

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 98.675

REQUERENTE: AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION, norte-americana, industrial, 685 Third Avenue New York, N.Y. 10017, Estados Unidos da América do Norte

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE INIBIDORES N,N',N'-TRI-SUBSTITUIDOS-5-BISAMINOMETILENO-1,3-DIOXANO-4,6-DIONA DO ACIL-CoA: COLESTEROL ACIL TRANSFERASE"

INVENTORES: William Floyd Fobare e Donald Peter Strike

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883.

Estados Unidos da América do Norte, 16 de Agosto 1990
e 24 de Junho 1991, Nos.568,384 e 719,873

98.675

[Handwritten signature]

AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION

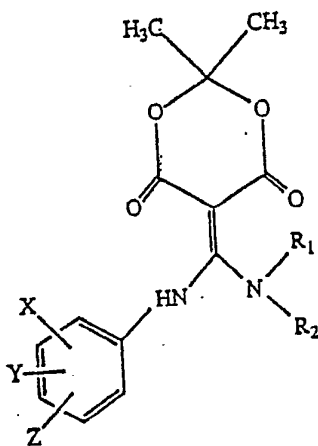
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE INIBIDORES N,N',N' -TRÍ-SUBSTITUÍ-
DOS-5-BISAMINOMETILENO-1,3-DIOXANO-4,6-DIONA DO ACIL-CoA:COLESTE-
ROL ACIL TRANSFERASE"

=====

MEMÓRIA DESCRITIVA

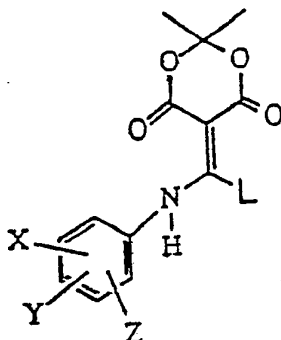
Resumo

O presente invento diz respeito a um processo para a
preparação de compostos com a fórmula



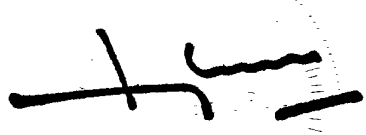
em que X, Y e Z são, independentemente, por exemplo hidrogénio;
R₂ é por exemplo alquilo, que são inibidores de ACAT, alguns dos

quais possuem propriedades antioxidantes. Estes compostos podem ser preparados por reacção de um composto da fórmula



II

em que X, Y e Z são tal como foram definidos anteriormente e L é um grupo separável com uma amina da fórmula HNR_1R_2 onde R_1 e R_2 são tal como foram definidos anteriormente;

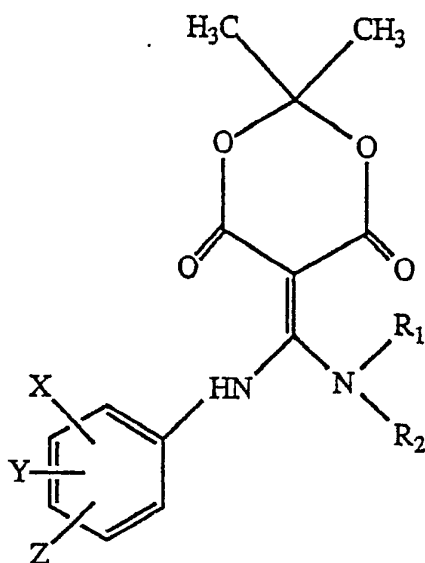


Este invento relaciona-se com 5-bisaminometileno-1,3-dioxano-4,6-dionas trissubstituídas em N,N',N', com processos para a sua preparação e com composições farmacêuticas que as contêm que apresentam inibição do Acil-Coenzima A: Colesterol Acetiltransferase (ACAT). Os compostos deste tipo ajudam a reduzir a absorção do colesterol e o seu efeito sobre a aterosclerose.

A aterosclerose é a forma mais comum da arteriosclerose e caracteriza-se pela formação de fosfolípidos e de colesterol esterificado nas artérias médias e grandes levando-as a perderem a sua elasticidade e desse modo tornando-se mais fracas. Estas artérias não elásticas e ocluídas constituem a causa mais comum da doença cardíaca isquémica.

ACAT é um enzima importante para a esterificação intracelular do colesterol. Estudos sobre este enzima realizados em células em cultura (M.S. Brown, J., Biol. Chem. 1980, 617, 458) revelaram que aumentos na actividade do ACAT representam aumentos na presença de lipoproteínas carregadas com colesterol. A regulação de ACAT ajuda a evitar a absorção do colesterol na mucosa intestinal, e auxilia a reversão das lesões ateroscleróticas já presentes.

De acordo com este invento, proporciona-se um grupo de derivados de diaminometileno dioxano diona da fórmula:



em que

X, Y e Z são, independentemente, hidrogênio, halogênio, hidroxí, nitro, ciano, carboxilo, trifluorometilo, fenilo, amino, alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo alquilo tem de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo com 1 a 6 átomo de carbono, alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono ou aralcoxi com 7 a 10 átomos de carbono;

R^1 é alquilo com 1 a 18 átomos de carbono, hidroxialquilo com 1 a 18 átomos de carbono, alquenilo com 1 a 18 átomos de carbono, cicloalquilo com 5 a 8 átomos de carbono, fenilcicloalquilo em que a porção cicloalquilo tem 5 a 8 átomos de carbono, 1-hidroximetilfenotilo, 1-(t-butil)dimetilsililoximetilfenotilo, 1-(t-butil)dimetilsililoximetilisopentilo, 1-hidroximetilisopentilo, fenilo, benzilo ou fenilo substituído ou benzilo onde os substituintes são alquilo com 1 a 12 átomos de carbono, alcoxi com 1 a 12 átomos de carbono, halogênio, ciano, trifluorometilo, amino, alquilamino com 1

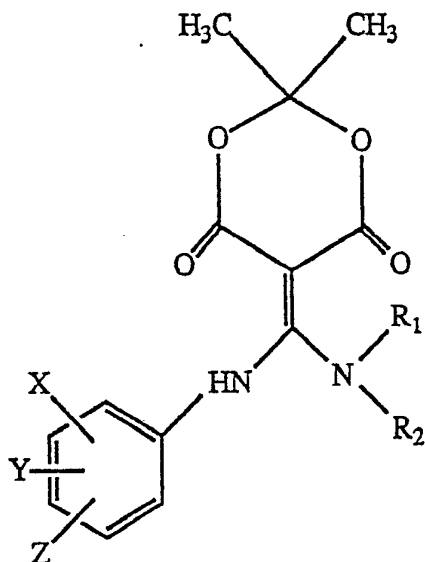
a 6 átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo alquilo tem 1 a 6 átomos de carbono, nitro ou fenilo, benzilo, fenotilo ou R¹ é tienilo, imidazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, benzamidozolilo, fenilalquilpiperidinilo em que a porção alquilo tem de 1 a 6 átomos de carbono ou morfolino; ou R¹ é hidrogénio;

R₂ é alquilo com 1 a 18 átomos de carbono, cicloalquilo com 5 a 8 átomos de carbono, fenilo, benzilo ou fenilo ou benzilo substituído em que o referido substituinte é alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono, halogénio, ciano, trifluorometilo, amino, nitro, alquilamino com 1 a 6 átomos de carbono ou dialquilamino com 1 a 6 átomos de carbono;

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

O substituinte halogénio referido anteriormente pode ser cloro, bromo, fluoro ou iodo, sendo preferido o fluoro. Os sais farmacêuticamente aceitáveis são derivados de ácidos inorgânicos ou orgânicos conhecidos tais como ácidos clorídrico, bromídrico, sulfúrico, azótico, fosfórico, metanossulfónico, etanossulfónico, hidroxietanossulfónico, tolueno sulfónico, naftalenossulfónico, fórmico, acético, propiónico, oxálico, succínico, glicólico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, hidroximaleico, pirúvico, fenilacético, benzoico, para-amino benzoico, para-hidroxibenzoico, salicílico, sulfanílico, etc.

De entre estes compostos, os preferidos tendo como base a potência in vitro e in vivo são:



em que

X, Y e Z são, independentemente, alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono, hidroxí, dialquilamino em que cada grupo alquilo tem de 1 a 6 átomos de carbono ou aralcoxi com 7 a 10 átomos de carbono;

R₁ é alquilo com 1 a 8 átomos de carbono, 1-(t-butil)dimetilsililoximetilfenotilo, 1-(t-butil)dimetilsililoximetilisopen-tilo, fenilcicloalquilo em que o grupo cicloalquilo tem 5 a 8 átomos de carbono ou hidroxí alquilo com 1 a 18 átomos de carbono;

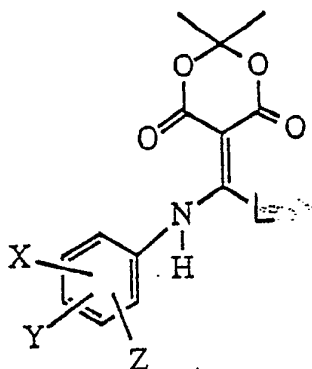
e

R₂ é benzilo substituído com alquilo ou alcoxi, em que os substituintes alquilo e alcoxi contêm 1 a 6 átomos de carbono;

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

Este invento também proporciona processos para preparar os compostos da fórmula I que compreendem

a) reacção de um composto da fórmula

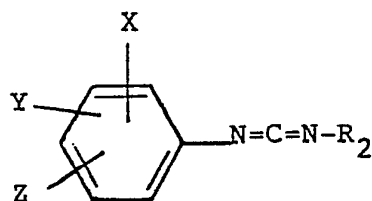


II

em que X, Y e Z são tal como foram definidos anteriormente e L é um grupo separável com uma amina da fórmula HNR_1R_2 onde R_1 e R_2 são tal como foram definidos anteriormente;

ou

b) reacção de 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (Ácido de Meldrum) com uma carbodiimida da fórmula



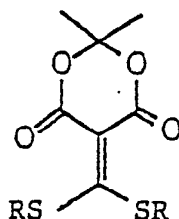
III

para dar origem a um composto da fórmula I tal como foi definido anteriormente em que R_1 é hidrogénio;

e se desejado após o referido processo a) ou b) conversão de qualquer valor de X, Y ou Z num dos outros valores para X, Y e Z por métodos conhecidos e ainda se desejado isolamento do produto sob a forma de um sal farmacêuticamente aceitável.

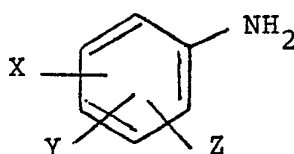
Exemplos de grupos separáveis para L na fórmula II são $-SR$ e $-S(O)R$, onde R é um radical orgânico por exemplo alquilo, aralquilo ou arilo tal como metilo, fenilo, tolilo ou benzilo.

Compostos da fórmula II podem ser preparados por métodos conhecidos na bibliografia, por exemplo, quando L é SR por reacção de um composto da fórmula IV



IV

em que R é um radical orgânico por exemplo tal como é exemplificado anteriormente, com uma anilina da fórmula



V

onde X, Y e Z são tal como foram descritos anteriormente.

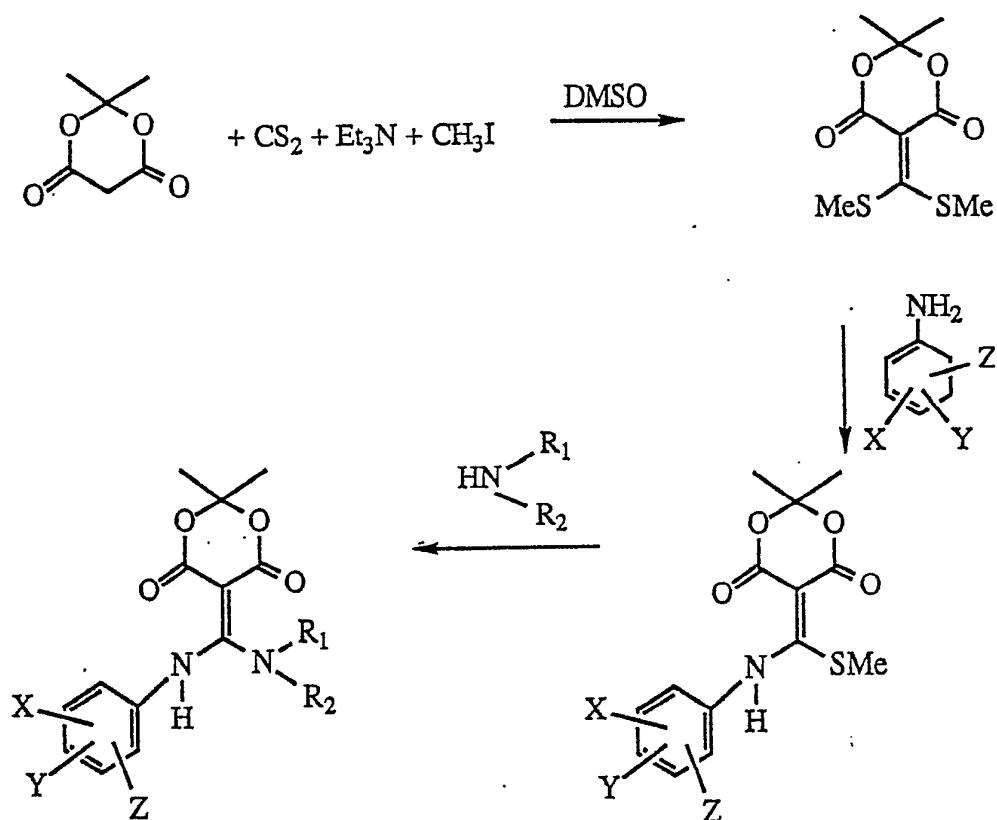
Ambas as reacções anteriormente referidas podem ser convenientemente realizadas misturando os reagentes na presença de um solvente inerte com aquecimento se necessário.

Compostos da fórmula IV podem ser preparados por processos conhecidos na técnica. Por exemplo, quando L é SR onde R é alquilo ou aralquilo então os compostos da fórmula podem ser preparados por reacção do ácido de Meldrum com CS_2 e um haleto

orgânico, por exemplo presença de RI de uma base tal como trietilamina.

A oxidação de um composto da fórmula II em que L é SR com um perácido por exemplo ácido m-cloroperbenzoico deu origem aos compostos correspondentes onde L é S(O)R.

Os compostos deste invento são preparados convenientemente por conversão de 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona no derivado correspondente 5-bis (metiltio) metileno com dissulfureto de carbono e iodeto de metilo em dimetilsulfóxido na presença de uma base tal como trietilamina, seguindo-se deslocamento sequencial dos grupos metiltio com as aminas desejadas da seguinte maneira:



Os exemplos que se seguem ilustram sem limitação a preparação de compostos representativos deste invento.

Método A

EXEMPLO 1

5-[(Dihexilamino)[(2,4-dimetoxifenil)amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Processo 1

A uma solução contendo 2,0 g (8,05 mmol) de 5-[bis(metiltio)metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona 1 em 40 ml de t-butanol, adicionaram-se 1,23 g (8,05 mmol) de 2,4-dimetoxi anilina. Deixou-se a mistura da reacção a agitar sob refluxo durante 24 horas. A mistura foi arrefecida até à temperatura ambiente e diluída com hexanos. O sólido foi filtrado e usado sem posterior purificação. Isolado: 2,3 g, rendimento de 81%.

Processo 2

A uma solução de 0,6 g (1,7 mmol) de 5-[[[(2,4-dimetoxi-fenil)amino]metiltiometileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona em 22 ml de t-butanol-acetonitrilo 50:50 adicionou-se 0,395 ml (1,7 mmol) de N-dihexilamina, 0,27 g (0,9 mmol) de sulfato mercúrico e 0,23 ml (1,7 mmol) de trimetilamina. A mistura da reacção foi submetida a refluxo durante 4 horas, sendo então arrefecida até à temperatura ambiente. Diluição com hexanos-cate-to de etilo 50:50 e filtração através de celite seguidas por remoção dos solventes sob pressão reduzida proporcionaram um óleo. Cromatografia de coluna sobre gel de sílica (acetato de etilo-hexanos 1:1) proporcionou 0,72 g (87%) de um sólido, p.f. 156-157,5°C. Cromatografia de placa delgada (acetato de etilo-he-xano 1:1) $R_f = 0,09$; IV (KBr) 2830, 1696, 1645, 1512, 1208, 940 cm^{-1} . ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,33 (s, 1H, permutável), 7,06

(d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,49 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 6,44 (dd, 1H, J = 2,6, 8,7 Hz), 3,82 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,21 (m, 4H), 1,64 (s, 6H), 1,59 (s, 4H), 1,27 (m, 12H), 0,87 (t, 6H, J = 6,7 Hz).

Análise elementar para: $C_{27}H_{42}N_2O_6$

Calculados: C, 66,10; H, 8,63; N, 5,71

Encontrados: C, 66,09; H, 8,46; N, 5,70

Método B

EXEMPLO 2

5-[[(2,4-Dimetoxifenil) amino] [[[4-(1,1-dimetiletil] fenil] etil]]-heptilamino] metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Processo 1

A uma solução de 37 ml (0,25 mol) de 1-heptilamina, 36 ml (0,26 mol) de trietilamina em 300 ml de $CHCl_3$ adicionaram-se 49,6 ml (0,25 mol) de cloreto de 4-t-butil benzoilo gota a gota. A mistura da reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 20 horas sendo em seguida vertida para H_2O . As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada duas vezes com H_2O . A camada de $CHCl_3$ foi seca ($MgSO_4$) e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O composto impuro foi usado sem posterior purificação.

Processo 2

A uma solução de 68,8 g (0,25 mol) da amida do processo 1 em 400 ml de tolueno seco adicionaram-se 105 ml de Vermelho-A1 a 70% em tolueno, gota a gota. A mistura da reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 0,5 hora e em seguida sob refluxo

durante 15 horas. A solução foi arrefecida, arrefecida bruscamente com NH_4Cl e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi misturado com HCl aquoso e o sal de amônio foi extraído com CHCl_3 três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secas (MgSO_4) e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O sal foi então cristalizado a partir do éter, filtrado e lavado com éter. O sal de amônio foi então basificado com NaOH aquoso e extraído três vezes com Et_2O o qual foi seco (Na_2SO_4) sendo o solvente removido sob pressão reduzida. Esta amina foi usada sem posterior purificação.

Processo 3

A uma solução de 0,6 g (1,7 mmol) de 3-[[(2,4-dimetoxifenil)amino]metiltiometileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (Método A, processo 1) em 20 ml de acetonitrilo/t-butanol 50:50 adicionou-se 0,44 g (1,7 mmol) de N-4-t-butilbenzil-N-heptilamina (Processo 2), 0,27 g (0,8 mmol) de sulfato mercúrico e 0,23 ml (1,7 mmol) de trietilamina. A solução foi submetida a refluxo durante 4 horas e foi arrefecida à temperatura ambiente. A solução foi diluída com acetato de etilo e filtrada através de celite. Os solventes foram removidos sob pressão reduzida e cromatografia sobre gel de sílica (hexanos-acetato de etilo 1:1) proporcionou 0,81 g (85%) de um sólido branco (p.f. 100-103°C) homogêneo por cromatografia de placa delgada e por avaliações espectroscópicas. Cromatografia de placa delgada (hexanos-acetato de etilo 1:1) R_f 0,23; IV (KBr) 2950, 1700, 1630, 1512, 1208, 1035, 931 cm^{-1} . ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,36 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz), 7,23 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz), 7,02 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 6,46 (d, 1H, $J = 2,6$ Hz), 6,37 (dd, 1H, $J = 2,6, 8,7$ Hz), 4,40 (br s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,13 (m, 2H), 1,63 (s, 6H), 1,31 (s, 9H), 1,17 (br s, 10 H), 0,84 (t, 3H, $J = 6,8$ Hz).

Análise elementar para $C_{33}H_{46}N_2O_6$

Calculado: C, 69,94; H, 8,18; N, 4,94

Encontrados: C, 69,81; H, 8,20; N, 4,95

Método C

EXEMPLO 3

5-[(Dihexilamino)[(4-fluorofenil)amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,5-diona

Processo 1

A uma solução de 2,0 g (8,05 mmol) de 5-[bis(metiltio)-metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona 1 em 30 ml de t-butanol adicionou-se 0,76 ml (8,05 mmol) de 4-fluoroanilina. A mistura da reacção foi deixada a agitar sob refluxo durante 48 horas. A mistura foi arrefecida à temperatura ambiente e filtrada. 1,97 g (79%) de um sólido amarelo foram isolados e usados sem posterior purificação ou caracterização.

Processo 2

A uma solução contendo 0,6 g (1,9 mmol) de 3-[[[(4-fluorofenil)amino]metiltio-metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona em 16 ml de acetonitrilo-t-butanol 50:50 adicionou-se 0,44 ml (1,9 mmol) de dihexilamina, 0,31 g (1 mmol) de sulfato mercúrico e 0,27 ml (1,9 mmol) de trietilamina. A solução foi agitada sob refluxo durante 4 horas. A mistura da reacção foi arrefecida até à temperatura ambiente, diluída com acetato de etilo e filtrada através de celite. Os solventes foram removidos sob pressão reduzida e cromatografia de coluna do resíduo sobre gel de sílica (acetato de etilo-hexanos 1:1) proporcionou 0,60 g (70%) de um

sólido branco (p.f. 145-147°C) homogêneo por critérios espectroscópicos. Cromatografia de placa delgada (acetato de etilo-hexanos 1:1) R_f 0,17; IV (KBr) 2968, 2940, 2870, 1699, 1645, 1513, 1345, 1220, 1082, 839 cm^{-1} . ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,08 (br s, 1H, permutáveis), 7,08 (m, 4H), 3,16 (t, 4H, $J = 7,2$ Hz), 1,64 (s, 6H), 1,57 (m, 4H), 1,24 (br s, 12 H), 0,85 (t, 6H, $J = 6,8$ Hz).

Análise elementar para: $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{FN}_2\text{O}_4$

Calculados: C, 66,96; H, 8,26; N, 6,25

Encontrados: C, 66,80; H, 8,15; N, 6,15

Método D

EXEMPLO 4

5-[[(2,4-Dimetoxifenil)amino] [[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil]-(1-metilhexil)amino]-metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Processo 1

A N-t-butilbenzil-N-(1-metilhexil)amina foi sintetizada do mesmo modo que no Exemplo 2, processo 1 e 2 usando cloreto de 4-t-butilbenzoilo e 2-aminoheptano como materiais de partida.

Processo 2

A uma solução de 0,62 g (1,75 mmol) de [[(2,4-dimetoxifenil)amino]metiltiometileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (Método A, Processo 1) em 6 ml de acetonitrilo-t-butanol 50:50 adicionou-se 0,46 g (1,75 mmol) de N-4-(2,2-dimetiletil)benzil-N-heptilamina [sintetizada tal como no Exemplo 2, processo 2 a partir de 2-aminoheptano e cloreto de 4-(2,2-dimetiletil)benzoilo], 0,31 g (1,05 mmol) de sulfato mercúrico e 0,25 ml (1,75

mmol) de trietilamina. A mistura da reacção foi agitada sob refluxo durante 18 horas. A solução foi arrefecida até à temperatura ambiente, diluída com acetato de etilo, filtrada através de celite e os solventes foram removidos sob pressão reduzida. Cromatografia de coluna do resíduo sobre gel de sílica (hexano-acetato de etilo 2:1) proporcionou 0,87 g (75%) de um sólido amarelo claro (p.f. 86-89°C) homogêneo pelos critérios espectroscópicos. R_f (hexano-acetato de etilo 1:1) 0,21; IV (KBr) 2960, 1635, 1565, 1515, 1465, 1210, 1160, 935 cm^{-1} . ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,39 (d, 2H, $J = 7,89$ Hz), 7,32 (br m, 2H), 7,12 (d, 2H, $J = 9,28$), 6,36 (m, 3H), 4,64 (br s, 2H), 4,30 (br m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 1,78 (br m, 2H), 1,58-1,25 (m, 18 H), 0,86 (t, 3H, $J = 6,8$ Hz).

Análise elementar: $\text{C}_{33}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_6$

Calculados: C, 69,94; H, 8,18; N, 4,94

Encontrados: C, 69,01; H, 8,03; N, 4,77

Método E

EXEMPLO 5

5-[[[4-(Dimetilamino)fenil]amino][[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil]heptilamino]-metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Processo 1

A uma solução de 0,74 g (3,0 mmol) de 5-[bis(metiltio)-metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona 1 em 10 ml de acetonitrilo adicionou-se 0,41 g (3,0 mmol) de N,N-dimetil-1,4-fenilenediamina. A mistura da reacção foi deixada sob refluxo durante 18 horas. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, os

solventes foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo foi recristalizado a partir de acetato de etilo - hexanos para proporcionar 0,773 g (77%) de um pó verde escuro que foi usado sem posterior caracterização.

Processo 2

A uma solução de 0,59 g (1,75 mmol) de [[(2,4-dimetil-fenil)amino]metiltio-metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (Método E, Processo 1) em 6 ml de acetonitrilo-hexanos 50:50 adicionou-se 0,46 g (1,75 mmol) de N-4-(dimetiletil)-benzil-N-heptilamina, 0,31 g (1,75 mmol) de sulfato mercúrico e 0,25 ml de trietilamina. A mistura da reacção foi deixada a agitar sob refluxo durante 18 horas sendo então arrefecida até à temperatura ambiente. A mistura foi diluída com acetato de etilo e filtrada através de celite. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi cromatografado sobre gel de sílica (hexanos-acetato de etilo 1:2 a hexanos-acetato de etilo 1:9) para proporcionar 0,84 g (88%) de um sólido amarelo (p.f. 103-106°C) homogêneo por considerações espectroscópicas. R_f 0,12 (acetato de etilo-hexanos 1:1); IV (KBr): 2950, 1622, 1515, 1348, 1196, 1078, 920 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,37 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz), 7,24 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz), 6,96 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 6,60 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 4,39 (br s, 2H), 3,09 (br m, 2H), 2,93 (s, 6H), 1,63 (s, 6H), 1,31 (s, 9H), 1,25-1,15 (m, 10H), 0,85 (t, 3H, $J = 6,8$ Hz).

Análise elementar para: $\text{C}_{33}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_4$

Calculados: C, 72,10; H, 8,62; N, 7,64

Encontrados: C, 72,21; H, 8,63; N, 7,77

Método F

EXEMPLO 6

5-[[(2,4-Dimetoxifenil) amino] [heptil [[4-[(3-metilbutil) oxil] fe-
nil] metil] amino] -metileno] -2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Processo 1

A uma solução de 30 g (0,18 mol) de etil-4-hidroxibenzoato em 200 ml de DMSO adicionaram-se 24,9 g de K_2CO_3 anidro e 21,6 ml (0,18 mol) de 1-bromo-3-metil butano. A mistura da reacção foi deixada a agitar à temperatura ambiente durante 1 hora e em seguida a 70°C durante 14 horas. A mistura foi vertida para acetato de etilo e lavada 4 vezes com H_2O , sendo em seguida a camada orgânica seca ($MgSO_4$) e os solventes removidos sob pressão reduzida. O resíduo foi usado sem posterior purificação ou caracterização.

Processo 2

O éster (Método F, processo 1) foi dissolvido em 200 ml de etanol e 8,8 g (0,22 mol) de NaOH em 70 ml de H_2O . A mistura da reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 19 horas. O etanol foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi adicionado a 300 ml de H_2O . A camada aquosa foi lavada duas vezes com éter etílico e a camada aquosa foi acidificada com HCl conc. A camada aquosa foi então extraída 3 vezes com acetato de etilo e as camadas de acetato de etilo foram combinadas, secas ($MgSO_4$) e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi usado tal como se apresentava sem posterior purificação ou caracterização.

Processo 3

O éster (Método F, processo 1) foi dissolvido em 200 ml de etanol e adicionaram-se 8,8 g (0,22 mol) de NaOH em 70 ml de H₂O. A mistura da reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 19 horas. O etanol foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi adicionado a 300 ml de H₂O. A camada aquosa foi lavada duas vezes com éter etílico e a camada aquosa foi acidificada com HCl concentrado. A camada aquosa foi então extraída 3 vezes com acetato de etilo e as camadas de acetato de etilo foram combinadas, secas (MgSO₄) e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi usado tal como se apresenta sem posterior purificação ou caracterização.

Processo 3

O ácido preparado no Método F, processo 2, foi dissolvido em 200 ml de CHCl₃ e adicionaram-se 23,3 ml (0,26 mol) de cloreto de oxalilo a 0°C durante um período de 0,5 hora. Após 0,5 hora a 0°C a mistura da reacção foi aquecida até à temperatura ambiente durante 24 horas. Os solventes foram então removidos sob pressão reduzida e destilação sob vácuo (0,2 mm Hg) proporcionando 33 g de um óleo (p.e. 120-122°C) o qual foi usado tal como se apresenta sem posterior caracterização ou purificação.

Processo 4

A uma solução de 10,6 ml (72 mmol) de 1-aminoheptano em 300 ml de CH₂Cl₂ e 10,0 ml (72 mmol) de Et₃N a 0°C, adicionaram-se 15 g (66 mmol) de cloreto de 4-[4-metilpentil]oxi]benzoilo. A mistura da reacção foi agitada a 0°C durante 0,25 horas e em seguida à temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura da reacção foi vertida para CH₂Cl₂ e lavada 3 vezes com H₂O. A

camada orgânica foi seca (MgSO_4) e os solventes foram removidos sob pressão reduzida. Isto foi usado sem posterior caracterização ou purificação.

Processo 5

A uma solução de 19,8 g (65 mmol) da amida do Método F, processo 4 em 400 ml de tolueno adicionaram-se a 0°C, 47,7 ml (0,162 mol) de Vermelho-Al durante um período de 10 minutos. A solução foi então submetida a refluxo durante 6 horas e após arrefecimento, foi arrefecida bruscamente com NH_4Cl saturado e o tolueno foi removido sob pressão reduzida. Adicionou-se a este resíduo HCl 3N para pH 2. O resíduo foi extraído 3 vezes com CHCl_3 e as camadas de CHCl_3 combinadas foram secas (MgSO_4) e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O sal hidrocloreto foi lavado com éter etílico e filtrado. O sal hidrocloreto foi então basificado com NaOH aquoso e extraído 3 vezes com éter etílico. O éter foi seco (Na_2SO_4) e os solventes foram removidos sob pressão reduzida. A amina foi usada sem posterior purificação ou caracterização.

Processo 6

A uma solução de 0,78 g (2,2 mmol) de 5-[2,4-dimetoxifenil)amino]-5-metiltio-metileno-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona em 8 ml de acetonitrilo-*t*-butanol 50:50 adicionou-se 0,67 g (2,3 mmol) de N-[(4-metilpenyil)oxi]fenil]metil-N-heptilamina, 0,38 g (1,32 mmol) de sulfato mercúrico e 0,31 ml (2,2 mmol) de Et_3N . A mistura da reacção foi deixada a agitar sob refluxo durante 18 horas. A mistura foi arrefecida à temperatura ambiente, diluída com acetato de etilo e filtrada através de celite. Os solventes foram removidos sob pressão reduzida e cromatografia de coluna sobre gel de sílica (acetato de etilo-hexanos 1:1 e em

seguida acetato de etilo-hexanos 4:1) proporcionou 1,25 g (95%) de um sólido amarelo claro (p.f. 67-70°C). R_f 0,12 (acetato de etilo-hexanos 1:1); IV (KBr) 2940, 2888, 1710, 1640, 1522, 1215, 1042, 938 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,22 (d, 2H, $K = 8,6$ Hz), 7,03 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 6,86 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 6,46 (d, 1H, $J = 2,6$ Hz), 6,38 (m, 1H), 4,34 (br s, 2H), 3,98 (t, 2H, $J = 6,7$ Hz), 3,79 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,08 (m, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,70-1,65 (m, 8H), 1,30-1,16 (m, 10H), 0,96 (d, 6H, $J = 6,6$ Hz), 0,85 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz).

Análise elementar para: $\text{C}_{34}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_7$

Calculados: C, 68,43; H, 8,11; N, 4,69

Encontrados: C, 68,42; H, 8,36; N, 4,67

Método G

EXEMPLO 7

5-[[(2,4-Dimetoxifenil) amino] [[4-(2,2-dimetilpropil) fenil] metil] (1-metilhexil) amino] metileno] -2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Processo 1

A N-4-[(2,2-dimetilpropil) fenil] metil-N-1-metilhexil amina foi sintetizada tal como em J. Med. Chem. 1986, 29, 1131, usando 2-aminoheptano e 4-neopentilbenzeno como materiais de partida.

Processo 2

A uma solução de 0,71 g (2,0 mmol) de 5-[(2,4-dimetoxifenil) amino] -5-metiltiometileno-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

em 6 ml de acetonitrilo-t-butanol 50:50 adicionou-se 0,55 g (2,0 mmol) de N-4-neopentilbenzil-N-2-heptilamina (Método 6, processo 1), 0,35 g (1,2 mmol) de sulfato mercúrico e 0,28 ml (2,0 mmol) de Et₃N. Deixou-se a mistura da reacção sob refluxo durante 18 horas arrefecendo-a então até à temperatura ambiente. A solução foi diluída com acetato de etilo, filtrada através de celite e os solventes foram removidos sob pressão reduzida. Cromatografia de coluna do resíduo sobre gel de sílica (acetato de etilo-hexanos 1:1 a acetato de etilo-hexanos 4:1) proporcionou após recristalização (acetato de etilo-hexanos) 1,02 g (88%) de um sólido branco (p.f. 157-158°C) homogêneo por considerações espectrais. Cromatografia de placa delgada (acetato de etilo-hexanos) R_f 0,07; IV (KBr) 2960, 1703, 1640, 1569, 1516, 1211, 938 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,30 (m, 2H), 7,21 (m, 3H), 6,34 (m, 2H), 4,64 (br s, 2H), 4,25 (br m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 2,45 (s, 2H), 1,76-1,19 (br m, 17H), 0,86 (br s, 12H).

Análise elementar para: C₃₄H₄₈N₂O₆

Calculados: C, 70,32; H, 8,33; N, 4,82

Encontrados: C, 70,34; H, 8,37; N, 4,79

Método H

EXEMPLO 8

5-[[[(2,4-Dimetoxifenil)amino][[[4-(2-metilpropil)fenil]metil][1-(fenilmetil)-4-piperidinil]amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxane-4,6-diona

Processo 1

A N-(4-isobutilbenzil)-N-4-(N'-benzilpiperidinil)amina foi sintetizada tal como no Método 6, processo 1 usando

4-amino-N-benzilpiperidina e isobutil benzeno como materiais de partida.

Processo 2

A uma solução de 0,71 g (2,0 mmol) de 5-[(2,4-dimetoxifenil)amino]-5-metiltiometileno-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona em 20 ml de acetonitrilo adicionou-se 0,67 g (2,0 mmol) de N-(4-isobutilbenzil)-N-4-(N'.benzilpiperidinil)amina, 0,35 g (1,2 mmol) HgSO_4 e 0,28 ml (21,0 mmol) de Et_3N . Deixou-se a mistura da reacção sob refluxo durante 18 horas, arrefecendo-se então até à temperatura ambiente, diluiu-se com acetato de etilo e filtrou-se através de celite. Os solventes foram removidos sob pressão reduzida e uma cromatografia de coluna do resíduo sobre gel de sílica (10% MeOH-acetato de etilo) proporcionou 0,73 g de um sólido (p.f. 115-118°C); IV (KBr) 3410, 3212, 2935, 1692, 1622, 1558, 1504, 1455, 1372, 1328, 1300, 1245, 1198, 1148, 1071, 1018, 990, 915, 819, 773, 718 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,31-7,21 (m, 7H), 7,14 (d, 2H, $J = 7,64$ Hz), 7,07 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,34 (d, 2H, $J = 8,64$ Hz), 4,72 (br m, 2H), 4,18 (br m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,43 (s, 2H), 2,87 (br d, 2H, $J = 10,28$ Hz), 2,45 (d, 2H, $J = 7,2$ Hz), 1,98-1,30 (br m, 14H), 0,87 (d, 6H, $J = 6,56$ Hz).

Análise elementar para: $\text{C}_{38}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_6$

Calculados: C, 71,11; H, 7,38; N, 6,55

Encontrados: C, 70,80; H, 7,67; N, 6,54

Método 1

EXEMPLO 9

5-[[(2,4-Dimetoxifenil) amino] [(1-fenilciclopentil) metil] amino] - metileno] - 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Processo 1

A uma solução de 25 g (0,14 mol) de 1-ciano-1-fenilciclopentano em 400 ml de tolueno a 0°C adicionaram-se 107 ml (0,36 mol) de Vermelho-A1 3,4M durante um período de 20 minutos. A mistura da reacção foi deixada a agitar durante 23 horas adicionais à temperatura ambiente sendo então arrefecida bruscamente com NH_4Cl saturado e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi adicionado a ácido aquoso e extraído quatro vezes com CHCl_3 , sendo os extractos combinados, secos (MgSO_4) e o solvente removido sob pressão reduzida. O sal hidrocloreto foi triturado com éter dietílico sendo então adicionado a NaOH aquoso e extraído 3 vezes com éter. As camadas de éter combinadas foram secas (Na_2SO_4) e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O óleo foi usado tal como se apresentava sem posterior purificação ou caracterização.

Processo 2

A uma solução de 0,44 g (2,5 mmol) de 1-aminometil-1-fenilciclopentano em 20 ml de *t*-butanol-acetonitrilo 1:1 adicionou-se 0,88 g (2,5 mmol) de 5-[(2,4-dimetoxifenil) amino]-5-metil-tiometileno-2,2-dioxano-4,6-diona e 0,35 ml (2,5 mmol) de Et_3N . Deixou-se a mistura sob refluxo durante 4 dias sendo então agitada à temperatura ambiente durante 3 dias. Os solventes foram removidos sob pressão reduzida e cromatografia sobre gel de

sílica (hexanos-acetato de etilo 2:1) proporcionou um sólido (p.f. 49-52°C); IV (KBr) 3440, 2962, 2880, 1660, 1413, 1465, 1395, 1348, 1312, 1265, 1210, 1172, 1111, 1029, 923, 798, 765, 701 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 10,90 (br s, 1H), 9,82 (br s, 1H), 7,33-7,18 (m, 5H), 6,93 (d, 1H, $J = 8,44$ Hz), 6,48 (d, 1H, $J = 2,56$ Hz), 6,45 (dd, 1H, $J = 8,52, 2,64$ Hz), 3,85 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,88 (d, 2H, $J = 4,88$ Hz), 1,90-1,51 (m, 14H).

Análise elementar para: $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$

Calculados: C, 67,48; H, 6,71; N, 5,83

Encontrados: C, 67,19; H, 6,64; N, 5,62

Método J

EXEMPLO 10

5-[[(2,4-Dimetoxifenil) amino] [[4-(2,2-dimetilpropil) fenil] metil]-[1-fenilciclopentil) metil] amino] metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Processo 1

A uma solução de 7,0 g (40,0 mmol) de 1-aminometil-1-fenil ciclopentano (Método I, processo 1) 11,2 ml (80,0 mmol) de Et_3N e 125 ml de CHCl_3 a 0°C adicionaram-se 8,4 g (40,0 mmol) de cloreto de 4-neopentilbenzoilo. Após a adição o frasco foi aquecido até à temperatura ambiente e a mistura foi agitada durante 2 horas. A mistura foi vertida para CHCl_3 e lavada 3 vezes com H_2O sendo então seca (MgSO_4) e os solventes foram removidos sob pressão reduzida. O óleo obtido foi dissolvido em 150 ml de tolueno a 0°C e adicionaram-se 29,4 ml (100 mmol) de Vermelho-A1 3,4M gota a gota durante 15 minutos sendo então a mistura da reacção aquecida até refluxo durante 3 horas e

arrefecida até 0°C altura em que a reacção foi arrefecida brusca-
mente com cuidado com NH_4Cl saturado. O tolueno foi removido sob
pressão reduzida e o resíduo foi acidificado até pH2. A solução
aquosa foi extraída 3 vezes com CHCl_3 a qual foi seca (MgSO_4) e o
solvente foi removido sob pressão reduzida. O sal foi adicionado
a base aquosa e extraído com CHCl_3 sendo seco (Na_2SO_4) e o
solvente removido sob pressão reduzida. O óleo obtido foi usado
sem posterior purificação ou caracterização.

Processo 2

A uma solução de 1,24 g (3,5 mmol) de 5-[(2,4-dimetoxi-
fenil)amino]-5-metiltiometileno-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona-
, 0,61 g (2,1 mmol) de HgSO_4 e 0,49 ml (3,5 mmol) de Et_3N em 40
ml de *t*-butanol-acetonitrilo 1:2 adicionou-se 1,17 g (3,5 mmol)
da amina do Método J, processo 1. Deixou-se a mistura da reacção
a agitar sob refluxo durante 18 horas sendo então arrefecida e os
solventes removidos sob pressão reduzida. O resíduo foi então
dissolvido em CHCl_3 e filtrado através de celite. A remoção dos
solventes sob pressão reduzida e cromatografia de coluna do
resíduo sobre gel de sílica (hexanos-acetato de etilo 1:2 a 1:4)
proporcionaram 1,84 g (82%) de um sólido (p.f. 218-219°C) homogé-
neo por cromatografia de placa delgada e considerações espectros-
cópicas. IV (KBr) 3240, 2982, 2889, 1700, 1640, 1596, 1567, 1522,
1480, 1470, 1456, 1440, 1388, 1367, 1361, 1335, 1318, 1258, 1209,
1158, 1137, 1119, 1088, 1079, 1039, 1012, 937, 837, 789, 704
 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,42-7,26 (m, 9H), 7,01 (d, 2H, J
= 7,76 Hz), 6,45 (br s, 1H), 3,75 (m, 8H), 2,44 (s, 2H), 2,05-1,4
(m, 16H), 0,88 (s, 9H).

Análise elementar para: $\text{C}_{39}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$

Calculados: C, 72,08; H, 7,60; N, 4,30

Encontrados: C, 72,10; H, 7,56; N, 4,56

Método K

EXEMPLO 11

5-[[(2,4-Dimetoxifenil) amino] [(R)-1-[[[(1,1-dimetiletil) dimetil-silil]oxi]metil]-2-feniletil]] [4-(2-metilpropil) fenil]metil]ami-no]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Processo 1

A uma solução de 12,0 g (52,2 mmol) de hidrocloreto de éster L-fenilalanina etílico em 350 ml de CH_2Cl_2 e 16,0 ml (0,115 mol) de Et_3N a 0°C adicionaram-se 10,3 ml (52,2 mmol) de cloreto de 4-isobutilbenzoilo em 70 ml de CHCl_3 . A mistura da reacção foi agitada a 0°C durante 0,5 hora e em seguida à temperatura ambiente durante 20 horas. A mistura da reacção foi então lavada 3 vezes com H_2O , seca (MgSO_4) sendo então o solvente removido à temperatura ambiente para proporcionar 17,9 g (97%) de um sólido que foi utilizado sem posterior purificação ou caracterização.

Processo 2

A uma solução de 9,9 g (28,0 mmol) da amida produzida no Método K, processo 1 em 400 ml de tolueno adicionaram-se 20,6 ml (70,0 mmol) de uma solução 3,4M de Vermelho-A1, gota a gota. Depois da adição ficar completa, a mistura da reacção foi submetida a refluxo durante 19 horas. A mistura da reacção foi arrefecida até à temperatura ambiente e arrefecida bruscamente com NH_4Cl saturado. O tolueno foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi vertido para ácido aquoso. A camada aquosa foi então extraída 3 vezes com CHCl_3 . As camadas de CHCl_3 foram combinadas, secas (MgSO_4) e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O sal obtido foi lavado com éter e foi adicionado a NaOH aquoso. A

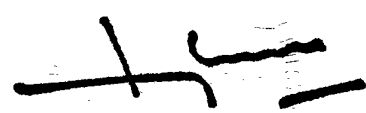
camada aquosa foi extraída 3 vezes com CH_2Cl_2 sendo os extractos combinados, secos (Na_2SO_4) e sendo o solvente removido sob pressão reduzida. 5,4 g (65%) de um sólido branco foram isolados e utilizados conformemente.

Processo 3

A uma solução de 1,04 g (3,5 mmol) da amina do Método K, processo 2 em 20 ml de CH_2Cl_2 a 0°C adicionaram-se 2,1 g (7,35 mmol) de cloreto de terc-butildimetilsililo e 1,2 ml (8,4 mmol) de Et_3N . A mistura da reacção foi agitada a 0°C durante 5 minutos, sendo então a temperatura elevada até à temperatura ambiente e agitando-se durante 18 horas. A mistura foi lavada com H_2O , NaHCO_3 saturado e NaCl saturado, sendo então seca (Na_2SO_4) e o solvente removido sob pressão reduzida. O sólido oleoso (1,3 g) foi usado sem posterior purificação ou caracterização.

Processo 4

A uma solução de 1,3 g (3,16 mmol) da amina sintetizada no Método K, processo 3, em 50 ml de acetonitrilo- γ -butanol 1:1 adicionou-se 1,12 g (3,16 mmol) de 4-[(2,4-dimetoxifenil)amino]-5-metiltiometileno-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona, 0,55 g (1,89 mmol) de HgSO_4 e 0,44 ml (3,16 mmol) de Et_3N . A mistura da reacção foi agitada sob refluxo durante 18 horas. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a mistura da reacção foi diluída com acetato de etilo e filtrada através de celite. Os solventes foram removidos sob pressão reduzida e cromatografia de coluna do resíduo sobre gel de sílica (acetato de etilo-hexano 1:2 a 2:1) proporcionou 1,0 g (44%) de um sólido branco (p.f. $123-124^\circ\text{C}$) homogéneo por considerações espectroscópicas. IV (KBr) 3480, 2935, 2904, 2838, 1690, 1628, 1556, 1503, 1456, 1377, 1333, 1300, 1245, 1198, 1148, 1088, 1068, 1027, 920, 825, 773 cm^{-1} ; ^1H



RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,33-7,23 (m, 8H), 7,11 (d, 2H, J = 7,88 Hz), 6,44 (m, 2H), 4,84 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,77 (br s, 6H), 3,43 (m, 1H), 3,20 (m, 3H), 2,44 (d, 2H, J = 7,28 Hz), 1,83 (m, 1H), 1,55 (br s, 6H), 0,88 (d, 6H, J = 6,64 Hz), 0,75 (s, 9H), -0,12 (s, 3H), -0,15 (s, 3H).

Análise elementar para: C₄₁H₅₆N₂O₇Si

Calculados: C, 68,68; H, 7,87; N, 3,91

Encontrados: C, 68,53; H, 7,86; N, 3,72

Método L

Exemplo 12

(R)-5-[[(2,4-Dimetoxifenil)amino][[(1R)-1-(hidroximetil)-2-feniletil][[4-(2-metil-propil)fenil]metil]amino]metileno]-2,2-dimetil-s1,3-dioxano-4,6-diona

Processo 1

A uma solução de 0,57 g (0,8 mmol) de composto 11 em 20 ml de tetrahidrofurano à temperatura ambiente adicionou-se 0,96 ml (0,96 mol) de fluoreto de tetrabutilamônio 1M. Após 66 horas a reacção foi interrompida e os solventes foram removidos sob pressão reduzida. Cromatografia de coluna do resíduo sobre gel de sílica (2% metanol-clorofórmio) proporcionou 0,43 g (90%) de um sólido (p.f. 167-168°C); IV (KBr) 3250, 2941, 1683, 1625, 1565, 1505, 1448, 1429, 1412, 1376, 1351, 1302, 1258, 1201, 1152, 1093, 1029, 1019, 918, 824, 692 cm⁻¹.

Análise elementar para: C₃₅H₄₂N₂O₇

Calculados: C, 69,75; H, 7,02; N, 4,65

Encontrados: C, 69,53; H, 7,21; N, 4,37

Método M

EXEMPLO 13

5-[[[3,5-Bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]amino][(1-metil(hex-
il)[[4-(2-metilpropil)-fenil]amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dio-
xano-4,6-diona

Processo 1

A uma solução de 1,8 g (7,25 mmol) de 5-[bis(metiltio)-metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona em 15 ml de acetoni-
trilo desgaseificado adicionaram-se 2,0 g de hidrocloreto de
3,5-di-t-butil-4-hidroxianilina e 1,01 ml de Et₃N. A mistura da
reacção foi deixada a agitar sob refluxo durante 48 horas. A
camada orgânica foi então diluída com CHCl₃, lavada duas vezes
com H₂O, seca (MgSO₄) e os solventes foram removidos sob pressão
reduzida. Realizou-se cromatografia de coluna (gel de sílica)
sobre o resíduo (hexanos-acetato de etilo 3:1 a 2:1) para propor-
cionar 1,2 g de um sólido amarelo o qual por cromatografis de
placa delgada revelou as manchas sobrepostas. A mistura impura
foi usada sem posterior purificação ou caracterização.

Processo 2

A uma solução de 0,6 g (1,4 mmol) do composto do Método
M, processo 1 em 20 ml de acetonitrilo adicionou-se 0,37 g (1,4
mmol) de N-4-isobutilbenzil-N-2-heptilamina, 0,22 g (0,77 mmol)
HgSO₄ e 0,19 ml (1,4 mmol) de Et₃N. Deixou-se a mistura da
reacção sob refluxo durante 19 horas. Após arrefecimento a
mistura da reacção foi diluída com EtOAc e filtrada através de
celite e os solventes foram removidos sob pressão reduzida.
Cromatografia de coluna do resíduo sobre gel de sílica

(hexanos-acetato de etilo 3:1 a 1:1) proporcionou 0,36 g (46%) de um sólido (dec. 202°C) homogêneo por considerações espectroscópicas. IV (KBr) 3600, 3402, 2944, 2908, 2858, 1693, 1618, 1566, 1459, 1428, 1382, 1361, 1249, 1225, 1196, 1148, 1077, 1010, 920, 880 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,40-7,17 (m, 4H), 6,81 (br s, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,56 (br m, 1H), 2,43 (d, 2H, $J = 7,04$), 1,82-1,02 (m, 33H), 0,86 (m, 12H).

Análise elementar para: $\text{C}_{39}\text{H}_{58}\text{N}_2\text{O}_5$

Calculados: C, 73,78; H, 9,21; N, 4,41

Encontrados: C, 73,43; H, 9,00; N, 4,31

EXEMPLO 14

5-[[(2,4-Dimetoxifenil) amino] [heptil [(4-pentilfenil) metil] amino] - metileno] - 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Este composto foi sintetizado de acordo com o processo indicado no Método D para proporcionar um sólido (p.f. 68-71°C)

Análise elementar para: $\text{C}_{34}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_6$

Calculados: C, 70,31; H, 8,33; N, 4,82

Encontrados: C, 70,71; H, 8,46; N, 4,78

EXEMPLO 15

5-[[(2,4-Difluorofenil) amino] [[[4-(1,1-dimetiletil) fenil] metil] -
heptilamino] metileno] -2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Este composto foi sintetizado de acordo com o processo indicado no Método C para proporcionar um sólido (p.f. 180-181°C).

Análise elementar para: $C_{31}H_{40}F_2N_2O_4$

Calculados: C, 68,61; H, 7,43; N, 5,16

Encontrados: C, 68,80; H, 7,50; N, 5,05

EXEMPLO 16

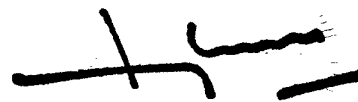
5-[[[4-(Dimetilamino)-2,6-dimetilfenil] amino] [[[4-(1,1-dimetil-
etil) fenil] metil] heptilamino] metileno] -2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Este composto foi sintetizado de acordo com o processo indicado no Método E para proporcionar um sólido (p.f. 185-187°C).

Análise elementar para: $C_{35}H_{51}N_3O_4$

Calculados: C, 72,75; H, 8,90; N, 7,27

Encontrados: C, 73,00; H, 8,99; N, 7,15



EXEMPLO 17

5-[[[4-(Trifluorometil)fenil]amino][heptil[(4-pentilfenil)metil]-amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Este composto foi sintetizado de acordo com o processo indicado no Método D para proporcionar um sólido (p.f. 88-93°C).

Análise elementar para: $C_{33}H_{43}F_3N_2O_4$

Calculados: C, 67,63; H, 7,56; N, 4,73

Encontrados: C, 67,52; H, 7,69; N, 4,76

EXEMPLO 18

5-[[[(2,4-Difluorofenil)amino][[(4-hexilfenil)metil]heptilamino]-metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Este composto foi sintetizado de acordo com o processo indicado no Método G para proporcionar um sólido (p.f. 70-72°C).

Análise elementar para: $C_{33}H_{44}F_2N_2O_4$

Calculados: C, 69,45; H, 7,77; N, 4,91

Encontrados: C, 69,37; H, 7,72; N, 4,90

EXEMPLO 19

5-[[(4-Butoxifenil) amino] [[4-(1,1-dimetiletil) fenil] metil] hepti-
lamino] metileno] -2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Este composto foi sintetizado de acordo com o processo indicado no Método G para proporcionar um sólido (p.f. 75-78°C).

Análise elementar para: $C_{35}H_{50}N_2O_5$

Calculados: C, 72,63; H, 8,71; N, 4,84

Encontrados: C, 72,83; H, 8,88; N, 4,76

EXEMPLO 20

5-[[[[4-(1,1-Dimetiletil) fenil] metil] (1-metilhexil) amino] [3,4,5-
trimetoxifenil) -amino] metileno] -2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Este composto foi sintetizado de acordo com o processo indicado no Método G para proporcionar um sólido (p.f. 176-177°C).

Análise elementar para: $C_{34}H_{48}N_2O_7$

Calculados: C, 68,43; H, 8,11; N, 4,69

Encontrados: C, 68,71; H, 8,42; N, 4,86

EXEMPLO 21

5-[[[4-(Dimetilamino)fenil]amino][[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil](1-metilhexil)-amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Este composto foi sintetizado de acordo com o processo indicado no Método D para proporcionar um sólido (p.f. 119-122°C).

Análise elementar para: $C_{33}H_{47}N_3O_4$
Calculados: C, 72,10; H, 8,62; N, 7,64
Encontrados: C, 72,28; H, 8,93; N, 7,64

EXEMPLO 22

5-[[[4-(Dimetilamino)fenil]amino][heptil[[4-(3-metilbutil)oxi]fenil]metil]amino]-metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Este composto foi sintetizado de acordo com o processo indicado no Método F para proporcionar um sólido (p.f. 76-80°C).

Análise elementar para: $C_{34}H_{49}N_3O_5$
Calculados: C, 70,43; H, 8,51; N, 7,25
Encontrados: C, 70,47; H, 8,71; N, 7,23

EXEMPLO 23

5-[[Heptil[[4-[(3-metilbutil)oxi]fenil]metil]amino][(3,4,5-trime-
toxifenil)amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Este composto foi sintetizado de acordo com o processo indicado no Método F para proporcionar um sólido (p.f. 71-74°C).

Análise elementar para: $C_{35}H_{50}N_2O_8$

Calculados: C, 67,07; H, 8,04; N, 4,47

Encontrados: C, 67,13; H, 7,97; N, 4,45

EXEMPLO 24

5-[[[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]metil]heptilamino][[4-(pentiloxi)-
fenil]amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Este composto foi sintetizado de acordo com o processo indicado no Método E para proporcionar um sólido (p.f. 78-80°C).

Análise elementar para: $C_{36}H_{52}N_2O_5$

Calculados: C, 72,94; H, 8,84; N, 4,72

Encontrados: C, 72,86; H, 8,83; N, 4,68

EXEMPLO 25

5-[[[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]metil]heptilamino][[4-(hexiloxi)-fenil]amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Este composto foi sintetizado de acordo com o processo indicado no Método E para proporcionar um sólido (p.f. 62-65°C).

Análise elementar para: $C_{37}H_{54}N_2O_5$

Calculados: C, 73,23; H, 8,97; N, 4,62

Encontrados: C, 73,06; H, 8,84; N, 4,56

Exemplo 26

5-[[[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]metil]heptilamino][[4-(fenilmetoxi)fenil]amino]-metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Este composto foi sintetizado de acordo com o processo indicado no Método B para proporcionar um sólido (p.f. 81-84°C).

Análise elementar para: $C_{38}H_{48}N_2O_5$

Calculados: C, 74,48; H, 7,90; N, 4,57

Encontrados: C, 74,49; H, 7,93; N, 4,51

EXEMPLO 27

5-[[(4-Butoxifenil) amino] [[4-(1,1-dimetiletil) fenil] metil] (1-metilhexil) amino] -metileno] -2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Este composto foi sintetizado de acordo com o processo indicado no Método D para proporcionar um sólido (p.f. 147-151°C)

Análise elementar para: $C_{35}H_{50}N_2O_5$

Calculados: C, 72,63; H, 8,71; N, 4,84

Encontrados: C, 72,91; H, 8,76; N, 4,82

EXEMPLO 28

5-[[(4-Butoxifenil) amino] [[4-(1,1-dimetiletil) fenil] metil] (1,5-dimetilhexil) amino] -metileno] -2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Este composto foi sintetizado de acordo com o processo indicado no Método D para proporcionar um sólido (p.f. 155-156°C).

Análise elementar para: $C_{36}H_{52}N_2O_5$

Calculados: C, 72,94; H, 8,84; N, 4,72

Encontrados: C, 72,54; H, 8,83; N, 4,90



EXEMPLO 29

5-[[(2,4-Dimetoxifenil) amino] [[4-(1,1-dimetiletil) fenil] (1,5-dimetilhexil) -amino] metileno] -2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Este composto fo sintetizado de acordo com o processo indicado no Método D para proporcionar um sólido (p.f. 92-95°C).

Análise elementar para: $C_{34}H_{48}N_2O_6$

Calculados: C, 70,32; H, 8,33; N, 4,82

Encontrados: C, 70,02; H, 8,28; N, 4,77

EXEMPLO 30

5-[[[4-(1,1-Dimetiletil) fenil] metil] heptilamino] [[4-(trifluorometil) fenil] amino] -metileno] -2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Este composto foi sintetizado de acordo com o processo indicado no Método B para proporcionar um sólido (p.f. 110-112°C).

Análise elementar para: $C_{32}H_{41}F_3N_2O_4$

Calculados: C, 66,88; H, 7,19; N, 4,87

Encontrados: C, 66,59; H, 6,94; N, 4,72

EXEMPLO 31

5-[[(2,4-Dimetoxifenil) amino] [heptil] [4-(2-metilpropil) fenil] metil] amino] metileno] -2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Este composto foi sintetizado de acordo com o processo indicado no Método G para proporcionar um sólido (p.f. 81-84°C).

Análise elementar para: $C_{33}H_{46}N_2O_6$

Calculados: C, 69,94; H, 8,18; N, 4,94

Encontrados: C, 69,60; H, 8,25; N, 4,73

EXEMPLO 32

5-[[(2,4-Dimetoxifenil) amino] [(1-metilhexil)] [4-(2-metilpropil) - fenil] metil] amino] -metileno] -2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Este composto foi sintetizado de acordo com o processo indicado no Método G para proporcionar um sólido (p.f. 152-155°C).

Análise elementar para: $C_{33}H_{46}N_2O_6$

Calculados: C, 69,94; H, 8,18; N, 4,94

Encontrados: C, 69,60; H, 8,30; N, 4,93

EXEMPLO 33

5-[[[2,6-Dimetil-4-(dimetilamino)fenil]amino][[4-(2,2-dimetilpropil)fenil]metil](1-metilhexil)amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Este composto foi sintetizado de acordo com o processo indicado no Método G para proporcionar um sólido (p.f. 176-177°C).

Análise elementar para: $C_{36}H_{53}N_3O_4$

Calculados: C, 73,06; H, 9,03; N, 7,10

Encontrados: C, 72,74; H, 9,05; N, 7,43

EXEMPLO 34

2,2-Dimetil-5-[[[(1-metilhexil)[[4-(2-metilpropil)fenil]metil]amino][[(3-fenilmetoxi)fenil]amino][[3-fenilmetoxi)fenil]amino]metileno]-4,6-diona

Este composto é sintetizado de acordo com o processo indicado no Método G para proporcionar um sólido (p.f. 103-105°C).

Análise elementar para: $C_{38}H_{48}N_2O_5$

Calculados: C, 74,48; H, 7,89; N, 4,57

Encontrados: C, 74,46; H, 7,86; N, 4,48

EXEMPLO 35

5-[[2,4-Dimetoxifenil][[4-(3-metilbutoxi)fenil]metil](1-metil-hexil)amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Este composto é sintetizado de acordo com o processo indicado no método F para proporcionar um sólido (p.f. 133-135°C).

Análise elementar para: $C_{34}H_{48}N_2O_4$

Calculados: C, 68,43; H, 8,11; N, 4,69

Encontrados: C, 68,48; H, 8,35; N, 4,66

EXEMPLO 36

5-[[[4-(Dimetilamino)fenil]amino]()]1-hexilheptil)[[4-(2-metilpropil)fenil]metil]amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Este composto foi sintetizado de acordo com o processo indicado no Método G para proporcionar um sólido (p.f. 128-130°C).

Análise elementar para: $C_{39}H_{59}N_3O_4$

Calculados: C, 73,89; H, 9,38; N, 6,63

Encontrados: C, 73,57; H, 9,38; N, 7,00



EXEMPLO 37

5-[[[(4-Dimetilamino)fenil]amino][[4-(2,2-dimetilpropil)fenil]-metil](1-metilhexil)-amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Este composto foi sintetizado de acordo com o processo indicado no Método G para proporcionar um sólido (p.f. 145-149°C).

Análise elementar para: $C_{34}H_{49}N_5O_4$

Calculados: C, 72,43; H, 8,76; N, 7,45

Encontrados: C, 72,12; H, 8,78; N, 7,38

EXEMPLO 38

5-[[[4-(Dimetilamino)fenil]amino][[4-(3-metilbutoxi)fenil]metil](1-metilhexil)amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Este composto foi sintetizado de acordo com o processo indicado no Método F para proporcionar um sólido (p.f. 126-128°C).

Análise elementar para: $C_{34}H_{49}N_3O_5$

Calculados: C, 70,44; H, 8,52; N, 7,25

Encontrados: C, 70,28; H, 8,55; N, 7,24

EXEMPLO 39

5-[[(2,4-Dimetoxifenil) amino] [(1,5-dimetilhexil) [(4-(2-metilpropil) fenil) metil] amino] metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Este composto foi sintetizado de acordo com o processo indicado no Método G para proporcionar um sólido (p.f. 152-154°C).

Análise elementar para: $C_{34}H_{48}N_2O_6$

Calculados: C, 70,32; H, 8,33; N, 4,82

Encontrados: C, 70,14; H, 8,30; N, 4,81

EXEMPLO 40

5-[[(2,4-Dimetoxifenil) amino] [(1-metilhexil) [(4-pentilfenil) metil] amino] metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Este composto foi sintetizado de acordo com o processo indicado no Método G para proporcionar um sólido (p.f. 130-132°C).

Análise elementar para: $C_{34}H_{48}N_2O_6$

Calculados: C, 70,32; H, 8,33; N, 4,82

Encontrados: C, 70,10; H, 8,52; N, 4,89

EXEMPLO 41

5-[[[4-Dimetilamino)fenil]amino] [(1-metilhexil) [(4-pentilfenil)-metil]amino]-metileno]-2,3-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Este composto foi sintetizado de acordo com o processo indicado no Método G para proporcionar um sólido (p.f. 163-164°C).

Análise elementar para: $C_{34}H_{49}N_3O_4$

Calculados: C, 72,43; H, 8,76; N, 7,45

Encontrados: C, 72,73; H, 9,11; N, 7,43

EXEMPLO 42

5-[[[4-(Dimetilamino)fenil]amino] [[4-(2-metilpropil)fenil]metil] (1,5-dimetilhexil)-amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Este composto foi sintetizado de acordo com o processo indicado no Método G para proporcionar um sólido (p.f. 175-177°C).

Análise elementar para: $C_{34}H_{49}N_3O_4$

Calculados: C, 72,44; H, 8,76; N, 7,45

Encontrados: C, 72,60; H, 9,07; N, 7,56

EXEMPLO 43

5-[[[4-(Hexioloxi)fenil]amino][(1-metilhexil)[[4-(2-metilpropil)-fenil]metil]amino]-metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Este composto foi sintetizado de acordo com o processo indicado no Método G para proporcionar um sólido (p.f. 63-66°C).

Análise elementar para: $C_{37}H_{54}N_2O_5$

Calculados: C, 73,23; H, 8,97; N, 4,62

Encontrados: C, 73,39; H, 9,28; N, 4,76

EXEMPLO 44

5-[[[(4-Butilfenil)metil](5-hidroxi-1,5-dimetilhexil)amino][(2,4-dimetoxifenil)-amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Este composto foi sintetizado de acordo com o processo indicado no Método G para proporcionar um sólido, hemihidrato (p.f. 85-88°C).

Análise elementar para: $C_{34}H_{48}N_2O_7 \cdot 0,5H_2O$

Calculados: C, 67,41; H, 8,15; N, 4,62

Encontrados: C, 67,21; H, 7,79; N, 4,64

EXEMPLO 45

5-[[[(4-Butilfenil)metil](5-hidroxi-1,5-dimetilhexil)amino][[4-(dimetilamino)fenil]-amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Este composto foi sintetizado de acordo com o processo indicado no Método G para proporcionar um sólido, hidrato (p.f. 92-95°C).

Análise elementar para: $C_{34}H_{49}N_3O_5 \cdot H_2O$

Calculados: C, 68,31; H, 8,60; N, 7,03

Encontrados: C, 68,26; H, 8,61; N, 7,31

EXEMPLO 46

5-[[[4-(Dimetilamino)-2-metilfenil]amino][1-metilhexil][[4-(2-metilpropil)fenil]-metil]amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Este composto foi sintetizado de acordo com o processo indicado no Método E para proporcionar um sólido (p.f. 122-124°C).

Análise elementar para: $C_{34}H_{49}N_3O_4$

Calculados: C, 72,43; H, 8,76; N, 7,45

Encontrados: C, 72,24; H, 8,96; N, 7,54

EXEMPLO 47

5-[[[4-(Dimetilamino)-2-metilfenil]amino][[4-(2,2-dimetilpropil)fenil]metil]-(1-metilhexil)amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Este composto foi sintetizado de acordo com o processo indicado no Método E para proporcionar um sólido (p.f. 125-128°C).

Análise elementar para: $C_{35}H_{51}N_3O_4$

Calculados: C, 72,75; H, 8,89; N, 7,27

Encontrados: C, 72,41; H, 9,22; N, 7,32

EXEMPLO 48

5-[[[2,4-Dimetoxifenil]amino][[4-(2,2-dimetilpropil)fenil]metil]heptilamino]-metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Este composto foi sintetizado de acordo com o processo indicado no Método B para proporcionar um sólido (p.f. 86-89°C).

Análise elementar para: $C_{39}H_{48}N_2O_6$

Calculados: C, 70,32; H, 8,33; N, 4,82

Encontrados: C, 70,18; H, 8,50; N, 4,91

EXEMPLO 49

5-[[[4-((Dimetilamino)fenil]amino][[4-(2-metilpropil)fenil]metil][1-(fenilmetil)-4-piperidinil]amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Este composto foi sintetizado de acordo com o processo indicado no Método H para proporcionar um sólido (p.f. 140-142°C).

Análise elementar para: $C_{38}H_{48}N_4O_4$

Calculados: C, 73,05; H, 7,74; N, 8,97

Encontrados: C, 72,87; H, 7,83; N, 8,96

EXEMPLO 50

5-[[[2,4-Dimetoxifenil]amino][[1-metil-2-(4-morfolinil)etil]-[4(2-metilpropil)fenil]metil]amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Este composto foi sintetizado de acordo com o processo indicado no Método H para proporcionar um sólido (p.f. 108-112°C).

Análise elementar para: $C_{33}H_{45}N_3O_7$

Calculados: C, 66,53; H, 7,61; N, 7,05

Encontrados: C, 66,71; H, 7,68; N, 6,95

EXEMPLO 51

5-[[[4-Dimetilamino)fenil]amino][[1-metil-2-(4-morfolinil)etil]-
[[4-(2-metilpropil)fenil]metil]amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-
dioxano-4,6-diona

Este composto foi sintetizado de acordo com o processo indicado no Método H para proporcionar um sólido (p.f. 144-148°C).

Análise elementar para: $C_{33}H_{46}N_4O_5$

Calculados: C, 68,49; H, 8,01; N, 9,68

Encontrados: C, 68,72; H, 8,02; N, 9,52

EXEMPLO 52

5-[[(2,4-Dimetoxifenil)amino][(5-hidroxi-1,5-dimetilhexil) [[4-(2-
-metilpropil)fenil]-metil]amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-
-2,4-diona

Este composto foi sintetizado de acordo com o processo indicado no Método G para proporcionar um sólido, hidrato (p.f. 80-83°C).

Análise elementar para: $C_{34}H_{48}N_2O_7 \cdot H_2O$

Calculados: C, 66,42; H, 8,20; N, 4,56

Encontrados: C, 66,38; H, 7,87; N, 4,44

EXEMPLO 53

5-[[[4-(Dimetilamino)fenil]amino][(5-hidroxi-1,5-dimetilhexil)-
[[4-(2-metilpropil)-fenil]metil]amino]metileno]-2,2-dimetil-
1,3-dioxano-4,6-diona

Este composto foi sintetizado de acordo com o processo indicado no Método G para proporcionar um sólido, 0,75 hidrato (p.f. 110-111°C).

Análise elementar para: $C_{34}H_{49}N_3O_5 \cdot 0,75H_2O$

Calculados: C, 68,83; H, 8,58; N, 7,08

Encontrados: C, 68,84; H, 8,20; N, 7,02

EXEMPLO 54

5-[[[4-(Dimetilamino)-2-metilfenil]amino][1-metilhexil][(4-pen-
tilfenil)metil]-amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Este composto foi sintetizado de acordo com a processo indicado no Método G para proporcionar um sólido (p.f. 115-117°C).

Análise elementar para: $C_{35}H_{51}N_3O_4$

Calculados: C, 72,76; H, 8,90; N, 7,27

Encontrados: C, 72,65; H, 9,02; N, 7,17

EXEMPLO 55

5-[[(2,4-Dimetoxifenil) amino] [heptil [[4-(3-metilbutil) fenil] metil] amino] metoileno] -2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Este composto foi sintetizado de acordo com o processo indicado no Método G para proporcionar um sólido (p.f. 129-131°C).

Análise elementar para: $C_{34}H_{48}N_2O_6$

Calculados: C, 70,32; H, 8,33; N, 4,82

Encontrados: C, 70,55; H, 8,49; N, 5,00

EXEMPLO 56

5-[[(2,4-Dimetoxifenil) amino] [[[4-(3-metilbutil) fenil] metil] (1-metilhexil) amino] -metileno] -2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Este composto foi sintetizado de acordo com o processo indicado no Esquema G para proporcionar um sólido (p.f. 124-126).

Análise elementar para: $C_{34}H_{48}N_2O_6$

Calculados: C, 70,32; H, 8,33; N, 4,82

Encontrados: C, 70,32; H, 8,48; N, 4,85

EXEMPLO 57

5-[[[4-(Dimetilamino)fenil]amino][[4-(3-metilbutil)fenil]metil-(1-metilhexil)-amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Este composto foi sintetizado de acordo com o processo indicado no Método G para proporcionar um sólido (p.f. 173-175°C)

Análise elementar para: $C_{34}H_{49}N_3O_4$

Calculados: C, 72,43; H, 8,76; N, 7,45

Encontrados: C, 72,47; H, 8,81; N, 7,48

EXEMPLO 58

5-[[2,4-Dimetoxifenil]amino][(1-metilhexil)[4-(2-metilpropoxi)-fenil]metil]-amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Este composto foi sintetizado de acordo com o processo indicado no Método G para proporcionar um sólido (p.f. 147-149°C).

Análise elementar para: $C_{33}H_{46}N_2O_7$

Calculados: C, 68,02; H, 7,96; N, 4,81

Encontrados: C, 68,13; H, 8,03; N, 4,85

EXEMPLO 59

5-[[[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]metil]heptilamino][(2,4,6-trimetoxifenil)amino]-metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Este composto foi sintetizado de acordo com o processo indicado no Método B para proporcionar um sólido (p.f. 145-146°C).

Análise elementar para: $C_{34}H_{48}N_2O_7$

Calculados: C, 68,43; H, 8,11; N, 4,69

Encontrados: C, 68,24; H, 8,02; N, 4,57

EXEMPLO 60

5-[[(2,4-Dimetoxifenil) amino] [[[4-(2,2-dimetilpropil) fenil] metil-
1(1-etilpentil) amino]-metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Este composto foi sintetizado de acordo com o processo indicado no Método G para proporcionar um sólido (p.f. 151-153°C).

Análise elementar para: $C_{34}H_{48}N_2O_6$

Calculados: C, 70,32; H, 8,33; N, 4,82

Encontrados: C, 70,25; H, 8,11; N, 4,82

EXEMPLO 61

5-[[[4-(Dimetilamino)-2-metilfenil] amino] [[[4-(3-metilbutil) fen-
il] metil] (1-metilhexil) amino] metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4-
,6-diona

Este composto foi sintetizado de acordo com o processo indicado no Método G para proporcionar um sólido (p.f. 118-119°C).

Análise elementar para: $C_{35}H_{51}N_3O_4$

Calculados: C, 72,76; H, 8,90; N, 7,27

Encontrados: C, 72,63; H, 9,01; N, 7,33

EXEMPLO 62

5-[[[4-(Dimetilamino)fenil]amino][[4-(2,2-dimetilpropil)fenil]-metil](1-etilpentil)-amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Este composto foi sintetizado de acordo com o processo indicado no Método G para proporcionar um sólido (p.f. 120-124°C).

Análise elementar para: $C_{34}H_{49}N_3O_4$

Calculados: C, 72,43; H, 8,76; N, 7,45

Encontrados: C, 72,31; H, 8,54; N, 7,44

EXEMPLO 63

5-[[[4-Dimetilamino)fenil]amino][(1-metilhexil)][[4-(2-metilpropoxi)fenil]-metil]amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Este composto foi sintetizado de acordo com o processo indicado no Método F para proporcionar um sólido (p.f. 139-141°C).

Análise elementar para: $C_{33}H_{47}N_3O_5$

Calculados: C, 70,06; H, 8,37; N, 7,43

Encontrados: C, 70,11; H, 8,37; N, 7,42

EXEMPLO 64

5-[[(2,4-Dimetilfenil) amino] [[4-(2,2-dimetilpropil) fenil] metil]-
(1-metilhexil) amino]-metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Este composto foi sintetizado de acordo com o processo indicado no Método G para proporcionar um sólido (p.f. 147-148°C).

Análise elementar para: $C_{39}H_{48}N_2O_4$

Calculados: C, 74,42; H, 8,82; N, 5,10

Encontrados: C, 74,45; H, 8,89; N, 5,18

EXEMPLO 65

5-[[Decil[[4-(1,1-dietiletil) fenil] metil] amino] [(2,4-dimetoxifenil) amino] metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Este composto foi sintetizado de acordo com o processo indicado no Método B para proporcionar um sólido (p.f. 81-84°C).

Análise elementar para: $C_{36}H_{52}N_2O_6$

Calculados: C, 71,02; H, 8,61; N, 4,60

Encontrados: C, 71,09; H, 8,51; N, 4,59

EXEMPLO 66

5-[[[4-(Dimetilamino)-2-metilfenil]amino][[4-(2,2-dimetilpropil-
)fenil]metil](1-etilpentil)amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxan-
o-4,6-diona

Este composto foi sintetizado de acordo com o processo indicado no Método G para proporcionar um sólido (p.f. 133-136°C).

Análise elementar para: $C_{35}H_{51}N_3O_4$
Calculados: C, 72,76; H, 8,90; N, 7,27
Encontrados: C, 72,38; H, 8,69; N, 6,98

EXEMPLO 67

5-[[[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]metil]hexilamino][(4-Fluorofenil)-
amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Este composto foi sintetizado de acordo com o processo indicado no Método B para proporcionar um sólido (p.f. 196-198°C).

Análise elementar para: $C_{31}H_{41}FN_2O_4$
Calculados: C, 70,97; H, 7,88; N, 5,34
Encontrados: C, 70,82; H, 7,70; N, 5,32

EXEMPLO 68

5-[[[2,4-Dimetilfenil)amino] [(1-metilhexil) [[4-(2-metilpropoxi) fenil]metil]amino]-metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Este composto foi sintetizado de acordo com o processo indicado no Método F para proporcionar um sólido (p.f. 109-112°C).

Análise elementar para: $C_{33}H_{46}N_2O_5$

Calculados: C, 71,97; H, 8,42; N, 5,09

Encontrados: C, 71,80; H, 8,40; N, 5,08

EXEMPLO 69

5-[[[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]metil]heptilamino][3,4,5-trimetoxifenil)amino]-metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Este composto foi sintetizado de acordo com o processo indicado no Método B para proporcionar um sólido (p.f. 162-163°C).

Análise elementar para: $C_{34}H_{48}FN_2O_7$

Calculados: C, 68,43; H, 8,11; N, 4,69

Encontrados: C, 68,32; H, 8,14; N, 4,55

EXEMPLO 70

5-[[(2,4-Dimetoxifenil) amino] [[[4-(1,1-dimetiletil) fenil] metil] -
((Z)-9-octadecenil) -amino] metileno] -2,3-dimetil-1,3-dioxano-2,4-
diona

Este composto foi sintetizado de acordo com o processo indicado no Método B para proporcionar um sólido (p.f. 58-61°C).

Análise elementar para: $C_{44}H_{66}FN_2O_6$

Calculados: C, 73,50; H, 9,52; N, 3,90

Encontrados: C, 73,62; H, 9,34; N, 3,89

EXEMPLO 71

5-[[(2,4-Dimetoxifenil) amino] [(R)-1-[[(1,1-dimetiletil) dimetil-
silil] oxi] metil] -3-metilbutil] [[4-(2-metilpropil) fenil] metil] ami-
no] metileno-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Este composto foi sintetizado de acordo com o processo indicado no Método K para proporcionar um sólido (p.f. 114-115°C).

Análise elementar para: $C_{38}H_{58}N_2O_7Si$

Calculados: C, 66,38; H, 8,56; N, 4,10

Encontrados: C, 66,80; H, 8,64; N, 4,01

EXEMPLO 72

5-[[(2-,4-Dimetoxifenil)amino][[4-(3-metilbutil)fenil]metil][3-metil-1-(2-metilpropil)butil]amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Este composto foi sintetizado de acordo com o processo indicado no Método G para proporcionar um sólido (p.f. 116-118°C).

Análise elementar para: $C_{36}H_{52}N_2O_6$

Calculados: C, 71,02; H, 8,61; N, 4,60

Encontrados: C, 70,68; H, 8,66; N, 4,63

EXEMPLO 73

5-[[[4-(Dimetilamino)fenil]amino][[4-(3-metilbutil)fenil]metil]-[3-metil-1-(2-metilpropil)butil]amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Este composto foi sintetizado de acordo com o processo indicado no Método G para proporcionar um sólido (p.f. 116-118°C).

Análise elementar para: $C_{36}H_{53}N_3O_4$

Calculados: C, 73,06; H, 9,03; N, 7,10

Encontrados: C, 73,18; H, 9,31; N, 7,40

EXEMPLO 74

(R)-5-[[(2,4-Dimetoxifenil) amino] [1-(hidroximetil)-3-metilbutil] [4-(2-metilpropil)-fenil] metil] amino] metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Este composto foi sintetizado de acordo com o processo indicado no Método G para proporcionar um sólido (p.f. 116-118°C).

Análise elementar para: $C_{32}H_{44}N_2O_7$
 Calculados: C, 67,58; H, 7,80; N, 4,93
 Encontrados: C, 67,43; H, 8,02; N, 4,80

EXEMPLO 75

5-[[[3,5-Bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil] amino] [(1-metilhexil) [4-(2,2-dimetilpropil] fenil] metil] amino] metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Este composto foi sintetizado de acordo com o processo indicado no Método M para proporcionar um sólido (p.f. 204-206°C).

Análise elementar para: $C_{40}H_{60}N_2O_5$
 Calculados: C, 74,04; H, 9,32; N, 4,32
 Encontrados: C, 73,96; H, 9,45; N, 4,57

EXEMPLO 76

5-[[[3,5-Bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]amino][[[4-(2,2-dim-etilpropil)fenil]metil]heptilamino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dio-xano-4,6-diona

Processo 1

A uma solução de 6,4 g (25,8 mmol) de 5-[bis(metiltio)-metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona e 4,84 (56,0 mmol) de bicarbonato de sódio em 10 ml de DMSO desgaseificado adicionaram-se 10,0 (36,0 mmol) de hidrocloreto de 3,5-di-*t*-butil-4-hidroxianilina em 30 ml de DMSO desgaseificado durante um período de 5 horas à temperatura ambiente. A agitação foi mantida durante 19 horas adicionais. A mistura da reacção foi vertida para H₂O frio e o produto foi filtrado. O sólido foi seco e dissolvido em acetato de etilo e filtrado de novo. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi submetido a uma cromatografia de coluna sobre gel de sílica (hexano-acetato de etilo 3:1 a 2:1) para proporcionar 9,8 g (90%) de um sólido que foi utilizado sem posterior purificação.

Processo 2

A uma solução de 0,84 g (2,0 mmol) do composto anterior em 20 ml de *t*-butanol-acetonitrilo 1:1 adicionou-se 0,55 g (2,0 mmol) de *N*-4-neopentilbenzil-*N*-heptilamina, 0,36 g (1,2 mmol) de sulfato mercúrico e 0,28 ml (2,0 mmol) de trietilamina. A mistura da reacção foi deixada sob refluxo durante 4 horas. A solução foi arrefecida até à temperatura ambiente, diluída com acetato de etilo e filtrada através de celite. O solvente foi removido sob pressão reduzida e cromatografia de coluna do resíduo sobre gel de sílica (acetato de etilo-hexanos 1:2 a 2:1) proporcionou 0,98

g (75%) de um sólido amarelo claro (p.f. 96-100°C) homogêneo por considerações espectroscópicas. IV (KBr): 3220, 2950, 2860, 1696, 1624, 1465, 1429, 1382, 1358, 1262, 1229, 1198, 1112, 1086, 921 e 779 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): d 7,18 (d, 2H, $J = 7,88$ Hz), 7,09 (d, 2H, $J = 8,08$ Hz), 6,89 (s, 2H), 5,22 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,46 (s, 2H), 1,70-1,55 (m, 8H), 1,38 (s, 18H), 1,24-1,14 (m, 8H), (s, 9H), (t, 3H, $J = 6,84$ Hz).

Análise elementar para: $\text{C}_{40}\text{H}_{60}\text{N}_2\text{O}_5$

Calculados: C, 74,04; H, 9,32; N, 4,32

Encontrados: C, 73,93; H, 9,39; N, 4,26

<u>In Vitro</u>	<u>CI₅₀ (μM)</u>
96% (25 μM)	0,06

EXEMPLO 77

5-[[[3,5-Bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]amino]hexil][[4-(2-metilpropil)fenil]metil]amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Este composto foi sintetizado de acordo com o processo indicado no Exemplo 76 anteriormente referido para proporcionar um sólido (p.f. 120-122°C).

Análise elementar para: $\text{C}_{38}\text{H}_{56}\text{N}_2\text{O}_5$

Calculados: C, 73,51; H, 9,09; N, 4,51

Encontrados: C, 73,37; H, 8,80; N, 4,57

EXEMPLO 78

5-[[Heptil[[4-(3-metilbutoxi)fenil]metil]amino][[3-(fenilmetoxi)-fenil]amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Este composto foi sintetizado de acordo com o processo indicado no Método F para proporcionar um sólido (p.f. 58-60°C).

Análise elementar para: $C_{39}H_{50}N_2O_6$

Calculados: C, 72,87; H, 7,84; N, 4,36

Encontrados: C, 72,24; H, 7,82; N, 4,33

EXEMPLO 79

5-[[[3,5-Bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]amino][[4-(2,2-dimetilpropil)fenil]metil]hexilamino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Este composto foi sintetizado de acordo com o processo indicado no Exemplo 76 para proporcionar um sólido (p.f. 162-164°C).

Análise elementar para: $C_{39}H_{58}N_2O_5$

Calculados: C, 73,78; H, 9,21; N, 4,41

Encontrados: C, 73,47; H, 8,98; N, 4,16

EXEMPLO 80

5-[[[3,5-Bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]amino][ciclohexil-
[[4-(2,2-dimetilpropil)-fenil]metil]amino]metileno]-2,2-dimetil-
1,3-dioxano-4,6-diona

A uma solução de 7,06 g (71,2 mmol) de ciclohexilamina e 14,41 g (142,4 mmol) de trietilamina em 150 ml de CHCl_3 a 0°C adicionaram-se 14,0 g (71,2 mmol) de cloreto de 4-neopentilbenzilo gota a gota. A mistura da reacção foi agitada a 0°C durante 1 hora e em seguida à temperatura ambiente durante 67 horas. Esta mistura foi adicionada a 150 ml de H_2O e a camada orgânica foi separada e em seguida lavada com 150 ml de H_2O . A camada de clorofórmio foi seca (Na_2SO_4) e os solventes foram removidos sob pressão reduzida. O sólido obtido foi usado sem posterior purificação ou caracterização.

A uma solução de 19,9 g (71,2 mmol) da amida do parágrafo anterior, 250 ml de tolueno a 0°C adicionaram-se 41,9 ml de Vermelho-A1 3,4 M gota a gota. Depois da adição a solução foi agitada a 0°C durante 10 minutos e foi aquecida até refluxo durante 18 horas. A mistura da reacção foi arrefecida bruscamente com NH_4Cl aquoso e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi misturado com 350 ml de H_2O e acidificado até $\text{pH} = 2$ com HCl concentrado. A camada aquosa foi extraída com CHCl_3 (3 x 150 ml) os extractos foram combinadas, secos (MgSO_4) e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O sal amina-hidrocloreto foi triturado com hexano e em seguida filtrado. O sal foi adicionado a 600 ml de H_2O e o pH foi elevado para 14 com NaOH sólido. Este foi extraído com éter dietílico (4 x 125 ml). As camadas de éter combinadas foram secas (Na_2SO_4) e o solvente foi removido sob pressão reduzida. A amina foi usada sem posterior purificação ou caracterização.

A uma solução de 0,8 g (1,0 mmol) do composto do Método M, processo 1 em 20 ml de acetonitrilo adicionou-se 0,49 g (1,9 mmol) de N-4-neopentilbenzil-N-ciclohexilamina, 0,34 g (1,14 mmol) de sulfato mercúrico e 0,26 ml (1,9 mmol) de trioetilamina. Esta solução foi agitada sob refluxo durante 2,5 horas. A solução foi arrefecida até à temperatura ambiente e filtrada através de celite que foi lavada com acetato de etilo. Os solventes foram removidos sob pressão reduzida e cromatografia de coluna do resíduo sobre gel de sílica (40% hexanos-3% trietilamina-57% acetato de etilo), proporcionou 1,0 g (83%) que foi recristalizado a partir de éter dietílico (p.f. 165-167°C). IV (KBr) 3430, 2945, 2858, 1625, 1568, 1482, 1431, 1382, 1253, 1229, 1196, 1157, 1091, 1006, 926, 886, 780 cm^{-1} . ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,26-7,13 (m, 4H), 6,87 (s, 2H), 5,22 (s, 1H), 4,64 (br s, 2H), 4,14 (br s, 1H), 2,47 (s, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,57 (s, 6H), 1,42-1,25 (m, 27H), 0,88 (s, 9H).

Análise elementar para: $\text{C}_{39}\text{H}_{56}\text{N}_2\text{O}_5$

Calculados: C, 74,01; H, 8,92; N, 4,43

Encontrados: C, 74,19; H, 8,66; N, 4,42

A capacidade dos compostos deste invento para inibirem acil-coenzima A: acetiltransferase do colesterol foi estabelecida revelando inicialmente que eles inibiam a esterificação do colesterol intracelular submetendo-os ao processo de teste experimental padrão de Ross et al., J. Biol. Chem. 259 815 (1984).

Compostos representativos foram ainda testados in vivo para estabelecer a inibição percentual da absorção do colesterol. Neste estudo, ratos normais foram doseados (introdução no estômago por via oral) com ^{14}C -colesterol mais o composto do teste. Amostras de sangue recolhidas às seis horas e/ou

intermitentemente até vinte e quatro horas foram analisadas e a inibição percentual da absorção do colesterol foi calculada.

Além disso, foram estudados compostos representativos in vivo em ratos alimentados com colesterol-ácido cólico a fim de determinar a diminuição percentual do colesterol no seu plasma. Este estudo envolve ratos que são, antes do teste, treinados durante uma semana para comerem durante um período de tempo de quatro horas cada dia. Após o início da experimentação, a dieta dos ratos é suplementada com 1,0 por cento de colesterol e 0,25 por cento de ácido cólico. Os ratos são doseados com o composto do teste por introdução no estomago por via oral imediatamente antes de se ajustarem a seguir ao período de alimentação de quatro horas. Isto foi repetido durante quatro dias. No quinto dia, os ratos são sacrificados e determina-se o conteúdo de colesterol no plasma. A diminuição percentual em níveis elevados de colesterol no plasma é calculada em comparação com controles alimentados normalmente.

Os resultados destes estudos são os seguintes.

Quadro 1

<u>Composto</u>	<u>In Vitro</u> <u>% Inibição (Conc. μM)</u>	<u>CI₅₀ (μM)</u>
1	65 (50)	-
2	85 (50)	0.9
3	77 (50)	9
4	99 (25)	0.26
5	99 (25)	1.1
6	99 (25)	1.5
7	99 (25)	0.83
8	85 (25)	5.6
9	98 (25)	5.6
10	97 (25)	0.29
11	98 (25)	2.8
12	96 (25)	-3.1
13	99 (25)	0.19
14	99 (25)	0.84
15	63 (50)	-
16	84 (25)	0.98
17	72 (25)	-
18	60 (50)	-
19	98 (25)	2.4
20	96 (25)	0.77
21	98 (25)	0.25
22	93 (25)	0.37
23	85 (25)	3.5
24	96 (25)	2.3
25	94 (25)	0.5
26	92 (25)	0.92
27	96 (25)	0.23
28	98 (25)	0.69

Quadro 1 (Cont.)

<u>Composto</u>	<u>In Vitro</u>	
	<u>% Inibição (Conc. μM)</u>	<u>CI₅₀ (μM)</u>
29	99 (25)	0.23
30	42 (25)	-
31	97 (25)	0.91
32	98 (25)	0.24
33	98 (25)	0.38
34	98 (25)	1.1
35	99 (25)	0.54
36	99 (26)	0.044
37	99 (25)	0.69
38	99 (25)	0.21
39	99 (25)	0.37
40	99 (25)	0.36
41	98 (25)	0.26
42	98 (25)	0.27
43	97 (25)	0.41
44	82 (25)	15
45	90 (25)	5.2
46	98 (25)	0.35
47	98 (25)	0.26
48	94 (25)	2.9
49	80 (25)	4.5
50	74 (25)	-
51	66 (25)	-
52	89 (25)	5.6
53	81 (25)	5.2
54	98 (25)	0.68
55	97 (25)	3.0
56	97 (25)	1.4
57	96 (25)	0.41

Quadro 1 (Cont.)

<u>Composto</u>	<u>In Vitro</u> <u>% Inibição (Conc. μM)</u>	<u>CI₅₀ (μM)</u>
58	99 (25)	0.55
59	94 (25)	0.7
60	99 (25)	0.54
61	98 (25)	0.16
62	99 (25)	0.64
63	99 (25)	0.09
64	99 (25)	0.49
65	98 (25)	2.3
66	98 (25)	0.19
67	89 (50)	4.5
68	98 (25)	0.28
69	98 (25)	2.8
70	24 (25)	-
71	97 (25)	0.53
72	98 (25)	1.3
73	97 (25)	1.3
74	97	0.29
76	96 (25)	0.06
77	95 (25)	-
79	-	0.24

Quadro 2

Teste In Vivo da Absorção de ^{14}C -Colesterol em Ratos Normais

<u>Composto</u>	<u>Dose mg/kg</u>	<u>% Inibição de Absorção</u>
2	200	-88
48	200	-84
59	200	-21
4	200	-93
5	200	-91
21	75	-83
27	20	-58
32	20	-79
33	50	-86
37	50	-85
40	10	-69
43	10	-52
46	10	-82
47	10	-83
8	10	-16
52	10	-29
53	10	-50

Quadro 3

Ratos Alimentados com Colesterol-Ácido Cólico In Vivo

<u>Composto</u>	<u>Dose mg/kg</u>	<u>% Diminuição no</u> <u>Colesterol Plasma</u>
		-60
48	100	-98
4	100	-85
14	100	-35
5	100	-42
6	100	-78
21	100	-46
22	60	-31
27	40	-15
28	40	
29	100	-84
7	100	100
31	60	-71
32	60	97
33	20	-30
34	20	-32
35	40	-55
36	20	-62
37	40	-72

Quadro 3 (Cont.)

Ratos Alimentados com Colesterol-Ácido Cólico In Vivo

<u>Composto</u>	<u>Dose mg/kg</u>	<u>% Diminuição no Colesterol Plasma</u>
38	40	-58
39	40	-65
40	40	-78
41	40	-89
42	40	-63
43	40	-67
45	20	-29
46	20	-70
54	20	-77
55	20	-40

As doses eficazes às quais se atingiu uma redução de cinquenta por cento do colesterol do plasma foram as seguintes:

Quadro 4

ED₅₀ para Absorção de ¹⁴C-Colesterol em Ratos Alimentados
Normalmente

Composto

ED₅₀ (mg/kg)

2	44
48	11
4	10
7	3
32	4
40	2
41	3
42	5
46	2
47	3

Quadro 5

ED₅₀ para Ratos Alimentados com Colesterol-Ácido Cólico

<u>Composto</u>	<u>ED₅₀ (mg/kg)</u>
2	99
48	25
4	64
14	16
7	6
32	17
37	18
40	7
41	7
46	8
47	16

A partir destes dados, a capacidade dos compostos para inibirem ACAT fica claramente estabelecida. Assim, os compostos deste invento são úteis no tratamento dos quadros patológicos que podem ser submetidos a tratamento por redução da taxa de esterificação do colesterol, da taxa de acumulação e de depósito dos ésteres de colesterol nas paredes arteriais e da taxa de formação de lesões ateromatosas. Como tal, os agentes anti-ateroscleróticos deste invento podem ser administrados a um mamífero necessitado de redução da concentração de éster colesterilo intracelular por via oral ou parentérica numa quantidade suficiente para inibir a catalisação de ACT da esterificação do colesterol.

Para além da inibição de ACAT, alguns dos compostos deste invento possuem excelentes propriedades antioxidantes quando examinados do modo apresentado por Parthasarathy et al., J. Clin. Invest., 77, 641 (1986) em estudos da oxidação de lipoproteínas de baixa densidade e no estudo do lipoperóxido de Yagi, Biochemical Medicine, 15, 212 (1976). Os produtos dos Exemplos 75, 76, 77 e 79, supra, demonstram propriedades antioxidantes nestes processos padronizados, representativos dos outros antioxidantes deste invento. É também sabido que a utilização de antioxidantes no tratamento da aterosclerose tem valor terapêutico.

Os compostos deste invento podem ser administrados isoladamente ou em combinação com veículos líquidos ou sólidos farmacêuticamente aceitáveis. É preferida a administração por via oral em formulações convencionais sob a forma de comprimidos, cápsulas, pós, ou suspensões.

Um veículo sólido pode incluir uma ou mais substâncias que podem também actuar como agentes de aromatização, lubrificantes, solubilizadores, agentes de suspensão, agentes de enchimento, agentes para deslizamento, auxiliares de compressão, agentes de ligação ou agentes de desintegração do comprimido; pode ser também um material de encapsulação. Em pó, o veículo é um sólido finamente dividido que é misturado com o ingrediente activo finamente dividido. Em comprimidos, o ingrediente activo é misturado com um veículo tendo as necessárias propriedades de compressão em proporções apropriadas e é prensado para se obter o formato e tamanho desejados. Os pós e comprimidos contêm de preferência até 99% do ingrediente activo. Veículos sólidos apropriados incluem, por exemplo, fosfato de cálcio, estearato de magnésio, talco, açúcares, lactose, dextrina, amido, gelatina, celulose, metil celulose, carboximetil celulose de sódio,

polivinilpirrolidona, ceras com ponto de fusão baixo e resinas permutadoras de iões.

Os veículos líquidos são usados para preparar soluções, suspensões, emulsões, xaropes, elixires e composições pressurizadas. O ingrediente activo pode ser dissolvido ou suspenso num veículo líquido farmacêuticamente aceitável tal como água, um solvente orgânico, uma mistura de óleos ou gorduras farmacêuticamente aceitáveis. O veículo líquido pode conter outros aditivos farmacêuticos apropriados tais como solubilizadores, emulsificadores, tampões, preservativos, edulcorantes, agentes de aromatisação, agentes de suspensão, agentes de espessamento, corantes, reguladores da viscosidade, estabilizadores ou reguladores da osmose. Exemplos apropriados de veículos líquidos para administração oral ou parentérica incluem água (particularmente contendo aditivos tais como os indicados anteriormente, por exemplo derivados da celulose, de preferência solução de carboximetil celulose de sódio), alcoois (incluindo alcoois monohídricos e alcoois polihídricos, por exemplo glicóis) e seus derivados, e óleos (por exemplo óleo de coco e óleo de araquis fraccionados). Para administração parentérica, o veículo pode também ser um éster oleoso tal como oleato de etilo e miristato de isopropilo. Veículos líquidos estéreis são usados em composições de forma líquida estéril para administração parentérica. O veículo líquido para composições pressurizadas pode ser hidrocarboneto halogenado ou qualquer outro propulsor farmacêuticamente aceitável.

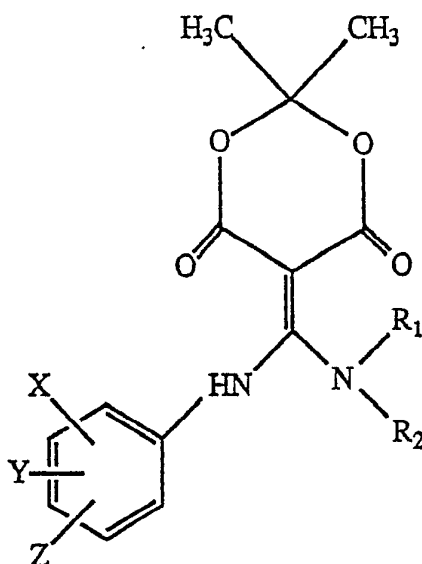
As composições farmacêuticas líquidas que são soluções ou suspensões estéreis podem ser utilizadas por, por exemplo, injeção intramuscular, intraperitoneal ou subcutânea. As soluções estéreis podem também ser administradas intravenosamente. Quando o composto é oralmente activo, ele pode ser administrado oralmente sob a forma de uma composição sólida ou líquida.

De preferência, a composição farmacêutica apresenta-se sob a forma de unidade de dosagem, por exemplo sob a forma de comprimidos ou cápsulas. Nessa forma, a composição é sub-dividida em unidade de dosagem contendo quantidades apropriadas do ingrediente activo; as formas de unidade de dosagem podem ser composições embaladas, por exemplo, pós embalados, frascos, ampolas, seringas pré-enchidas ou saquinhos contendo líquidos. A forma de unidade de dosagem pode ser, por exemplo, a própria cápsula ou comprimido, ou pode ser o número apropriado de qualquer uma dessas composições sob a forma embalada.

A dose a ser utilizada no tratamento de uma condição específica hipercolesterolémica/aterosclerótica deve ser determinada subjectivamente pelo médico assistente. As variáveis envolvidas incluem o grau do estado patológico, tamanho, idade e padrão de resposta do paciente.

REIVINDICAÇÕES

1ª. - Processo para a preparação de um composto da fórmula:



em que

X, Y e Z são, independentemente, hidrogénio, halogénio, hidroxí, nitro, ciano, carboxilo, trifluorometilo, fenilo, amino, alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo alquilo tem de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo com 1 a 6 átomo de carbono, alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono ou fenilalquilo com 7 a 9 átomos de carbono;

R¹ é alquilo com 1 a 18 átomos de carbono, hidroxialquilo com 1 a 18 átomos de carbono, alquenilo com 1 a 18 átomos de carbono, cicloalquilo com 5 a 8 átomos de carbono, fenilcicloalquilo em que a porção cicloalquilo tem 5 a 8 átomos de carbono, 1-hidroximetilfenetilo, 1-(t-butil)dimetilsililoximetilfenetilo, 1-(t-butil)dimetilsililoximetilisopentilo,

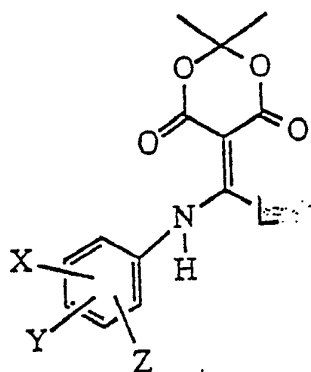
1-hidroximetilisopentilo, fenilo, benzilo ou fenilo substituído ou benzilo onde os substituintes são alquilo com 1 a 12 átomos de carbono, alcoxi com 1 a 12 átomos de carbono, halogénio, ciano, trifluorometilo, amino, alquilamino com 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino em que cada grupo alquilo tem 1 a 6 átomos de carbono, nitro, fenilo, benzilo ou fenetilo ou R^1 é tienilo, imidazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, benzamidozolilo, fenilalquilpiperidinilo em que a porção alquilo tem de 1 a 6 átomos de carbono ou morfolino; ou R^1 é hidrogénio;

R_2 é alquilo com 1 a 18 átomos de carbono, cicloalquilo com 5 a 8 átomos de carbono, fenilo, benzilo ou fenilo ou benzilo substituído em que o referido substituinte é alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono, halogénio, ciano, trifluorometilo, amino, nitro, alquilamino com 1 a 6 átomos de carbono ou dialquilamino com 1 a 6 átomos de carbono;

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

caracterizado por compreender:

a) reacção de um composto da fórmula



II

em que X, Y e Z são tal como foram definidos anteriormente e L é um grupo separável com uma amina da fórmula HNR_1R_2 onde R_1 e R_2 são tal como foram definidos anteriormente;

ou

b) reacção de 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (Ácido de Meldrum) com uma carbodiimida da fórmula

para dar origem a um composto da fórmula I tal como foi definido anteriormente em que R_1 é hidrogénio;

e se desejado após o referido processo a) ou b) conversão de qualquer valor de X, Y ou Z num dos outros valores para X, Y e Z por métodos conhecidos e ainda se desejado isolamento do produto sob a forma de um sal farmacêuticamente aceitável.

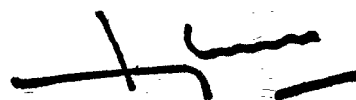
2ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por X, Y e Z serem independentemente alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono, hidroxí, dialquilamino em que cada grupo alquilo tem de 1 a 6 átomos de carbono ou aralcoxi com 7 a 10 átomos de carbono;

3ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2 caracterizado por R_1 ser alquilo com 1 a 18 átomos de carbono, 1-(t-butil)dimetilsililoximetilfenetilo, 1-(t-butil)dimetilsililoximetilisopentilo, fenilcicloalquilo em que o grupo cicloalquilo tem 5 a 8 átomos de carbono ou hidroxí alquilo com 1 a 18 átomos de carbono.

4ª. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3 caracterizado por R_2 ser benzilo substituído com alquilo ou com alcoxi, em que os substituintes alquilo e alcoxi contêm 1 a 6 átomos de carbono.

5ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar 5-[[(2,4-dimetoxifenil) amino] [1-metilhexil) [4-(2-metilpropil) fenil] amino] metileno] -2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

6ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar



5-[[[2,6-dimetil-4-(dimetilamino)-fenil]amino][[4-(2,2-dimetilpropil)fenil]metil](1-metilhexil)amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

7ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar 5-[[[4-(dimetilamino)fenil]amino][[4-(2,2-dimetilpropil)fenil]metil](1-metilhexil)amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

8ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar 5-[[[2,4-dimetoxifenil]amino][(1-metilhexil)[(4-pentilfenil)metil]amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

9ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar 5-[[[4-(dimetilamino)fenil]amino][(1-metilhexil)[(4-pentilfenil)metil]amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

10ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar 5-[[[4-(dimetilamino)-2-metilfenil]amino][(1-metilhexil)[[4-(2-metilpropil)fenil]metil]amino]metileno]-2,3-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

11ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar 5-[[[4-(dimetilamino)-2-metilfenil]amino][[4-(2,2-dimetilpropil)fenil]metil]-(1-metilhexil)amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

12ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar 5-[[[4-(dimetilamino)-2-metilfenil]amino][(1-metilhexil)[(4-pentilfenil)metil]amino]metileno]-2-dimetilo ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

13ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar 5-[[[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]amino][1-metilhexil)[[4-(2,2-dimetilpropil]fenil]metil]-amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

14ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar 5-[[[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]amino][[4-(2,2-dimetilpropil)fenil]metil]heptilamino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

15ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar 5-[[[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]amino][hexil[[4-(2-metilpropil)-fenil]metil]amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

16ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar 5-[[[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]amino][[4-(2,2-dimetilpropil)fenil]metil]hexilamino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

17ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar 5-[[[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]amino][ciclohexil[[4-(2,2-dimetilpropil)fenil]metil]amino]-

metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona ou um seu sal farmacêuticamente aceitável

18a. - Processo de acordo com a Reivindicação 1 caracterizado por se preparar:

3-[(dihexilamino)[(2,4-dimetoxifenil)amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona:

5-[[(2,4-dimetoxifenil)amino][[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil]heptilamino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona;

5-[(dihexilamino)[(4-fluorofenil)amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona;

5-[[[4-(dimetilamino)fenil]amino][[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil]heptilamino]-metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona;

5-[[(-2,4-dimetoxifenil)amino][heptil[[4-[3-metilbutil]oxi]fenil]metil]amino]-metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona;

5-[[(2,4-dimetoxifenil)amino][[4-(2-metilpropil)fenil]metil][1-(fenilmetil)-4-piperidinil]amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona;

5-[[(2,4-dimetoxifenil)amino][[(1-fenilciclopentil)metil]amino]-etileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona;

5-[[(2,4-dimetoxifenil)amino][[4-(2,2-dimetilpropil)fenil]metil][1-(1-fenilciclo-pentil)metil]amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona;

5-[[(2,4-dimetoxifenil) amino] [(R)-1-[[(1,1-dimetiletíl) dimetilsilil]oxi]metil]-2-feniletíl][4-(2-metilpropil)fenil]metil]amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona;

5-[[[3,5-bis(1,1-dimetiletíl)-4-hidroxifenil]amino] [(1-metil(hexil)[4-(2-metilpropil)fenil]amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona;

5-[[(2,4-dimetoxifenil) amino] [heptil[(4-pentilfenil) metil] amino]-metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona;

5-[[(2,4-difluorofenil) amino] [[4-(1,1-dimetiletíl)fenil]metil]heptilamino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona;

5-[[[4-(dimetilamino)-2,6-dimetilfenil]amino] [[4-(1,1-dimetiletíl)fenil]metil]heptilamino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona;

5-[[[4-(trifluorometil)fenil]amino] [heptil[(4-pentilfenil) metil] amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona;

5-[[(2,4-difluorofenil) amino] [(4-hexilfenil) metil]heptilamino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona;

5-[[(4-butoxifenil) amino] [[4-(1,1-dimetiletíl)fenil]metil]heptilamino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona;

5-[[[4-(1,1-dimetiletíl)fenil]metil] (1-metilhexil) amino] [3,4,5-trimetoxifenil]-amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona:

5-[[[4-(dimetilamino)fenil]amino][[4-(1,1-dimetiletetil)fenil]metil](1-metilhexil)-amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona;

5-[[[4-(dimetilamino)fenil]amino][heptil[[4-(3-metilbutil)oxi]fenil]metil]amino]-metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona;

5-[[heptil[[4-[(3-metilbutil)oxi]fenil]metil]amino][3,4,5-trimetoxifenil]amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona;

5-[[[4-(1,1-dimetiletetil)fenil]metil]heptilamino][[4-(pentiloxi)fenil]amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona;

5-[[[4-(1,1-dimetiletetil)fenil]metil]heptilamino][[4-(hexiloxi)fenil]amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona;

5-[[[4-(1,1-dimetiletetil)fenil]metil]heptilamino][[4-(fenilmetoxi)fenil]amino]-metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona;

5-[[4-butoxifenil]amino][[4-(1,1-dimetiletetil)fenil]metil](1-metilhexil)amino]-metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona;

5-[[4-butoxifenil]amino][[4-(1,1-dimetiletetil)fenil]metil](1,5--dimetilhexil)amino]-metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona;

5-[[2,4-dimetoxifenil]amino][[4-(1,1-dimetiletetil)fenil]metil](1,5-dimetilhexil)-amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona;

5-[[[4-(1,1-dimetiletetil)fenil]metil]heptilamino][[4-(trifluorometil)fenil]amino]-metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona;

5-[[(2,4-dimetoxifenil) amino] [heptil [4-(2-metilpropil) fenil] metil] amino] metileno] -2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona;

2,2-dimetil-5-[[(1-metilhexil) [4-(2-metilpropil) fenil] metil] amino] [[(3-fenilmetoxi) fenil] amino] metileno] -4,6-diona;

5-[[2,4-dimetoxifenil] [[4-(3-metilbutoxi) fenil] metil] (1-metilhexil) amino] metileno] -2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona;

5-[[[4-(dimetilamino) fenil] amino] [1-hexilheptil] [4-(2-metilpropil) fenil] metil] -amino] metileno] -2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona;

5-[[[4-(dimetilamino) fenil] amino] [[4-(3-metilbutoxi) fenil] metil] (1-metilhexil) amino] metileno] -2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona;

5-[[(2,4-dimetoxifenil) amino] [(1,5-dimetilhexil) [4-(2-metilpropil) fenil] metil] amino] metileno] -2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona;

5-[[[4-(dimetilamino) fenil] amino] [[4-(2-metilpropil) fenil] metil] (1,5-dimetilhexil) amino] metileno] -2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona;

5-[[[4-(hexiloxi) fenil] amino] [(1-metilhexil) [4-(2-metilpropil) fenil] metil] amino] metileno] -2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona;

5-[[[(4-butilfenil) metil] (5-hidroxi-1,5-dimetilhexil) amino] [2,4-dimetoxifenil) amino] metileno] -2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona;

5-[[[(4-butilfenil) metil] (5-hidroxi-1,5-dimetilhexil) amino] [4-(dimetilamino) fenil] amino] metileno] -2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,5-diona;

5-[[[4-((dimetilamino) fenil)amino][[4-(2-metilpropil) fenil]metil-1][1-(fenilmetil)-4-piperidinil]amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona;

5-[[(2,4-dimetoxifenil) amino][[1-metil-2-(4-morfolinil) etil][[4-(2-metilpropil) fenil]metil]amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona;

5-[[[4-dimetilamino) fenil]amino][[1-metil-2-(4-morfolinil) etil][[4-(2-metilpropil) fenil]metil]amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona;

5-[[(2,4-dimetoxifenil) amino][(5-hidroxi-1,5-dimetilhexil) [[4-(2-metilpropil) fenil]metil]amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-2,4-diona;

5-[[[4-(dimetilamino) fenil]amino][(5-hidroxi-1,5-dimetilhexil) [[4-(2-metilpropil) fenil]metil]amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona;

5-[[(2,4-dimetoxifenil) amino][heptil[[4-(3-metilbutil) fenil]metil-1]amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona;

5-[[(2,4-dimetoxifenil) amino][[[4-(3-metilbutil) fenil]metil] (1-metilhexil) amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona;

5-[[[4-(dimetilamino) fenil]amino][[4-(3-metilbutil) fenil]metil]-(1-metilhexil)-amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona;

5-[[(2,4-dimetoxifenil) amino][(1-metilhexil) [[4-(2-metilpropoxi)-fenil]metil]amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona;

5-[[[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil]heptilamino][(2,4,6-trimeto-
xifenil)amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona;

5-[(2,4-dimetoxifenil)amino][[4-(2,2-dimetilpropil)fenil]metil-
(1-etilpentil)amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona;

5-[[4-(dimetilamino)-2-metilfenil]amino][[4-(3-metilbutil)feni-
l]metil](1-metilhexil)amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,-
6-diona;

5-[[[4-(dimetilamino)fenil]amino][[4-(2,2-dimetilpropil)fenil]m-
etil]-(1-etilpentil)-amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-
-diona;

5-[[[4-dimetilamino)fenil]amino][(1-metilhexil)[4-(2-metilpropoxi)
fenil]metil]amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona;

5-[(2,4-dimetilfenil)amino][[4-(2,2-dimetilpropil)fenil]metil]-
(1-metilhexil)amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona;

5-[[decil[[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil]amino][2,4-dimetoxifen-
il)amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona;

5-[[[4-(dimetilamino)-2-metilfenil]amino][[4-(2,2-dimetilpropil-
)fenil]metil](1-etilpentil)amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxa-
no-4,6-diona;

5-[[[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil]hexilamino][(4-fluorofenil)-
amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona;

5-[[2,4-dimetilfenil)amino][(1-metilhexil)]4-(2-metilpropoxi)fe-
nil]metil]amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona;

5-[[[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil]heptilamino][3,4,5-trimetoxifenil]amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona;

5-[[(2,4-dimetoxifenil) amino] [[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil] (- (Z) -9-octadecenil) amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-2,4-diona;

5-[[(2,4-dimetoxifenil) amino] [(R) -1-[[(1,1-dimetiletil) dimetilsilil]oxi]metil]-3-metilbutil][4-(2-metilpropil)fenil]metil]amino]metileno-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona;

5-[[(2,4-dimetoxifenil) amino] [[4-(3-metilbutil)fenil]metil][3-metil-1-(2-metilpropil)butil]amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona;

5-[[[4-(dimetilamino)fenil]amino] [[4-(3-metilbutil)fenil]metil]-[3-metil-1-(2-metilpropil)butil]amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona;

(R) -5-[[(2,4-dimetoxifenil) amino] [1-(hidroximetil)-3-metilbutil][4-(2-metilpropil)fenil]metil]amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona;

5-[[heptil[4-(3-metilbutoxi)fenil]metil]amino][3-(fenilmetoxi)fenil]amino]metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona;

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

19ª. - Processo para a preparação de uma composição farmacêutica caracterizado por se misturar um composto da fórmula

I ou um seu sal farmacêuticamente tal como foi definido e preparado em qualquer uma das reivindicações 1 a 18 com um veículo farmacêuticamente aceitável.

Lisboa, 14 de Agosto de 1991



J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.º
1200 LISBOA