

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 96.198

REQUERENTE: ELI LILLY AND COMPANY, norte-americana,
industrial, com sede em Lilly Corporate
Center, Indianapolis, Indiana 46285,
Estados Unidos da América do Norte

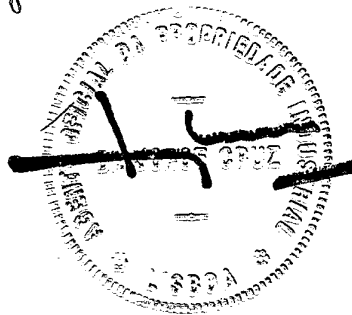
EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE
BENZIL-RODANINA SUBSTITUIDOS ÚTEIS NO TRA-
TAMENTO DE DOENÇAS INFLAMATÓRIAS DO INTES-
TINO"

INVENTORES: Jaswant Singh Gidda; Jill Ann Panetta e
Michael LeRoy Phillips

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

21 de Dezembro de 1989 sob o No.07/454,203 nos Estados
Unidos da América do Norte

96.198



ELI LILLY AND COMPANY

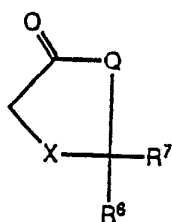
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE BENZIL-RODANINA
SUBSTITUÍDOS ÚTEIS NO TRATAMENTO DE DOENÇAS INFLAMATÓRIAS DO
INTESTINO"

=====

MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

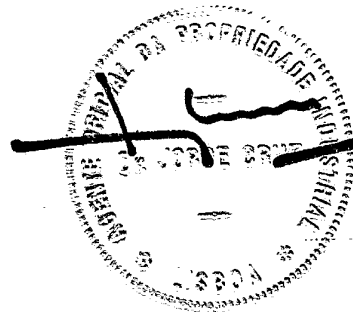
O invento diz respeito a um processo para a preparação de derivados de benzil-rodanina substituídos úteis no tratamento de doenças inflamatórias do intestino em mamíferos, de fórmula



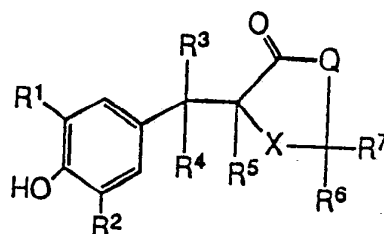
em que R^1 é por exemplo alcenilo C_2-C_6 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7

$(O)_m$
" m

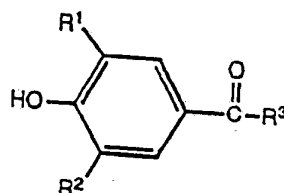
são por exemplo hidrogénio, X é -S- ($m=0$ a 2) e O é por exemplo -O-. Estes derivados podem ser preparados fazendo reagir um composto de fórmula



- 2 -



com um composto de fórmula



em que R^1 , R^2 , R^3 e X podem ser como anteriormente definidos e Q é por exemplo $-CH_2-$ e R^6 e R^7 tomados em conjunto são igual a S . é ainda fornecido um novo processo para o isolamento selectivo de uma forma enantiomérica substancialmente pura dos enanteómeros de alguns derivados de benzil-rodanina racémicos.



ANTECEDENTES DO INVENTO

Mamíferos, ambos animais e humanos, são conhecidos como sofreadores de várias condições que envolvem inflamação dos intestinos. Estas condições são tipicamente caracterizadas por sintomas desagradáveis como diarreia, cãibras, e perda de apetite. Algumas das condições, em particular colites de úlceras, são também caracterizadas por partes de úlceras. De acordo, existe uma necessidade de uma droga segura que diminua a gravidade das inflamações no intestino e que alivie os sintomas associados a elas.

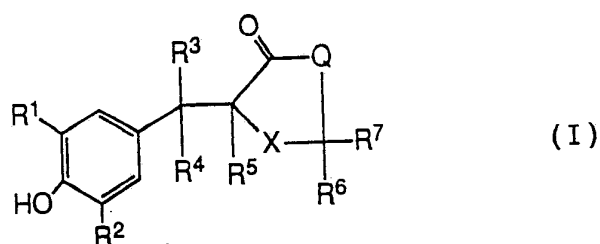
Teuber et. al., Liebigs Ann. Chem., 757 (1978) descreve o 5-([3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]metileno)-2-tioxo-4-tiazolidinona como um intermediário na preparação de alguns compostos, que são por sua vez usados para a marcação de spin de peptídeos. Nenhuma actividade biológica é descrita para este composto intermediário.

A Aplicação da Patente Europeia 211.670 descreve alguns derivados de rodanina substituída com di-t-butilfenol que são úteis no tratamento de inflamação, ataque apoplético e de artrites em mamíferos. As condições inflamatórias envolvem inflamação de tecidos de pele e intumescência nas ligações. Estas condições são normalmente associadas com doenças como artrites reumatóides, espondilite reumatóide, osteoartrite, doenças nas ligações degenerativas e semelhante. Métodos para as condições inflamatórias que envolvem inflamação dos intestinos não são descritas.

O presente invento fornece um método para o tratamento de doenças inflamatórias do intestino num mamífero que sofre da referida doença, ou é susceptível à referida doença, que



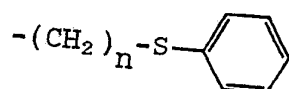
compreende a administração ao referido mamífero de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I)



em que

R^1 e R^2 são cada um independentemente hidrogénio, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alcenilo C_2-C_6 , alcinilo C_2-C_6 ,
O
"

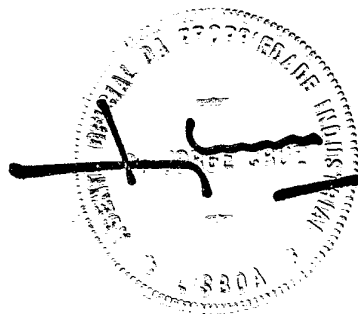
alquil C_1-C_4 -O-C-(alquilo C_1-C_4) ou



em que n é um inteiro desde 0 a 3, ambos incluídos;

R^3 é hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 ;

R^4 e R^5 são cada um hidrogénio ou quando tomados em conjunto são =S, ou quando um de R^6 e R^7 é hidrogénio o outro é -OH ou -SCH₃;



(O)_m
"

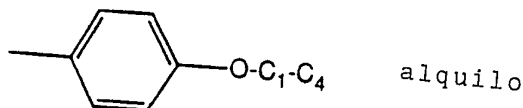
X é -S-, onde m é 0, 1 ou 2; e

O é -CH₂-, -O- ou NR⁸ em que R⁸ é hidrogénio, alquilo C₁-C₆, alcenilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, -SO₂CH₃ ou -(CH₂)_n-Y, onde n é um inteiro desde 0 a 3, ambos incluídos, e Y é ciano, OR⁹,

O

"

-CR¹⁰, tetrazolilo, -NR¹¹R¹², -SH, -S(alquilo C₁-C₄) ou

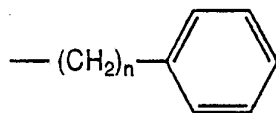


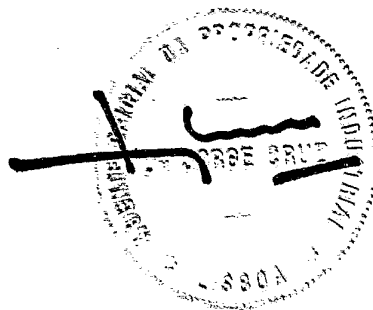
O

"

em que R⁹ é hidrogénio, alquilo C₁-C₄, ou -C-alquilo C₁-C₄; R¹⁰ é alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ ou -NH₂; R¹¹ e R¹² são cada um

independentemente hidrogénio, alquilo C₁-C₆, alcenilo C₂-C₆, alcinilo C₂-C₆, -(CH₂)_qOH, -(CH₂)_q-N(alquilo C₁-C₄)₂, -(CH₂)_q-S(alquilo C₁-C₄) ou

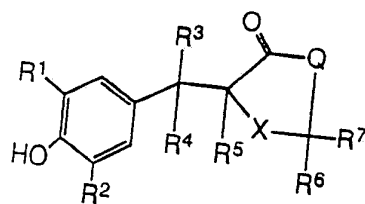




- 6 -

em que n é como definido anteriormente e q é um inteiro desde 1 a 6, ambos incluídos; ou R^{11} e R^{12} tomados em conjunto formam um anel morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo ou N-metilpiperazinilo; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável. O presente método fornece a segurança e a redução eficaz da gravidade da inflamação do intestino, e também alivia os sintomas desagradáveis associados a ela.

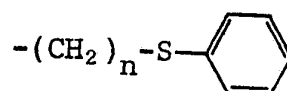
O presente invento ainda fornece novos compostos de fórmula (II)



(II)

em que:

R^1 é alcenilo C_2-C_6 , alcinilo C_2-C_6 ou



onde n é um inteiro desde 0 a 3, ambos incluídos;

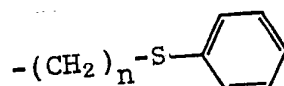
R^2 é hidrogênio, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alcenilo



0

"

C_2-C_6 , alcinilo C_2-C_6 , alquil C_1-C_4 -C-(alquilo C_1-C_4) ou



n é como anteriormente definido; e R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , X e Q são como definidos para a Fórmula (I); e seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

De acordo com um outro aspecto do presente invento, fornece-se composições farmacêuticas que compreendem como ingrediente activo um composto de Fórmula (II), ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, em associação com um ou mais diluentes, seus suportes ou excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

O presente invento também fornece um processo para o isolamento selectivo, de uma forma enantiomérica substancialmente pura, de um dos enanteómeros da mistura racémica de um composto de Fórmula (I) em que X é -S-; R^4 e R^5 são hidrogénio; e R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 e Q são como definidos para a Fórmula (I), que compreende:

a) reacção do composto de sulfureto racémico com um reagente preparado a partir da combinação de um ligando de tartarato, um alcóxido de titânio, um hidroperóxido e, opcionalmente, água até que todo o enanteómero indesejável do substracto de sulfureto tenha sido convertido ao seu análogo sulfóxido; e



b) separação da porção não reagida do material de partida de sulfureto, que consiste no enantiômero desejado substancialmente puro, da mistura reaccional.

Como usado aqui, o termo "alquilo C_1-C_6 " refere-se a radicais alifáticos de cadeia linear ou ramificada de 1 a 6 átomos de carbono, ambos incluídos, como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentano, isopentano, n-hexano, iso-hexano e semelhante. O termo "alquilo C_1-C_6 " inclui na sua definição o termo "alquilo C_1-C_4 ".

O termo "alcoxi C_1-C_6 " refere-se a radicais alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ambos incluídos, ligado à restante da molécula por oxigênio e inclui metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi, hexoxi e semelhante. O termo "alcoxi C_1-C_6 " inclui na sua definição o termo "alcoxi C_1-C_4 ".

O termo "alcenilo C_2-C_6 " refere-se a radicais de cadeia linear ou ramificada de 2 a 6 átomos de carbono, ambos incluídos, que têm uma ligação dupla. Assim, o termo inclui etileno, propileno, isopropileno, 1-buteno, 2-buteno, 2-metil-1-propeno, 1-penteno, 2-penteno, 2-metil-2-buteno e semelhante.

Compostos de Fórmula (I) em que R^1 e R^2 são diferentes

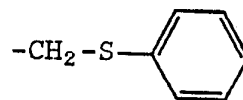
O

"

de alquil $C_1-C_4-O-C-(\text{alquilo } C_1-C_4)$, R^8 é diferente de alcenilo C_2-C_6 , Y é diferente de $-SH$ ou $-S(\text{alquilo } C_1-C_4)$ e R^{11} e R^{12} são diferentes de alcenilo C_2-C_6 ou alcinilo C_2-C_6 , são preferidos para serem usados no método de tratamento da doença inflamatória do intestino do presente invento. Deste grupo preferido de compostos, os que são mais preferidos são aqueles compostos de



Fórmula (I) em que R^1 e R^2 são cada um alquilo C_1-C_6 , alcenilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 ou



R^3 é hidrogénio; R^4 e R^5 são cada um hidrogénio ou quando tomados em conjunto formam uma ligação; R^6 e R^7 são cada um hidrogénio ou

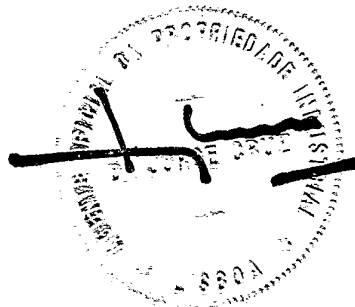
$(O)_m$
"

quando tomados em conjunto são =S; X é -S-, em que m é 0; e Q é -O- ou NR^8 , onde R^8 é como definido para o grupo preferido de compostos. Deste grupo mais preferido de compostos, compostos particularmente preferidos para serem usados no tratamento da doença inflamatória do intestino são aqueles compostos em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , X e m são como definidos imediatamente acima, e Q é NR^8 em que R^8 é hidrogénio, alquilo C_1-C_6 ou $-(CH_2)_n-Y$; onde n é 0 e Y é $-NR^{11}R^{12}$ (R^{11} e R^{12} são cada um independentemente hidrogénio ou alquilo C_1-C_6).

Destes compostos particularmente preferidos, compostos especialmente preferidos para serem utilizados no método do presente invento são aqueles em que R^1 e R^2 são independentemente alquilo C_1-C_6 , em particular 1,1-dimetiletilo; R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e

$(O)_m$
"

R^7 são hidrogénio; X é -S-, onde m é 0; e Q é NR^8 em que R^8 é hidrogénio. Os compostos mais preferidos para serem utilizados no método de tratamento da doença inflamatória do intestino fornecido pelo presente invento são 5-[[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]metil]-4-tiazolidinona,



5-[[[3-(1,1-dimetiletil)-4-hidroxi-5-propilfenil]metil]-4-tiazolidinona e 5-[[[3,5-dipropli-4-hidroxifenil]metil]-4-tiazolidinona.

Compostos de Fórmula (II) em que R^2 é outro do que

O

"

alquil C_1-C_4 -O-C-(alquilo C_1-C_4), R^B é outro do que alcenilo C_2-C_6 , Y é outro do que -SH ou -S(alquilo C_1-C_4) e R^{11} e R^{12} são outros do que alcenilo C_2-C_6 ou alcinilo C_2-C_6 , são preferidos. Deste grupo preferido de compostos, alguns mais preferidos são aqueles compostos de Fórmula (II) em que R^1 é alcenilo C_2-C_6 ; R^2 é alquilo C_1-C_6 ou alcenilo C_2-C_6 ; R^3 é hidrogénio; R^4 e R^5 são cada um hidrogénio ou quando tomados em conjunto formam uma ligação; R^6 e R^7 são cada um hidrogénio ou quando tomados em

(O)_m

"

conjunto são =S; X é -S-, onde m é 0; e Q é -O- ou NR^B , em que R^B é como definido para o grupo preferido de compostos. Deste grupo mais preferido de compostos, compostos particularmente preferidos são aqueles em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , X e m são como definidos imediatamente acima, e Q é NR^B onde R^B é hidrogénio, alquilo C_1-C_6 ou $-(CH_2)_n-Y$; em que n é 0 e Y é $-NR^{11}R^{12}$ (R^{11} e R^{12} são cada um independentemente hidrogénio ou alquilo C_1-C_6).

Destes compostos particularmente preferidos, compostos especialmente preferidos são aqueles em que R^1 e R^2 são cada um independentemente alcenilo C_2-C_6 ; R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e R^7 são

(O)_m

"

hidrogénio; X é -S-, onde m é 0; e Q é NR^B em que R^B é hidrogénio. O composto mais preferido do presente invento é o 5-[[[3,5-di-2-propenil-4-hidroxifenil]metil]-4-tiazolidinona.



Os compostos do presente invento, assim como os compostos empregues no método do presente invento, em que R^4 e R^5 são hidrogénio têm um centro assimétrico no átomo de carbono da posição 5 da rodanina, ou do derivado de rodanina, no anel. Assim, os compostos podem existir ou como uma mistura racémica, ou como estereoisómeros individuais. O método e os compostos do presente invento englobam ambos o racemato e os seus estereoisómeros individuais. Um processo do invento fornece um método para a obtenção de estereoisómeros de alguns compostos do presente invento, assim como de alguns dos compostos usados no método do presente invento.

Sais farmacêuticamente aceitáveis são considerados como englobados nos compostos e métodos do presente invento. Estes sais podem ser preparados por reacção de um composto de Fórmula (I) ou (II) com uma base forte, como hidróxido de sódio, ou um ácido forte como ácido clorídrico.

Compostos do presente invento incluem os seguintes:

5-[[3,5-dietenil-4-hidroxifenil]metileno]-3-(3-metoxipropil)-2-tioxo-4-tiazolidinona

5-[[3,5-bis(4-pentino)-4-hidroxifenil]metil]-3-etilamino-4-tiazolidinona

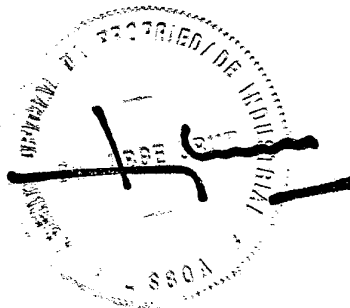
5-[[3-etiltiofenil-4-hidroxi-5-metilfenil]metileno]-2-tioxo-4-tiazolidinona

5-[[3-(2-buten)-4-hidroxi-5-isopropilfenil]metil]-3-(3-dietilaminopropil)-4-tiazolidinona

5-[[3-(2-propenil)-4-hidroxi-5-(1,1-dimetietil)fenil]metileno]-3-ciclo-hexil-4-tiazolidinona

5-[[3,5-(metiltiofenil)-4-hidroxifenil]metileno]-3-propil-2-tioxo-4-tiazolidinona

5-[[3,5-diacetilen-hidroxifenil]metil]-4-tiazolidinona



5-[[3-(3-metil-1-butenil)-4-hidroxi-5-propilfenil]metileno]-3-etilciano-4-tiazolidinona

5-[[3-(2-propenil)-4-hidroxi-5-metoxifenil]metil]-3-etoxi-4-tiazolidinona

5-[[3,5-di-2-propenil)-4-hidroxifenil]metileno]metilenol-3-(metilaminometil)-2-tioxo-4-tiazolidinona

Os compostos seguintes ilustram compostos representativos, em adição aos mencionados acima, que são adequados para serem utilizados no método do presente invento.

5-[[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]metileno]-3-(3-metoxipropil)-2-tioxo-4-tiazolidinona

5-[[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]metileno]-2-tioxo-4-tiazolidinona

5-[[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]metileno]-4-tiazolidinona

5-[[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]metil]-4-tiazolidinona

5-[[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]metil]-2-tioxo-4-tiazolidinona

3-acetil-5-[[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]metileno]-4-tiazolidinona

5-[[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]metil]-3-[metil(1-metiletil)amino]-4-tiazolidinona

5-[4-hidroxibenzal]rodanina

5-(4-hidroxi-3-metoxibenzilideno)rodanina

5-[(4-hidroxi-3,5-dipropilfenil)metileno]-3-[2-(dimetilamino)etil]-4-tiazolidinona

5-[[3,5-bis(1-metilpropil)-4-hidroxifenil]metil]-3-metil-4-tiazolidinona

5-[[3,5-dimetil-4-hidroxifenil]metileno]-3-metil-4-tiazolidinona



5-[[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]metil]-3-(metilsulfonil)-4-tiazolidinona

5-[(4-hidroxi-3,5-bis(1,1-dimetiletil)fenil]metil]-3-(propilamino)-4-tiazolidinona

3-amino-5-[[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]metileno]-2-tioxo-4-tiazolidinona

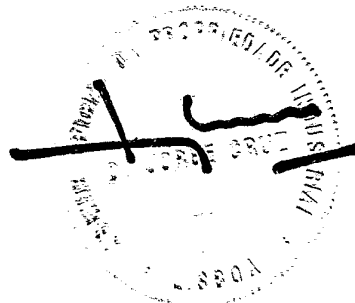
5-[[3,5-bis(1-metiletil)-4-hidroxifenil]metil]-3-metil-4-tiazolidinona

5-[(4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil)metil]-3-metil-2-tioxo-4-tiazolidinona

5-[(4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil)metileno]-3-metil-2-tioxo-4-tiazolidinona

Alguns dos compostos empregues no método do presente invento são conhecidos, ver, e.g., Aplicação da Patente Europeia 211, 670 e Teuber *et al.*, *Leibigs Ann. Chem.*, 575 (1978). Contudo, a maioria dos compostos usados no método do presente invento, assim como os compostos do presente invento, são novos. Em geral, estes compostos podem ser sintetizados do seguinte modo.

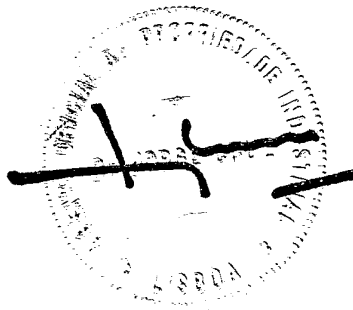
Teuber *et al.* descreve o 5-[[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]metileno]-2-tioxo-4-tiazolidinona (referido na seguinte descrição como Composto A). O composto é preparado por reacção de 3,5-di-terc-butil-4-hidroxibenzaldéido com rodanina à temperatura de refluxo em ácido acético glacial usando acetato de sódio fundido como catalizador. O 5-[[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]metileno]-4-tiazolidinona (Composto B), o 5-[[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]metil]-4-tiazolidinona (Composto C) e o 5-[[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]metil]-2-tioxo-4-tiazolidinona (Composto D) podem ser preparados a partir do Composto A.



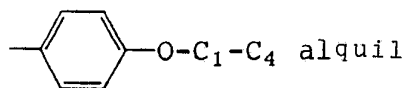
Por exemplo, quando o Composto A é sujeito a hidrogenação catalítica, obtém-se ambos Compostos B e C. As proporções relativas obtidas depende da temperatura, pressão, e da duração da hidrogenação, do solvente empregue, e do catalisador particular usado. Por exemplo, quando o Composto A é tratado com 5% de paládio em carvão em etanol aos 100°C durante a proximadamente 18 horas, as razões relativas de Composto B:C são aproximadamente 60:40. Em alternativa, estas transformações podem ser conseguidas por aquecimento do Composto A numa mistura de ácido clorídrico e num álcool, como etanol, na presença de zinco. A redução da tiona sem afectar a dupla ligação benzílica é feita com um agente de redução, como hidreto de estanho de tri-n-butilo, num solvente não reactivo, como tolueno, e preferencialmente na presença de um iniciador de radical livre, como azobis-isobutironitrilo. Contudo, para esta redução resultar um substacto de rodanina N-substituída (i.e. Q não pode ser -NH) deve ser empregue.

A transformação do Composto A a D pode ser conseguida por uma série de métodos conhecidos no ramo. Um método preferido é aquele ensinado por Nakamura *et al.*, Tetrahedron Letters, **25**, 3983 (1984). Nesta reacção, o Composto A é tratado com uma di-hidropiridina como 2,6-dimetil-1,4-di-hidro-3,5-piridinocarboxilato de dietilo na presença de sílica gel. A reacção é melhor realizada na presença de um solvente não reactivo como benzeno ou tolueno, preferencialmente sob uma atmosfera inerte. A reacção pode ser conseguida a temperaturas desde cerca dos 25°C até à temperatura de refluxo da mistura. A temperatura preferida de aproximadamente de 80°C, a reacção fica essencialmente completa depois de 12-18 horas.

Outras tiazolidinonas podem, dependendo nos valores seleccionados para os vários substituintes, ser preparados de uma maneira análoga. Por exemplo, os compostos de Fórmula (II) em que



Q é NR^8 e R^8 é hidrogénio, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ ou $-(\text{CH}_2)_n\text{-Y}$, em que n é um inteiro desde 0 a 3, ambos incluídos, e Y é ciano ou $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ onde R^{11} e R^{12} são cada um independentemente hidrogénio ou alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, podem ser preparados pelo método de Teuber *et al.* descrito acima, que emprega a rodanina N-substituída apropriada e hidroxibenzaldéido substituído por R^1 , e R^2 . Em alternativa, a rodanina pode ser usada para a condensação com aldéido para a formação daquelas espécies em que Q é NR^8 e R^8 é hidrogénio, seguido por alquilação com haleto que contém R^8 apropriado, como iodeto ou brometo, para originar os derivados N-substituídos correspondentes, i.e., aqueles compostos de Fórmulas (I) ou (II) em que R^8 é alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, ou $-(\text{CH}_2)_n\text{-Y}$, em que Y é ciano, OR^9 , $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ou

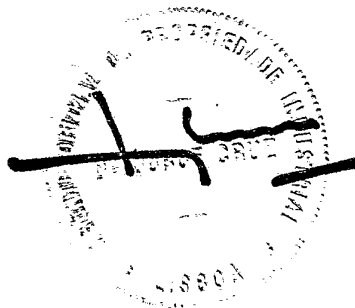


e n, R^9 , R^{11} e R^{12} são como definidos para a Fórmula (I). A alquilação é normalmente conseguida num solvente inerte, como tetra-hidrofurano (THF) ou dimetilformamida (DMF) na presença de uma base forte, como hidreto de sódio. Num modo idêntico, a rodanina pode ser usada para condensação com aldéido para a formação daquelas espécies em que Q é NR^8 e R^8 é hidrogénio seguido por acilação com o haleto que contém R^8 apropriado para originar derivados N-substituídos de Fórmulas (I) ou (II) em que

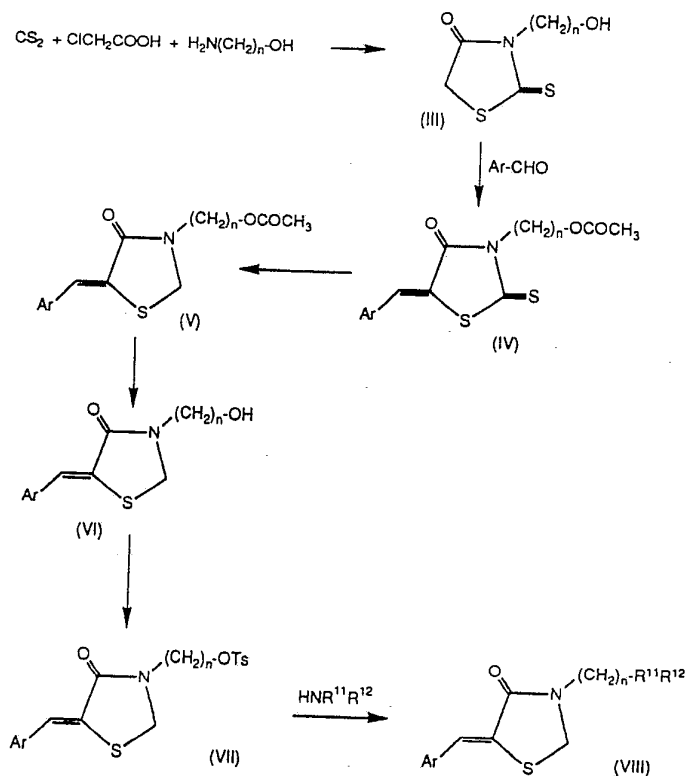
Q

"

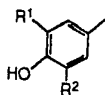
R^8 é $-(\text{CH}_2)_n\text{-Y}$ e Y é $-\text{CR}^{10}$, em que n e R^{10} são como definidos para a Fórmula (I).



Compostos de Fórmulas (I) e (II) em que Q é NR^8 e R^8 é $-(\text{CH}_2)_n-\text{Y}$ (Y é OR^9 ou $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, em que R^9 é hidrogénio, acetilo ou tosiló e R^{11} e R^{12} são como definidos para a Fórmula (I)) podem também serem preparados de acordo com o esquema seguinte reaccional:



em que
Ts = tosiló; Ar =



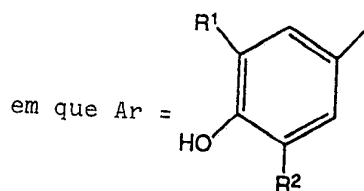
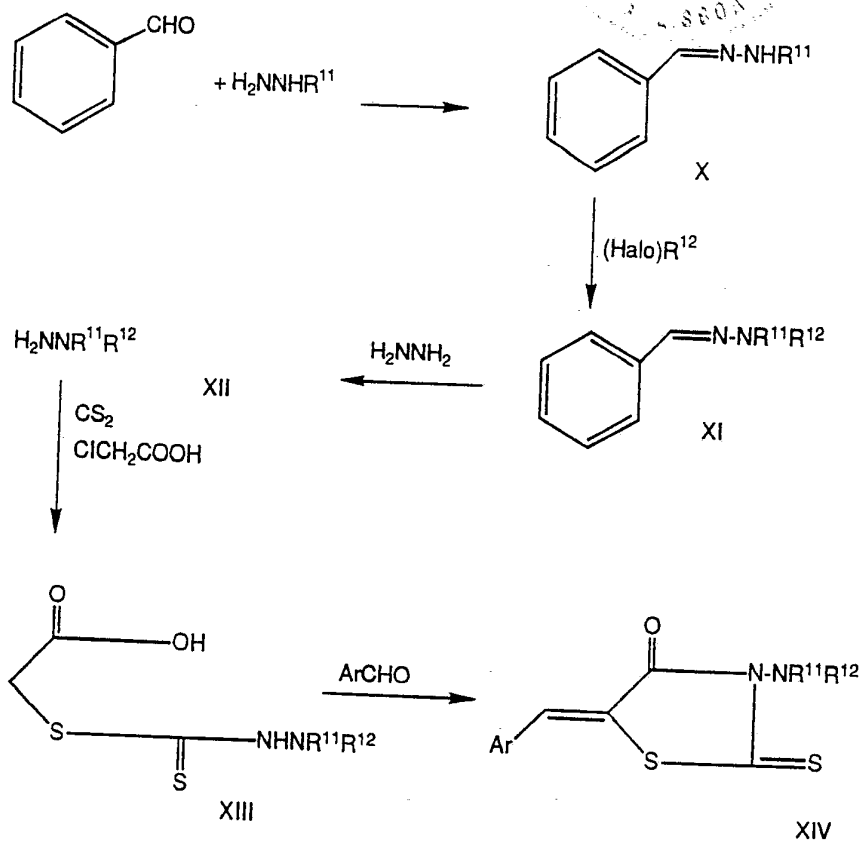
Uma rodanina de hidroalquilo (III) é preparada por condensação de dissulfureto de carbono, ácido cloroacético, e a hidroalquilamina apropriada por técnicas padrão. Quando condensada com o 4-hidroxibenzaldeído substituído por R^1 , R^2 apropriado, como descrito acima, o produto resultante é condensado a 2-tioxo-4-tiazolidinona (IV), que foi transformada no derivado de acetilo. O composto tioxo pode opcionalmente ser convertido ao composto de metileno de fórmula (V) como descrito acima. O grupo



acetilo do intermediário (V) pode ser removido após tratamento com amônia aquosa num solvente como acetonitrilo, para originar o composto (VI) (i.e., o composto de Fórmulas (I) e (II) em que Q é NR^B e R^B é $-(\text{CH}_2)_n-\text{Y}$ em que Y é OR^9 e R^9 é hidrogénio). O composto hidroxilado (VI) é depois convertido ao derivado de tosilo (VII) depois de tratamento com cloreto de p-toluenosulfonilo em piridina, preferencialmente a uma temperatura à cerca dos 0°C . O intermediário de tosilo versátil (VII) pode depois ser transformado em compostos adicionais de Fórmulas (I) e (II) após tratamento com uma amina $\text{HNR}^{11}\text{R}^{12}$ apropriada, em que R^{11} e R^{12} são como definidos no parágrafo precedente. Esta última transformação é melhor conseguida deixando (VII) reagir na presença de um excesso molar de amina. Uma vez mais, um solvente como acetonitrilo é útil para conseguir esta transformação.

As 1,3-oxotiolan-5-onas correspondentes de Fórmulas (I) e (II) podem ser preparadas a partir do ácido β -(3,5-di-t-butil-4-hidroxifenil)- α -mercaptoacrilico (IX). O composto (IX) pode ser tratado com dissulfureto de carbono para a preparação do análogo de tiona (Fórmulas (I) e (II), Q é $-\text{O}-$, R^6 e R^7 são $=\text{S}$), enquanto que a reacção de (IX) com ácido fórmico fornece a destiona correspondente (Fórmulas (I) e (II), Q é $-\text{O}-$, R^6 e R^7 são cada um hidrogénio). Composto (IX) pode ser preparado por métodos conhecidos (ver, e.g., Campaigne *et al.*, *J. Org. Chem.*, **26**, 359 (1961); *id.*, **26**, 1326 (1961); Chakrabarti, *et al.*, *Tetrahedron*, **25**(14), 2781 (1969)), ou depois aquecimento do Composto A com base aquosa diluída.

Compostos de Fórmulas (I) e (II) em que Q é NR^B e R^B é $-(\text{CH}_2)_n-\text{Y}$ ($n=0$) e Y é $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, em que R^{11} e R^{12} são como definidos para a Fórmula (I), podem ser preparados de acordo com o esquema reaccional seguinte:



A hidrazina substituída com R^{11} é tratada com benzaldeído num solvente alcoólico (preferencialmente metanol) para originar o intermediário **X**, que, por sua vez, é reagido com o haleto de R^{12} apropriado na presença de trietilamina e acetonitrilo para originar o intermediário (**XI**). O (**XI**) é depois tratado com hidrazina para originar a hidrazina de R^{11} , R^{12} , (**XII**). O (**XII**) pode em alternativa ser preparado por redução de uma amina de R^{11} , R^{12} nitrosa usando pó de zinco e ácido acético ou alumínio e uma base forte. A amina de R^{11} , R^{12} nitrosa por si só é preparada a partir de uma amina de R^{11} , R^{12} como descrito em J.



Am. Chem. Soc., 77, 790 (1955) por tratamento com nitrito de sódio em HCl. O (XII) é depois tratado com dissulfureto de carbono, ácido cloroacético e trietilamina para originar o intermediário (XIII). A condensação de (XIII) com o 4-hidroxibenzaldéido substituído por R^1 , R^2 apropriado (i.e. $ArCHO$) origina (XIV). Como descrito previamente, a tiona pode ser reduzida por tratamento com um agente de redução como hidreto de estanho de tri-n-butilo num solvente não reactivo como tolueno, preferencialmente na presença de um iniciador de radical livre como azobis-isobutironitrilo. A preparação das espécies em que um de R^{11} ou R^{12} é hidrogénio pode ser efectuada antes ou depois de redução da tiona, como desejado, por aquecimento do composto dissustituído numa mistura de etanol/água na presença de um catalizador, como um catalizador de ródio.

Aqueles compostos de Fórmulas (I) e (II) em que X é
(O)_m
" "

-S- e m é 1 ou 2 são rapidamente preparados a partir de sulfureto (i.e., $m=0$) por tratamento com um agente de oxidação, como ácido m-cloroperbenzóico, num solvente orgânico apropriado, como clorofórmio, durante um tempo suficiente para efectuar a oxidação desejada.

Compostos de Fórmulas (I) e (II) em que R^3 é alquilo C_1-C_6 são preparados por alquilação de Friedel-Crafts convencional do fenol substituído por R^1 , R^2 apropriado, seguido por condensação com rodanina, ou com a rodanina N-substituída desejada, como descrito aqui, ou é usada como descrito noutros esquemas reaccionais representadas aqui.

Será rapidamente apreciado por um perito no ramo que a porção arilo dos presentes compostos de Fórmulas (I) e (II) são



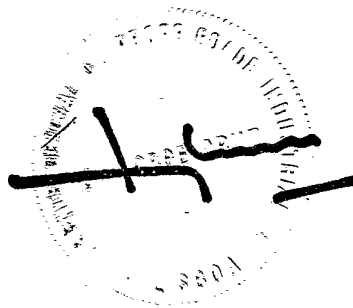
ou comercialmente disponíveis ou podem ser rapidamente preparados por técnicas conhecidas a partir de materiais de partida comercialmente disponíveis. Por exemplo, *p*-hidroxibenzaldéido pode ser alquilado sob condições de Friedel-Crafts para originar um alquilbenzaldéido que por sua vez por ele próprio pode ser alquilado. Identicamente, a rodanina ou o material de partida de rodanina N-substituída é ou comercialmente disponível ou pode ser preparado por metodologia bem conhecida a partir de materiais de partida comercialmente disponíveis.

Aqueles compostos de fórmulas (I) e (II) em que um de
(O)_m
" "

R⁶ ou R⁷ é hidrogénio e o outro é -OH (e X é -S- onde m é 0) são convenientemente preparados a partir dos seus precursores de Fórmulas (I) e (II) em que R⁶ e R⁷ são ambos hidrogénio (e X é (O)_m " "

-S- onde m é 1) por tratamento do precursor com, por exemplo, anidrido trifluoroacético num solvente inerte (preferencialmente cloreto de metileno) a temperaturas reduzidas. Identicamente, compostos de Fórmulas (I) e (II) onde, na definição de Q, Y é ciano são preparados por tratamento do análogo não cianado com o nitrilo alifático halo-substituído desejado. A partir do derivado de ciano, o tetrazolilo é preparado por tratamento com azida de estanho de tri-n-butilo em, por exemplo, éter de etileno-glicol de dimetilo. Outros compostos de Fórmulas (I) e (II) podem ser preparados como mais detalhadamente descrito abaixo a partir dos compostos cuja síntese foi descrita genericamente, supra.

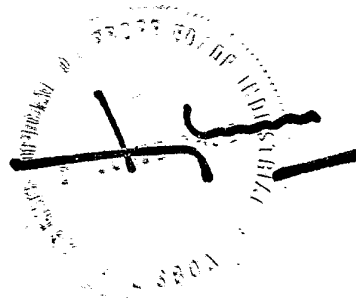
O método e compostos do presente invento englobam ambos o racemato e os seus estereoisómeros. Em geral, os estereoisómeros podem ser obtidos de acordo com os procedimentos bem



conhecidos no ramo. Contudo, para compostos de Fórmulas (I) e (II) em que X é -S-; R^4 e R^5 são hidrogénio; e R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 e Q são como definidos para aquelas Fórmulas, os estereoisómeros individuais podem ser isolados na forma isomérica substancialmente pura de acordo com o novo processo seguinte. No processo seguinte, compostos preferidos cujos estereoisómeros podem ser isolados são aqueles compostos de Fórmulas (I) e (II) em que X é -S-; R^4 e R^5 são hidrogénio; e R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 e Q são como definidos para os compostos preferidos, para alguns preferidos, para particularmente preferidos, para especialmente preferidos e para o mais preferido do método do presente invento.

O composto de sulfureto racémico de Fórmulas (I) ou (II) é reagido com um reagente preparado por combinação de um ligando de tartarato, um alcóxido de titânio, um hidroperóxido e, opcionalmente, água. Alcóxidos de titânio adequados para serem utilizados no presente processo incluem alcóxidos de titânio que têm a fórmula $Ti(\text{alcoxi } C_1-C_4)_4$. Um alcóxido de titânio particularmente preferido é um em que o grupo alcoxi C_1-C_4 é isopropoxi. Identicamente, ligandos de tartarato adequados para serem utilizados no presente processo incluem os tartaratos de di(alquilo C_1-C_4), com tartarato de dietilo ou com tartarato de diisopropilo preferido. Finalmente, hidroperóxidos adequados que podem ser usados no presente processo incluem cumeno-hidroperóxido, *t*-butil-hidroperóxido, e semelhante. Um hidroperóxido particularmente preferido é *t*-butil-hidroperóxido.

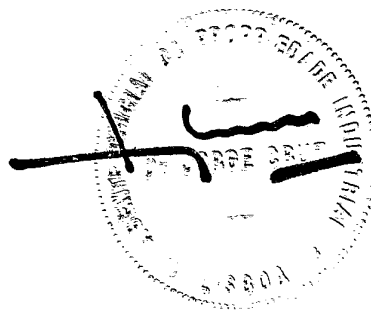
A presente reacção é conduzida por mistura dos reagentes anteriores num solvente inerte. Solventes inertes adequados incluem solventes aromáticos como tolueno e semelhante; alcanos halogenados como cloreto de metileno, 1,2-dicloroetano, clorofórmio e semelhante; e cetonas como acetona e semelhante. Um solvente inerte particularmente preferido é cloreto de metileno. Em



geral, a quantidade de solvente usado deve ser suficiente para assegurar que todos os compostos fiquem em solução durante a reacção. Contudo, quantidades excessivas de solvente devem ser evitadas visto que perdas de produto não necessário podem ocorrer durante o isolamento do produto.

A quantidade de alcóxido de titânio usado na presente reacção não é crítica. O alcóxido de titânio pode ser empregue em quantidades desde cerca de 0,4 equivalentes a cerca de 2,0 equivalentes relativamente ao material de partida de sulfureto racémico. Pelas razões explicadas mais detalhadamente a seguir, o alcóxido de titânio é preferencialmente empregue em quantidades suficientes para fornecer uma razão de alcóxido de titânio/substrato de sulfureto desde cerca de 0,5/1,0 a cerca de 0,75/1,0. Se o alcóxido de titânio é usado numa quantidade menor do que as quantidades equimolares relativamente ao material de partida de sulfureto, peneiras de 3A ou 4A podem ser adicionadas, se desejado, para evitar a possibilidade de desactivação da água do complexo de titânio.

As quantidades de ligando de tartarato, de hidroperóxido e de água empregues são baseadas na quantidade de alcóxido de titânio, e não são também críticas. Em geral, o ligando de tartarato é empregue em quantidades suficientes para originar uma razão de ligando de tartarato/alcóxido de titânio desde cerca de 1/1 a cerca de 5/1, sendo uma razão preferida cerca de 2/1. Identicamente, o hidroperóxido pode ser empregue desde cerca de quantidades equimolares relativamente ao alcóxido de titânio a cerca de dois equivalentes relativamente ao mesmo composto. A quantidade de água empregue pode variar desde condições reaccionais anidras (i.e. nenhum equivalente de água) a cerca de 5 equivalentes de água relativamente à quantidade de alcóxido de titânio presente. Quando condições reaccionais anidras são

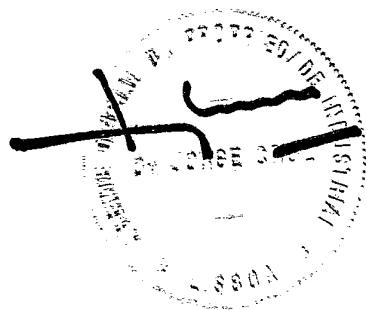


empregues, o ligando de tartarato deve ser usado numa quantidade suficiente para o fornecimento de uma razão de ligando de tartarato/alcóxido de titânio correspondente ao limite superior da razão de ligando de tartarato/alcóxido de titânio descrito acima.

A estereoquímica do ligando de tartarato determina qual a estereoquímica a ser obtida pelo substrato de sulfureto racémico. Por exemplo, se (+)-di-isopropiltartarato é empregue na presente reacção o enantiómero (-) do material de partida de sulfureto será isolado na forma isomérica substancialmente pura. Correspondentemente, se (-)-dietiltartarato é usado, o enantiómero (+) substancialmente puro do substrato de sulfureto será obtido. De acordo, o ligando de tartarato deve ser escolhido tendo em conta que a estereoquímica é oposta à da forma isomérica desejada.

O substrato de sulfureto racémico do presente processo é reagido com o reagente preparado a partir do alcóxido de titânio, do ligando de tartarato, do hidroperóxido e, opcionalmente, de água até que substancialmente todo o o enantiómero indesejado do material de partida de sulfureto tenha sido convertido ao seu análogo de sulfóxido. Conversão a sulfóxido ocorre rapidamente a temperaturas na gama desde cerca dos -50°C a cerca dos 50°C, sendo uma temperatura preferida cerca dos -20°C. Uma vez que substancialmente todo o enantiómero indesejado esteja convertido ao seu análogo de sulfóxido, a reacção é terminada por extinção da mistura reaccional de acordo com técnicas bem conhecidas no ramo.

Para assegurar que substancialmente todo o enantiómero indesejado seja convertido ao sulfóxido, enquanto é minimizado a conversão do enantiómero desejado, unicamente cerca de 50 a cerca de 70 por cento do substrato de sulfureto racémico deve ser

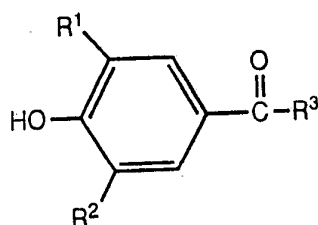
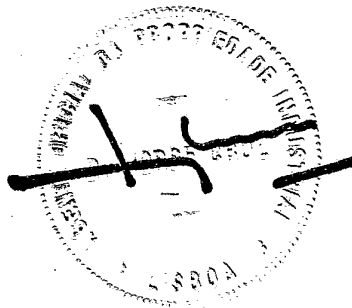


deixado reagir com o reagente que contém o alcóxido de titânio. O limite da reacção entre 50% a cerca de 70% pode ser conseguido pelo menos através de duas vias. Em primeiro lugar, o hidroperóxido pode ser empregue em quantidades que forneçam uma razão de hidroperóxido/substrato de sulfureto de cerca de 0,5/1,0 a cerca de 0,75/1,0. Em alternativa, o hidroperóxido pode ser usado em quantidades superiores do que a 0,75 equivalentes em relação ao substrato de sulfureto fornecido, o progresso da reacção é monitorizado por técnicas analíticas como cromatografia em camada fina (CCF) ou cromatografia líquida de alto rendimento (CLAR). Uma vez que estas técnicas indicam que cerca de 50 a cerca de 70 por cento de material de partida de sulfureto foi convertido a reacção é extinta para evitar mais conversão.

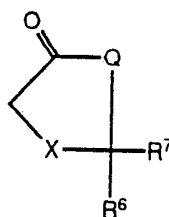
Uma vez que a reacção foi extinta a porção não reagida de substrato de sulfureto pode ser recuperado a partir da mistura reaccional usando técnicas bem conhecidas por aqueles que são peritos no ramo. Esta porção não reagida consiste em enanteómero desejado na forma enanteomérica substancialmente pura.

De acordo com o aspecto final do invento, fornece-se um processo para a preparação de um novo composto de Fórmula (II) que compreende

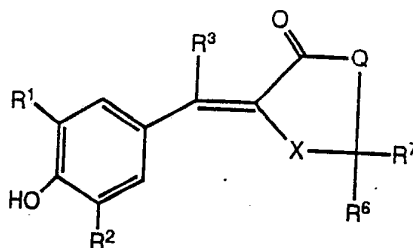
(A) a reacção de um composto de fórmula



com um composto de fórmula



em que R^1 , R^2 , R^3 e X são como na Fórmula (II), Q é $-\text{CH}_2-$ ou NR^8 (onde R^8 é como definido na Fórmula (II)) e R^6 e R^7 tomados em conjunto são =S; de modo a originar um composto de fórmula



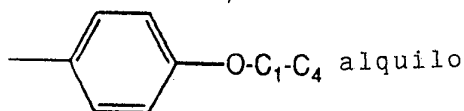
em que R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , X e Q são como definidos anteriormente;

(B) a redução de um composto de Fórmula (II) em que R^6 e R^7 tomados em conjunto são =S de modo a preparar um composto de Fórmula (II) em que R^6 e R^7 são hidrogénio;

(C) a redução de um composto de Fórmula (II) em que R^4 e R^5 tomados em conjunto formam uma ligação de modo a preparar um composto de Fórmula (II) em que R^4 e R^5 são hidrogénio;

(D) a redução de um composto de Fórmula (II) em que R^4 e R^5 tomados em conjunto formam uma ligação e R^6 e R^7 tomados em conjunto são =S, de modo a preparar um composto de Fórmula (II) em que R^4 , R^5 , R^6 e R^7 são todos hidrogénio;

(E) a alquilação de um composto de Fórmula (II) em que R^8 é hidrogénio de modo a preparar um composto de Fórmula (II) em que R^8 é alquilo C_1-C_6 , alçenilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 ou $-(CH_2)_n-Y$ (onde n é um inteiro desde 0 a 3, ambos incluídos, e Y é ciano, OR^9 , $-SH$, $-S(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-NR^{11}R^{12}$ ou



em que R⁹, R¹¹ e R¹² são como definidos na Fórmula (II));

(F) a acilação de um composto de Fórmula (II) em que R⁸ é hidrogénio de modo a preparar um composto de Fórmula (II) em que R⁸ é $-(\text{CH}_2)_n-\text{Y}$, em que n é um inteiro desde 0 a 3, ambos

O

"

incluídos, e Y é -CR¹⁰, onde R¹⁰ é como definido na Fórmula (II);

(G) a oxidação de um composto de Fórmula (II) em que X

(O)_m

"

é -S-, em que m é 0, de modo a preparar um composto de Fórmula

(O)_m

"

(II) em que X é -S- e m é 1;

(H) a oxidação de um composto de Fórmula (II) em que X

(O)_m

"

é -S-, em que m é 0, de modo a preparar um composto de Fórmula

(O)_m

"

(II) em que X é -S- e m é 2;

(I) a oxidação de um composto de Fórmula (II) em que X



(O)_m

"

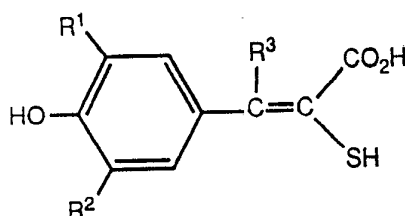
é -S-, em que m é 1, de modo a preparar um composto de Fórmula

(O)_m

"

(II) em que X é -S- e m é 2;

(J) a reacção de um composto de fórmula

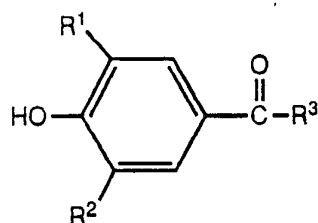


com

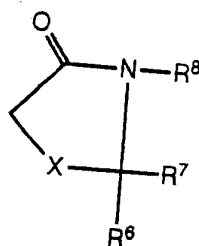
i) ácido fórmico, de modo a originar um composto de Fórmula (II) em que Q é O, R⁴ e R⁵ tomados em conjunto formam uma ligação e R⁶ e R⁷ são hidrogénio; ou

ii) dissulfureto de carbono, de modo a originar um composto de Fórmula (II) em que Q é O, R³ e R⁴ tomados em conjunto formam uma ligação e R⁶ e R⁷ tomados em conjunto são =S;

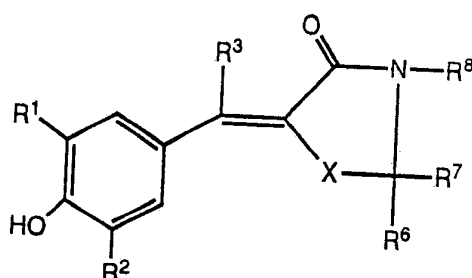
(K) a reacção de um composto de fórmula



com um composto de fórmula



em que R^1 , R^2 , R^3 e X são como definidos na Fórmula (II), R^6 e R^7 tomados em conjunto são =S, e R^8 é $-(CH_2)_n-Y$ (onde n é um inteiro desde 0 a 3, ambos incluídos, e Y é OR^9 , onde R^9 é hidrogénio) de modo a originar um composto de fórmula



em que R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 e X são como definidos anteriormente e R^8 é $-(CH_2)_n-O$ (onde n é um inteiro desde 0 a 3, ambos incluídos,

"

"

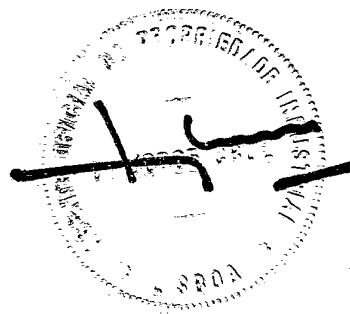
e Y é OR^9 , onde R^9 é $-C-CH_3$);

(L) a redução de um composto de Fórmula (II) em que R^8 é $-(CH_2)_n-O$, em que n é 0 a 3, ambos incluídos, e Y é OR^9 , em que

"

R^9 é $-C$ -alquilo C_1-C_4 , de modo a preparar um composto de Fórmula (II) em que R^8 é $-(CH_2)_n-O$, em que n é 0 a 3, ambos incluídos, e Y é OR^9 , onde R^9 é hidrogénio;

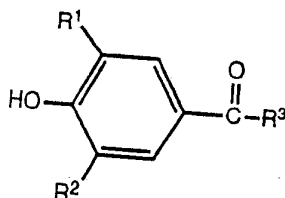
(M) a reacção de um composto de Fórmula (II) em que R^8 é $-(CH_2)_n-O$, em que n é 0 a 3, ambos incluídos, e Y é $-OR^9$, onde R^9 é hidrogénio, com um haleto de tosilato de modo a preparar um composto de Fórmula (II) em que R^8 é $-(CH_2)_n-O$, em que n é 0 a 3, ambos incluídos, e Y é OR^9 , onde R^9 é tosilato;



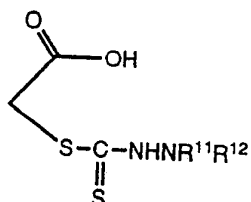
(N) a reacção de um composto de Fórmula (II) em que R^8 é $-(CH_2)_n-Y$, em que n é 0 a 3, ambos incluídos, e Y é $-OR^9$, onde R^9 é tosilo, com uma amina de fórmula $HNR^{11}R^{12}$ (onde R^{11} e R^{12} são como definidos para a Fórmula (II)) de modo a preparar um composto de Fórmula (II) em que R^8 é $-(CH_2)_n-Y$, em que n é 0 a 3, ambos incluídos, e Y é $-NR^{11}R^{12}$;

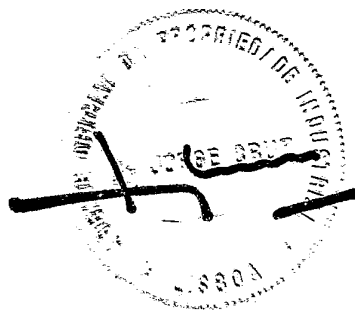
(O) a tratamento de um composto de Fórmula (II) em que R^8 é $-(CH_2)_n-Y$, em que n é 0 a 3, ambos incluídos, e Y é ciano com azida de estanho de tri-n-butilo de modo a preparar um composto de Fórmula (II) em que R^8 é $-(CH_2)_n-Y$, em que n é 0 a 3, ambos incluídos, e Y é tetrazolilo;

(P) a reacção de um composto de fórmula

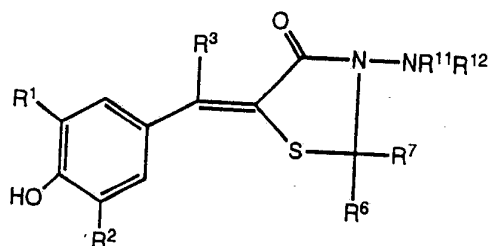


com um composto de fórmula





em que R^1 , R^2 , R^3 , R^{11} e R^{12} são como na Fórmula (II), de modo a originar um composto de fórmula

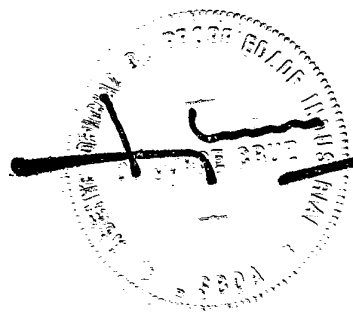


em que R^6 e R^7 tomados em conjunto são =S e R^1 , R^2 , R^3 , R^{11} e R^{12} são como definidos na Fórmula (II);

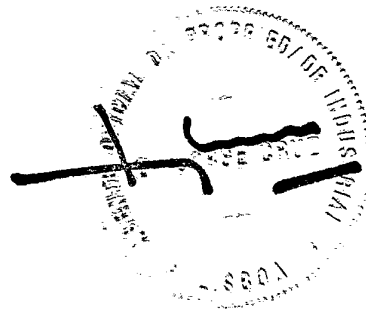
(Q) o aquecimento de um composto de Fórmula (II) em que R^8 é $-(CH_2)_n-Y$ e Y é $-NR^{11}R^{12}$ (nenhum de R^{11} ou R^{12} é hidrogénio) numa mistura de etanol/água na presença de um catalizador, de modo a preparar um composto de Fórmula (II) em que R^8 é $-(CH_2)_n-Y$ e Y é $-NR^{11}R^{12}$ (onde um de R^{11} ou R^{12} é hidrogénio e o outro não é hidrogénio);

(R) a reacção de um composto de Fórmula (II) em que R^6 e R^7 são ambos hidrogénio com anidrido de trifluoroacético de modo a preparar um composto de Fórmula (II) em que um de R^6 e R^7 é hidrogénio e o outro é -OH;

(S) a salinização de um composto de Fórmula (II) por reacção da forma sem ser sal do composto com ou uma base forte ou com ácido forte.



Os exemplos seguintes ilustram ainda a preparação dos compostos deste invento, assim como os compostos usados no método deste invento. Os exemplos também ilustram o processo para o isolamento enantiomérico selectivo fornecido pelo presente invento. Os exemplos são unicamente ilustrativos e não são entendidos como limitadores do âmbito do invento de qualquer forma.



EXEMPLO 1

5-[[3,5-Bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]metileno]-
-2-tioxo-4-tiazolidinona (Composto A)

Sob uma atmosfera de azoto, 117,2 g de 3,5-di-terc-butil-4-hidroxibenzaldéido, 66,6 g de rodanina, e 143,5 g de acetato de sódio fundido foram aquecidos ao refluxo em 2500 ml de ácido acético glacial. Depois de aquecimento durante 23 horas, a mistura reaccional foi arrefecida e vazada numa mistura de 1 litro de etanol e 1 litro de gelo, com agitação. Água (500 ml) foi adicionado e, depois de agitação durante 30 minutos, o precipitado resultante foi recuperado por filtração. O sólido formou uma lama com 500 ml de acetato de etilo e foi filtrado. O precipitado foi dissolvido em 3 litros de etanol, aquecido à ebulição, e água foi adicionada até que a solução permaneceu nubelada (aproximadamente 450 ml de água). Depois de arrefecimento à temperatura ambiente, 99,6 g do composto em epígrafe foram recuperados por filtração, p.f. de aproximadamente de 260°C.

Análise para $C_{18}H_{23}NO_2S_2$:

Calculada: C. 61,86; H. 6,63; N. 4,01;

Encontrada: C. 62,13; H. 6,55; N. 4,15.

EXEMPLOS 2-3

5-[[3,5-Bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]metileno]-
-4-tiazolidinona (Composto B) e 5-[[3,5-Bis(1,1-dimetiletil)-4-
-hidroxifenil]metil]-4-tiazolidinona (Composto C)

Uma solução de 69,90 g de 5-[[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-
-4-hidroxifenil]metileno]-2-tioxo-4-tiazolidinona em 4 litros de etanol foi hidrogenada às 500 libras por polgada quadrada na



presença de 200 g de 5% de paládio em carbono aos 100°C. A mistura reaccional foi filtrada e evaporada até à secura. Por secções, o material foi dissolvido em 1 volume de acetato de etilo quente, diluído com 2 volumes de hexano, filtrado, e foi carregar uma coluna de cromatografia de sílica gel. Eluição com 35% de acetato de etilo em hexano forneceu várias fracções que foram combinadas de acordo com as purezas dos compostos respectivos. Um total de 4,6 g de Composto B foram isolados por cromatografia. As fracções que foram predominantemente Composto B foram cristalizadas a partir de acetato de etilo/hexano originando um rendimento total de Composto B de 13,79 g. Recromatografia das fracções que continham Composto C impuro em sílica, eluição com 25% de acetato de etilo em hexano originou 9,82 g de Composto C.

2. 5-[[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]metil]enol-4-tiazolidinona, p.f. 209 - 213°C.

Análise para $C_{18}H_{25}NO_2S$:

Calculada: C. 67,67; H. 7,89; N. 4,38;

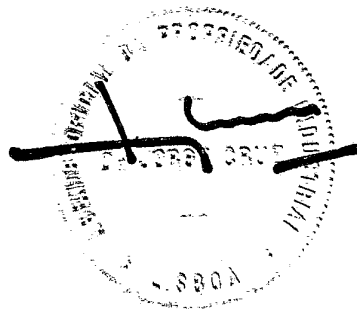
Encontrada: C. 67,44; H. 8,11; N. 4,65.

3. 5-[[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]metil]-4-tiazolidinona, p.f. 149 - 152°C.

Análise para $C_{18}H_{27}NO_2S$:

Calculada: C. 67,25; H. 8,47; N. 4,36;

Encontrada: C. 67,43; H. 8,44; N. 4,21.



EXEMPLO 4

5-[[3,5-Bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]metil]-2-tioxo-4-tiazolidinona (Composto D)

Sob uma atmosfera de azoto, 13,98 g de 5-[[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]metilenol]-2-tioxo-4-tiazolidinona, 13,17 g de 2,6-dimetil-1,4-di-hidro-3,5-piridinodicarboxilato de dietilo e 600 ml de tolueno foram agitados para formar uma solução. Quarenta gramas de sílica gel 60 (mais fina do que a malha 230), previamente seca in vacuo aos 50°C, foram adicionados à reacção, durante 7 horas. A reacção foi aquecida ao refluxo durante 18 horas e filtrada quente. O filtrado foi evaporado até à secura. O residuo foi dissolvido em 500 ml de acetato de etilo, lavado 5 vezes com 400 ml de ácido clorídrico 1N, seco sobre sulfato de sódio, filtrado, e evaporado in vacuo para originar um sólido amarelo. Cromatografia sobre sílica gel, eluição com 2,5% de acetato de etilo em tolueno originou 8,0 g do composto em epígrafe, p.f. 178 - 179°C.

Análise para $C_{18}H_{25}NO_2S_2$:

Calculada: C. 61,50; H. 7,17; N. 3,98;

Encontrada: C. 61,28; H. 7,19; N. 3,94.

EXEMPLO 5

5-[[3,5-Bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]metilenol]-3-metil-2-tioxo-4-tiazolidinona

O composto em epígrafe foi preparado com um rendimento



de 76% a partir de 3,5-di-terc-butil-4-hidroxibenzaldéido e de N-metilrodanina seguindo o procedimento do Exemplo 1, p.f. >230°C.

Análise para $C_{19}H_{25}NO_2S_2$:

Calculada: C. 62,77; H. 6,93; N. 3,85; S. 17,64;

Encontrada: C. 62,54; H. 7,05; N. 3,66; S. 17,82.

EXEMPLO 6

5-[[3,5-Bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]metileno]-
-3-metil-4-tiazolidinona

O composto em epigrafe foi preparado com um rendimento de 71% a partir de 10,31 g da tiona do Exemplo 5 depois de aquecimento com 38,15 ml de hidreto de estanho de tri-n-butilo e com 1,16 g de azobisisobutílnitrilo (AIBN) em 142 ml de tolueno à temperatura de refluxo durante uma hora. O produto foi isolado por adição de água à mistura reaccional arrefecida, separação das camadas, lavagem da camada orgânica com ácido clorídrico 1N e com uma solução de cloreto de sódio saturada, secagem sobre sulfato de magnésio, concentração in vacuo, e purificação do resíduo por cromatografia sobre sílica gel, eluição com um gradiente de 10 - 15% de hexano em acetato de etilo. O produto purificado tinha um ponto de fusão de 142 - 144°C.

Análise para $C_{19}H_{27}NO_2S_2$:

Calculada: C. 68,43; H. 8,16; N. 4,20;

Encontrada: C. 68,68; H. 8,00; N. 3,97.



EXEMPLO 7

5-[[3,5-Bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]metil]-3-metil-4-tiazolidinona

A 100 ml de THF foram adicionados 6,43 g de composto do Exemplo 3. Hidreto de sódio (0,9 g) foi adicionado, resultando numa libertação de um gás. Iodometano (1,25 ml; 1,0 eq.) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 23 horas, após as quais a mistura foi diluída com um volume de éter de dietilo e HCl 1N. A camada orgânica foi separada e seca sobre sulfato de sódio, filtrada e evaporada. O sólido resultante foi caçado com clorofórmio para originar uma espuma laranja. Uma amostra de 5,93 g deste material foi dissolvido em 14 ml de uma mistura quente de acetato de etilo com 225 ml de hexano e depois foi deixada arrefecer à temperatura ambiente. O solvente foi evaporado e o sólido resultante foi dissolvido em 40 ml de uma mistura quente de éter de dietilo com cerca de 400 ml de hexano. A mistura foi deixada arrefecer à temperatura ambiente durante a noite e um precipitado formado foi recolhido por filtração, lavado com hexano e seco in vacuo para originar 3,98 g do composto em epígrafe, p.f. 102 - 105°C.

Análise para $C_{19}H_{29}NO_2S$:

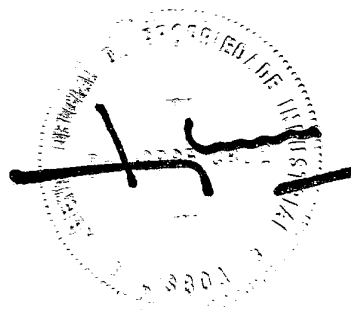
Calculada: C. 68,02; H. 8,71; N. 4,17;

Encontrada: C. 68,22; H. 8,80; N. 4,21.

EXEMPLO 8

5-[[3,5-Bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]metileno]-3-dimetilamino-2-tioxo-4-tiazolidinona

O composto em epígrafe foi preparado com um rendimento



de 65% a partir de 3,5-di-terc-butil-4-hidroxibenzaldéido e de N-dimetilamino rodanina seguindo o procedimento do Exemplo 1.

EXEMPLO 9

5-[[3,5-Bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]metileno]-
-3-dimetilamino-4-tiazolidinona

O composto do Exemplo 8 foi reduzido usando o procedimento do Exemplo 6 para originar o composto em epígrafe com um rendimento de 41%, p.f. 138 - 141°C.

Análise para $C_{20}H_{30}N_2O_2S$:

Calculada: C. 66,26; H. 8,34; N. 7,73;

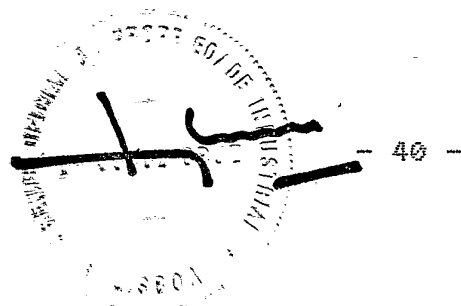
Encontrada: C. 66,55; H. 8,59; N. 7,47.

EXEMPLO 10

5-[[3,5-Bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]metileno]-
-3(metilamino)-4-tiazolidinona

A. Preparação de benzaldeidometil-hidrazona

Benzaldéido (50,8 ml; 500 mmol) e 26,5 ml (500 mmol) de metil-hidrazina foram dissolvidos em 1 litro de metanol. A mistura foi agitada em conjunto à temperatura ambiente durante 75 minutos e depois o solvente foi evaporado para originar 67,8 g do intermediário em epígrafe.



B. Preparação de N-2-propenil-hidrazona de benzaldeído--
-N-metilo

O composto anterior (67,8 g), 60,5 g de brometo de alilo e 50,0 g de trietilamina foram dissolvidos em 1 litro de acetonitrilo. A mistura foi aquecida à temperatura de refluxo durante 16 horas e depois arrefecida. Uns 45 g adicionais de brometo de alilo e 38 g de trietilamina foram adicionados e a mistura foi novamente aquecida ao refluxo durante 7 horas adicionais, arrefecida e depois o solvente foi evaporado para originar 268 g de um resíduo. A este resíduo foi adicionado 500 ml de THF e a mistura resultante foi agitada violentamente, filtrada e lavada com uns 125 ml de THF adicionais. O solvente foi evaporado do filtrado para originar 67 g do intermediário em epígrafe.

C. Preparação de N-2-propenil-hidrazina de N-metilo

O composto anterior (59,9 g), 44 g de hidrazina e 137 ml de etanol foram aquecidos à temperatura de refluxo durante 21,5 horas e foram deixados arrefecer. O condensador de refluxo foi substituído por uma cabeça de destilação e a mistura foi destilada a uma pressão de uma atmosfera. Os primeiros três destilados foram recolhidos, combinados e 100 ml de HCl 1N foram adicionados. Uns 100 ml adicionais de HCl concentrado foram adicionados, com gelo, e a mistura resultante foi separada e lavada com uma pequena quantidade de acetato de etilo. As camadas resultantes foram separadas e a água destilada até que os sólidos travaram a barra de agitação. Os sólidos foram filtrados e o filtrado foi separado e adicionado a 125 ml de NaOH a 50% frio. O sólido resultante foi filtrado e descarregado. O filtrado continha duas camadas que foram separadas. A camada superior continha o intermediário em epígrafe e a do fundo, camada aquosa, foi

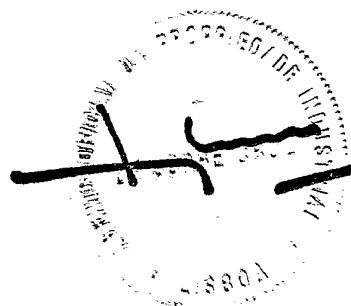
extractada com éter de dietilo que, depois de separada, originou produto adicional.

D. Preparação de N-3-propenil-5-carboximetil-ditiocarbamato de N-metilo

A 12,67 g do composto anterior em 23 ml de etanol frio aos 0°C foi adicionado uma solução de 11,18 g de dissulfureto de carbono em 26 ml de éter de dietilo. A mistura resultante foi removida do banho de gelo e deixada ficar à temperatura ambiente durante cerca de 15,5 horas, após as quais o solvente foi evaporado para originar aproximadamente 36,5 g de um resíduo. A este resíduo foi adicionado 13,5 g de ácido cloroacético dissolvido em 29,5 ml de NaOH 5N (frio num banho de gelo). A solução resultante foi deixada ficar durante 3 horas à temperatura ambiente. O pH da solução foi deixado a cerca de 3 por adição de 8 ml de ácido clorídrico concentrado. Éter de dietilo (50 ml) foi depois adicionado, resultante numa separação de três fases. As fases aquosas foram juntas e extractadas com 50 ml de clorofórmio, depois o solvente evaporado para originar aproximadamente 40,4 g do intermediário em epigrafe.

E. Preparação de 5-[[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]metileno]-2-tioxo-3-(metil-2-propenilamino)-4-tiazolidiona

3,5-Di-butil-4-hidroxibenzaldéido (29,3 g), 38,8 g do composto anterior e 40,34 g de acetato de sódio foram misturados em 810 ml de ácido acético e a solução resultante foi aquecida ao refluxo durante 24 horas. A solução foi deixada arrefecer e foi agitada durante umas 60 horas adicionais à temperatura ambiente. A solução foi depois vazada em 2 litros de água gelada, separada



e lavada com um volume adicional de água para originar cerca de 44 g do intermediário em epígrafe.

F. Preparação de 5-[[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidro-xifenil]metileno]-3-(metil-2-propenilamino)-4-tiazolidinona

Utilizando o procedimento descrito no Exemplo 6, 42,8 g da tiona anterior foram reduzidos ao intermediário em epígrafe (8,34 g).

G. Preparação de 5-[[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidro-xifenil]metileno]-3-(metilamino)-4-tiazolidinona

O composto anterior (6,11 g) foi dissolvido numa mistura de 135 ml de etanol e 15,3 ml de água e a mistura foi aquecida aos 70°C. Cloreto rádio (I) de tris-(trifenilfosfina) (50 mg) foi adicionado e a mistura aquecida ao refluxo durante 50 minutos, após os quais uns 550 mg adicionais de catalizador foram adicionados, seguido por aquecimento à temperatura de refluxo durante umas 2,5 horas adicionais. A mistura foi arrefecida e agitada à temperatura ambiente durante a noite e o solvente foi evaporado para originar 2,05 g do composto em epígrafe depois de ter sido mais trabalhado, p.f. 151 - 153,5°C.

Análise para $C_{19}H_{28}N_2O_2S$:

Calculada: C. 65,86; H. 7,56; N. 8,09;

Encontrada: C. 65,67; H. 7,81; N. 8,34.

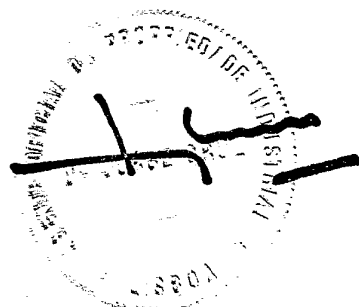


EXEMPLOS 11 e 12

5-[[3,5-Di-2-propenil-4-hidroxifenil)metileno]-4-tiazolidinona e 5-[(3,5-Di-2-propenil-4-hidroxifenil)metil]-4-tiazolidinona

A. Preparação de 3,5-di-(2-propenil)-4-hidroxibenzaldeído

Sob uma atmosfera de azoto e utilizando um agitador mecânico, 250 g de para-hidroxibenzaldeído, 247,6 g de brometo de alilo, 311,7 g de bicarbonato de potássio e 650 ml de acetona foram aquecidos à temperatura de refluxo durante cerca de 18 horas. A mistura foi deixada arrefecer, após o qual cerca de 1 litro de água foi adicionada seguido por extração com porções de 800 ml de éter de dietilo. Destilação subsequente da fase orgânica originou cerca de 299 g de 4-(2-propenil)oxibenzaldeído que foi depois aquecido com cerca de 300 ml de dietilanilina durante cerca de 5,5 horas aos 195 - 205°C. A mistura foi arrefecida e 750 ml de acetato de etilo foram adicionados. A mistura foi lavada com três porções de 500 ml de HCl 1N que, seguido por trabalho subsequente, originou cerca 138 g de 3-(2-propenil)-4-hidroxibenzaldeído. O aldeído mono-substituído (159 g) foi novamente aquecido ao refluxo com 152 g de carbonato de potássio e 465 ml de acetona durante 3 horas e depois foi deixado arrefecer. A mistura foi vazada em 900 ml de água gelada e subsequentemente extractada com duas porções de 430 ml de éter de dietilo para originar cerca de 170 g de 3-(2-propenil)-4-(2-propeniloxi)-benzalaldeído. O aldeído dissubstituído foi depois aquecido, em cerca de 500 ml de dietilanilina, sob uma atmosfera de azoto a 195 - 205°C durante cerca 6,5 horas. A mistura foi arrefecida e dissolvida em cerca de 800 ml de acetato de dietilo, seguido por trabalho, originou cerca de 121,9 g do intermediário em epígrafe.



B. Preparação de 5-[(3,5-di-2-propenil-4-hidroxifenil)-metileno]-2-tioxo-4-tiazolidinona

O composto anterior (50,5 g), 36,6 g de rodanina e 164 g de acetato de sódio foram aquecidos em conjunto à temperatura de refluxo em 1,25 litros de ácido acético durante 14,5 horas. A solução resultante foi arrefecida, vazada em 2 litros de água gelada para originar, depois de separação, cerca de 75 g do intermediário em epígrafe, p.f. 157 - 160°C.

C. Preparação de 5-[(3,5-di-2-propenil-4-hidroxifenil)-metileno]-4-tiazolidinona e 5-[(3,5-di-2-propenil-4-hidroxifenil)-metil]-4-tiazolidinona

O composto anterior (74,8 g) foi reduzido através de tratamento com pó de zinco (62 g) e ácido clorídrico concentrado (950 ml) em 2,1 litros de etanol quente (a aproximadamente 82°C). Logo que os reagentes foram combinados a solução foi deixada arrefecer à temperatura ambiente. Agitada durante uma hora, e depois adicionada a 3,75 litros de água gelada. A solução resultante foi deixada agitar durante a noite para originar uma goma. A camada líquida foi decantada e extractada com 750 ml de clorofórmio, enquanto que a goma foi dissolvida em 560 ml de clorofórmio e a solução resultante lavada, sucessivamente, com 75 ml de uma solução de carbonato de sódio saturada, 75 ml de água e 75 ml de uma solução de salmoura saturada. As soluções de clorofórmio anterior foram combinadas e depois trituradas com 100 ml de cloreto de metileno. Os produtos em epígrafe foram obtidos por cromatografia em sílica gel. Eluição com um gradiente de 25 - 60% de acetato de etilo em hexano originou várias fracções que foram tratadas do seguinte modo.



As fracções 13 - 15 foram concentradas e depois lavadas com acetato de etilo para originar 2,91 g de 5-[(3,5-di-2-propenil-4-hidroxifenil)metil]-4-tiazolidinona. As fracções 16 - 18 foram concentradas a um resíduo que foi triturado com 35 ml de cloreto de metileno. Seguido por trituração, os produtos insolúveis restantes foram isolados por filtração e foram triturados com 40 ml de acetato de etilo para originar 3,85 g de 5-[(3,5-di-2-propenil-4-hidroxifenil)metileno]-4-tiazolidinona.

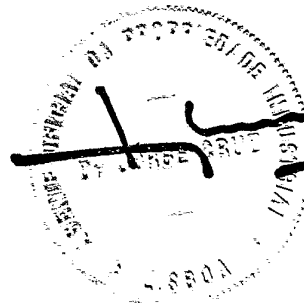
O acetato de etilo de lavagem das fracções 13 - 15, a solução de cloreto de metileno que contém as fracções 16 - 18 e as soluções de cloreto de metileno e de acetato de etilo obtido das fracções 19 - 23 foram combinados e carregaram uma coluna de cromatografia de sílica gel. Eluição com uma solução de acetato de etilo/hexano 1:1 originou várias fracções que foram combinadas de acordo com as purezas dos compostos respectivos. As fracções que foram predominantemente 5-[(3,5-di-2-propenil-4-hidroxifenil)metil]-4-tiazolidinona foram cristalizadas a partir de acetato de etilo quente para originar 1,24 g desse composto (rendimento total do 5-[(3,5-di-2-propenil-4-hidroxifenil)metil]-4-tiazolidinona - 4,14 g). As fracções que foram predominantemente 5-[(3,5-di-2-propenil-4-hidroxifenil)metileno]-4-tiazolidinona foram trituradas com 30 ml de acetato de etilo quente para originar 1,73 g desse produto (rendimento total do 5-[(3,5-di-2-propenil-4-hidroxifenil)metileno]-4-tiazolidinona - 5,58 g).

11. 5-[(3,5-di-2-propenil-4-hidroxifenil)metileno]-4-tiazolidinona, p.f. 184 - 188°C

Análise para $C_{16}H_{17}NO_2S$:

Calculada: C. 66,87; H. 5,96; N. 4,87;

Encontrada: C. 66,62; H. 5,92; N. 4,89.



12. 5-[(3,5-di-2-propenil-4-hidroxifenil)metil]-4-tiazolidinona, p.f. 142 - 144°C

Análise para $C_{16}H_{19}NO_2S$:

Calculada: C. 66,41; H. 6,62; N. 4,84;

Encontrada: C. 66,18; H. 6,69; N. 4,60.

Utilizando os procedimentos indicados nos exemplos 11, 12, e outros indicados, os compostos adicionais seguintes foram preparados.

EXEMPLO 13

5-[(3,5-Di-2-propenil-4-hidroxifenil)metileno]-3-metil-4-tiazolidinona, p.f. 155 - 159°C

Análise para $C_{17}H_{19}NO_2S$:

Calculada: C. 67,74; H. 6,35; N. 4,65;

Encontrada: C. 67,53; H. 6,09; N. 4,45.

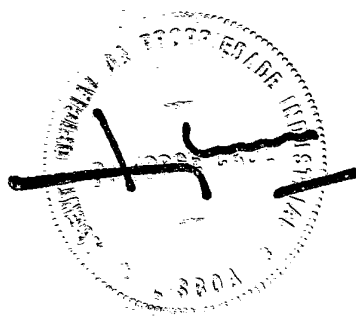
EXEMPLO 14

5-[(3,5-Dipropil-4-hidroxifenil)metileno]-3-metil-4-tiazolidinona, p.f. 162 - 165°C

Análise para $C_{17}H_{23}NO_2S$:

Calculada: C. 66,85; H. 7,59; N. 4,59;

Encontrada: C. 67,12; H. 7,37; N. 4,52.



EXEMPLO 15

5-[(3,5-Dipropil-4-hidroxifenil)metileno]-4-tiazolidinona, p.f. 202 - 205°C

Análise para $C_{16}H_{21}NO_2S$:

Calculada: C. 65,95; H. 7,26; N. 4,81;

Encontrada: C. 66,16; H. 7,49; N. 4,79.

EXEMPLO 16

5-[(3,5-Dipropil-4-hidroxifenil)metil]-4-tiazolidinona, p.f. 155 - 157°C

Análise para $C_{16}H_{23}NO_2S$:

Calculada: C. 65,49; H. 7,90; N. 4,77;

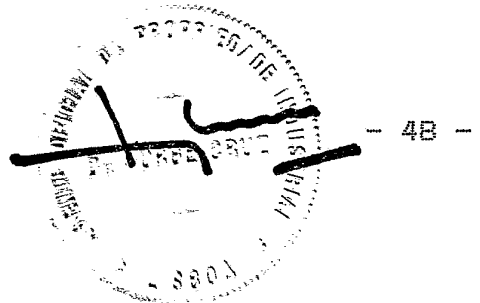
Encontrada: C. 65,71; H. 7,73; N. 4,99.

EXEMPLO 17

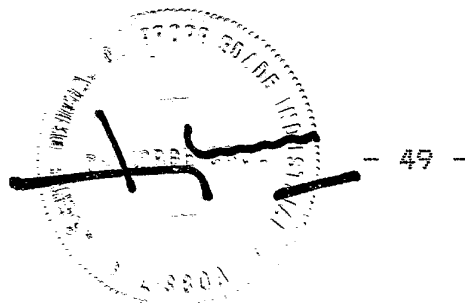
5-[[3-(1,1-Dimetiletíl)-4-hidroxi-5-metilfenil]metileno]-4-tiazolidinona.

A. Preparação de 4-hidroxi-3-metil-5-(1,1-dimetiletíl)-benzaldéido

Sob uma atmosfera de azoto, 76,65 g de hexametilenotetramina e 700 ml de ácido trifluoroacético foram agitados à temperatura de refluxo durante cerca de 24 horas. A solução reaccional foi deixada arrefecer e o líquido removido por evaporação. O residuo resultante foi retirado com 1500 ml de água e 1000 ml de clorofórmio e depois neutralizados a pH 7 com carbonato de sódio sólido. As camadas resultantes foram separadas e a



camada aquosa foi lavada com clorofórmio. A camada orgânica foi combinada com clorofórmio de lavagem e a solução resultante foi lavada com água, depois seca sobre sulfato de sódio durante a noite. Depois de remoção do sulfato de sódio, o clorofórmio foi evaporado. O resíduo resultante foi retirado com 375 ml de tolueno, aquecido num banho de vapor e depois deixado arrefecer à temperatura ambiente durante a noite. Trabalho subsequente originou 28,3 g do intermediário em epigrafe.



B. Preparação de 5-[13-(1,1-dimetiletil)-4-hidroxi-5-metilfenil]metileno]-2-tioxo-4-tiazolidinona

O intermediário anterior (28,3 g), 24,4 g de N-aminorodanina, 48,3 g de acetato de sódio em 735 ml de ácido acético foram aquecidos à temperatura de refluxo durante cerca de 7 horas e depois deixado arrefecer à temperatura ambiente com agitação contínua durante a noite. A mistura resultante foi vazada em 1500 ml de água gelada com agitação e depois foi filtrada. O bolo do filtro húmido foi transferido para uma proveta e dissolvido numa mistura de acetato de etilo e de água. As camadas orgânicas e aquosas resultantes foram separadas. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e depois foi filtrada para a remoção dessa substância. Mais trabalho, seguido por trituração em clorofórmio quente e subsequente secagem sob vacuo, originou cerca de 18 g do intermediário em epígrafe, p.f. 210 - 216°C.

C. Preparação de 5-[13-(1,1-dimetiletil)-4-hidroxi-5-metilfenil]metileno]-4-tiazolidinona.

Redução da tiona anterior foi efectuada por métodos descritos aqui que, seguido por trabalho, originou 1,56 g do composto em epígrafe, p.f. 162 - 165°C.

Análise para $C_{15}H_{19}NO_2S$:

Calculada: C. 64,95; H. 6,90; N. 5,05;

Encontrada: C. 65,12; H. 7,05; N. 4,99.

Utilizando os procedimentos descritos no Exemplo 17, e outros indicados aqui, os compostos seguintes adicionais foram preparados.



EXEMPLO 18

5-[[3,5-Bis(1-metiletil)-4-hidroxifenil]metilenol]-3-metil-4-tiazolidinona, p.f. 200 - 210° C.

Análise para $C_{17}H_{23}NO_2S$:

Calculada: C. 66,85; H. 7,59; N. 4,59;

Encontrada: C. 67,03; H. 7,55; N. 4,37.

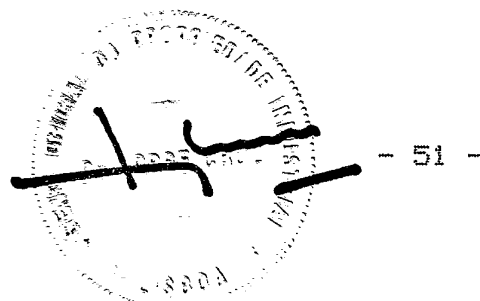
EXEMPLO 19

5-[[3,5-Bis(1-metiletil)-4-hidroxifenil]metil]-2-tioxo-4-tiazolidinona

EXEMPLO 20

5-[[3-(1,1-Dimetiletil)-4-hidroxi-5-metilfenil]metil]-4-tiazolidinona

Uma solução de 0,28 g de composto do Exemplo 17 em 30 ml de tetra-hidrofurano foi hidrogenada às 60 libras por polegada quadrada na presença de 1,12 g de 5 % de paládio em carvão durante a noite aos 60°C. A mistura reaccional foi filtrada e evaporada até à secura. O residuo resultante foi dissolvido em 3,5 ml de uma solução de acetato de etilo/hexano de 1:1,5 e foi carregar uma coluna de cromatografia em sílica gel. Eluição com 40% de acetato de etilo em hexano produziu fracções que, depois de evaporização até à secura, originou 0,05 g do composto em epígrafe. p.f. 64 - 68°C.



Análise para $C_{15}H_{21}NO_2S$:

Calculada: C. 64,48; H. 7,58; N. 4,01;

Encontrada: C. 64,32; H. 7,66; N. 4,79.

EXEMPLO 21

5-[[3,5-Bis(1-metiletil)-4-hidroxifenil]metil]-4-tiazolidinona

Usando o método descrito no Exemplo 20, 4,73 g do composto do Exemplo 19 foram convertidos a 1,88 g do composto em epígrafe. p.f. 136 - 139°C.

Análise para $C_{16}H_{23}NO_2S$:

Calculada: C. 65,49; H. 7,90; N. 4,77;

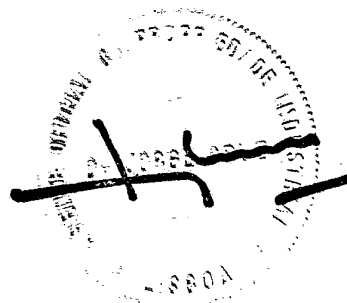
Encontrada: C. 65,79; H. 7,90; N. 4,81.

EXEMPLO 22

5-[[3-(1,1Dimetiletil)-4-hidroxi-5-propilfenil]metil]-4-tiazolidinona

A. Preparação de 3-[2-(1,1-dimetiletil)fenoxipropeno

Brometo de alilo (69,2 ml), 2-*t*-butilfenol (122,9 ml) e carbonato de potássio (121,6 g) foram agitados em 265 ml de acetona à temperatura de refluxo durante 50 horas e depois arrefecido aos 35°C. Água (600 ml) foi adicionada e as camadas resultantes foram separadas. A camada aquosa foi extractada com 600 ml de éter de dietilo. A camada orgânica foi combinada com os extractos de éter da camada aquosa e a solução resultante foi seca sobre sulfato de sódio durante a noite. Depois de remoção do



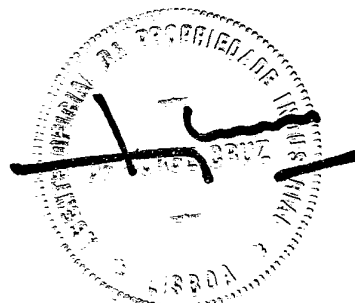
sulfato de sódio, o solvente foi evaporado para originar, depois de trabalho, 147 g do intermediário em epígrafe.

B. Preparação de 2-(1,1-dimetiletil)-6-(2-propenil)fenol

Todos os 147 g do composto anterior foram trabalhados como descrito nos Exemplos 11A e 12A para originar 100,8 g do intermediário em epígrafe.

C. Preparação de 2-(1,1-dimetiletil)-6-propilfenol.

Uma solução de 54,9 g do composto anterior em 575 ml de tolueno foi hidrogenada às 60 libras por polegada quadrada na presença de 55 g de níquel de Raney durante 3 horas à temperatura ambiente. A mistura reaccional foi filtrada e evaporada até à secura para originar 59,2 g do intermediário em epígrafe.



D. Preparação de 3-(1,1-dimetiletil)-4-hidroxi-5-propilbenzaldeído.

O composto anterior (55,48 g) foi convertido a 23,33 g do intermediário em epígrafe usando o método descrito no Exemplo 17A.

E. Preparação de 5-[[3-(1,1-dimetiletil)-4-hidroxi-5-propilfenil]metileno]-2-tioxo-4-tiazolidinona.

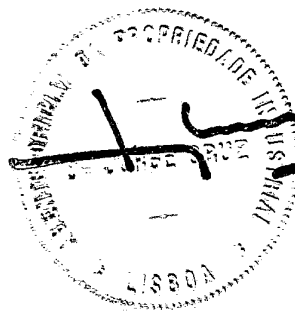
Usando o método descrito no Exemplo 17B, 5,51 g do composto anterior foram convertidos a 6,26 g do intermediário em epígrafe, p.f. 190,5 - 192°C.

F. Preparação de 5-[[3-(1,1-dimetiletil)-4-hidroxi-5-propilfenil]metil]-2-tioxo-4-tiazolidinona.

Usando o método descrito no Exemplo 4, 4,73 g do composto anterior foram convertidos a 2,1 g do intermediário em epígrafe.

G. Preparação de 5-[[3-(1,1-dimetiletil)-4-hidroxi-5-propilfenil]metil]-4-tiazolidinona.

Uma solução de 2,1 g do composto anterior em 185 ml de etanol foi hidrogenada às 500 libras por polegada quadrada na presença de 8,4 g de 5% de paládio em carvão durante 20 horas aos 100°C. A mistura reaccional foi filtrada e evaporada até à secura. O resíduo resultante foi dissolvido em 25 ml de cloreto de metileno e foi carregar uma coluna de cromatografia em sílica gel. Eluição com 2000 ml de um gradiente de 10-50% de acetato de etilo, seguido por eluição com 2000 ml de uma solução de acetato de etilo/hexano 1:1, originou fracções que, depois de



evaporização até à secura, originaram 0,75 g do composto em epígrafe. p.f. 50 - 55°C.

Análise para $C_{17}H_{25}NO_2S$:

Calculada: C. 66,41; H. 8,20; N. 4,56;

Encontrada: C. 66,61; H. 8,22; N. 4,55.

EXEMPLO 23

5-[[3-Metiltiofenil-4-hidroxi-5-etoxifenil]metileno]-3-dimetilamino-4-tiazolidinona

A. Preparação de 5-[[3-etoxi-4-hidroxifenil]metileno]-3-dimetilamino-2-tioxo-4-tiazolidinona

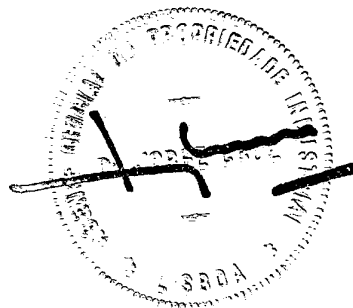
3-Etoxi-4-hidroxibenzaldéido (45,7 g), N-dimetilamino-rodanina (53,35 g) e acetato de sódio fundido (92,4 g) foram reagidos da maneira descrita no Exemplo 1 para originar 52,92 g do intermediário em epígrafe. p.f. 194 - 198°C.

B. Preparação de 5-[[3-etoxi-4-hidroxifenil]metileno]-3-dimetilamino-4-tiazolidinona.

Usando o método descrito no Exemplo 6, 47,66 g do composto anterior foram convertidos a 14,02 g do intermediário em epígrafe.

C. Preparação de 5-[[3-etoxi-4-hidroxi-5-(metiltiofenil)fenil]metileno]-3-dimetilamino-4-tiazolidinona.

Hidróxido de sódio (0,95 g) e 17,3 ml de uma solução de 40% em peso de formaldéido foram dissolvidos em 50 ml de 2-etoxi-etanol. Feniltiol (2,62 g) e 7,0 g do composto anterior foram



adicionados e a solução resultante foi refluxada durante 4 horas, depois arrefecida. Acetato de etilo (50 ml) e água (25 ml) foram adicionados à mistura reaccional e o pH da solução de duas fases foi baixado a aproximadamente 5 usando ácido clorídrico concentrado. A fase orgânica foi separada da fase aquosa, lavada com solução de salmoura saturada e depois foi carregar uma coluna de cromatografia de sílica gel. Eluição com 4 litros de cloreto de metileno, seguido por 4 litros de uma solução de 3% de metanol/97% de cloreto de metileno, originou fracções que contêm o composto em epígrafe. Estas fracções foram combinadas e foram carregar uma vez mais uma coluna de cromatografia de sílica gel. Eluição com 4 litros de cloreto de metileno, seguido por 1 litro de uma solução de 22,5% de acetonitrilo em cloreto de metileno, originou fracções que, depois de evaporação do solvente, originaram o produto em epígrafe. Este produto foi ainda purificado por trituração com uma solução quente de 50 ml de hexano e 30 ml de acetato de etilo para originar 6,20 g de 5-[[3-metiltiofenil-4-hidroxi-5-etoxifenil]metileno]-3-dimetilamino-4-tiazolidinona. p.f. 118 - 120°C.

Análise para $C_{21}H_{24}N_2O_4S_2$:

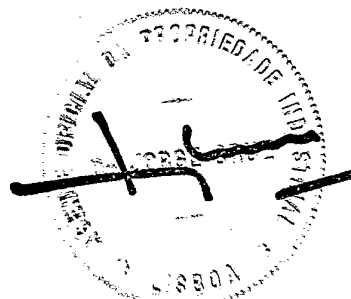
Calculada: C. 60,55; H. 5,81; N. 6,73; S. 15,39;

Encontrada: C. 60,75; H. 5,76; N. 6,76; S. 15,58.

EXEMPLO 24

(-)-5-[[3,5-Bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]metil]-4-tiazolidinona.

A um frasco de três bocas, de fundo redondo, de 50 ml que contém 25 ml de cloreto de metileno foi adicionado 1,31 g de peneiras moleculares de 4A, 0,56 ml (1,88 mmol) de isopropóxido de titânio, 0,79 ml (3,75 mmol) de tartarato de (+)-di-isopropilo



e 34 μ l (1,88 mmol) de água desionizada. A solução resultante foi agitada durante vinte minutos e depois 0,8 g (2,5 mmol) de uma mistura racêmica de 5-[[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]-metil-4-tiazolidinona foram adicionados. A solução resultante foi arrefecida aos -20°C e 0,73 ml (1,88 mmol) de uma solução de 2,57 M de t-butil-hidroperóxido em isooctano foram adicionados. A solução reaccional foi depois agitada durante 6 horas aos -20°C .

Depois de 6 horas, a solução reaccional foi extinta por vazamento em 50 ml de uma solução preparada a partir de 9,9 g de hepta-hidrato de sulfato de ferro (II), 3,3 g de mono-hidrato de ácido cítrico e de água. A solução resultante foi agitada durante 30 minutos e depois a agitação foi parada de modo que a fase orgânica e a fase aquosa podessem separar-se. A camada aquosa foi decantada e lavada com cloreto de metileno. O cloreto de metileno lavado foi combinado com a camada orgânica anterior e a solução resultante foi lavada com uma solução de salmoura saturada e depois seca sobre sulfato de sódio. O sulfato de sódio foi removido por filtração e o líquido restante foi evaporado para originar 1,81 g de um resíduo.

O resíduo foi dissolvido em 25 ml de cloreto de metileno e a solução resultante foi cromatografada numa coluna de cromatografia de sílica gel. Eluição com 6000 ml de um gradiente de 10 - 50% de acetato de etilo em hexano originou várias fracções que contêm o composto em epígrafe anterior. Estas fracções foram combinadas e o líquido evaporado para originar 0,19 g do composto em epígrafe. $[\alpha]^{25} = -73,6^{\circ}$ ($c = 1,0$, MeOH).

Análise para $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_5$:

Calculada: C. 67,25; H. 8,47; N. 4,36;

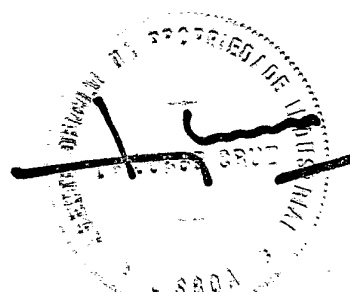
Encontrada: C. 67,50; H. 8,53; N. 4,48.



EXEMPLO 25, 26 e 27

(+)-5-[[3,5-Bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]metil]-4-tiazolidinona, (-)-5-[[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]metil]-4-tiazolidinona-1-óxido e (+)-5-[[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]metil]-4-tiazolidinona-1-óxido.

Num modo similar ao descrito no Exemplo 24, 0,89 ml (3,0 mmol) de isopropóxido de titânio, 1,27 ml (6,0 mmol) de tartarato de (-)-di-isopropilo, 54 µl (3,0 mmol) de água desionizada, 1,61 g (5,0 mmol) de 5-[[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]metil]-4-tiazolidinona racémico e 2,4 ml (6,5 mmol) de uma solução de 2,57 M de *t*-butil-hidroperóxio em isooctano foram reagidos para originar um resíduo. O resíduo foi dissolvido em 75 ml de cloreto de metileno e a solução resultante foi cromatografada numa coluna de cromatografia de sílica gel. Eluição com 6000 ml de um gradiente de 10 - 50% de acetato de etilo em hexano originou várias fracções que contêm (+)-5-[[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]metil]-4-tiazolidinona. Estas fracções foram combinadas e o líquido evaporado para originar 0,43 g do composto. Outra eluição com 4000 ml de uma solução de 50 % de isopropanol em hexano originou várias fracções. As fracções que se supõem conter (-)-5-[[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]metil]-4-tiazolidinona-1-óxido foram combinadas e o líquido evaporado para originar 0,87 g de produto. As fracções que se supõem conter (+)-5-[[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]metil]-4-tiazolidinona-1-óxido foram combinadas e o líquido evaporado para originar 0,27 g de produto.



25. (+)-5-[[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]metil]-4-tiazolidinona

$$[\alpha]^{25}_D = +70,41^\circ \text{ (c = 1,0, MeOH).}$$

Análise para $C_{18}H_{27}NO_3S$:

Calculada: C. 67,25; H. 8,47; N. 4,36;

Encontrada: C. 66,95; H. 8,22; N. 4,26.

26. (-)-5-[[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]metil]-4-tiazolidinona-1-óxido p.f. 182 - 184°C.

$$[\alpha]^{25}_D = -21,84^\circ \text{ (c = 1,0, MeOH).}$$

Análise para $C_{18}H_{27}NO_3S$:

Calculada: C. 64,06; H. 8,06; N. 4,15;

Encontrada: C. 63,84; H. 8,09; N. 4,12.

27. (+)-5-[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]metil]-4-tiazolidinona-1-óxido p.f. 177 - 181°C.

$$[\alpha]^{25}_D = +163,05^\circ \text{ (c = 1,0, MeOH).}$$

Análise para $C_{18}H_{27}NO_3S$:

Calculada: C. 64,06; H. 8,06; N. 4,15;

Encontrada: C. 63,88; H. 8,12; N. 4,29.

EXEMPLO 28

(-)-5-[[3,5-Bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]metil]-3-metil-4-tiazolidinona

De uma maneira similar com a descrita no Exemplo 24,



0,45 ml (1,5 mmol) de isoperóxido de titânio, 0,63 ml (3,0 mmol) de tartarato de (+)-di-isopropilo, 27 µl (1,5 mmol) de água, 0,84 g (2,5 mmol) de 5-[[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]metil]-3-metil-4-tiazolidinona racémico e 0,58 ml (1,5 mmol) de uma solução de 2,75 M de *t*-butil-hidroperóxido em isooctano foram reagidos para originar um resíduo. O resíduo foi dissolvido em 25 ml de cloreto de metileno e a solução resultante foi cromatografada numa coluna de cromatografia de sílica gel. Eluição com 1000 ml de cloreto de metileno, depois com 6000 ml de um gradiente de 0 - 10% de acetato de etilo em cloreto de metileno, depois 4000 ml de um gradiente de 20 - 50% de álcool de isopropilo em hexano e depois 2000 ml de uma solução de 50% de álcool de isopropilo/-hexano originou várias frações que contêm o composto em epígrafe anterior. Estas frações foram combinadas e o líquido foi evaporado para originar 0,35 g do composto em epígrafe.

Análise para $C_{19}H_{27}NO_2S$:

Calculada: C. 68,02; H. 8,71; N. 4,17;

Encontrada: C. 67,95; H. 8,55; N. 4,18.

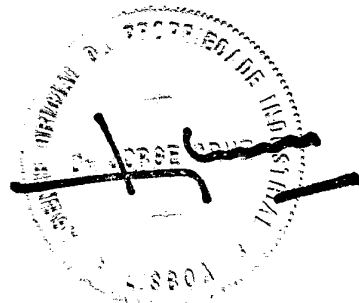
RMN (300 MHz; $CDCl_3$) δ = 1,4 (s, 18H); 2,9 (s, 3H); 3,0 (dd, 1H); 3,3 (dd, 1H); 3,8 (dd, 1H); 4,0 (d, 1H); 4,2 (d, 1H); 5,1 (s, 1H); 7,1 (s, 2H).

EXEMPLO 29

5-[[3-(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]metil]-4-tiazolidinona

A. Preparação de 3-(1,1-dimetiletil)-4-hidroxibenzaldeído

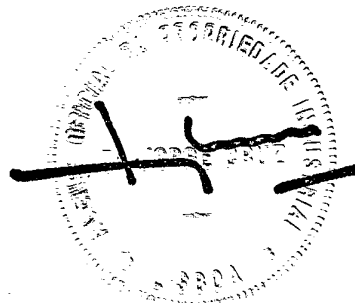
Em 184,4 ml (1,494 ml) de N-metilformanilida foram



adicionados gota a gota, com arrefecimento, 130,9 ml (1,404 mol) de cloreto de fosforilo durante um período de 20 minutos. A mistura foi deixada aquecer à temperatura ambiente e agitada durante uma hora. Orto-tercbutilfenol (138,2 ml; 0,9 mol) foi depois adicionada gota a gota à mistura reaccional durante um período de 25 minutos. Depois de adição do fenol estar completa, a mistura reaccional resultante foi agitada durante uns 30 minutos adicionais à temperatura ambiente e depois aquecida a aproximadamente 60°C e agitada durante cinco horas a essa temperatura. A mistura reaccional foi vazada num volume de gelo esmagado e extractado com clorofórmio. A camada aquosa foi separada e lavada novamente com clorofórmio. As camadas de clorofórmio foram combinadas e extractadas com 2000 ml de uma solução de hidróxido de potássio a 5%. O extracto de hidróxido de potássio aquoso foi depois adicionado a 1000 ml de clorofórmio. O pH da mistura de duas fases resultante foi ajustado a aproximadamente pH 2,0 com ácido clorídrico concentrado. As camadas de mistura foram separadas e a camada aquosa foi novamente extractada com clorofórmio. A camada orgânica da mistura de duas fases e o extracto de clorofórmio foram combinados, lavados com água e depois secos sobre sulfato de sódio. Os componentes voláteis da solução foram removidos sob pressão reduzida para originar um resíduo. Este resíduo foi dissolvido em 100 ml de tolueno quente e a solução resultante foi diluída com 100 ml de hexanos. A solução foi lentamente arrefecida à temperatura ambiente enquanto que um precipitado foi formado. Este precipitado foi recuperado por filtração, lavado com hexanos e depois secos sob vácuo para originar 20,0 g do composto em epígrafe desejado.

B. Preparação de 5-[[3-(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]metileno]-3-amino-2-tioxo-4-tiazolidinona

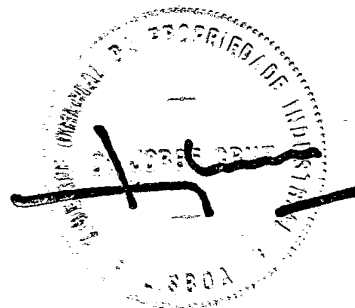
O intermediário de benzaldéido do Exemplo 29A (20,0 g;



112,2 mmol), N-aminorodanina (18,29 g; 123,4 mmol) e acetato de sódio (36,8 g; 448,8 mmol) foram suspensos em 560 ml de ácido acético. A suspensão foi aquecida ao refluxo, agitada a essa temperatura durante 7 horas (no qual um precipitado foi formado) e depois arrefecida à temperatura ambiente com agitação. O precipitado foi recuperado por filtração e depois lavado sucessivamente com uma solução de acetato de etilo/ éter de dietilo 1:1, depois uma lavagem com éter de dietilo. O precipitado recuperado foi seco sob vacuo aos 60°C durante 2 horas para originar 14,5 g do composto em epígrafe desejado. p.f. >225°C.

C. Preparação de 5-[[3-(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]metileno]-4-tiazolidinona

O intermediário do Exemplo 29B (14,3 g; 46,4 mmol) foi suspenso em 230 ml de tolueno quente (60°C). A esta suspensão foram adicionados hidreto de estanho de tri-n-butilo (62,4 ml; 232 mmol) e AIBN (1,14 g; 6,96 mmol). A suspensão resultante foi aquecida ao refluxo enquanto que os sólidos suspensos dissolveram-se lentamente. AIBN adicional foi adicionado aos 30 e aos 55 minutos (duas porções de 1,14 g) depois o aquecimento foi iniciado. Oitenta minutos depois do aquecimento ter iniciado a solução reaccional quente foi transferida para um funil de separação e ácido clorídrico foi adicionado. A mistura de duas fases resultante foi diluída com acetato de etilo e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi lavada com acetato de etilo, este líquido de lavagem foi depois combinado com a camada orgânica da mistura de duas fases. A solução combinada foi lavada com solução de cloreto de sódio saturado e depois seco sobre sulfato de sódio. Os componentes voláteis da solução foram removidos sobre pressão reduzida para originar 87,7 g de um sólido amarelo. Este sólido foi suspenso em 1000 ml de hexanos e a suspensão resultante foi agitada durante 15 minutos. Depois de quinze minutos a



suspensão foi filtrada e o sólido recuperado foi dissolvido em 500 ml de éter de dietilo. A solução de éter de dietilo foi cromatografada numa coluna de sílica gel usando um gradiente de 8000 ml de 5 - 20% de álcool de isopropilo em hexanos, depois um gradiente de 2000 ml de 20 - 30% de álcool de isopropilo em hexanos e depois um gradiente de 2000 ml de 30 - 35% de álcool de isopropilo em hexanos. Estas frações identificadas como contendo o produto foram evaporadas e caçadas com cloreto de metileno. O resíduo resultante foi dissolvido em acetato de etilo, reduzido até à secura sob pressão reduzida e depois caçado em etanol para originar 4,31 g do intermediário em epígrafe desejado. p.f. 110°C (decomposição).

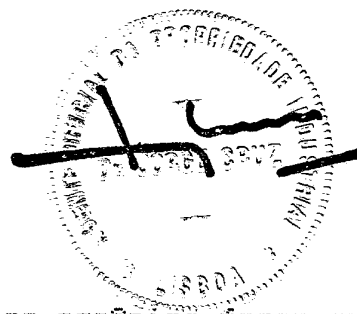
Análise para $C_{14}H_{17}NO_2S$:

Calculada: C. 63,85; H. 6,51; N. 5,32;

Encontrada: C. 64,15; H. 6,73; N. 5,60.

D. Preparação de 5-[[3-(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]metil]-4-tiazolidinona

Uma porção do intermediário do Exemplo 29C (395,1 mg; 1,5 mmol) foi dissolvida em 9 ml de metanol. Magnésio (72,9 mg; 3,0 mmol) foi depois adicionado à solução e a mistura reaccional resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. Depois de 3 horas, a maior parte do magnésio que tinha sido adicionado originalmente pareceu ter desaparecido de modo que 182,3 mg de magnésio adicional (7,5 mmol) foram adicionados. Agitação da mistura reaccional à temperatura ambiente foi continuada durante a noite. Na manhã seguinte um precipitado amarelo tinha sido formado. Este precipitado foi dissolvido por adição da solução reaccional metanólica a uma mistura de acetato de etilo/ácido clorídrico 1N. A camada orgânica da mistura de duas fases resultante foi isolada e depois seca sobre sulfato de



sódio. Os componentes voláteis da fase orgânica foram removidos e o resíduo resultante foi caçado com cloreto de metileno. O resíduo foi depois dissolvido em 25 ml de cloreto de metileno e a solução resultante foi cromatografada numa coluna de cromatografia de sílica gel usando um gradiente de 5 - 20% de álcool de isopropilo em hexanos. Estas fracções identificadas como contendo essencialmente produto puro foram evaporadas de modo a originar 0,29 g do composto em epígrafe. p.f. 65 - 70°C.

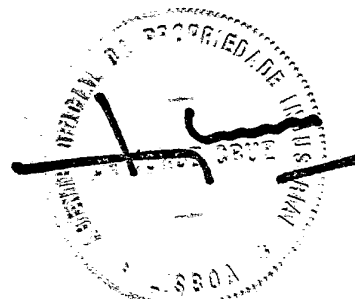
Análise para $C_{14}H_{19}NO_2S$:

Calculada: C. 63,37; H. 7,22; N. 5,28;

Encontrada: C. 63,08; H. 7,30; N. 4,99.

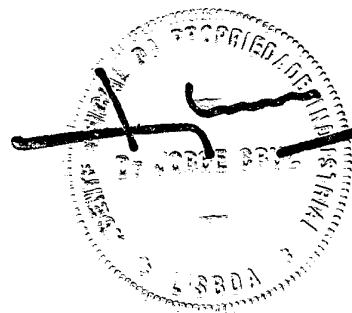
O presente invento fornece um método de tratamento de doenças inflamatórias do intestino em mamíferos. Esta actividade foi demonstrada no sistema de teste seguinte.

Ratos Sprague-Dawley de Charles River Laboratories, Portage, MI (de ambos os sexos, pesando aproximadamente 250g) foram dosados oralmente duas vezes num dia com o composto teste (10 mg/Kg) ou com veículo (controle) durante três dias. No terceiro dia, aos ratos foram dados um enema intracolónico de ácido acético a 2% por via de uma cânula, a extremidade da qual foi colocada a 8 cm acima do limite anal. Esta concentração de ácido acético produziu uma resposta inflamatória grave no colon caracterizada por sangramento rectal, diarreia, erosão epitelial e destruições de criptas e de glândulas das células. Vinte e quatro horas depois os animais teste e de controle foram mortos e dez centímetros distais do colon foram removidos e abertos longitudinalmente. As lesões do tecido contidos na secção aberta, removida do colon foram classificadas por três observadores vendados, independentes numa escala de 0 a 4 (zero = normal, quatro = pior inflamação). Em cada grupo de teste 5 - 7



- 64 -

ratos foram usados. Os resultados destes testes estão indicados no Quadro I, seguinte.



QUADRO I

Inibição de Colites Induzidas por Acido Acético

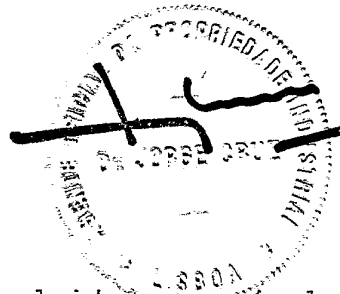
Composto do

Exemplo No.

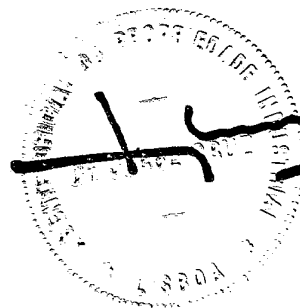
Classificação da Lesão

Controle	$3,4 \pm 0,3$
Exemplo 1	$2,2 \pm 0,5$
Exemplo 2	$1,1 \pm 0,5$
Exemplo 3	$0,4 \pm 0,1$
Exemplo 4	$1,5 \pm 0,3$
Exemplo 6	$2,4 \pm 0,5$
Exemplo 7	$2,1 \pm 0,1$
Exemplo 9	$2,2 \pm 0,5$
Exemplo 10	$1,2 \pm 0,3$
Exemplo 11	$2,4 \pm 0,7$
Exemplo 12	$2,0 \pm 0,6$
Exemplo 16	$1,2 \pm 0,5$
Exemplo 18	$2,8 \pm 0,5$
Exemplo 21	$1,5 \pm 0,5$
Exemplo 22	$0,8 \pm 0,2$
Exemplo 23	$2,7 \pm 0,6$
Exemplo 24	$1,0 \pm 0,2$
Exemplo 25	$2,5 \pm 0,7$
Exemplo 26	$2,4 \pm 0,6$
Exemplo 27	$2,2 \pm 0,5$
Exemplo 29	$2,2 \pm 0,5$

Ratos Spague-Dawley de Charles River Laboratories, Portage, MI (machos, pesando aproximadamente 300 g) fizeram jejum durante 24 horas. Depois das 24 horas, os animais teste foram dosados oralmente com 3 ml/Kg de peso dos ratos de veículo



(controle) ou de composto teste dissolvido no veículo. Trinta minutos mais tarde foi dada uma solução que consistia em 100 % de etanol. Sessenta minutos depois da administração do etanol, todos os animais foram mortos e os seus estômagos foram removidos e lavados. As lesões no tecido contidos no estômago aberto, removido foram classificadas por três observadores vendados, independentes numa escala de 0 a 5 (zero = normal, 5 = lesão grave). Em cada grupo teste, seis ratos foram empregues. Os resultados do teste dos animais a que foi dado composto teste dissolvido num veículo foram comparados com os resultados do teste dos animais a que foi dado veículo sozinho de modo a determinar a percentagem de inibição da lesão atribuída ao composto teste. Os resultados deste teste estão indicados no Quadro II seguinte.



QUADRO II

Inibição da Lesão Induzida pelo Etanol

<u>Composto do</u> <u>Exemplo No.</u>	<u>Dosagem (mg/Kg</u> <u>de peso do rato)</u>	<u>% de</u> <u>Inibição</u>
3	0,7	24
3	1,00	35
3	3,00	47
3	7,00	61
9	0,7	9
9	1,00	13
9	3,00	34
9	7,00	40
9	10,00	24
10	0,07	34
10	0,3	57
10	0,7	55
10	1,00	32
10	3,00	11

Os dados nos Quadros I e II estabelecem que os compostos usados no método do presente invento podem tratar lesões do intestino inflamatórias. O termo "doenças do intestino inflamatórias", como usado para fins do presente invento, significa que qualquer lesão do sistema digestivo que é caracterizado por inflamação. Exemplos dessas lesões incluem doença de Crohn, colites mucosas, colites de úlceras, enterocolites pseudomembranosas, úlceras colônicas não específicas, colites colagenosas, colon purgativo, proctites de úlceras, enterites e colites de radiação, enterites não granulamatosas de úlcera difusa

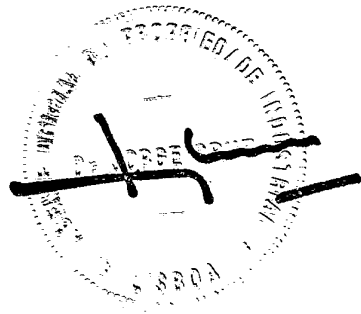


idiopática, inflamações induzidas por droga anti-inflamatória não esteroideal, psiloses célicas e semelhante.

O método do presente invento compreende a administração a um mamífero que sofre da doença inflamatória do intestino de um ou mais dos compostos de Fórmula (I). A administração pode ser feita terapeuticamente ou profilaticamente e é conseguida por meio de composições farmacêuticas que são preparadas por técnicas bem conhecidas nas ciências farmacêuticas.

Os compostos de Fórmula (I) são eficazes ao longo de uma larga gama de dosagem no tratamento da doença do intestino inflamatória. Assim, como usado aqui, o termo "quantidade eficaz" refere-se a uma gama de dosagem que vai desde cerca de 0,001 a cerca de 200 mg/Kg de peso corporal por dia. No tratamento de humanos adultos, a gama que vai desde cerca de 0,1 a cerca de 50 mg/Kg, numa dose única ou numa dose múltipla, é preferida. Contudo, deve ser entendido que a quantidade de composto actualmente administrado por um médico tem em vista as circunstâncias relevantes, incluindo a condição a ser tratada, a escolha do composto a ser administrado, a escolha da via de administração, a idade, o peso, e a resposta individual do paciente, e a gravidade dos sintomas do paciente. Por conseguinte, as gamas de dosagem anteriores não são entendidas como limitadoras do âmbito do invento em qualquer forma.

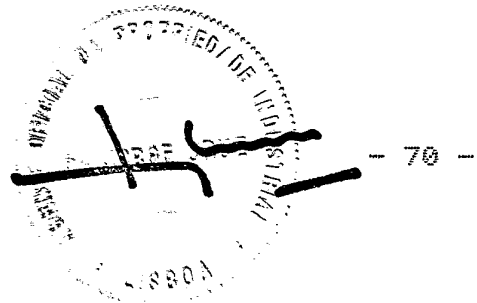
Enquanto que os compostos de Fórmula (I) são preferencialmente administrados oralmente ou intrarectalmente, os compostos podem também ser administrados por uma série de outras vias como as vias transdérmica, subcutânea, intranasal, intramuscular e intravenosa.



O presente invento fornece novos compostos de Fórmula (II) que são também úteis no tratamento de doenças do intestino inflamatórias. De acordo, o presente invento é também dirigido a composições farmacêuticas que incluem pelo menos um composto de Fórmula (II) em associação com um ou mais diluentes, excipientes ou suportes farmacêuticamente aceitáveis para isso.

Na manufactura de composições farmacêuticas do presente invento, um ou mais compostos de Fórmula (II) será usualmente misturado com um suporte, ou diluído por um suporte, ou encapsulado num suporte que pode estar na forma de uma cápsula, bolsinhas, recipientes de papel ou outros. Quando o suporte serve como um diluente, pode ser sólido, semi-sólido ou um material líquido que actua como um veículo, excipiente ou meio para o ingrediente activo. Por conseguinte, as composições podem estar na forma de comprimidos, píbulas, pós, pastilhas, soluções, xaropes, aerossóis (como um sólido ou num meio líquido), unguentos que contêm por exemplo até 10% em peso de composto activo, cápsulas de gelatina macia e duras, supositórios, soluções injectáveis estéreis e pós embalados estéreis.

Alguns exemplos de suportes, excipientes, e diluentes adequados incluem lactose, dextrose, sacarose, sorbitol, manitol, amidos, goma de acácia, fosfato de cálcio, alginatos, tragacanta, gelatina, silicato de cálcio, celulose microcristalina, polivinilpirrolidona, celulose, água, xarope, metil-celulose, metil- e propil-hidroxibenzoatos, talco, estearato de magnésio e óleo mineral. As formulações podem adicionalmente incluir agentes lubrificantes, agentes de humidificação, agentes de suspensão e de emulsão, agentes conservantes, agentes adoçantes ou agentes de gosto. As composições do invento podem ser formulados de modo a fornecer libertação rápida, suspensão ou retardada do ingrediente



activo depois de administração ao paciente através do emprego de procedimentos bem conhecidos no ramo.

As composições são formuladas, preferencialmente numa forma de dosagem unitária, de modo que cada dosagem contenha desde cerca de 5 a cerca de 500 mg, mais usualmente cerca de 25 a cerca de 300 mg, de ingrediente activo. O termo "forma de dosagem unitária" refere-se a unidades fisicamente discretas adequadas como dosagens unitárias para sujeitos humanos e para outros mamíferos, contendo cada unidade uma quantidade predominante de material activo calculado para a produção do efeito terapêutico desejado, em associação com um ou mais diluentes, excipientes ou suportes farmacologicamente adequados.

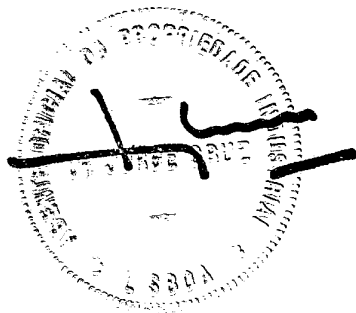
Os exemplos de formulação seguintes podem empregar como ingrediente activo qualquer um dos compostos de Fórmula (II). Os exemplos são unicamente ilustrativos e não são entendidos como limitadores do âmbito do invento de qualquer modo.

EXEMPLO 30

Cápsulas de gelatina dura são preparadas usando os ingredientes seguintes:

	<u>Quantidade (mg/cápsula)</u>
Composto de Exemplo 11	250
Amido seco	200
Estearato de Magnésio	10

Os ingredientes anteriores são misturados e enchem cápsulas de gelatina dura em quantidades de 460 mg.



EXEMPLO 31

Uma fórmula de comprimidos é preparada usando os ingredientes seguintes:

	<u>Quantidade (mg/comprimido)</u>
Composto do Exemplo 11	250
Celulose microcristalina	400
Dióxido de silício, fumado	10
Acido esteárico	5

Os componentes são misturados e prensados para a formação de comprimidos cada um pesando 665 mg.

EXEMPLO 32

Uma solução de aerossol é preparada contendo os componentes seguintes:

	<u>Peso %</u>
Composto do Exemplo 12	0,25
Etanol	29,75
Propellant 22	70,00
(Clorodifluorometano)	

O composto activo é misturado com etanol e a mistura foi adicionada a uma porção de propellant 22, arrefecida aos -30°C e transferida para um dispositivo de enchimento. A quantidade necessária é depois alimentada a um recipiente de aço inoxidável e diluída com o restante do propellant. As unidades de válvula são depois adaptadas ao recipiente.



EXEMPLO 33

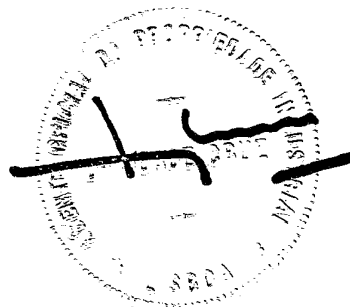
Comprimidos cada um contendo 60 mg de ingrediente activo são feitos da seguinte forma:

Composto do Exemplo 12	60 mg
Amido	45 mg
Celulose microcristalina	35 mg
Polivinilpirrolidona (na forma de solução a 10% em água)	4 mg
Carboximetil-amido de sódio	4,5 mg
Estearato de magnésio	0,5 mg
Talco	1 mg
Total	150 mg

O ingrediente activo, amido e a celulose são passadas através de uma peneira dos E.U. de malha No. 45 e misturados totalmente. A solução de polivinilpirrolidona é misturada com os pós resultantes que são depois passados através de uma peneira dos E.U. de malha No. 14. Os grânulos deste modo produzidos são secos aos 50 - 60°C e passados através de uma peneira dos E.U. de malha No. 18. O carboximetil-amido de sódio, estearato de magnésio e o talco, previamente passados através de uma peneira dos E.U. de malha No. 60, são depois adicionados aos grânulos que, depois de mistura, são prensados numa máquina de comprimidos para originar comprimidos cada um pesando 150 mg.

EXEMPLO 34

Cápsulas cada uma contendo 80 mg de medicamento são feitas do modo seguinte:



Composto do Exemplo 12	80 mg
Amido	59 mg
Celulose microcristalina	59 mg
Estearato de magnésio	2 mg

Total	200 mg

O ingrediente activo, celulose, amido e estearato de magnésio são misturados, passados através de uma peneira dos E.U. de malha No. 45, e enchem cápsulas de gelatina duras em quantidades de 200 mg.

EXEMPLO 35

Supositórios cada um contendo 225 mg de ingrediente activo são feitos do seguinte modo:

Composto do Exemplo 13	225 mg
Gliceretos de ácido gordo	
saturado até	2.000 mg

O ingrediente activo é passado através de uma peneira dos E.U. de malha No. 60 e suspenso nos gliceretos de ácido gordo saturado previamente fundidos usando o mínimo de calor necessário. A mistura é depois vazada num molde de supositório de capacidade nominal de 2 g e deixada arrefecer.

EXEMPLO 36

Suspensões cada uma contendo 50 mg de medicamento por dose são feitas do seguinte modo:



Composto do Exemplo 11	50 mg
Carboximetilcelulose de sódio	50 mg
Xarope	1,25 ml
Solução de ácido benzóico	0,10 ml
Agente de gosto	q.b.
Agente de cor	q.b.
Água purificada até	5 ml

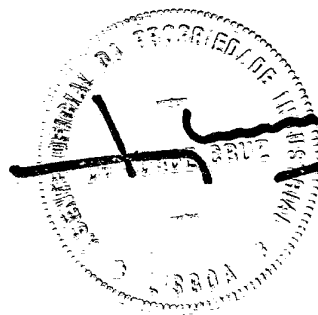
O medicamento é passado através de uma peneira dos E.U. de malha No. 45 e misturado com a carboximetilcelulose de sódio e com o xarope para a formação de uma pasta macia. A solução de ácido benzóico, o agente de gosto e o agente de cor são diluídos com alguma da água e adicionados, com agitação. Água suficiente é depois adicionada para a produção do volume necessário.

EXEMPLO 37

Cápsulas cada uma contendo 150 mg de medicamento são feitas do seguinte modo:

Composto do Exemplo 13	150 mg
Amido	164 mg
Celulose microcristalina	164 mg
Estearato de magnésio	22 mg
Total	500 mg

O ingrediente activo, a celulose, o amido e o estearato de magnésio são misturados, passados através de uma peneira dos E.U. de malha No. 45, e enchem cápsulas de gelatinas duras em quantidades de 500 mg.



EXEMPLO 38

Cápsulas de gelatina duras são preparadas usando os ingredientes seguintes:

	<u>Quantidade (mg/cápsula)</u>
Composto do Exemplo 3	250
Amido seco	200
Estearato de magnésio	10

Os ingredientes anteriores são misturados e enchem cápsulas de gelatina duras em quantidades de 460 mg.

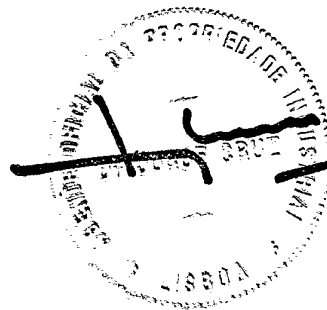
EXEMPLO 39

Comprimidos cada um contendo 60 mg de ingrediente activo são feitos da forma seguinte:

Composto do Exemplo 3	60 mg
Amido	45 mg
Celulose microcristalina	35 mg
Polivinilpirrolidona (na forma de solução a 10% em água)	4 mg
Carboximetil-amido de sódio	4,5 mg
Estearato de magnésio	0,5 mg
Talco	1 mg

Total	150 mg

O ingrediente activo, o amido e a celulose são passados através de uma peneira dod E.U. de malha No. 45 e misturados totalmente. A solução de polivinilpirrolidona é misturada com os pós resultantes que são depois passados através de uma peneira



dos E.U. de malha No. 14. Os grânulos deste modo produzidos são secos aos 50 - 60°C e passados através de uma peneira dos E.U. de malha No. 18. O carboximetil-amido de sódio, o estearato de magnésio e o talco, previamente passados através de uma peneira dos E.U. de malha No. 60, são depois adicionados aos grânulos que, depois de mistura, são prensados por uma máquina de comprimidos para originar comprimidos cada um pesando 150 mg.

EXEMPLO 40

Supositórios cada um contendo 225 mg de ingrediente activo são feitos do modo seguinte:

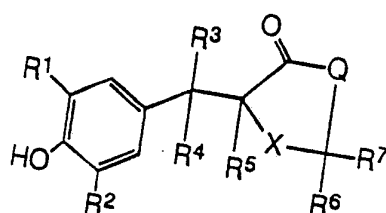
Composto do Exemplo 3	225 mg
Gliceretos de ácido gordo saturado	2.000 mg

O ingrediente activo é passado através de uma peneira dos E.U. de malha No. 60 e suspenso nos gliceretos de ácido gordo saturado previamente fundido usando o mínimo de calor necessário. A mistura é depois vazada num molde de supositórios de capacidade nominal de 2 g e deixada arrefecer.



REIVINDICAÇÕES:

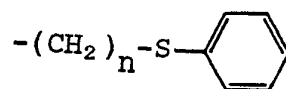
13. - Processo para a preparação de um composto de Fórmula (II)



(II)

em que:

R^1 é alcenilo C_2-C_6 , alcinilo C_2-C_6 ou

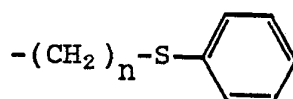


onde n é um inteiro desde 0 a 3, ambos incluídos;

R^2 é hidrogénio, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alcenilo

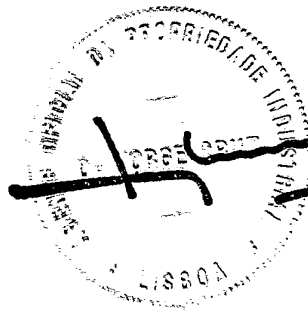
"
"

C_2-C_6 , alcinilo C_2-C_6 , alquil C_1-C_4 -O-C-(alquil C_1-C_4) ou



onde n é um inteiro desde 0 a 3, ambos incluídos;

R^3 é hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 ;



R^4 e R^5 são cada um hidrogénio ou quando tomados em conjunto formam uma ligação;

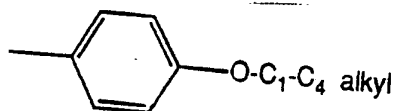
R^6 e R^7 são cada um hidrogénio ou quando tomados em conjunto são =S, ou quando um de R^6 e R^7 é hidrogénio, o outro é -OH ou -SCH₃;



X é -S-, onde m é 0, 1 ou 2; e

Q é -CH₂-, -O- ou NR^B onde R^B é hidrogénio, alquilo C₁-C₆, alcenilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, -SO₂CH₃ ou -(CH₂)_n-Y, onde n é um inteiro desde 0 a 3, ambos incluídos, e Y é ciano,

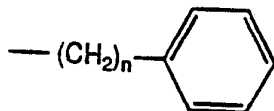
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---} \end{array}$ OR⁹, -CR¹⁰, tetrazolilo, -NR¹¹R¹², -SH, -S(alquilo C₁-C₄) ou



O

"

onde R⁹ é hidrogénio, alquilo C₁-C₄, ou -C-alquilo C₁-C₄; R¹⁰ é alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ ou -NH₂; R¹¹ e R¹² são cada um independentemente hidrogénio, alquilo C₁-C₆, alcenilo C₂-C₆, -(CH₂)_q-N(alquilo C₁-C₄)₂, -(CH₂)_q-S(alquilo C₁-C₄) ou

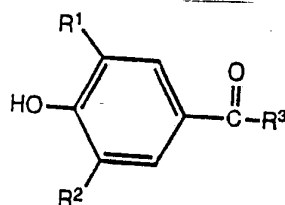


onde n é como anteriormente definido e q é um inteiro desde 1 a 6, ambos incluídos; ou R¹¹ e R¹² tomados em conjunto formam um

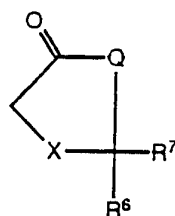


anel de morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo ou N-metil-piperazinilo; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, caracterizado por compreender:

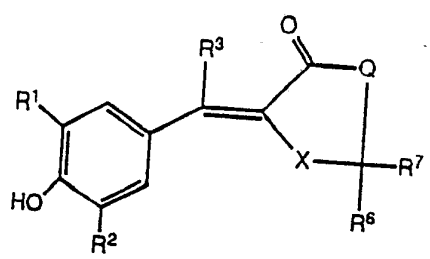
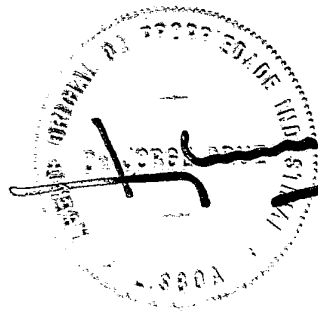
(A) reacção de um composto de fórmula



com um composto de fórmula



em que R^1 , R^2 , R^3 e X são como anteriormente definidos, Q é $-\text{CH}_2-$ ou NR^8 (onde R^8 é como anteriormente definido) e R^6 e R^7 tomados em conjunto são =S, de modo a originar um composto de fórmula



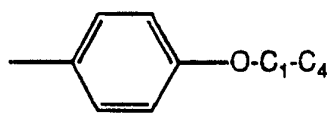
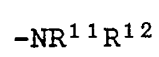
em que R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , X e O são como anteriormente definidos;

(B) redução de um composto de fórmula (II) em que R^6 e R^7 tomados em conjunto são $=S$ de modo a preparar um composto de Fórmula (II) em que R^4 e R^5 tomados em conjunto formam uma ligação, de modo a preparar um composto de Fórmula (II) em que R^4 e R^5 são hidrogénio;

(C) redução de um composto de Fórmula (II) em que R^4 e R^5 tomados em conjunto formam uma ligação, de modo a preparar um composto de Fórmula (II) em que R^4 e R^5 são hidrogénio;

(D) redução de um composto de Fórmula (II) em que R^4 e R^5 tomados em conjunto formam uma ligação e R^6 e R^7 tomados em conjunto são $=S$, de modo a preparar um composto de Fórmula (II) em que R^4 , R^5 , R^6 e R^7 são todos hidrogénio;

(E) alquilação de um composto de Fórmula (II) em que R^8 é hidrogénio de modo a preparar um composto de Fórmula (II) em que R^8 é alquilo C_1-C_6 , alcenilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 ou $-(CH_2)_n-Y$ (onde n é um inteiro desde 0 a 3, ambos incluídos, e Y é ciano, OR^9 , $-SH$, $-S(\text{alquil } C_1-C_4)$, $-NR^{11}R^{12}$ ou



em que R^9 , R^{11} e

R^{12} são como anteriormente definidos);

(F) acilação de um composto de Fórmula (II) em que R^8 é hidrogénio de modo a preparar um composto de Fórmula (II) em que R^8 é $-(CH_2)_n-Y$, onde n é um inteiro desde 0 a 3, ambos incluídos, e Y é $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}R^{10}$, onde R^{10} é como anteriormente definido;

(G) oxidação de um composto de Fórmula (II) em que X é $\overset{\overset{(O)}{\parallel}}{S}_m$ -S-, onde m é 0, de modo a preparar um composto de Fórmula (II) $\overset{\overset{(O)}{\parallel}}{S}_m$ em que X é -S- e m é 1;

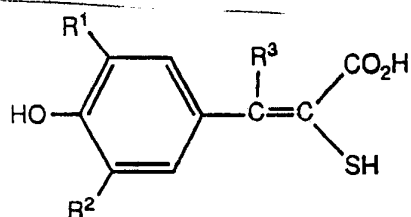
(H) oxidação de um composto de Fórmula (II) em que X é $\overset{\overset{(O)}{\parallel}}{S}_m$ -S-, onde m é 0, de modo a preparar um composto de Fórmula (II) $\overset{\overset{(O)}{\parallel}}{S}_m$ em que X é -S-, e m é 2;

(I) oxidação de um composto de Fórmula (II) em que X é $\overset{\overset{(O)}{\parallel}}{S}_m$ -S-, onde m é 1, de modo a preparar um composto de Fórmula (II)



em que X é -S-, e m é 2;

(J) reacção de um composto de fórmula

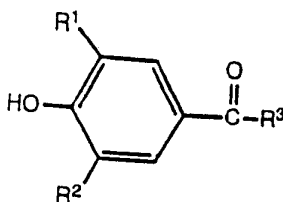


com

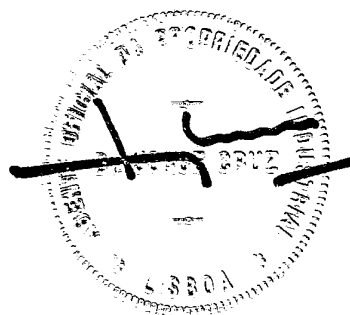
i) ácido fórmico, de modo a originar um composto de Fórmula (II) em que Q é O, R⁴ e R⁵ tomados em conjunto formam uma ligação e R⁶ e R⁷ são hidrogénio; ou

ii) dissulfureto de carbono, de modo a originar um composto de Fórmula (II) em que Q é O, R³ e R⁴ tomados em conjunto formam uma ligação e R⁶ e R⁷ tomados em conjunto são =S;

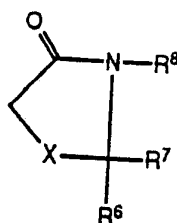
(K) reacção de um composto de fórmula



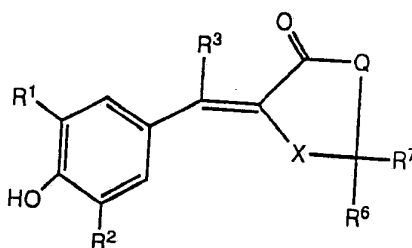
com um composto de fórmula



- B3 -



em que R^1 , R^2 , R^3 e X são como anteriormente definidos, R^6 e R^7 tomados em conjunto são =6, e R^8 é $-(CH_2)_n-Y$ (onde n é um inteiro desde 0 a 3, ambos incluídos, e Y é OR^9 , onde R^9 é hidrogénio) de modo a originar um composto de fórmula

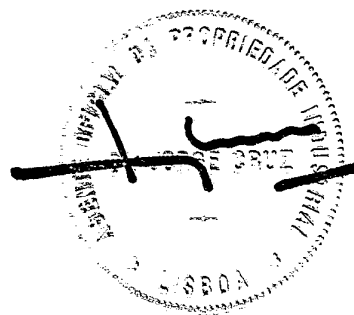


em que R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 e X são como anteriormente definidos e R^8 é $-(CH_2)_n-Y$ (onde n é um inteiro desde 0 a 3, ambos incluídos,

$$\begin{array}{c} O \\ || \\ Y \end{array}$$
 e Y é OR^9 , onde R^9 é $-C-\overset{\overset{O}{||}}{CH_3}$);

(L) redução de um composto de Fórmula (II) em que R^8 é $-(CH_2)_n-Y$, em que n é 0 a 3, ambos incluídos, e Y é OR^9 , onde R^9

$$\begin{array}{c} O \\ || \\ Y \end{array}$$
 é $-C-\text{alquilo } C_1-C_4$, de modo a preparar um composto de Fórmula (II) em que R^8 é $-(CH_2)_n-Y$, em que n é 0 a 3, ambos incluídos, e Y é R^9 , onde R^9 é hidrogénio;

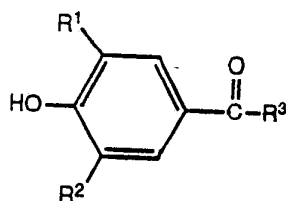


(M) reacção de um composto de Fórmula (II) em que R^8 é $-(CH_2)_n-Y$, em que n é 0 a 3, ambos incluídos, e Y é $-OR^9$, onde R^9 é hidrogénio, com um haleto de tosilo de modo a preparar um composto de Fórmula (II) em que R^8 é $-(CH_2)_n-Y$, em que n é 0 a 3, ambos incluídos, e Y é OR^9 , onde R^9 é tosilo;

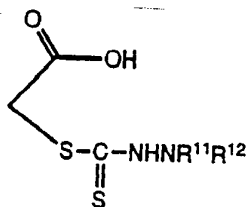
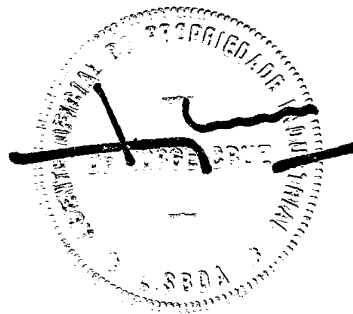
(N) reacção de um composto de Fórmula (II) em que R^8 é $-(CH_2)_n-Y$, em que n é 0 a 3, ambos incluídos, e Y é $-OR^9$ é tosilo, com uma amina de fórmula $HNR^{11}R^{12}$ (onde R^{11} e R^{12} são como anteriormente definidos) de modo a preparar um composto de Fórmula (II) em que R^8 é $-(CH_2)_n-Y$, em que n é 0 a 3, ambos incluídos, e Y é $-NR^{11}R^{12}$;

(O) tratamento de um composto de Fórmula (II) em que R^8 é $-(CH_2)_n-Y$, em que n é 0 a 3, ambos incluídos, e Y é ciano com azida de estanho de tri-*n*-butilo de modo a preparar um composto de Fórmula (II) em que R^8 é $-(CH_2)_n-Y$, em que n é 0 a 3, ambos incluídos, e Y é tetrazolilo;

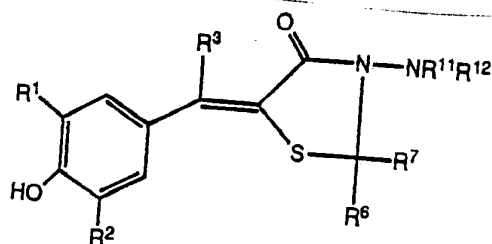
(P) reacção de um composto de fórmula



com um composto de fórmula



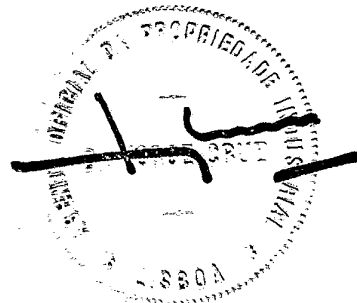
em que R^1 , R^2 , R^3 , R^{11} e R^{12} são como anteriormente definidos, de modo a originar um composto de fórmula



em que R^6 e R^7 tomados em conjunto são =S e R^1 , R^2 , R^3 , R^{11} e R^{12} são como anteriormente definidos;

(Q) aquecimento de um composto de Fórmula (II) em que R^8 é $-(CH_2)_n-Y$ e Y é $-NR^{11}R^{12}$ (nenhum de R^{11} ou R^{12} é hidrogénio) numa mistura de etanol/água, na presença de um catalisador de modo a preparar um composto de Fórmula (II) em que R^8 é $-(CH_2)_n-Y$ e Y é $-NR^{11}R^{12}$ (onde um de R^{11} ou R^{12} é hidrogénio e o outro não é hidrogénio);

(R) reacção de um composto de Fórmula (II) em que R^6 e R^7 são ambos hidrogénio com anidrido de trifluoroacético, de modo

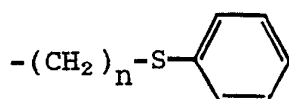


a preparar um composto de Fórmula (II) em que um de R^6 e R^7 é hidrogénio e o outro é $-OH$;

(S) salinização de um composto de Fórmula (II) por reacção de uma forma de não sal de um composto com ou um ácido forte ou com uma base forte.

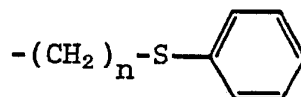
28. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar um composto de Fórmula (II) em que

R^1 é alcenilo C_2-C_6 , alcinilo C_2-C_6 ou



onde n é um inteiro desde 0 a 3, ambos incluídos;

R^2 é hidrogénio, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alcenilo C_2-C_6 , alcinilo C_2-C_6 , ou

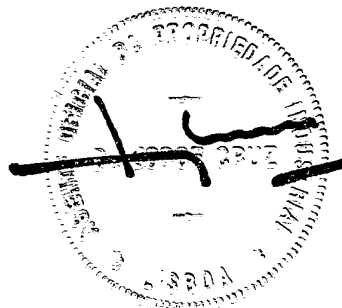


onde n é um inteiro desde 0 a 3, ambos incluídos;

R^3 é hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 ;

R^4 e R^5 são cada um hidrogénio ou quando tomados em conjunto formam uma ligação;

R^6 e R^7 são cada um hidrogénio ou quando tomados em conjunto são $=S$, ou quando um de R^6 e R^7 é hidrogénio, o outro é $-OH$ ou $-SCH_3$;

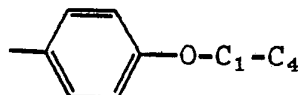


(O)
" m

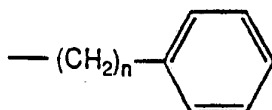
X é -S-, onde m é 0, 1 ou 2; e

Q é -CH₂-, -O- ou NR^B onde R^B é hidrogénio, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, -SO₂CH₃ ou -(CH₂)_n-Y, onde n é um

inteiro desde 0 a 3, ambos incluídos, e Y é ciano, OR⁹, -CR¹⁰, tetrazolilo, -NR¹¹R¹² ou

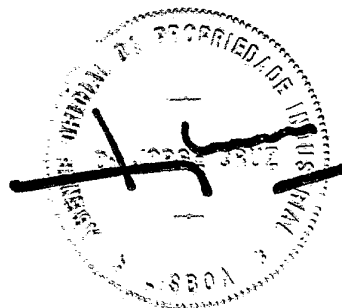


onde R⁹ é hidrogénio, alquilo C₁-C₄, ou -C-alquilo C₁-C₄; R¹⁰ é alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ ou -NH₂; R¹¹ e R¹² são cada um independentemente hidrogénio, alquilo C₁-C₆, -(CH₂)_qOH, -(CH₂)_q-N(alquilo C₁-C₄)₂, -(CH₂)_q-S(alquil C₁-C₄) ou



onde n é como anteriormente definido e q é um inteiro desde 1 a 6, ambos incluídos; ou R¹¹ e R¹² tomados em conjunto formam um anel morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo ou N-metil-piperazinilo; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

3a. - Processo de acordo com a reivindicação 2 caracterizado por se preparar um composto de Fórmula (II) em que R¹ é alcenilo C₂-C₆; R² é alcenilo C₂-C₆ ou alquilo C₁-C₆; R³ é



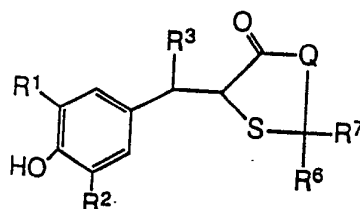
hidrogénio; R^4 e R^5 são hidrogénio ou quando tomados em conjunto formam uma ligação; R^6 e R^7 são cada um hidrogénio ou quando tomados em



conjunto são =S; S é -S-, onde m é 0; e Q é -O- ou NR^8 , onde R^8 é como definido na reivindicação 2, e seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

4a. - Processo de acordo com a reivindicação 3 caracterizado por se preparar 5-[[3,5-di-2-propenil-4-hidroxifenil]metil]-4-tiazolidinona e seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

5a. - Processo para o isolamento selectivo da forma enantiomérica substancialmente pura, um dos enanteómeros da mistura racémica de um composto de fórmula

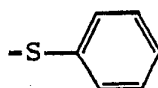


em que:

R^1 e R^2 são cada um independentemente hidrogénio, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alcenilo C_2-C_6 , alcinilo C_2-C_6 ,

O
"

alquil C_1-C_4 -O-C-(alquilo C_1-C_4) ou



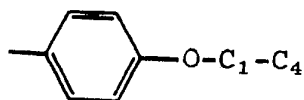
onde n é um inteiro desde 0 a 3, ambos incluídos;

R^3 é hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 ;

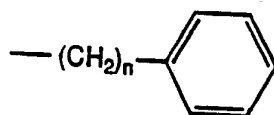
R^6 e R^7 são cada um hidrogénio ou quando tomados em conjunto são $=S$, ou quando um de R^6 e R^7 é hidrogénio o outro é $-OH$ ou $-SCH_3$;

Q é $-CH_2-$, $-O-$ ou NR^8 onde R^8 é hidrogénio, alquilo C_1-C_6 , alcenilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , $-SO_2CH_3$ ou $-(CH_2)_n-Y$, onde n é um inteiro desde 0 a 3, ambos incluídos, e Y é ciano,

OR^9 , $-CR^{10}$, tetrazolilo, $-NR^{11}R^{12}$, $-SH$, $-S(\text{alquilo } C_1-C_4)$ ou



onde R^9 é hidrogénio, alquilo C_1-C_4 ou $-C(\text{alquilo } C_1-C_4)$; R^{10} é alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 ou $-NH_2$; R^{11} e R^{12} são cada um independentemente hidrogénio, alquilo C_1-C_6 , alcenilo C_2-C_6 , alcinilo C_2-C_6 , $-(CH_2)_qOH$, $-(CH_2)_q-N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, $-(CH_2)_q-S-(\text{alquilo } C_1-C_4)$ ou

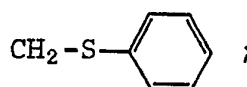


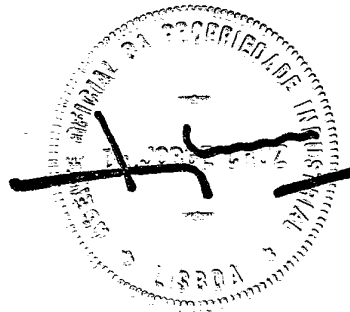
onde n é como anteriormente definido e q é um inteiro desde 1 a 6, ambos incluídos; ou R^{11} e R^{12} tomados em conjunto formam um anel morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo ou N-metil-piperazinilo, caracterizado por compreender:

a) reação de um composto de sulfureto racêmico com um reagente preparado a partir da combinação de um ligando de tartarato, um alcóxido de titânio, um hidroperóxido e, opcionalmente, água até que substancialmente todo o enantiômero do substrato de sulfureto ter sido convertido ao seu análogo de sulfóxido; e

b) separação de uma porção não reagida do material de partida de sulfureto, que consiste essencialmente do enantiômero desejado substancialmente puro, a partir de mistura reaccional.

6a. - Processo de acordo com a reivindicação 5 caracterizado por empregar como material de partida um composto de sulfureto racêmico em que R^1 e R^2 são cada um alquilo C_1-C_6 , alcenilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 ou





R^3 , R^6 e R^7 são hidrogénio; e Q é NR^8 onde R^8 é hidrogénio, alquilo C_1-C_6 ou $-(CH_2)_n-Y$ onde n é 0 e Y é $NR^{11}R^{12}$ (sendo cada um de R^{11} e R^{12} independentemente hidrogénio ou alquilo C_1-C_6).

7a. - Processo de acordo com a reivindicação 5 ou 6 caracterizado por empregar $Ti(O\text{-isopropil})_4$ como óxido de titânio.

8a. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 7 caracterizado por empregar tartarato de di-isopropilo como ligando de tartarato.

9a. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 8 caracterizado por empregar t-butil-hidroperóxido como o hidroperóxido.

10a. - Processo de acordo com a reivindicação 6 caracterizado por empregar como material de partida o 5-[[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]metil]-4-tiazolidinona racémico e reagir este composto com um reagente preparado a partir da combinação de $Ti(O\text{-isopropilo})_4$, tartarato de (-)-di-isopropilo, t-butil-hidroperóxido e água de modo a originar o (+)-5-[[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]metil]-4-tiazolidinona essencialmente puro.

11a. - Processo de acordo com a reivindicação 6 caracterizado por empregar como material de partida o 5-[[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]metil]-4-tiazolidinona racémico e reagir este composto com um reagente preparado a partir da combinação de $Ti(O\text{-isopropilo})_4$, tartarato de (+)-di-isopropilo,



- 92 -

t-butil-hidroperóxido e água de modo a originar o (-)-5-[[3,5--bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]metil]-4-tiazolidinona essencialmente puro.

Lisboa, 14 de Dezembro de 1990

J. PEREIRA DA CRUZ

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