manter uma agitação durante 20 horas, à temperatura ambiente, juntaram-se 2 partes aliquotas de 0,2 g de $\text{C}_6\text{H}_5\text{SSC}_6\text{H}_5$ em intervalos de 4 horas, . Após adição da segunda parte aliquota, a solução foi agitada, durante 2 horas, e, em seguida, diluída com EtOAc, lavada com HCl aquoso 1N e depois com água, e foi seca sobre sulfato de sodio. A mistura reacional foi purificada mediante cromatografia 'flash' (SiO_2) (10% de EtOAc/Hexano). O composto de formula 33A (0,4 g rendimento de 81%) foi recristalizado a partir de EtOAc/hexano (ponto de fusão de 194-196°C).

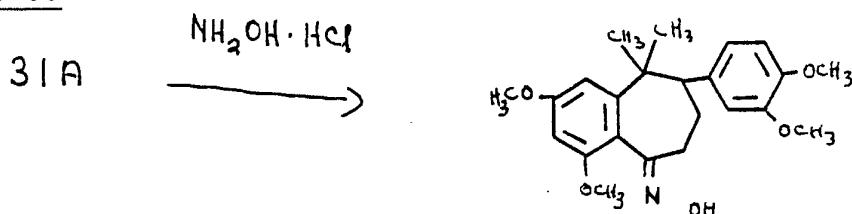
Exemplo 34



Preparam-se ambos os compostos de formula 34A e 34B a partir do composto de formula 31A, utilizando os mesmos reagentes e adoptando o processo referidos no exemplo 22. O composto de trimetilo de formula 34A (76%) foi recristalizado a partir de EtOAc/hexano (ponto de fusão de 146-147°C). O composto tetrametilado de formula 34B foi obtido num rendimento de 8% a partir da mesma mistura reaccional.

Espectrometria de massa, m/e : 413 (M+1).

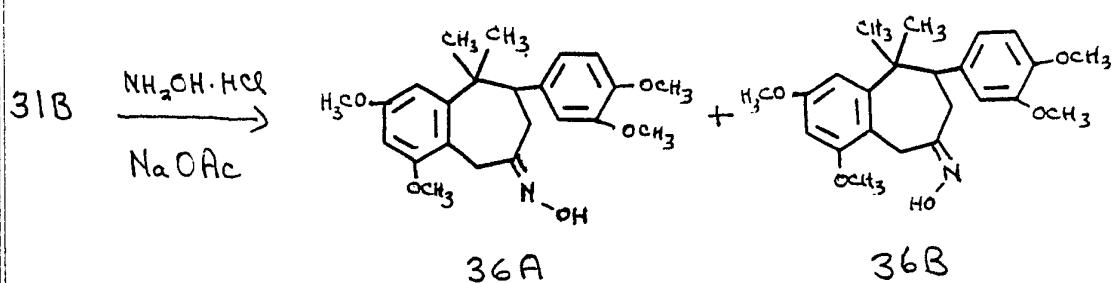
Exemplo 35



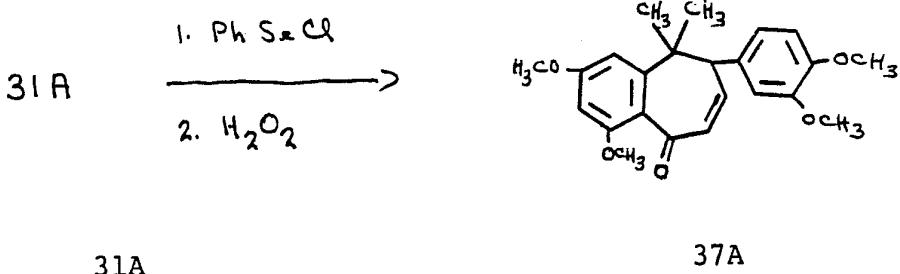
O composto de formula 35A foi obtido num rendimento de 54% sob a forma de uma mistura separável de E- e Z-oximas.

Espectrometria de massa, m/e: 400 (M+1) a partir do composto de formula 31A, utilizando os mesmos reagentes e adoptando o processo descrito no exemplo 19.

Exemplo 36



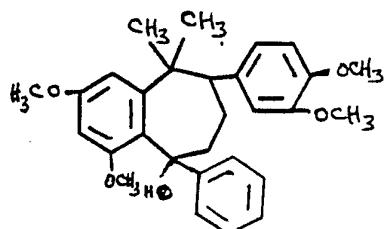
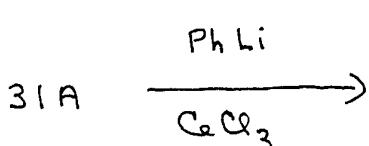
Uma mistura do composto de formula 31B (800 mg), NH₂OH.HCl (360 mg) e AcONa (600 mg) foi agitada, à temperatura ambiente, durante 2 horas, em 3,0 ml de n-Butanol. Em seguida, o solvente foi removido, num alto vácuo. O residuo foi tratado com água, introduzido em EtOAc, lavado com água e seco sobre sulfato de sodio. A mistura reaccional foi purificada mediante cromatografia 'flash' (SiO₂) (25% de EtOAc/hexano), obtendo-se a oxima maior de formula 36B (330 mg) (39%) (m/e = 400) (M+1)⁺, e a oxima menor. Esta ultima foi purificada mais exaustivamente mediante TLC preparativa (SiO₂) (30% de EtOAc/hexano) obtendo-se 50 mg (6%) da oxima de formula 36A. Espectrometria de massa, m/e : 400 (M+1).

Exemplo 37


0,31 g (1,6 mmoles) de C₆H₅SeCl foi adicionado, em pequenas porções, numa atmosfera de azoto, e durante um periodo de 90 minutos, a uma solução dp composto de formula 31A (0,35 g, 0,91 mmoles) em EtOAc (9,0 ml) (previamente seca, passando atraves de crivos moleculares de 3 Å).

Quando a coloração da solução se tornou amarela, a solução foi lavada com água (3 x 2,5 ml) e, em seguida, adicionaram-se 1,4 ml de THF e 0,22 ml de H₂O₂, a 30%, na ordem indicada. Seguidamente, a solução foi agitada durante 1 hora, e, em seguida, foi diluida com EtOAc, lavada com Na₂CO₃ aquoso e, depois com água e foi seca sobre sulfato de sodio. A mistura reaccional foi separada mediante cromatografia 'flash' (20% de EtOAc/gradiente de hexano). A fracção contendo o composto desejado de formula 37A foi purificada mais exaustivamente mediante TLC preparativa (2 eluições com 40% EtOAc/hexano). Rendimento: 75 mg (21%), Espectrometria de massas, m/e : 383 (M+1).

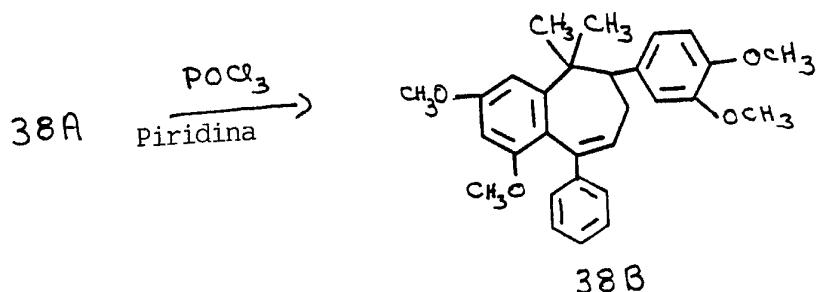
Exemplo 38



38A

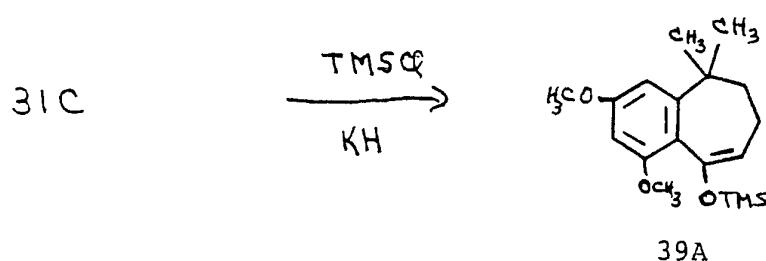
A) 480 mg de $\text{CeCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ foram secos num balão de fundo redondo, de 2 tubuladuras, a 145°C num alto vacuo, durante a noite. Em seguida, o solido foi arrefecido até à temperatura ambiente e o balão foi dotado de septos de borracha. Juntaram-se 4,0 ml de THF anidro, a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 2 horas, numa atmosfera de azoto e, em seguida, foi arrefecida até -78°C . Juntaram-se, gota a gota, 1,2 ml de fenil-lítio (2M) e a mistura foi agitada, durante 30 minutos. Uma solução do composto de formula 31A (0,384 g, 1,0 mmoles) em THF (4,0 ml), foi adicionada, gota a gota, durante um período de 10 minutos. Terminada a adição, a mistura foi agitada, a -78°C , durante 4 horas e, em seguida, a mistura reaccional foi basificada pela adição de uma solução saturada, aquosa, de NH_4Cl , a -78°C . Removeu-se o banho de refrigeração e a mistura foi deixada em repouso, para poder aquecer até à temperatura ambiente. O solido foi filtrado através de 'Celite' foi lavado com EtOAc e o filtrado foi seco sobre sulfato de sodio. A mistura reaccional foi purificada pelo meio de TLC preparativa (SiO_2) (35% de EtOAc /gradientes de hexano), obtendo-se 0,2 g (rendimento de 43%) do composto de formula 38A.

Espectrometria de massas, M/e: 445 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+1$).

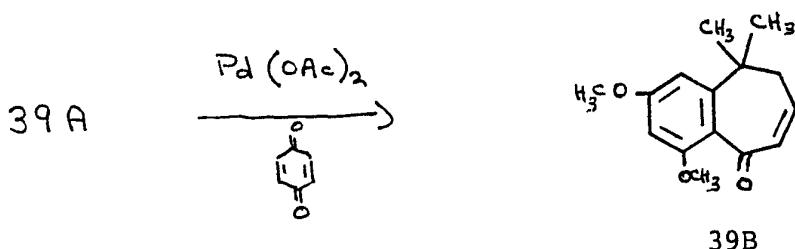


B) 1,0 ml de piridina anidra e 0,4 ml de POCl_3 foram adicionados, sucessivamente, a uma solução de 0,11 g do composto de formula 38A, previamente arrefecida (banho de gelo), em benzeno anidro (3,0 ml). A mistura resultante foi agitada, num banho de gelo, durante 2 horas, e, em seguida, a mistura reaccional foi arrefecida pela adição de água. A mistura foi extraida com cloreto de metileno. Os extractos reunidos foram lavados com água e foram secos sobre sulfato de sodio. A mistura reaccional foi purificada mediante TLC preparativa (SiO_2) (20% de EtOAc /gradienes de hexano), obtendo-se 86 mg (rendimento de 78%) de composto de formula 38B.
Espectrometria de massa, m/e : 445 (M+1).

Exemplo 39



A) Uma solução de 0,992 g do composto de formula 31C, em 4 ml de THF anidro, foi adicionada a uma mistura de 0,55 g de hidreto de potassio, em 3 ml de THF anidro. A mistura obtida foi energicamente agitada, durante 1 hora, à temperatura ambiente, numa atmosfera de azoto. Após o arrefecimento até -78°C, uma solução de 0,836 ml de trietilamina anidra foi adicionada à mistura resultante, juntando-se, seguidamente, 0,71 ml de cloreto de trimetilsililo. Passados 15 minutos, sob agitação, o banho de refrigeração foi removido e a reacção foi neutralizada por uma solução de gelada de HCl 0,1n e 12 ml de cloreto de metileno. A mistura foi agitada, a fase orgânica foi separada e lavada com uma solução aquosa de NaHCO₃. Após a secagem sobre sulfato de sódio anidro, a solução foi concentrada, obtendo-se 1,164 g do composto de formula 39A (rendimento de 91%), que foi utilizado nesta forma para a etapa reacional seguinte.

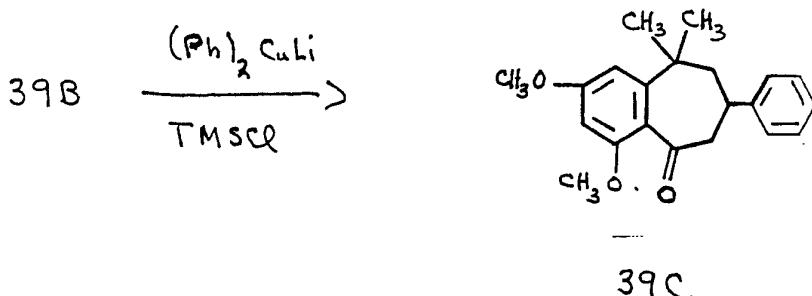


B) Uma solução de 1,164 g do composto de formula 39A, em 3 ml de THF anidro, foi adicionada, à temperatura ambiente, durante 5 minutos, a uma mistura de 0,449 g de acetato de paládio e 0,216 g de 1,4-benzoquinona, em 11 ml de acetonitrilo anidro.

A solução resultante foi agitada durante 4,5 horas e, em seguida, juntaram-se 0,449 g de acetato de paládio. Ao fim de um período de agitação de 1,5 horas, a mistura reacional foi neutralizada com água e, em seguida, foi extraída com EtOAc. A fase orgânica foi separa-

da, seca sobre sulfato de magnesio e foi concentrada.

O residuo foi purificado mediante cromatografia 'flash' (SiO_2) (cloreto de metileno), obtendo-se 0,6 g (61%) do composto de formula 39B.



C) 1,4 ml de fenil-litio, 1,7N foram adicionados a uma mistura de 0,229 g de iodeto de cobre-(I), em 3 ml de éter anidro, a -78°C . A mistura reaccional foi agitada, a -30°C , durante 1/2 hora e, em seguida, a mistura foi arrefecida até -78°C . Juntaram-se 0,152 ml de TMSCl e, em seguida, uma solução de 0,246 g do composto de formula 39B, em 3 ml de éter/THF (2:1) (durante 10 minutos). A mistura reaccional foi agitada, a -78°C durante 20 minutos, e a $-25-30^{\circ}\text{C}$, durante 40 minutos.

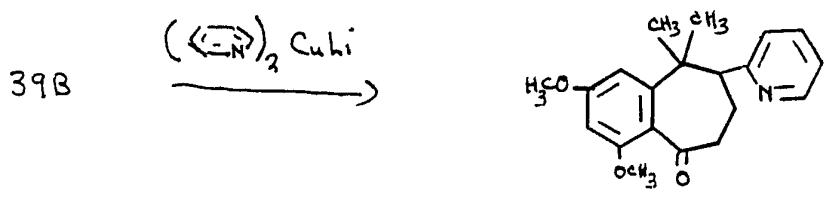
Em seguida, removeu-se o banho de refrigeração, e a mistura foi agitada durante 15 minutos, a mistura reaccional foi basificada pela adição de NH_4Cl saturado. A mistura foi agitada até a fase aquosa adquirir uma coloração azul-escura.

A fase organica foi separada, a fase aquosa foi extraida com EtOAc . A solução organica foi concentrada, e o residuo foi dissolvido em 2 ml de THF e uma

solução de 0,5 ml de HCl 1N. A mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 10 minutos, e em seguida, foi neutralizada pela adição de uma solução aquosa de NaHCO₃ e foi extraída com EtOAc.

Os extractos de EtOAc foram secos sobre sulfato de magnesio e foram concentrados. O resíduo foi purificado mediante TLC preparativa (cloreto de metileno), obtendo-se 0,21 g (rendimento de 65%) do composto de fórmula 39C.

Espectrometria de massa, m/e : 324 (M⁺).



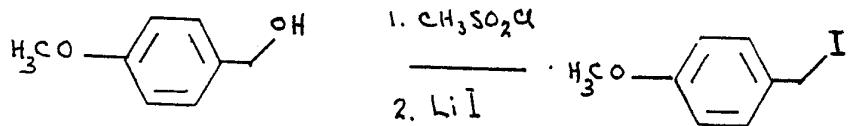
D) Adicionou-se 2-piridil-lítio (PRE parado pela adição de 1,04 ml de butilato de lítio 2,5N a uma solução de 0,248 ml de 2-bromopiridina em 2,5 ml de éter anidro, a -78°C) a uma mistura de 0,248 g de iodeto de cobre-(I), em 0,191 ml de sulfureto de dietilo e 3 ml de éter anidro. Passados 20 minutos, sob agitação, a 0°C, uma solução de 0,246 g do composto de fórmula 39B, em 1 ml de THF anidro, foi adicionada gota a gota. A mistura reaccional foi agitada durante 1/2 hora e, em seguida, juntou-se uma solução de NH₄OH/NH₄Cl saturado. Separou-se a fase orgânica a fase aquosa foi extraída com cloreto de metileno (3 x). As soluções orgânicas reunidas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio, foram secas sobre sulfato de sódio anidro e concentrados.

O resíduo foi purificado mediante TLC preparativa (33% de éter etílico, em cloreto de metileno)

obtendo-se 0,145 g do composto de formula 39D.

Espectrometria de massa, m/e : 326 (M+1).

Exemplo 40

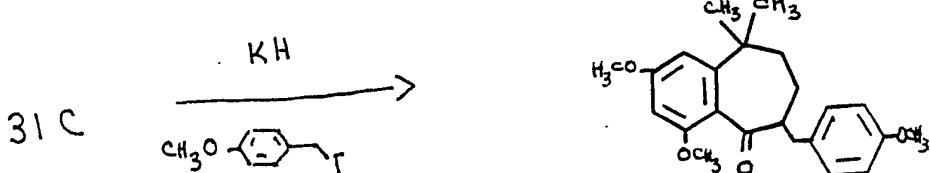


A) 3,45 ml de trietilamina e 1,73 ml de cloreto de metanosulfônico foram adicionados a -25°C , a uma solução de 2 ml de alcool p-metoxibenzílico, em 60 ml de cloreto de metíleno anidro. Depois de manter uma agitação durante 1/2 hora, a mistura foi filtrada, o filtrado foi concentrado, num alto vacuo. O resíduo foi de novo dissolvido em 50 ml de DMF anidra, após o que se juntaram 2,14g de LiI, a -10°C .

O banho de refrigeração foi removido, e a mistura reacional foi agitada, à temperatura ambiente, durante 10 minutos.

Depois de diluir a mistura com cloreto de metíleno, a mistura foi lavada com água (4x) e, em seguida, com uma solução de cloreto de sódio, e foi seca sobre sulfato de magnésio e concentrada, obtendo-se 3,77 g (rendimento de 95%) de iodeto de p-metoxibenzílico, que foi

utilizado directamente para a seguinte etapa reaccional.



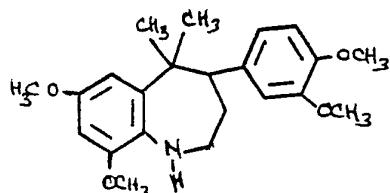
B) Uma solução de 0,248 g ^{40A} do composto de formula 31C, em 1 ml de THF, foi adicionada, à temperatura ambiente, a uma mistura de 0,14 g de hidreto de potassio, em 1 ml de THF anidro. Decorrida 1 1/2 hora, sob agitação, juntaram-se 0,37 ml de iodeto de p-metoxibenzilo e 1 ml de HMPA (hexametilfosforamida).

A mistura reaccional foi agitada, durante 2 horas, à temperatura ambiente, e durante 3,5 horas, a 85°C, em seguida, a mistura foi agitada durante a noite (14 horas), à temperatura ambiente. Depois de arrefecer até 0°C, a mistura reaccional foi basificada pela adição de uma solução saturada, aquosa de NH₄Cl. A mistura foi extraida com EtOAc, foi seca sobre sulfato de magnesio e concentrada. O resíduo foi purificado mediante TLC preparativa (5% de éter, em cloreto de metíleno) obtendo-se 0,130 g (rendimento de 30%) do composto de formula 40A. Espectrometria de massa, m/e: 368 (M⁺).

Exemplo 41

19G

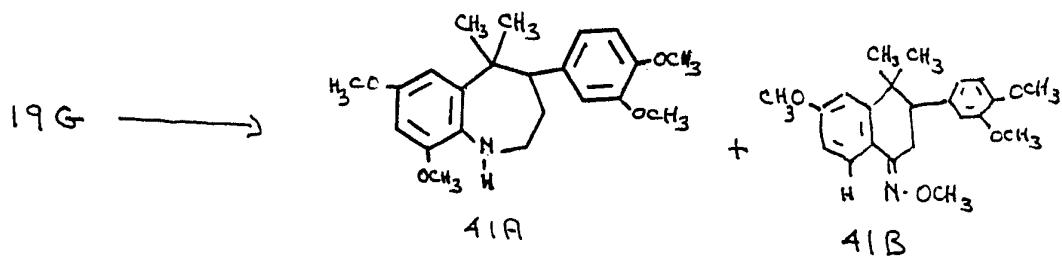
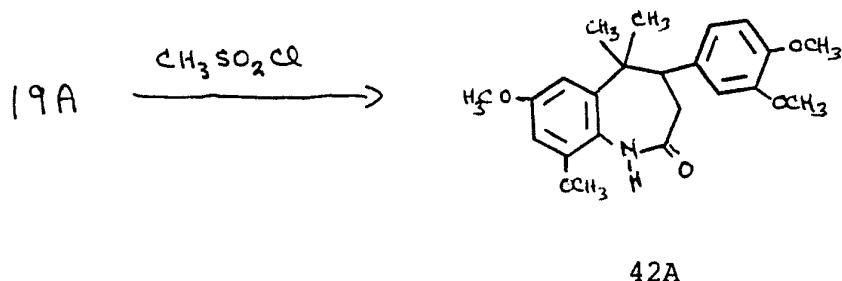
DIPAH
LiAlH₄



41A

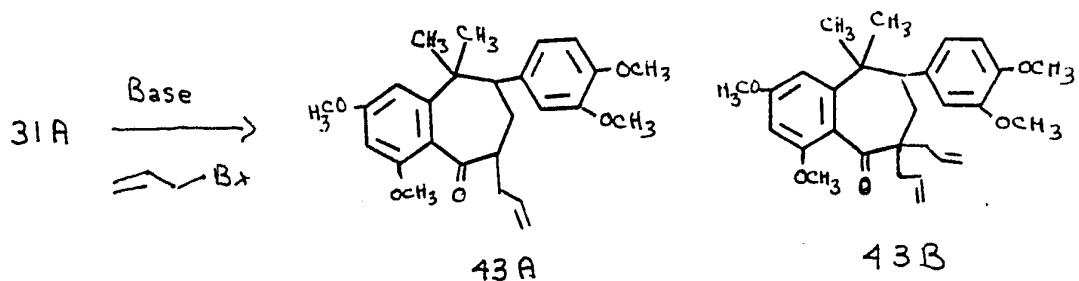
9,5 mg de aluminio-hidreto de litio foram adicionados a uma solução de 0,1 g do composto de formula 19G, em 2,5 ml de hidreto de diisopropil-aluminio 1N, em tolueno, a 0°C. A mistura resultante foi agitada, a 0°C, durante 7 horas e, em seguida, removeu-se o banho de arrefecimento, e a mistura foi agitada, durante 1/2 hora, à temperatura ambiente. Depois do arrefecimento a 0°C, juntaram-se 0,2 ml de agua à mistura reaccional. Após um periodo de agitação de 1/2 hora, juntaram-se 10 ml de EtOAc e a mistura foi filtrada através de um filtro 'Celite' (R). O filtrado foi concentrado obtendo-se 87 mg (rendimento de 94%) do composto de formula 41A.

Especrometria de massa, m/e: 371 (M⁺). Ao realizar a referida reacção na ausencia de LiAlH (à temperatura ambiente, durante 25 horas), isolaram-se dois compostos (4% de éter em cloreto de metileno): o composto de formula 41A e o composto de formula 41B, num rendimento de 35% e de 36%, respectivamente.


Exemplo 42


0,475 ml de cloreto de metanossulfo nilo foram adicionados, a 0°C, a uma mistura de 1,575 g do composto de formula 19A, em 15 ml de piridina anidra. A mistura resultante foi agitada durante 35 minutos, a 0°C, e durante 4,5 minutos, à temperatura ambiente, e em seguida, a mistura foi diluida com 15 ml de cloreto de metileno. A solução resultante foi lavada com 4 vezes com uma solução fria de HCl 1N e, em seguida, com uma solução de cloreto de sodio, foi seca sobre sulfato de magnesio e concentrada. O residuo foi purificado mediante cromatografia 'flash', sobre uma coluna de SiO₂ (cloreto de metileno) 5% de éter, em CH₂Cl₂, 10% de éter, em cloreto de metileno, por ultimo 20% de éter, em cloreto de metileno), obtendo-se 0,55 g (rendimento de 35%) do composto de formula 42A. Espectrometria de massas, m/e: 386 (M+1).

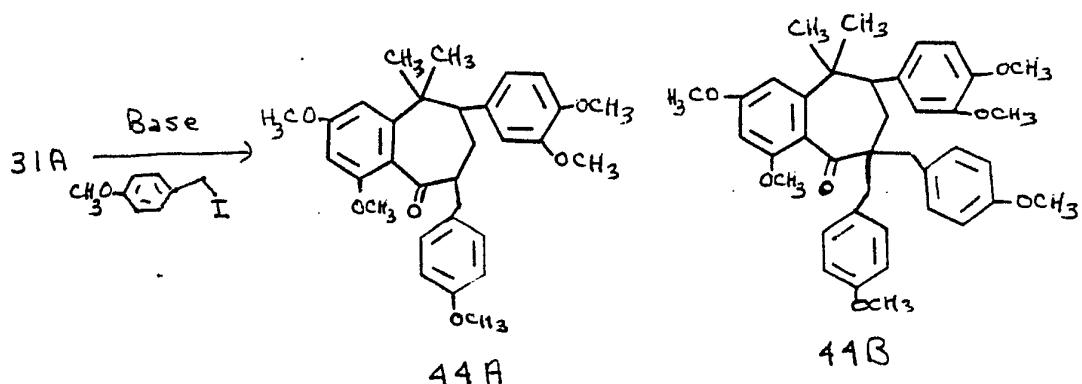
Exemplo 43



384 mg (1,0 mmoles) de composto de formula 31A, em THF anidro (5,0 ml) foram adicionados, gota a gota, a uma solução pre-arrefecida (-78°C) de bis-(trimetilsilil)amida de litio (1,5 ml 1,5 mmoles) 1M, em THF, numa atmosfera de azoto. Terminada a adição a solução foi agitada, a -78°C, durante 2 horas, juntaram-se 0,35 ml de brometo de alilo e removeu-se o banho de refrigeração. Depois de agitar durante 3 horas, a solução foi diluida com EtOAc, foi lavada com HCl 0,1N, depois com água, após o que se procedeu à secagem sobre sulfato de sódio.

A mistura reacional foi purificada mediante cromatografia 'flash' (SiO_2) (15% de EtOAc/gradi-
entes de hexano), obtendo-se 83 mg (rendimento de 18%) do composto de formula 43B.

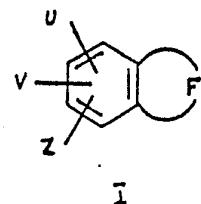
Espectrometria de massas, m/e: 465 ($M+1$)₇ e 230 mg (rendimento de 54%) do composto de formula 43A / Espectrometria de massas, m/e: 425 ($M+1$)₇.

Exemplo 44

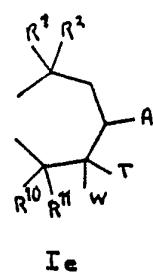
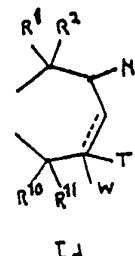
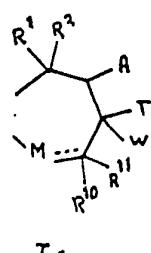
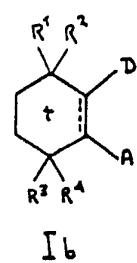
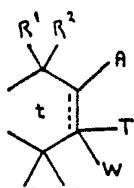
Uma solução de 768 mg (2,0 mmoles) do composto de formula 31A, em THF anidro (10 ml), foi gotejada, lentamente, para uma solução 1M previamente arrefecida (-78°C), de bis (trimetilsilil)-amida de litio (3,2 ml 3,2 mmoles) em THF numa atmosfera de azoto. Terminada a adição, a solução foi agitada a -78°C, durante 2 horas e, em seguida, juntaram-se gota a gota 0,70 ml de iodeto de para-metoxibenzilo. A seguir à adição, a solução foi agitada, à temperatura ambiente, durante 3 horas, e, em seguida foi diluída com EtOAc, lavada com HCl e, seguidamente, com água. Procedeu-se antão à sua secagem. A mistura reaccional foi purificada cromatografada 'flash' (SiO₂; 25% de EtOAc)/gradiientes de hexano), obtendo-se 340 mg (rendimento de 33%) do composto de formula 44A /^{espectrometria de massa, m/e: 505 (M+1)}7 e do composto de formula 44B /^{espectrometria de massa, m/e: _____}7.

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

1a. - Processo para a preparaçāo de um composto que tem a fórmula estrutural I



em que F representa:



ou de um seu sal ou solvato farmaceuticamente aceitável em que: a linha tracejada (---) representa uma ligação dupla facultativa, em que T está ausente na fórmula Ia, e R⁷ e R¹⁰ estão ausentes na fórmula Ic, quando a linha tracejada representa uma ligação dupla;

A representa um grupo arilo ou um grupo heterocíclico aromático;

M representa -CR⁷R⁸, -O- ou -NR⁹;

N representa H ou A;

T e W são iguais ou diferentes e cada um deles representa H, alquilo, alcenilo, Q, -OR⁵, -S-alquil, -SQ, -CH₂Q, -O(CH₂)_nQ, halo, -C(O)R⁶, -CH₂OR⁵, -O(CH₂)_nCOOR⁶ ou C(O)OR⁶;

D representa H, alquilo, -SR⁵, -C(O)R⁵;

U, V e Z são iguais ou diferentes e cada um deles representa um grupo seleccionado a partir de H, alquilo, -OR⁵, -O(CH₂)_nQ, -C(O)R⁶, -CH₂OR⁵, -O(CH₂)_nCOOR⁶ ou halo;

Q representa fenilo ou fenilo substituído;

n é 1 a 8;

R¹, R² e R³ são iguais ou diferentes e cada um deles representa H, alquilo, cicloalquilo, alcenilo ou alcinilo, em que o grupo alquilo, alcenilo ou alcinilo pode ser facultativamente substituído com um grupo Q, -OR⁶, -SR⁶, halo ou -N(R⁶)₂, com a condição de OH ou NH₂ não estarem directamente ligados ao átomo de carbono de uma ligação dupla ou tripla carbono-carbono, e de nos compostos de fórmula Ia e Ib, R¹ e R² não serem ambos H;

R⁴ representa H, OH, -N(R⁶)₂, -NR⁶(COR⁶) ou -SQ;

adicionalmente R¹ e R² em conjunto com o átomo de carbono do anel t ao qual estão ligados, podem representar um anel espirocarbocíclico tendo de 3 a 6 átomos de carbono; adicionalmente, R³ e R⁴ em conjunto podem representar um oxigénio carbonílico, =S, =N-OR⁵, =N-N(R⁶)₂, =N-NHC(O)R⁶, =N-NH(SO₂)R⁶,

=N-NHC(O)NH₂,  ou  com a condição de R¹ e R² não representarem H quando a linha tracejada representar uma ligação dupla; cada R⁵, independentemente, representa H, alquilo, alcanoílo (cuja porção alquilo pode ser facultativamente subs-

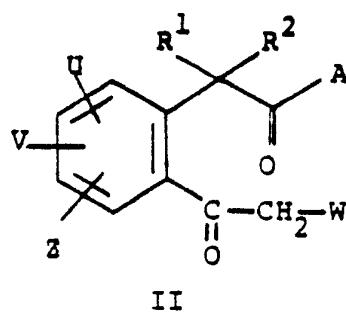
tituida com halo, $-OR^6$, $-SR^6$ ou um grupo Q), $-C(O)-Q$, $-C(O)-N(R^6)_2$ ou $-C(O)-OR^6$;
 cada R^6 , independentemente, representa H, alquilo ou Q; e
 R^7 e R^8 são iguais ou diferentes e cada um deles representa
 H ou alquilo, alcinilo, alcenilo, $-OR^5$, Q, -S-alquil, -SQ,
 $-CH_2Q$, $-COOR^6$ ou $-C(O)R^6$.

R^9 representa H, alquilo ou $-C(O)R^6$;

R^{10} e R^{11} são iguais ou diferentes e cada um deles representa
 H, alquilo ou alcenilo;

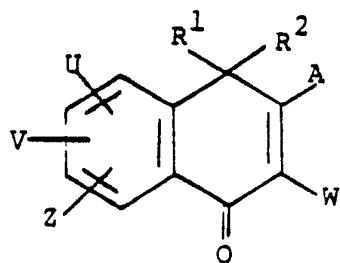
adicionalmente, R^{10} e R^{11} em conjunto podem representar um
 oxigénio carbonílico, =S, =N-OR⁵, =N-N(R⁶)₂, =N-NHC(O)R⁶,
 $=N-NH-(SO)R^6$ ou $=N-NHC(O)NH_2$, caracterizado por:

a) se fazer reagir um composto de fórmula (II):



com uma base, tal como NaOH aquoso, ou

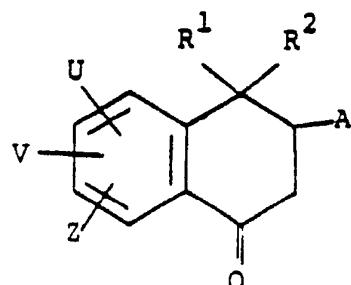
b) se hidrogenar um composto de fórmula (III):



III

ou

c) se fazer reagir um composto de fórmula (IVa):

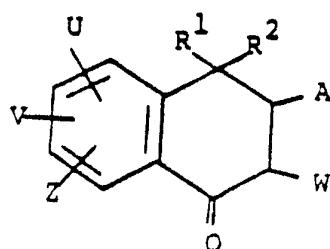


IVa

com um composto de fórmula W^1L^1 em que L^1 é um grupo separável e W^1 representa alquilo, halo, $-(CO)R^6$, CH_2Q , $C(O)OR^6$ ou $-CH_2OR^5$, ou

d) se fazer reagir um composto de fórmula (IVa) anterior com tetracetato de chumbo, seguido de hidrólise e de reacção com R^5L^2 ou QCH_2L^2 ou $R^6OOC(CH_2)_n-L^2$ em que L^2 é um grupo separável ou

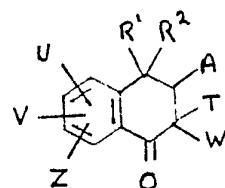
e) se fazer reagir um composto de fórmula (IV):



IV

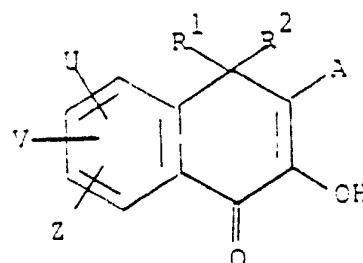
com um composto de fórmula TL^3 na presença de uma base, em que L^3 é um grupo separável, ou

f) se hidrogenar um composto de fórmula (IX)



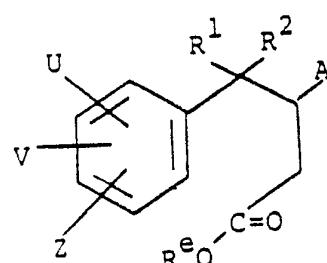
IX

- g) se fazer reagir um composto de fórmula (IX) anterior com um composto de fórmula $R^3 M$ em que M é um metal ou sal metálico; ou
- h) se fazer reagir um composto de fórmula (IVa) anteriormente referida com isoamilnitrilo em etanol e HCl, ou
- i) se fazer reagir um composto de fórmula (XVII):



com um composto de fórmula $R^d L^6$ em que R^d representa R^5 , diferente de hidrogénio, ou CH_2Q e L^6 representa um grupo separável, ou

- j) se fazer reagir um composto de fórmula (XIX):

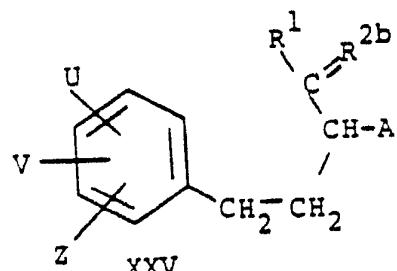


XIX

em que R^e representa um grupo alquilo, com um ácido forte, ou

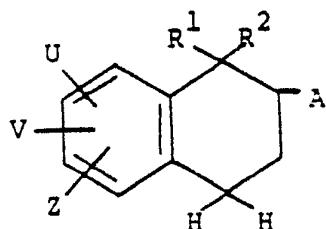
k) se fazer reagir um composto de fórmula (IVa), anteriormente referida, com um agente de oxidação apropriado, ou

l) se fazer reagir um composto de fórmula (XXV):

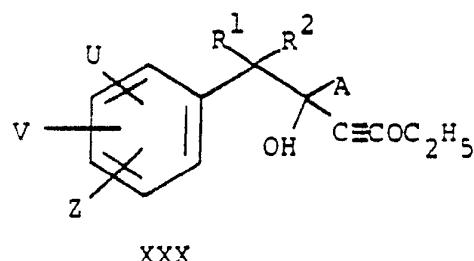


em que R^{2b} representa um precursor de R^2 , com um ácido forte, ou

m) se oxidar um composto de fórmula (XXVI):

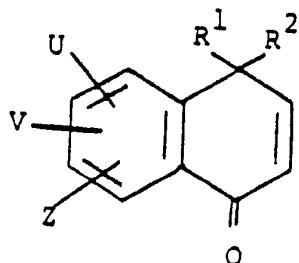


n) se fazer reagir um composto de fórmula (XXX):



com um ácido forte, ou

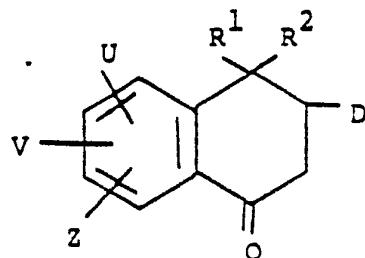
o) se fazer reagir um composto de fórmula (XXXI)



XXXI

com um A_2 -M, na presença de acetilacetônato de níquel, em que M é um metal, ou

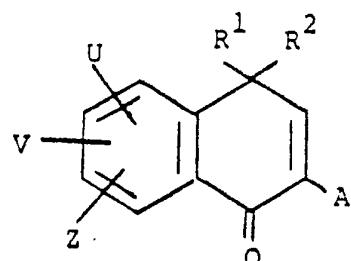
p) se fazer reagir um composto de fórmula (XXXIII):



XXXIII

em que D representa alquilo, SR^5 ou $-C-R^5$, com uma base e com um composto de fórmula L^7A , em que L^7 é um grupo separável ou

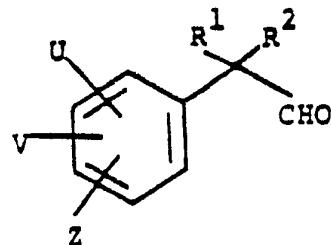
q) se fazer reagir um composto de fórmula (XXXV):



XXXV

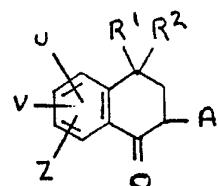
com D_2 -M na presença de acetilacetônato de níquel quando D é alquilo ou com DM quando D é $(CO)R^5$, em que M é Zn ou Ni, respectivamente, ou

r) se fazer reagir um composto de fórmula (XXa):



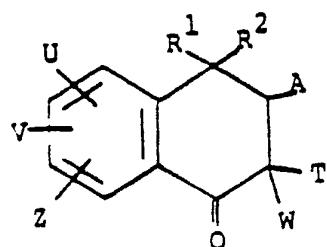
com um composto de fórmula $L^8C(=O)CH_2A$, em que L^8 é um grupo separável, na presença de um ácido de Lewis, seguido de reação com uma base, ou

s) se oxidar um composto de fórmula (XXXIVa):



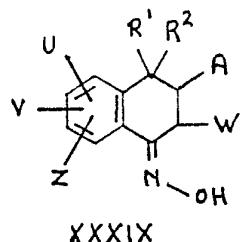
ou

t) se fazer reagir um composto de fórmula IX



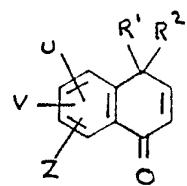
com NH_2-MM em que MM é OR^6 , $-N(R^6)_2$, $-NH(CO)R^6$, $-NH(SO_2)R^6$ ou $-NH(CO)NH_2$, ou

u) se fazer reagir um composto de fórmula (XXXIX):



XXXIX

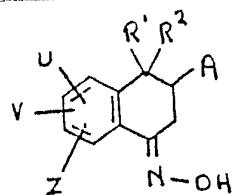
com uma base forte e com TL em que L é um grupo separável, ou
v) se hidrogenar um composto de fórmula (XXXI):



XXXI

seguido de reacção com uma base forte e LA em que L é um grupo separável, ou

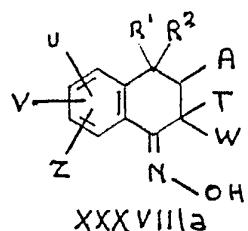
w) se fazer reagir um composto de fórmula (XXXXII):



XXXXII

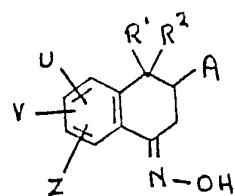
com uma base e WL em que L é um grupo separável, ou

x) se fazer reagir um composto de fórmula (XXXVIIa)



com $R^6(CO)L$ na presença de uma base, em que L é um grupo separável, ou

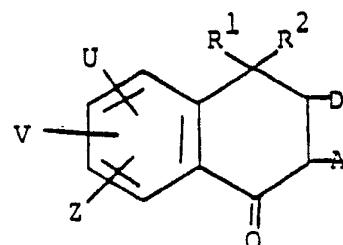
y) se fazer reagir um composto de fórmula (XXXXII)



XXXXII

com $R^6(CO)L$ na presença de uma base, ou

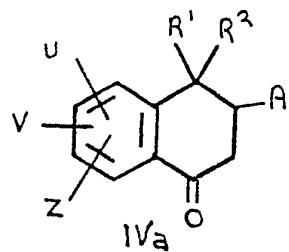
z) se converter um composto de fórmula (XXXIV)



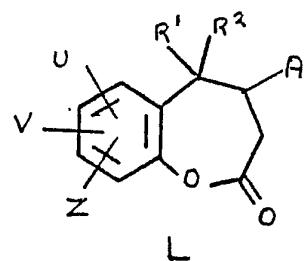
XXXIV

num composto de fórmula Ib em que R^3 e R^4 são diferentes de carbonilo, ou

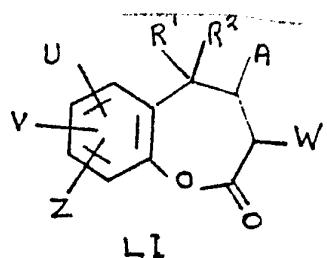
aa) se fazer reagir um composto de fórmula (IVa):



com um agente de oxidação, ou
ba) se fazer reagir um composto de fórmula (L)

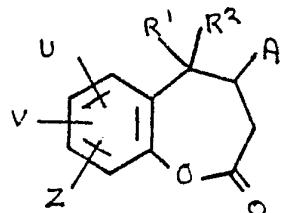


com WL na presença de uma base, em que L é um grupo separável,
ou
ca) se fazer reagir um composto de fórmula (LI):

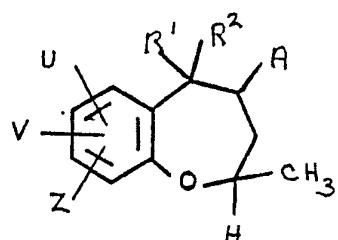


com TL, na presença de uma base, em que L é um grupo separável, ou
da) se fazer reagir um composto de fórmula L

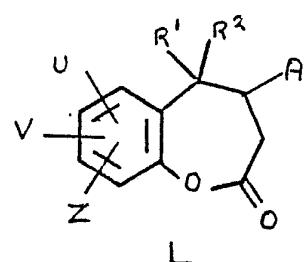
~~Handwritten text: A large cross is written over the page number.~~



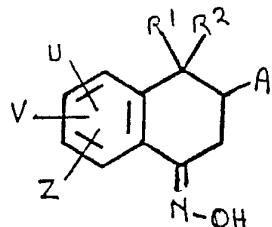
com ciclopentadienil-titânio, seguido de hidrogenação, ou
ea) se fazer reagir um composto de fórmula (LIV):



com pentassulfureto de fósforo, ou
fa) se fazer reagir um composto de fórmula (L):

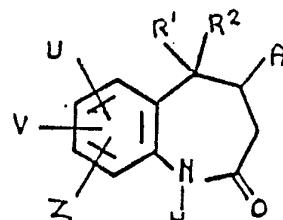


com alumino-hidreto de lítio seguido de ciclização com
azodicarboxilato de dietilo e trifenilfosfina, ou
ga) se fazer reagir um composto de fórmula (LVIII):



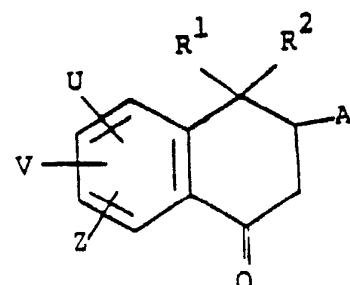
LVIII

com cloreto de metanossulfonilo em piridina seguido de rearranjo por tratamento sob condições acidicas, ou
ha) se fazer reagir um composto de fórmula (LX):



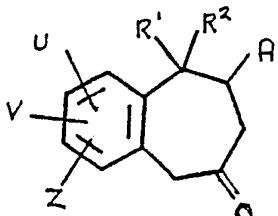
LX

com pentassulfureto de fósforo, ou
ia) se fazer reagir um composto de fórmula (IVa)



IVa

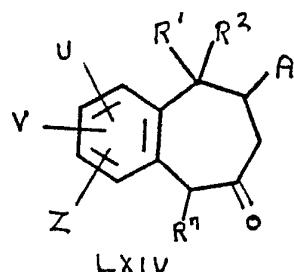
com trimetilsilil-diazometano, na presença de trifluoreto de boro, ou
ja) se fazer reagir um composto de fórmula (LXIII):



LXIII

com R^7L , na presença de uma base, em que L é um grupo separável, ou

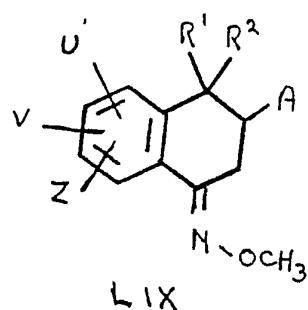
ka) se fazer reagir um composto de fórmula (LXIV):



LXIV

com R^8L na presença de uma base, ou

la) se fazer reagir um composto de fórmula (LIX):

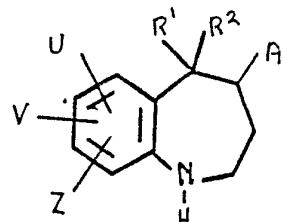


LIX

com hidreto de di-isopropil-alumínio e alumino-hidreto de lítio, ou

ma) se fazer reagir um composto com a fórmula (LIX) anterior com $(R^{10})_3Al$ e hidreto de di-isobutil-alumínio, ou

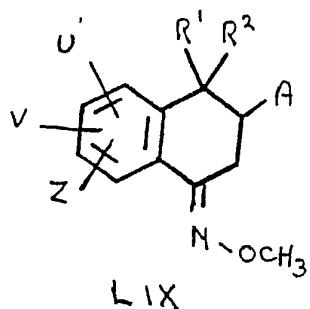
na) se fazer reagir um composto de fórmula (LXVII):



LXVII

com um cloreto de ácido em piridina, ou

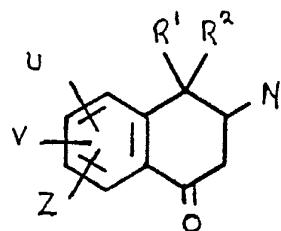
oa) se fazer reagir um composto de fórmula (LIX):



LIX

com $(R^{10})_3Al$ e $R^{11}MgBr$, ou

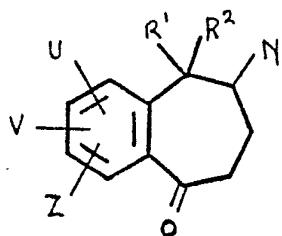
pa) se fazer reagir um composto de fórmula (LXVI):



LXVI

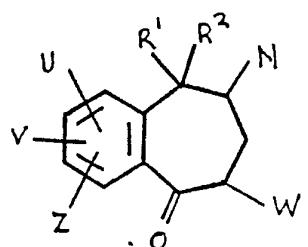
com trimetilsilil-diazometano na presença de trifluoreto de boro, ou

qa) se fazer reagir um composto de fórmula (LXXI):



LXXI

com WL e uma base, em que L é um grupo separável, ou
ra) se fazer reagir um composto de fórmula (LXXII):

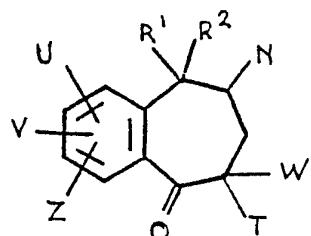


LXXII

com TL na presença de uma base, em que L é um grupo separável, ou

sa) se tratar um composto com a fórmula LXXII anterior com
um agente de oxidação adequado, ou

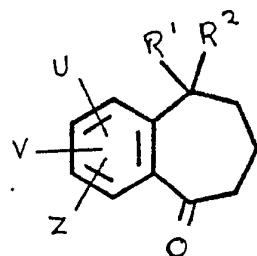
ta) se fazer reagir um composto de fórmula (LXXIII):



LXXIII

com um composto de fórmula $\text{NH}_2\text{-MM}$, onde MM é OR^6 , $-\text{N}(\text{R}^6)_2$,
 $-\text{NH}(\text{CO})\text{R}^6$, $-\text{NH}(\text{SO}_2)\text{R}^6$ ou $-\text{NH}(\text{CO})\text{NH}_2$, ou

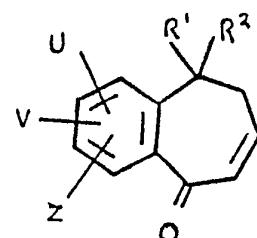
ua) se fazer reagir um composto de fórmula (LXXVI):



LXXVI

com cloreto de trimetilsililo na presença de uma base, seguida de reacção com acetato de paládio e 1,4-benzoquinona em acetone nitrilo, ou

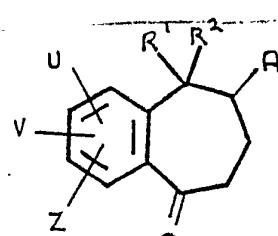
va) se fazer reagir um composto de fórmula (LXXVIII):



LXXVIII

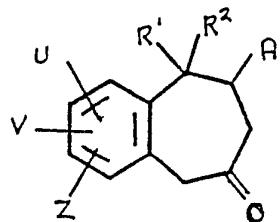
com A-Met em que Met é Li ou MgBr na presença de CuCN ou CuI, ou

va) se fazer reagir um composto de fórmula (LXII):



LXII

ou fórmula (LXIII):

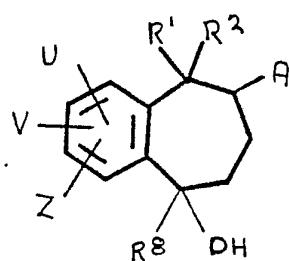


LXIII

com um composto de fórmula $\text{NH}_2\text{-MM}$ em que MM é OR^6 , $-\text{N}(\text{R}^6)_2$, $-\text{NH}(\text{CO})\text{R}^6$ ou $-\text{NH}(\text{CO})\text{NH}_2$, ou

xa) se fazer reagir um composto de fórmula LXII anterior com R^8Met na presença de CeCl_3 , em que R^8 é alquilo, Q ou $-\text{CH}_2\text{Q}$ e Met é Li ou MgBr , ou

ya) se fazer reagir um composto de fórmula (LXXXII)



LXXXII

com piridina e POCl_3 , ou

za) se converter um composto de acordo com o invento, em outro composto de acordo com o invento e/ou se removerem os grupos de protecção usados em qualquer das reacções atrás referidas.

2a. - Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto que tem a fórmula estrutural Ia.

3a. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar um composto que tem a fórmula estrutural Ib.

4a. - Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por se preparar um composto em que R^1 e R^2 representam, cada um, alquilo ou R^1 é H e R^2 é alquilo.

5a. - Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se preparar um composto em que W é H, OR^5 , alquilo, alcenilo, $-CH_2Q$, $-COR^6$, $-COOR^6$, $-S$ -alquil ou $-SQ$.

6a. - Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se preparar um composto em que U, V e Z podem ser iguais ou diferentes e cada um deles representa H ou OR^5 .

7a. - Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por se preparar um composto em que A representa arilo.

8a. - Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por se preparar um composto em que A representa fenilo ou fenilo substituído com 1 ou 2 substituintes.

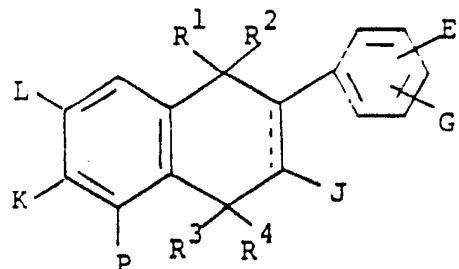
9a. - Processo de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por se preparar um composto em que R^3 representa H ou alquilo.

10a. - Processo de acordo com a reivindicação 9, caracterizado por se preparar um composto em que R^4 representa OH, $-N(R^6)_2$, $-N(COR^6)R^6$ ou $-SQ$.

11a. - Processo de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por se preparar um composto em que R^3 e R^4 em conjunto representam um oxigénio carbonílico.

12a. - Processo de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por se preparar um composto em que R^3 e R^4 em conjunto se apresentam $=N-OR^6$, $=N-N(R^6)_2$, $=N-NH(CO)R^6$, $=N-NH(SO)R^6$ ou $=N-NH(CO)NH_2$.

13a. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar um composto que tem a fórmula estrutural



em que R^1 e R^2 são alquilo ou R^1 é hidrogénio e R^2 é alquilo; R^3 é H ou alquilo e R^4 é H, OH, $-N(R^6)_2$, $-NR^6(COR^6)$ ou $-SQ$ ou R^3 e R^4 em conjunto representam um oxigénio carbonílico ou $=N-OR^6$, em que R^6 é H, alquilo, fenilo ou fenilo substituído; E, G, I, K, L e P são iguais ou diferentes e cada um deles é seleccionado a partir de hidroxi, alcoxi, alcanoiloxi e dialquilcarbamoiloxi; ou um seu sal ou solvato farmaceuticamente aceitável.

14a. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar um composto que tem o nome:

3-(3,4-dimetoxifenil)-6,8-dimetoxi-4,4-dimetil-1(4H)-naftalenona,

3-(3,4-di-hidroxifenil)-8-hidroxi-6-metoxi-4,4-dimetil-1(4H)-naftalenona,

3-(3,4-dimetoxifenil)-2-hidroxi-6,8-dimetoxi-4,4-dimetil-1(4H)-naftalenona,

3-(3,4-di-hidroxifenil)-2,6,8-tri-hidroxi-4,4-dimetil-1(4H)-naftalenona;

3-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-di-hidro-6,8-dimetoxi-4,4-dimetil-1(2H)-naftalenona,

3-(3,4-dimetoxifenil)-8-hidroxi-6-metoxi-4,4-dimetil-1(4H)-naftalenona,

3-(3,4-di-hidroxifenil)-3,4-di-hidro-6,8-di-hidroxi-4,4-dimel-1(2H)-naftalenona,

2 α -acetiloxi-3 β -(3,4-dimetoxifenil)-3,4-di-hidro-6,8-dimetoxi-4,4-dimetil-1(2H)-naftalenona,

6,8-bis(acetiloxi)-3-/⁷3,4-bis(acetiloxi)-fenil⁷-3,4-di-hidro-4,4-dimetil-1(2H)-naftalenona,

2 β ,6,8-tris(acetiloxi)-3 β -/⁷3,4-bis(acetiloxi)fenil⁷-3,4-di-hidro-4,4-dimetil-1(2H)-naftalenona,

2-(3,4-dimetoxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidro-5,7-dimetoxi-1,1-dimetil-naftalenona,

6,8-bis/⁷/⁷(dimetilamino)carbonil⁷oxi⁷-3-/⁷3,4-bis/⁷/⁷(dimetilamino)carbonil⁷oxi⁷fenil⁷-4,4-dimetil-1(4H)-naftalenona,

6,8-bis(acetiloxi)-3-/⁷3,4-bis(acetiloxi)-fenil⁷-4,4-dimetil-1-(4H)-naftalenona,

3-(3,4-dimetoxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidro-6,8-dimetoxi-1,4,4-trimetil-1-naftalenol,

2-(3,4-di-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidro-5,7-dimetoxi-1,1-dimetil-naftaleno,

3-(3,4-dimetoxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidro-6,8-dimetoxi-4,4-dimetil-1-naftalenol,

oxima da 3-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-di-hidro-6,8-dimetoxi-4,4-dimetil-1(2H)-naftalenona,

3-(3,4-dimetoxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidro-6,8-dimetoxi-1,4,4-trimetil-1-naftalenol,

3-(3,4-dimetoxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidro-6,8-dimetoxi-4,4-dimetil-1-naftalenol,

3-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-di-hidro-6,7,8-trimetoxi-4,4-dimetil-1(2H)-naftalenona,

3,4-di-hidro-6,8-dimetoxi-4,4-dimetil-3-fenil-1(2H)naftalenona,

oxima da 3-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-di-hidro-6,8-dimetoxi-4,4-dimetil-1(2H)-naftalenona,

0-metiloxima da 3-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-di-hidro-6,8-dimetoxi-4,4-dimetil-1(2H)-naftalenona,

hidrazida do ácido /2-(3,4-dimetoxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidro-5,7-dimetoxi-1,1-dimetil-4-naftalenilideno7acético,

2-/2-(3,4-dimetoxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidro-5,7-dimetoxi-1,1-dimetil-4-naftalenilideno7-hidrazinocarboxamida,

hidrazida do ácido $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}_2\text{N}_2$ 2-(3,4-dimetoxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidro-5,7-dimetoxi-1,1-dimetil-4-naftalenilideno-benzoico,

hidrazida do ácido 2-hidroxi-/⁻2-(3,4-dimetoxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidro-5,7-dimetoxi-1,1-dimetil-4-naftalenilideno7benzoico,

hidrazona da 3-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-di-hidro-6,8-dimetoxifenil)-3,4-di-hidro-6,8-dimetoxi-4,4-dimetil-1(2H)-naftalenona,

oxima da 3-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-di-hidro-6,8-dimetoxi-
-2,4,4-trimetil-1(2H)-naftalenona,

3-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-di-hidro-6,8-dimetoxi-4,4-dimetil-
-2-(2-propenil)-1-(2H)-naftalenona,

oxima da 3-(3,4-dimetoxifenil)-6,8-dimetoxi-4,4-dimetil-1(4H)-naftalenona.

0-acetiloxima da 3-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-di-hidro-6,8-dimetoxi-4,4-dimetil-1-(2H)naftalenona,

O-(2,2-dimetil-1-oxopropil)oxima da 3-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-di-hidro-6,8-dimetoxi-4,4-dimetil-1(2H)-naftalenona,

3-(3,4-dimetoxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidro-6,8-dimetoxi-4,4-dimetil-1-oxo-2-naftalenocarboxaldeido,

éster etílico do ácido 3-(3,4-dimetiloxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidro-6,8-dimetoxi-4,4-dimetil-1-oxo-2-naftalenocarboxílico,

3-(3,4-dimetoxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidro-6,8-dimetoxi-4,4-dimetil-1-naftalenamina,

N-/⁻3-(3,4-dimetoxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidro-6,8-dimetoxi-4,4-dimetil-1-naftalenil-acetamida,

3,4-di-hidro-6,8-dimetoxi-2-/⁻(4-metoxifenil)metil⁷-4,4-dimetil-1(2H)naftalenona,

3,4-di-hidro-6,8-dimetoxi-2,2-bis⁻(4-metoxifenil)metil⁷-4,4-dimetil-1(2H)naftalenona,

3-(3,4-dimetoxifenil)-6,8-dimetoxi-2,4,4-trimetil-1(4H)naftalenona,

4-/⁻(4-clorofenil)ti⁷-2-(3,4-dimetoxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidro-5,7-dimetoxi-1,1-dimetil-naftaleno,

3'-(3,4-dimetoxifenil)-3',4'-di-hidro-6',8'-dimetoxi-4,4'-dimetil-espiro[/]1,3-dioxolano-2,1'(2H)-naftaleno⁷,

3'-(3,4-dimetoxifenil)-3',4'-di-hidro-6',8'-dimetoxi-4,4'-dimetil-espiro[/]1,3-ditionano-2,1'(2H)-naftaleno⁷,

3-(3,5-dimetoxifenil)-3,4-di-hidro-6,7,8-trimetoxi-4,4-dimetil-1(2H)-naftalenona,

3-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-di-hidro-8-hidroxi-6-metoxi-4,4-dimetil-1(2H)-naftalenona,

oxima da 3-(3,4-dimetoxifenil)3,4-di-hidro-8-hidroxi-6-metoxi-4,4-dimetil-1(2H)-naftalenona,

3-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-di-hidro-6-metoxi-4,4-dimetil-1(2H)-naftalenona,

oxima da 3-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-di-hidro-6-metoxi-8-etoxi-4,4-dimetil-1(2H)-naftalenona,

2-fenil-3,4-di-hidro-6,8-dimetoxi-4,4-dimetil-1(2H)-naftalenona,

oxima da 3-(3,5-di-hidroxifenil)-3,4-di-hidro-6,8-di-hidroxi-4,4-dimetil-1(2H)-naftalenona,

3-(3,5-dimetoxifenil)-3,4-di-hidro-6,8-dimetoxi-4,4-dimetil-1(2H)-naftalenona,

3-(3,4-di-hidroxifenil)-3,4-di-hidro-6,8-di-hidroxi-4,4-dimetil-1(2H)-naftalenona,

3-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-di-hidro-6,8-dimetoxi-4,4-dimetil-2-(2-propenil)-1(2H)-naftalenona,

3-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-di-hidro-6-metoxi-4,4-dimetil-1(2H)-naftalenona,

3-(3,4-dimetoxifenil)-6-metoxi-4,4-dimetil-1(4H)-naftalenona,

3-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-di-hidro-8-metoxi-4,4-dimetoxi-1(2H)-naftalenona,

3-(3,4-dimetoxifenil)-8-metoxi-4,4-dimetil-1(4H)-naftalenona,

3-(3,5-di-hidroxifenil)-3,4-di-hidro-6-metoxi-8-hidroxi-4,4-dimetil-1(2H)-naftalenona,

ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável de um composto atraído referido.

15a. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar um composto que tem o nome:

4-/⁻(3,4-dimetoxifenil)7-2,3,4,5-tetra-hidro-7,9-dimetoxi-5,5-dimetil-1-benzoxepina,

4-/⁻(3,4-dimetoxifenil)7-2,3,4,5-tetra-hidro-7,9-dimetoxi-5,5-dimetil-1H-1-benzazepina,

4-/⁻(3,4-dimetoxifenil)7-4,5-di-hidro-7,9-dimetoxi-5,5-dimetil-1-benzoxepin-2-(3H)-ona,

4-/⁻(3,4-dimetoxifenil)7-4,5-di-hidro-7,9-dimetoxi-3,5,5-trimetil-1-benzoxepin-2(3H)-ona,

4-/⁻(3,4-dimetoxifenil)7-1,3,4,5-tetra-hidro-7,9-dimetoxi-5,5-dimetil-2H-1-benzazepin-2-ona,

oxima da 8-/⁻(3,4-dimetoxifenil)7-5,7,8,9-tetra-hidro-2,4-dimetoxi-9,9-dimetil-6H-benzociclo-hepten-6-ona,

8-/⁻(3,4-dimetoxifenil)7-5,7,8,9-tetra-hidro-2,4-dimetoxi-9,9-dimetil-6H-benzociclo-hepten-6-ona,

8-/⁻(3,4-dimetoxifenil)7-6,7,8,9-tetra-hidro-2,4-dimetoxi-6,9,9-trimetil-5H-benzociclo-hepten-5-ona,

8-/⁻(3,4-dimetoxifenil)7-6,7,8,9-tetra-hidro-2,4-dimetoxi-6,6,9,9-tetrametil-5H-benzociclo-hepten-5-ona,

8-/⁻(3,4-dimetoxifenil)7-8,9-di-hidro-2,4-dimetoxi-9,9-dimetil-5H-benzociclo-hepten-5-ona,

6,7,8,9-tetra-hidro-2,4-dimetoxi-9,9-dimetil-7-(2-piridinil)-5H-benzociclo-hepten-5-ona,

8-/⁻(3,4-dimetoxifenil)7-6,7,8,9-tetra-hidro-2,4-dimetoxi-9,9-dimetil-6-(feniltio)-5H-benzociclo-hepten-5-ona,

6,7,8,9-tetra-hidro-2,4-dimetoxi-6-/(4-metoxifenil)metil7-
-9,9-dimetil-5H-benzociclo-hepten-5-ona,

6-/(3,4-dimetoxifenil)7-6,7-di-hidro-1,3-dimetoxi-5,5-dimetil
-9-fenil-5H-benzociclo-hepteno,

4-/(3,4-dimetoxifenil)7-2,3,4,5-tetra-hidro-7-metoxi-5,5-
-dimetil-1H-benzazepina,

6,7,8,9-tetra-hidro-2,4-dimetoxi-9,9-dimetil-7-fenil-5H-benzo
ciclo-hepten-5-ona,

8-/(3,5-dimetoxifenil)7-6,7,8,9-tetra-hidro-2,4-dimetoxi-9,9-
-dimetil-5H-benzociclo-hepten-5-ona,

8-/(3,4-dimetoxifenil)7-6,7,8,9-tetra-hidro-2,4-dimetoxi-
-9,9-dimetil-5H-benzociclo-hepten-5-ona,

8-/(3,4-di-hidroxifenil)7-6,7,8,9-tetra-hidro-2,4-di-hidroxi-
-9,9-dimetil-5H-benzociclo-hepten-5-ona,

oxima da 8-/(3,4-dimetoxifenil)7-6,7,8,9-tetra-hidro-2,4-
-dimetoxi-9,9-dimetil-5H-benzociclo-hepten-5-ona,

8-/(3,4-dimetoxifenil)7-5,7,8,9-tetra-hidro-4-metoxi-9,9-
-dimetil-6H-benzociclo-hepten-6-ona, ou

um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável de um dos com-
postos atrás referidos.

16a. - Processo para a prepara-
ção de uma composição farmaceutica caracterizado por se inclu-
ir na referida composição um composto de fórmula Ia, Ib, Ic,
Id, e Ie como definido na reivindicação 1, em combinação com
um veículo farmaceuticamente aceitável.

17a. - Método para o tratamento de um mamífero sofrendo de doença da pele hiperprolifativa caracterizado por compreender a administração de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula Ia, Ib, Ic, Id e Ie, como definido na reivindicação 1, ao referido mamífero, sendo a gama de dosagem de composto activo de 0,001 mg a 100 mg por kg de peso corporal.

18a. - Método de acordo com a reivindicação 17, caracterizado por o referido composto de fórmula Ia, Ib, Ic, Id ou Ie ser administrado topicalmente.

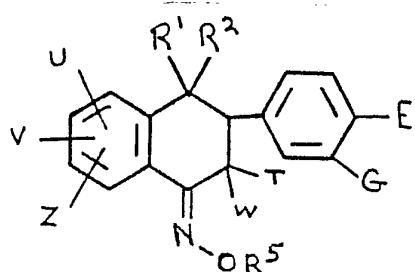
19a. - Método para o tratamento de inflamações num mamífero caracterizado por compreender a administração de uma quantidade anti-inflamatório eficaz de um composto de fórmula Ia, Ib, Ic, Id ou Ie, como definido na reivindicação 1, ao referido mamífero, sendo a gama de dosagem de composto activo de 0,5 a 50 mg por kg de peso corporal por dia.

20a. - Método para o tratamento de reacções alérgicas, num mamífero caracterizado por compreender a administração de uma quantidade anti-alérgica eficaz de um composto de fórmula Ia, Ib, Ic, Id ou Ie como definido na reivindicação 1, ao referido mamífero, sendo a gama de dosagem de composto activo de 0,01 mg a 100 mg por kg de peso corporal por dia.

21a. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar um composto de fórmula estrutural Ic, Id ou Ie, em que A é H, fenilo, fenilo substituído ou M é $-\text{CH}_2-$, OH ou $-\text{NH}-$; U, V e Z são iguais ou diferentes e cada um deles é H, OH, alcoxi;

R^1 e R^2 são iguais ou diferentes e cada um deles é H ou alquilo; R^{10} e R^{11} representa H, -OH, $-N(R^6)_2$, $-NR^6(COR^6)$ ou R^{10} e R^{11} em conjunto representam um oxigénio carbonilico, =N-OH ou =N-O-alquil; e N, T e W são como definidos na reivindicação 1.

22a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto de fórmula estrutural I_h



em que

R^1 e R^2 são alquilo;

R^5 é H ou alcanoilo;

E, G, U, V e Z são iguais ou diferentes e cada um deles é H, OH ou alcoxi;

T e W são iguais ou diferentes e cada um deles é H, alquilo ou alcenilo.

Lisboa, 13 de Maio de 1988

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