

MEMÓRIA DESCRIPTIVA

Resumo

O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de cinamil-2,3-di-hidrobenzofuranos e análogos a partir de uma substituição nucleófila de um haleto de cinamilo em um aníão 2,3-di-hidrobenzofurano ou um seu análogo.

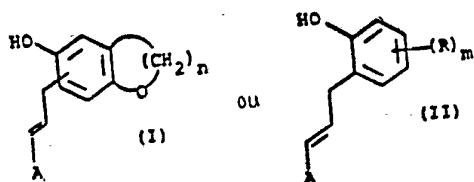
MERCK & CO., INC.

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE CINAMIL-2,3-DI-HIDROBENZOFURANO SUBSTITUIDO E ANÁLOGOS ÚTEIS COMO AGENTES ANTI-INFLAMATÓRIOS"



-2-

Estes compostos são fortes agentes tópicos anti-inflamatórios e apresentam a fórmula



ou um seu sal farmaceuticamente aceitável em que R é CN, halo ou um radical orgânico, m é 1 a 4, n é 2 ou 3, A é fenilo substituído ou heteroarílo substituído.

O processo consiste, por exemplo, em se fazer reagir análogos de (I) ou (II) (compostos em que $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ está substituído por H) com um haleto de cinamilo adequado, sob condições de substituição nucleofílica.



-3-

Fundamento do invento

O presente invento relaciona-se com novos cinamil-2,3-di-hidrofuranos substituídos e análogos úteis como agentes anti-inflamatórios úteis como agentes anti-inflamatórios tópicos. Conhece-se uma série de cinamilfenóis que possuem actividades antibióticas. Por exemplo, os divulgados nas patentes dos E.U.A. 3.745.222; 3.775.540; 3.777.037; 3.865.-748; 3.936.392; 3.951.820; e 4.105.698. No entanto estas patentes não divulgam os novos compostos do presente invento especialmente os compostos relacionados com cinamil-2,3-di-hidrofuranos substituídos ou seus análogos, nem divulgam a actividade tópica anti-inflamatória destes compostos recentemente descoberta.

Encontrámos que os novos compostos são activos in vitro tanto no ensaio com macrófagos peritoneais como no ensaio com leucócitos polimorfonucleares. Encontrámos também que estes compostos são activos in vivo no ensaio tópico na orelha de ratinho e no ensaio de eritema provocado por U.V. para agentes anti-inflamatórios. No entanto, estes compostos tendem a ser inactivados in vivo não tendo portanto quaisquer efeitos sistémicos significantes.

Estudos recentes demonstraram que os macrófagos participam no desenvolvimento e progressão de doenças inflamatórias crónicas tais como artrite reumatóide. Durante a progressão de condições inflamatórias, há geralmente um aparecimento e/ou presença de macrófagos e linfócitos, especialmente macrófagos e leucócitos polimorfonucleares. Sabe-se que os macrófagos secretam vários produtos como resposta ao estímulo inflamatório. Por exemplo:



1) Proteinases neutras — a enzima destrutiva que cliva ligações peptídicas a qual se mostrou estar directamente envolvida na destruição reumatóide de cartilagens; e

2) Prostaglandinas (PG) (e.g., E₂ e I₂ por macrófagos peritoneais de rato) e outros derivados do ácido araquidónico derivados das vias da ciclooxigenase e de lipoxigenase.

Estes produtos de oxigenação do ácido araquidónico foram identificados como mediadores críticos das várias condições inflamatórias.

A interrupção destas vias por inibição de enzimas foi explorada para uma terapia eficaz. Por exemplo, drogas anti-inflamatórias não esteróides (NSAID) tais como aspirina, indometacina e diflunisal são inibidores conhecidos das ciclo-oxigenases os quais inibem o processo em que o ácido araquidónico é oxigenado via ciclooxigenase para originar prostaglandinas e tromboxanos.

Recentemente, observou-se que certos leucotrienos são responsáveis por doenças relacionadas com reações de hipersensibilidade imediata, tais como asma, perturbações alérgicas e doenças de pele. Em adição, certos leucotrienos e seus derivados crê-se desempenharem um papel importante na origem de inflamações (B. Samuelsson, Science, 220, 568 (1983); D. Bailey et al, Ann. Rpts. Med. Chem., 17, 203 (1982)).

As condições envolvendo pressões intraoculares elevadas as quais são demasiado elevadas para o funcionamento normal podem resultar numa perda irreversível da função visual. Por exemplo, o glaucoma, quando não tratado, pode conduzir a hipertensão ocular, inflamação e eventualmente cegueira.



Para ser um agente tópico eficaz e aceitável, para tratamento da inflamação dos olhos, a droga deve não só penetrar nos tecidos oftálmicos para atingir os locais activos dentro do olho, mas também não possuir efeitos colaterais incluindo irritação, reacção alérgica e similares que seriam adversos a uma administração a longo termo.

Assim, agentes farmacológicos que são capazes de inibir a formação, libertação de um mediador ou a função de macrófagos ou leucócitos polimorfonucleares podem também ser agentes eficazes no tratamento de várias condições inflamatórias, e.g., dôr, febre, artrite reumatóide, osteoartrite, inflamação brônquica, doenças inflamatórias dos intestinos, asma, perturbações alérgicas, doenças de pele, doenças cardiovesselares, glaucoma, enfisema, sindroma de dificuldade respiratória aguda espondilite, lupus, gota, psoriase e outras doenças mediadas por prostaglandinas e/ou leucotrieno.

Quanto ao ensaio tópico na orelha de ratinho, foi préviamente estabelecido que os agentes anti-inflamatórios não esteróides clássicos tais como indometacina e agentes anti-inflamatórios esteróides tais como dexametasona são activos neste ensaio.

Em relação ao ensaio com eritema provocado por U.V., mostrou-se préviamente que a condição de eritema provocado por U.V. é em parte o resultado de uma libertação local de prostaglandinas derivadas da oxidação do ácido araquidónico pela acção de PG sintetasas, e.g., ciclooxygenases. Portanto, os agentes farmacológicos que inibem o eritema são geralmente considerados como agentes anti-inflamatórios tópicos activos.

Ainda, os agentes anti-inflamatórios que não são significantemente activos sistémicamente são vantajosos no sentido de não estarem sujeitos aos efeitos adversos,



e.g., ulcerações gastrointestinais e hemorragias que muitas vezes surgem nos indivíduos que usam NSAID₁ sistémicos (agentes anti-inflamatórios não esteróides). Deste modo, um objectivo deste invento é proporcionar novos derivados de cinamilo-2,3-di-hidrobenzofurano substituído e análogos como inibidores dualistas das enzimas ciclooxigenase e lipoxigenase e particularmente como agentes anti-inflamatórios tópicos. Estes agentes são especialmente úteis no tratamento de, entre outros, condições inflamatórias da pele e prurido tais como queimaduras solares, eritema, equizema, dermatite de contacto, dermatite alérgica, inflamação nos olhos provocada por glaucoma e psoriase. São também úteis na aplicação tópica para prevenir doenças periodontológicas.

Um outro objectivo deste invento é oferecer processos adequados à preparação dos novos compostos em questão.

Ainda um outro objectivo deste invento é proporcionar uma composição farmacêuticamente aceitável contendo uma quantidade eficaz do composto activo para tratamento de várias condições inflamatórias dermatológicas.

Finalmente é objectivo último deste invento desenvolver um método de tratamento de inflamação da pele via administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz dos novos compostos ou suas composições farmacêuticamente aceitáveis a uma espécie de mamíferos necessitada de tal tratamento

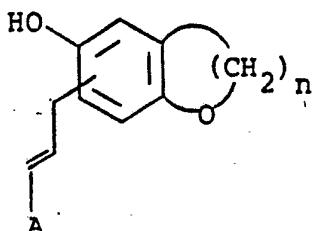
Descrição detalhada do invento

A. Campo do invento

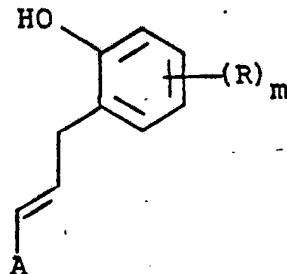
Este invento relaciona-se com novos compostos com a fórmula (I) e os correspondentes análogos de ca-



deia aberta com a fórmula (II):



(I)



(II)

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

Em que R é

- (a) hidroxialquilo inferior;
- (b) alcanóilo inferior;
- (c) CN;
- (d) halo;
- (e) mercaptoalquilo inferior especialmente mercaptoalquilo C₁₋₆ tal como -CH₂SR² em que R² representa H ou alquilo inferior,
- (f) alquiltio inferior especialmente alquiltio C₁₋₆ como seja -SCH₃;
- (g) haloalquilo inferior;
- (h) -COOR²;
- (i) hidroxicarbonilo alquilo inferior especialmente hidroxicarbonilo alquilo C₁₋₆ como seja -CH₂-COOM;
- (j) alcoxilo inferior carbonilo alquilo inferior especialmente alcoxilo C₁₋₆ carbonilo alquilo C₁₋₆ como seja -CH₂COO ± Bu;



(k) haloalcanóilo inferior especialmente halo al-
canóilo C₁₋₆;

m é 1 a 4;

n é 2 ou 3;

A é

- (a) fenilo substituído com (R¹)_q em que quando há mais de um R¹ (q 1) R¹ podem ser iguais ou diferentes entre si e é
- (1) hidrogénio;
 - (2) halo especialmente flúor, cloro ou bromo;
 - (3) alcoxilo inferior especialmente alcoxilo C₁₋₆, e.g., metoxilo, etoxilo, isopropoxilo, t-butoxilo ou ciclo-hexiloxilo ou -OCH₂O- ;
 - (4) alquiltio inferior especialmente alquiltio C₁₋₆, ou haloalquiltio C₁₋₆ e.g., metiltio, etiltio, trifluorometiltio ou ciclo-hexiltio;
 - (5) alquilo inferior sulfinilo especialmente alquilo C₁₋₆ sulfinilo, e.g., metilsulfinito, i-propilsulfinito e ciclopentilsulfinito;
 - (6) alquilo inferior sulfonilo especialmente alquilo inferior sulfonilo como sejam metilsulfonilo, etilsulfonilo e n-butilsulfonilo;
 - (7) fenilo não substituído ou substituído alcóxilo inferior tal como benziloxilo;
 - (8) alquilo inferior especialmente alquilo C₁₋₆ tal como metilo, etilo, propilo, t-butilo, pentilo, benzilo, ciclopropilo, ciclopentilo ou ciclo-hexilo;
 - (9) alcenilo inferior especialmente alcenilo C₂₋₆, por exemplo, vinilo, alilo e buten-2-ilo;
 - (10) alcanóilo inferior especialmente alcanóilo



-9-

C_{1-6} tal como formilo, acetilo ou i-propanoilo;

- (11) haloalquilo inferior especialmente haloalquilo C_{1-6} tal como trifluorometilo;
- (12) -COOH;
- (13) arilo especialmente fenilo ou fenilo substituido, e.g., 4-metoxifenilo, 2,4-difluorofenilo ou 3-clorofenilo; ou
- (14) ariloxilo especialmente fenoxilo;
- (15) ciano;
- (16) hidroxialquilo inferior especialmente hidroxialquilo C_{1-3} tal como -CH₂OH;
- (17) haloalcanóilo inferior especialmente haloalcanóilo C_{1-6} e.g. CF₃CO;
- (18) heteroarilo como definido abaixo; ou
- (19) alkanóiloxilo inferior especialmente acetiloxilo;

q é 0 a 5;

(b) heteroarilo não substituido ou substituido, por exemplo:

- (1) tienilo;
- (2) benzotienilo;
- (3) furilo;
- (4) benzofurilo;
- (5) pirrilo;
- (6) indolilo;
- (7) tiazolilo;
- (8) benzotiazolilo;
- (9) tiadiazolilo;



-10-

- (10) benzotiadiazolilo;
- (11) quinolilo;
- (12) isoquinolilo;
- (13) piridilo;
- (14) pirazinilo;
- (15) tetrazolilo;
- (16) triazolilo; ou
- (17) imidazolo

o heteroarilo acima pode ser substituído com um ou mais R¹, e.g. alquilo C₁₋₆, alcanóilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halo, ciano, ou hidroxialquilo C₁₋₃.

Numa realização preferida deste invento, os compostos têm a fórmula (II) em que R é

- (a) COOR²;
- (b) alcoxilo inferior;
- (c) haloalquilo inferior carbonilo especialmente haloalquilo C₁₋₆ carbonilo tal como CF₃CO-;
- (d) halo;
- (e) alcanóilo inferior especialmente acetilo;
- (f) haloalquilo inferior especialmente trifluorometilo;
- (g) hidroxialquilo inferior e.g. -CH₂OH; ou
- (h) ciano;

A é fenilo substituído com (R¹)_q em que R¹ e q são como préviamente descrito; e m é 1 a 3.

Numa realização mais preferida deste invento, os compostos tem a fórmula (I) em que A é fenilo substituído com (R¹)_q



-11-

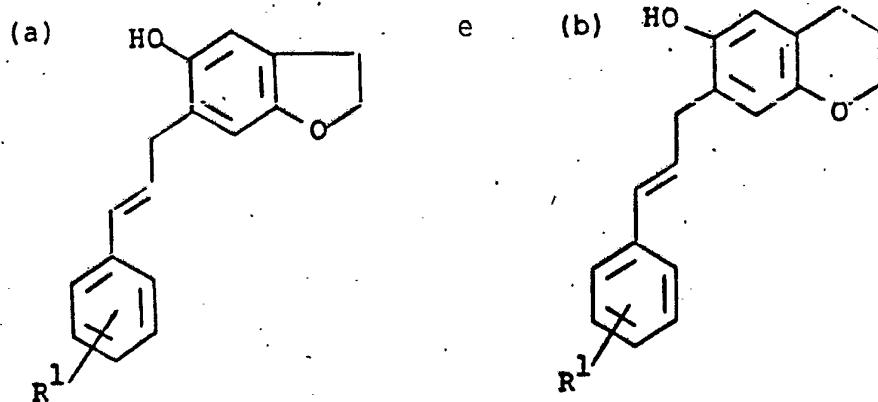
em que R^1 é

- (a) hidrogénio;
- (b) alcoxilo inferior;
- (c) halo;
- (d) haloalquilo inferior;
- (e) alcanóilo inferior;
- (f) hidroxialquilo inferior; ou
- (g) CN;

q é 1 ou 2; e

n é 2 ou 3.

Na realização ainda mais preferida do presente invento, os compostos têm as seguintes fórmulas:



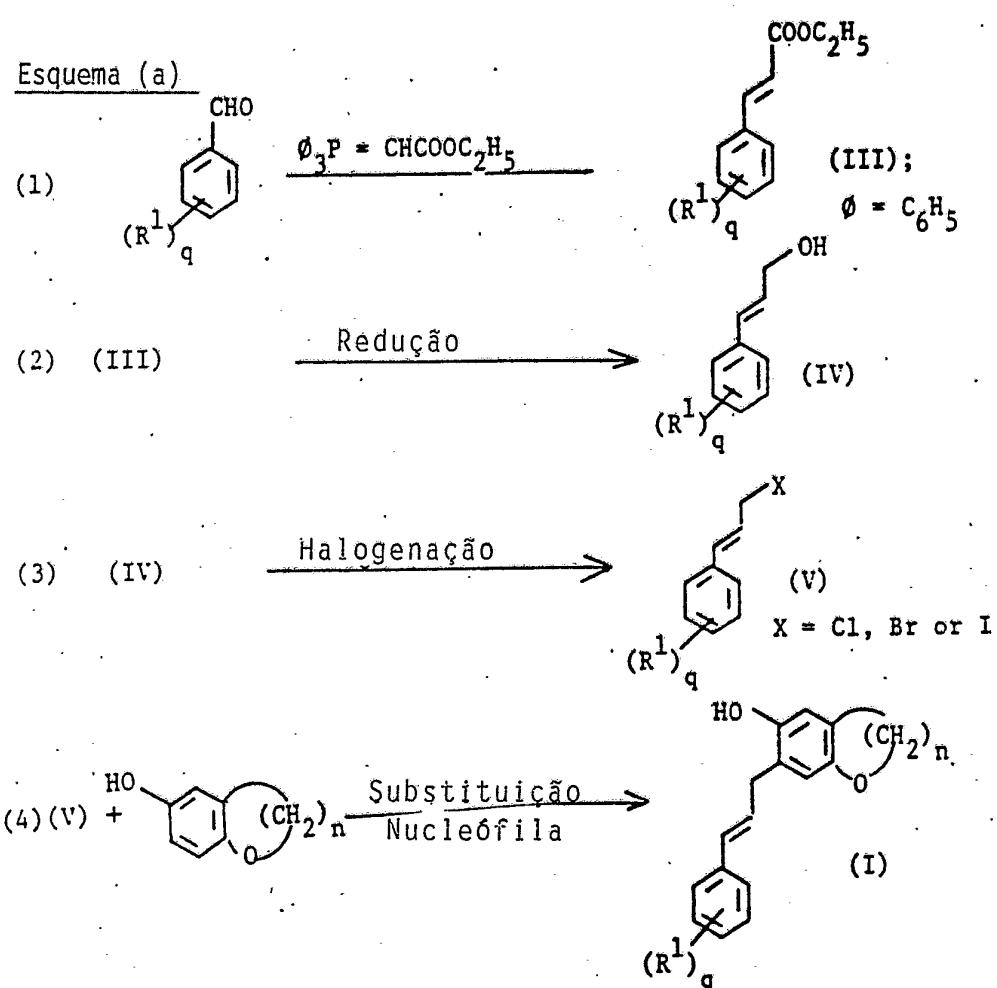
em que R^1 é alcanóilo inferior ou hidroxialquilo inferior.

B. Preparação dos Compostos dentro do Campo do Invento:

Os novos compostos do presente invento



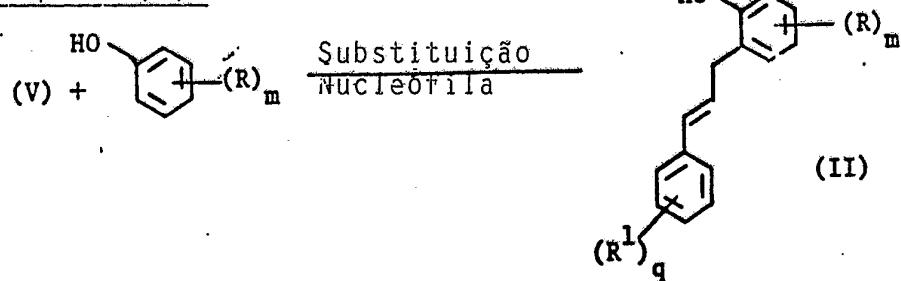
são preparados pelos processos que se seguem:





- 13 -

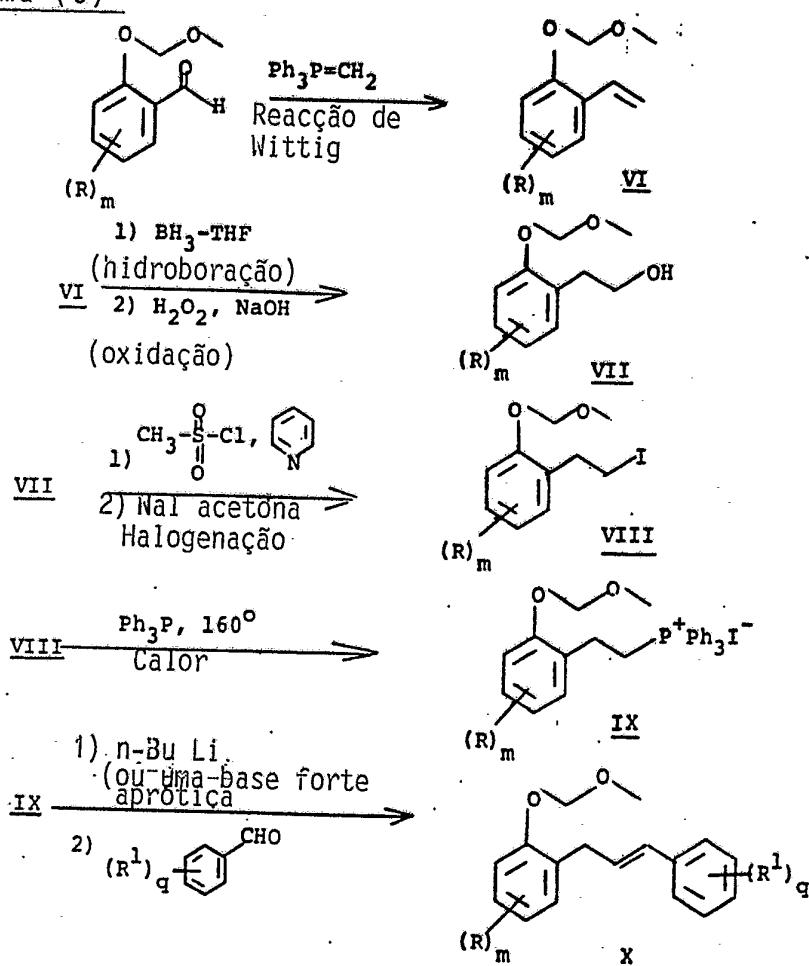
Esquema (b)





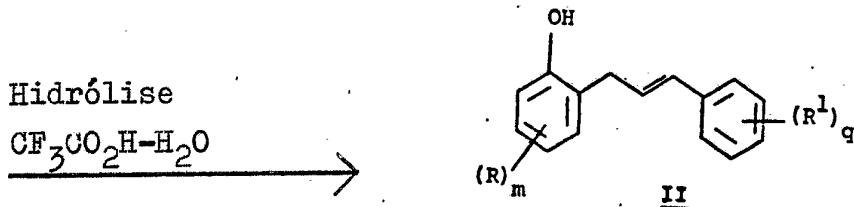
14

Esquema (c)

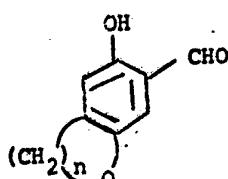




-15-



Esquema (c) é aplicável à preparação de um composto com a fórmula I a partir do aldeído com a fórmula

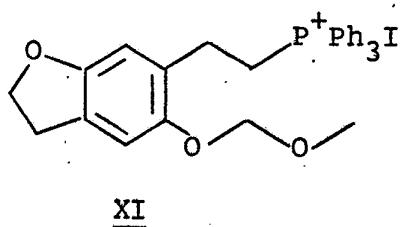


Os processos dos esquemas de síntese acima (a) e (b) são conhecidos para a preparação de cinamilfenóis com a fórmula (II), i.e., os divulgados nas Patentes U.S. 3.745.222; 3.775.540; 3.777.039; 3.865.748; 3.936.393; 3.951.820; e 4.105.698. No entanto estes processos não foram aplicados à preparação de derivados de cinamil-2,3-di-hidrobenzofurano com a fórmula (I).

As alquilações descritas nos Esquemas (a) e (b) são úteis apenas quando o brometo de cinamilo (V) não é substituído ou substituído com grupos que removem elec-



trões. Análogos com substituintes dadores de electrões ou com heterocíclicos ricos em electrões devem ser preparados pelo Esquema (c). Quaisquer análogos que sejam preparados pelos Esquemas (a) e (b) podem ser sintetizados de acordo com o Esquema (c) usando o reagente Wittig apropriado (IX). Isto inclui cinamil-2,3-di-hidrobenzofuranos que utilizem o reagente de Wittig XI



C. Utilidade dos Compostos do Título do Invento

Este invento também se relaciona com um método para tratamento de inflamação tópica em pacientes necessitados de tal tratamento. Geralmente, uma quantidade suficiente de um composto com a fórmula (I) ou (II) ou uma sua composição farmacêutica, particularmente um composto especialmente preferido é administrado ao paciente como constituinte activo.

O ensaio tópico na orelha de ratinho (TME) foi usado para avaliar os novos compostos do presente invento quanto ao seu efeito nas respostas inflamatórias induzidas pela aplicação tópica de acetato miristato de forbol (PMA) ou aplicação tópica de ácido araquidônico (AA). As respostas inflamatórias podem ser na forma de edema (medido por



peso seco); permeabilidade vascular (medido por acumulação de ^{125}I -BSA); ou infiltração de PMN (medido pela actividade da mieloperoxidase). Na Tabela I estão resumidos um protocolo do ensaio e alguns resultados com ele obtidos.

Tabela I Ensaio Tópico na Orelha de Ratinho

Método: As orelhas direitas de ratinhos (5 ratinhos por grupo) foram tratadas tópicamente com 5 μl de PMA ou 1000 μg de AA sózinhos ou com o composto a testar em 25 μl de veículo. O veículo era água/piridina/acetona (1:2:97). Um grupo testemunha de ratinhos recebeu apenas o veículo. Foi permitido aos ratinhos comerem e beberem ad libitum durante o período de tratamento; 2 horas para AA e 4 horas para PMA. Os ratinhos foram mortos por deslocação cervical e punctionado um disco de 6 mm de tecido de ambas as orelhas tratadas e não tratadas. As biópsias de tecido foram imediatamente pesadas e determinado o aumento de peso da orelha tratada relativamente ao peso da orelha não tratada.

Para a determinação da permeabilidade vascular, ^{125}I -albumina de soro bovina (^{125}I -BSA) 1 μM foi administrado em 0,5 ml de tampão fosfato salino 15 min antes da aplicação tópica. No fim da experiência, a quantidade de radioactividade nas biópsias das orelhas tratadas e não tratadas foi determinada e o aumento da quantidade de radioactividade no tecido tratado relativamente à quantidade de radioactividade determinada no tecido não tratado.

Como medida da infiltração de PMN determinou-se a quantidade de actividade da mieloperoxidase (MPO) nos mesmos tecidos. As biópsias de tecido foram homogenizadas em 1 ml de brometo de hexadeciltrilamónio a 0,5% e centri-



fugadas durante 45 min. a 1200 xg. Quantidades de 40 µl das fases de sobrenadante foram testadas quanto à actividade de MPO por um método colorimétrico projectado por H. Dougherty para a análise automatizada de Titertek. A actividade de MPO é expressa em OD₄₅₀ do homogenato de orelha tratada menos OD₄₅₀ do homogenato de orelha não tratada.

Todos os resultados são expressos como a média \pm SEM, N=5 ratinhos/grupo.

Resultados: O efeito de 5-hidroxi-6-(2-hidroximetilcinamila)-2,3-di-hidrobenzofurano (A).

<u>Composto</u>	<u>Dosagem (µg)</u>	<u>Edema (% de inibição)</u>
A	300	88
	150	54
	50	37
Indometacina	150	51
Dexametasona	5	60

Para o tratamento de inflamações, estados de artrite, perturbações cardiovasculares, alergias, psoriase, asma, ou outras doenças mediadas por prostaglandinas e/ou leucotrienos, um composto com a fórmula (I) pode ser administrado oralmente, tópicamente, parenteralmente, por inalação ou rectalmente em formulações de dosagem unitária contendo veículos convencionais farmacêuticamente aceitáveis não tóxicos. O termo parenteral como aqui é usado inclui injecções subcutâneas, intravenosa, intramuscular, injecção intravascular ou técnicas de infusão.

Particularmente, as composições farmacêuticas contendo o ingrediente activo podem estar numa forma



adequada ao uso tópico, por exemplo, soluções ou suspensões aquosas ou oleosas, pós ou grânulos dispersáveis, tinturas, emulsões de aerosol tópico, cremes, pomadas, geleias, supositórios ou similares. As composições destinadas ao uso tópico podem ser preparadas de acordo com qualquer método conhecido na especialidade para a manufactura de composições farmacêuticas e tais composições podem conter um ou mais compostos activos.

As suspensões aquosas contem os materiais activos juntamente com excipientes adequados à manufactura de suspensões aquosas. Tais excipientes são agentes suspensores, por exemplo carboximetilcelulose sódica, metilcelulose, hidroxipropilmelcelulose, alginato de sódio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanta e goma acácia; os agentes dispersantes ou molhantes podem ser fosfatos naturais, por exemplo lecitina, ou produtos de condensação de um óxido de alquileno com ácidos gordos, por exemplo esteарато de polioxietileno, ou produtos de condensação de óxido de etileno com alcoóis alifáticos de cadeia longa, por exemplo heptadecaetilenoxicetanol, ou produtos de condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos gordos e um hexitol tal como monoleato de polioxietilenossorbitol, ou produtos de condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos gordos e anidridos de hexitol, por exemplo monoleato de polietilenossorbitano. As referidas suspensões aquosas podem também conter um ou mais preservativos, por exemplo p-hidroxibenzoato de etilo ou de n-propilo.

A suspensão oleosa pode ser formulada por suspensão do ingrediente activo num óleo vegetal por exemplo óleo de araquis, azeite, óleo de sésamo ou óleo de amendoim, ou num óleo mineral tal como parafina líquida. As suspensões oleosas podem conter um agente espessante, por exemplo cera de abelhas, parafina sólida ou álcool cetílico. Estas composições podem ser preservadas pela adição de um antioxidante tal como ácido ascórbico.



-20-

Pós e grânulos dispersáveis adequados à preparação de uma suspensão aquosa pela adição de água constituem o ingrediente activo misturado com um agente dispersante ou molhante, agente suspensor e um ou mais preservativos. Agentes dispersantes ou molhantes e agentes suspensores adequados são exemplificados pelos já mencionados atrás.

As composições farmacêuticas do invento podem ser também na forma de emulsões de óleo em água. A fase oleosa pode ser um óleo vegetal, por exemplo, azeite ou óleo de araquis, ou um óleo mineral, por exemplo, parafina líquida ou misturas destes. Agentes emulsionantes adequados podem ser gomas naturais, por exemplo, goma acácia ou goma tragacanta, fosfatidos naturais, por exemplo, lecitina de soja, e ésteres ou ésteres parciais derivados de ácidos gordos e anidridos de hexitol por exemplo monoleato de sorbitano e produtos de condensação dos referidos ésteres parciais com óxido de etileno, por exemplo monoleato de polioxietilenosorbitano.

Uma pomada contendo as composições farmacêuticas do presente invento pode ser preparada, entre outros métodos conhecidos na especialidade, por combinação do ingrediente activo com um meio consistindo num glicol, um álcool inferior e água; um agente gelificante; e facultativamente um adjuvante tal como adipato de diisopropilo, sebáto dietílico, caproato de etilo e laurato de etilo. Glicóis adequados incluem propilenoglicol, butilenoglicol, polietilenoglicol e similares. Garalmente um polímero de carboxivinilo pré-neutralizado com uma amina orgânica tal como diisopropilamina e trietilamina, ou uma celulose, e.g., hidroxietilcelulose, metilcelulose, carboximetilcelulose, hidroxipropilcelulose, é usado como agente gelificante.

Os compostos do invento podem também ser administrados na forma de supositórios para administração rectal da droga. Estas composições podem ser preparadas mistu-



rando a droga com um excipiente adequado não irritante sólido às temperaturas normais mas líquidos à temperatura rectal e que se fundirá no recto para libertar a droga. Tais materiais são manteiga de cacau e polietilenoglicóis.

Níveis de dosagem da ordem de 0,2 mg a 140 mg por quilograma de peso de corpo por dia são úteis no tratamento das condições acima referidas (10 mg a 7 mg por paciente por dia). Por exemplo, a inflamação pode ser tratada eficazmente pela administração de aproximadamente 0,5 a 50 mg do composto por quilograma de peso de corpo por dia (25 mg a 5 g por paciente por dia). Vantajosamente, entre cerca de 2 mg e cerca de 20 mg por quilograma de peso de corpo por dose diária produz resultados altamente eficazes (50 mg a 1 g por paciente por dia).

Particularmente, para usar no tratamento de condições oftálmicas incluindo inflamação dos olhos causada por glaucoma ou outras doenças dos olhos, o composto activo pode ser administrado tópicamente ou sistémicamente quando fôr apropriado. A dose administrada pode ser tão pouco como 0,1 a 25 mg ou mais por dia, de uma só vez, ou de preferência num regime de 2 a 4 doses por dias se bem que uma única dose por dia seja satisfatória.

Quando dada sistemáticamente, a droga pode ser dada por qualquer outra via, se bem que a via oral seja preferida. Na administração oral a droga pode ser empregue em qualquer das formas de dosagem habituais tais como comprimidos ou cápsulas, quer numa libertação contemporizada quer numa forma de libertação controlada. Qualquer número dos excipientes ou adjuvantes de comprimidos habituais pode igualmente ser incluido.

Quando dada pela via tópica, a droga activa ou um seu sal oftalmológicamente aceitável como seja o sal de sódio ou de potássio é formulada numa preparação oftálmica.



-22-

mica. Em tais preparações pode-se empregar entre 0,1% e 15% por peso. O objectivo é administrar uma dose entre 0,1 e 10 mg por olho por dia ao paciente, fazendo-se o tratamento enquanto as condições persistirem.

As drogas activas deste invento são administradas mais adequadamente na forma de composições farmacêuticas oftálmicas adaptadas à administração tópica no olho tais como suspensão, pomada ou uma inserção sólida. As formulações destes compostos podem conter entre 0,01 e 15% e especialmente 0,5% a 2% de medicamento. Dosagens mais elevadas como por exemplo cerca de 10%, ou dosagens mais baixas podem ser empregues desde que a dose seja eficaz na redução ou controle da inflamação. Uma unidade de dosagem varia entre 0,001 e 10,0 mg, de preferência 0,005 a 2,0 mg, e especialmente 0,1 a 1,0 mg do composto é geralmente aplicado no olho humano, geralmente numa base diária em doses únicas ou divididas enquanto se verificar a condição a ser tratada.

A preparação farmacêutica que contem o composto activo pode ser convenientemente misturada com um veículo farmacêutico orgânico não tóxico ou com um veículo farmacêutico inorgânico não tóxico. Veículos farmacêuticamente aceitáveis típicos são, por exemplo, água, misturas de água e solventes miscíveis em água tais como alcanóis inferiores ou aralcanóis, óleos vegetais, polialquilenoglicóis, geleia baseada em petróleo, etilcelulose, oleato de etilo, carboximetilcelulose, polivinilpirrolidona, miristato de isopro-pilo e outros veículos aceitáveis convencionalmente empregues. A preparação farmacêutica pode também conter substâncias auxiliares não tóxicas tais como agentes emulsionantes, preservantes, molhantes, de enchimento e similares, como por exemplo, polietilenoglicóis 200, 300, 400 e 600, carbowax 1000, 1500, 4000, 6000 e 10 000, componentes antibacterianos tais como compostos quaternários de amónio, sais fenilmercúricos que se sabe terem propriedades esterilizante e que não são prejudiciais quando usados, timerosal, metil e propil parabe-



no, álcool benzílico, etanol fenílico, ingredientes tamponantes tais como cloreto de sódio, borato de sódio, acetatos de sódio, tampois gluconato e outros ingredientes convencionais tais como monolaurato de sorbitano, trietanolamina, oleato, monopalmitilato de polioxietilenossorbitano, dioctilsulfosuccinato sódico, monotioglicerol, tirossorbitol, ácido etileno-diaminotetracético e similares. Em adição podem-se usar veículos oftálmicos adequados como meios veículo para o presente fim incluindo sistemas veículo de tampão fosfato convencional, veículos isotónicos de ácido bórico, veículos isotónicos de cloreto de sódio, veículos isotónicos de borato de sódio e similares.

A preparação farmacêutica pode igualmente ser na forma de uma iserção sólida como seja uma que após distribuição da droga permaneça essencialmente intacta ou uma iserção bio-degradável que seja soluvel nos fluidos lacrimais ou que de outro modo se desintegre.

A quantidade de ingrediente activo que pode ser combinada com os materiais veículo para produzir uma forma unitária de dosagem variará dependendo do hospedeiro tratado e do modo particular de administração. As formas de dosagem unitárias conterão de um modo geral entre cerca de 25 µg e cerca de 1 g de ingrediente activo.

Compreender-se-à no entanto, que o nível de específico da dose para qualquer paciente particular dependerá de uma variedade de factores incluindo a actividade do composto específico empregue, a idade, peso do corpo, estado de saúde geral, sexo, dieta, duração da administração, via de administração, taxa de excreção, combinação da droga e gravidade da doença particular sujeita à terapia.

São fornecidas abaixo algumas formulações tópicas ilustrativas contendo um composto activo seleccionado do presente invento.



-24-

Formulação 1 - Solução

(a) Água destilada qs para 100%

Processo: Dissolver o composto (A) em água suficiente para fazer 100%. Filtrar a solução. Aplicar na área afectada.

Formulação 2 - Tintura

(b) Álcool U.S.P.

-50%

Água q.s. para 100%

Processo: Dissolver o composto (A) no álcool. Adicionar água suficiente para fazer 100%. Filtrar e aplicar na área afectada.

Formulação 3 - Aerossol Tópico

(c) Álcool U.S.P.

-5%

Isopropilmiristato

-5%

Propelente convencional do tipo hidrocarboneto halogenado qs 100% e.g., Freon 11 (triclorofluorometano), Freon 12 (diclorodifluorometano), Freon 14 (tetrafluoreto de carbono), Freon C 318 (Octafluorociclobutano), Freon 114 (Cryofluorane), etc.

Processo: Dissolver o composto (A) no álcool e isopropilmiristato. Adicionar suficiente propelente halogenado e introduzir nos recipientes convencionais de aerossol quer por pressão quer por enchimento a frio. Aplicar na área afectada.

Formulação 4 - Pomada

Petrolato U.S.P. qs para

100%

Processo: Aquecer o petrolato até 60°C.

Adicionar o composto (A) e agitar até estar bem disperso. Arrefecer até à temperatura ambiente. Aplicar na área afectada.

Formulação 5

Um composto com a fórmula (I)	1 mg	15 mg
Fosfato de sódio monobásico .2H ₂ O	10 mg	5 mg



-25-

Fosfato de sódio dibásico .12H ₂ O	30 mg	15 mg
Cloreto de benzalcónio	0,1 mg	0,1 mg
Áqua para injecção q.s. ad.	1,0 ml	1,0 ml

Um composto com a fórmula (I), sais de tampão fosfato e cloreto de benzalcónio são adicionados a água e nela dissolvidos. O pH da composição é ajustado a 6,8 e diluído para o volume. A composição é esterilizada por radiação ionizante.

Formulação 6

Um composto com a fórmula (I)	5 mg
petrolato q.s. ad.	1 g

O composto activo e o petrolato são combinados assépticamente.

Formulação 7

Um composto com a fórmula (I)	1 mg
Hidroxipropilcelulose q.s.	12 mg

As inserções são manufacturadas a partir de películas moldadas por compressão que são preparadas numa Carver Press submetendo a mistura em pó dos ingredientes acima à força compressora de 12 000 lbs (gauge) a 300°F durante um a quatro minutos. A película é arrefecida a pressão reduzida tendo circulação de água fria na platina. As inserções oftálmicas são então cortadas individualmente a partir da película com uma punção circular. Cada inserção é colocada num frasco que é então colocado numa câmara húmida (85% H.R. a 30°C) durante dois a quatro dias. Após remoção da câmara húmida os frascos são tapados e selados. Os frascos contendo a inserção hidratada são então autolavados a 250°F durante 1/2 hora.



Formulação 8

Um composto com a fórmula (I)	1 mg
Hidroxipropilcelulose q.s. ad.	12 mg

As inserções oftálmicas são manufacturadas a partir de película moldada solúvel preparadas fazendo uma solução viscosa dos ingredientes em pó enumerados acima usando metanol como solvente. A solução é colocada numa placa de Teflon e deixada secar nas condições ambientais. Após secagem, a película é colocada numa câmara a 88% de H.R. até estar flexível. Inserções de tamanho adequado são cortadas da película.

Formulação 9

Um composto com a fórmula (I)	1 mg
Hidroxipropilmetylcelulose q.s. ad.	12 mg

As inserções oftálmicas são manufacturadas a partir de uma película moldada solúvel a qual é preparada fazendo uma solução viscosa da mistura em pó dos ingredientes acima usando um sistema solvente metanol/água (10 ml de metanol é adicionado a 2,5 g da mistura em pó, ao que se adiciona 11 ml de água (dividida em três porções)). A solução é colocada numa placa de Teflon e deixada secar nas condições ambientais. Após secagem, a película é colocada numa câmara a 88% de H.R. até estar flexível. As inserções de tamanho apropriado são então cortadas da película.

Formulação 10

Um composto com a fórmula (I)	1 mg
Hidroxipropilmetylcelulose q.s. ad.	12 mg

As inserções oftálmicas são manufactura-



-27-

das a partir de películas moldadas por compressão as quais são preparadas numa Carver Press sujeitando a mistura em pó dos ingredientes acima a uma força compressor de 12 000 lbs. (gauge) a 350°F durante um minuto. A película é arrefecida sob pressão tendo circulação de água fria na platina. As inserções oftálmicas são então cortadas individualmente com uma punção. Cada inserção é colocada num frasco, o qual é então colocado numa câmara húmida (88% de H.R. a 30°C) durante dois a quatro dias. Após remoção da câmara húmida, os frascos são rolhados e depois selados. Os frascos contendo a inserção hidratada são então autoclavados a 250°F durante meia hora.

É altamente preferido que as inserções sólidas deste invento possam ser usadas pelo paciente sem que estejam contaminadas com agentes patogénicos. Assim de preferência esteriliza-se as inserções e para assegurar nova contaminação a esterilização é efectuada preferencialmente após embalagem. O melhor modo de esterilização é empregar radiação ionizante incluindo radiação emanada de Cobalto 60 ou feixes de electrões de alta energia.

Formulação II

Os materiais que se seguem são misturados num frasco de 1250 ml: 24 g de um composto activo, e.g., 5-hidroxi-6-(2-hidroximetilcinamil)-2,3-di-hidrobenzofurano, o que é uma quantidade suficiente de medicamento para resultar numa concentração de 10 mg por ml nas amostras finais, permitindo uma média préviamente estabelecida de 3,0%; 0,4 g de bisulfito de sódio, 12 g de NaCl e 28 ml de água (a 180°F). Esta mistura, (I), é autoclavada durante 30 minutos a 121°C a 15 psig. Em separado, 3 g de hidroxietilcelulose em 720 ml de água (II) e 0,4 g de lecitina em 80 ml de água (III) foram autoclavados durante 30 minutos a 121°C . Em seguida, (III) é misturado com (I) durante 2 horas, e a mistura resultante vertida sobre (II). Uma outra mistura (IV) é preparada a partir



de 20 g de sorbitol, 2,36 ml de cloreto de benzalcónio, 10 g de edetato di-sódio e água para dar um volume final de solução de 900 ml. Em seguida (IV) é adicionado à mistura de (I), (II), e (III) em quantidade suficiente para dar 1,8 l no total. Os 1,8 l da mistura de I, II, III e IV são então homogeneizados usando um homogeneizador a 2000 psig. As soluções "stock" são então preparadas monoleato de polioxietilenossorbitano (20) por dissolução de 3 g do material em 100 ml de água e de benzílico/álcool B-fenil-etílico misturando 50 ml de cada álcool. Quantidades várias das duas soluções "stock" são então adicionadas a quatro porções de 90 ml da mistura homogeneizada de (I), (II), (III) e (IV) preparada como descrito acima, juntamente com água suficiente para dar um total de 100 ml para cada uma das quatro amostras diferentes.

Formulação 12

Composição da Solução

5-hidroxi-6-(2-hidroximetilcinamil)-	
-2,3-di-hidrobenzofurano	0,1 mg
Óleo de amendoim q.s. ad.	0,11 mg

A solução é esterilizada por filtração passando-a através de um filtro de esterilização.

Formulação 13

Um composto com a fórmula (I)	0,5 g
Petrolato q.s. ad.	1 g

O composto e o petrolato são combinados assépticamente.



-29-

Exemplo 1

6-cinamil-2,3-di-hidro-5-hidroxibenzofurano

Hidreto de sódio (0,40 g; 10 mM; 60% em óleo mineral) foi lavado duas vezes com hexano em atmosfera de azoto. O hidreto de sódio foi suspenso em 15 ml de benzeno e adicionou-se de uma só vez 5-hidroxi-2,3-di-hidrobenzofurano (1,00 g; 7,37 mM) em 20 ml de benzeno. A suspensão foi agitada à temperatura ambiente durante 1,5 horas dando uma suspensão azul pálido. Adicionou-se brometo de cinamilo (recentemente destilado; p.e. = 76-8° a 0,2 torr; 1,58 g; 8,0 mM) em 15 ml de benzeno. A reacção foi então aquecida a refluxo durante 3,5 horas. Após arrefecimento a mistura de reacção foi vertida sobre ácido clorídrico aquoso 1N, separadas as fases e extraída de novo com éter. As fases orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e extraídas para dar um óleo castanho. O produto bruto da reacção foi submetido a cromatografia "flash" com 600 ml de acetato de etilo a 20% em hexano numa coluna de gel de silica de 30 mm por 6. Esta cromatografia deu uma mistura de produtos e o fenol de partida que foram separados num cartucho no Waters Prep 500 com 2 galões de acetato de etilo a 20% em hexano e quatro reciclagens com técnicas de "raspagem" dos piços. O produto resultante semipurificado foi cristalizado a partir de benzeno/hexano para dar 0,516 g (28% de rendimento) de 6-cinamil-2,3-di-hidro-5-hidroxibenzofurano.

RMN (CDCl_3): δ 7,0-7,3 (m; 4H); 6,16-6,62 (m; 4H); 4,43 (s; 1H); 4,40 (t (8 Hz); 2 H); 3,40 (d (5 Hz); 2 H); 3,03 (t (8 Hz); 2 H).

IV: 3700, 2920, 1610, 1490, 1425, 1140, 981, 870 cm^{-1} (CHCl_3)
MS: 252 (M^+) (68%); 161 (34%); 148 (100%); 91 (36%).

Microanálise:	C	H
Calculado	80,92	6,39
Encontrado	80,50	6,05

p.e. = 85-87°C



Exemplo 2

6-(o-Bromocinamil)-2,3-di-hidro-5-hidroxibenzofurano

Passo A: Preparação do álcool o-bromocinamilílico

o-Bromocinamato de etilo (66,3 g; 260 mM) foi dissolvido em 750 ml de tolueno anidro em atmosfera de azoto num balão de fundo redondo com três tubuladuras equipado com um funil de adição e um condensador. Uma solução de hidreto de diisobutilalumínio (520 mM; 1,53 M) em tolueno foi transferida através de uma canula para o funil de adição e depois adicionada gota a gota à mistura de reacção que tinha sido arrefecida para -78°. Após completada a adição, a reacção foi aquecida até à temperatura ambiente durante um período de 1,5 horas e parada pela adição gota a gota de 50 ml de água. Foi necessário algum arrefecimento. A emulsão resultante foi adicionada a 640 ml de ácido clorídrico aquoso 2N. Após separação de fases a fase aquosa ligeiramente ácida (pH 5) foi extraída duas vezes com éter. As fracções orgânicas combinadas foram secas ($MgSO_4$), filtradas (funil de frita) e evaporadas para dar um óleo. O óleo foi sujeito a cromatografia por duas vezes em Waters Prep 500 equipado com dois cartuchos eluindo com um total de dois galões do acetato de etilo a 35% em hexano. Este produziu 33,8 g (61% de rendimento) de álcool o-bromocinamilílico. RMN ($CDCl_3$): δ 6,8-7,8 (m; 5 H); 6,0-6,6 (AB; 1 H); 4,2-4,4 (brd.; 2 H); 2-2,6 (brs; 1 H).

Passo B: Preparação de o-bromocinamilbrometo

Todo o álcool o-bromocinamilílico (159 mM) do Passo A foi dissolvido em 300 ml de tetracloreto de carbono em atmosfera de azoto e arrefecido para 0°. Em seguida adicionou-se gota a gota 100 ml de tetracloreto de carbono contendo tribrometo fosforoso (5,62 ml; 59,8 mM). Após agitação a 0° durante mais uma hora a reacção foi vertida sobre água gelada e separadas as fases. A fase aquosa foi extraída uma



vez com cloreto de metileno e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com hidróxido de sódio aquoso 1,5 N frio. Secagem sobre sulfato de magnésio seguido de remoção do solvente deu um óleo amarelo pálido o qual foi purificado por destilação de passo curto a 0,2 torr. O brometo de o-bromocinamilo foi destilado a 105° e isolou-se 37,3 g (85% de rendimento). RMN (CDCl_3): δ 6,8-7,7 (m; 5 H); 6,33 (AB: 1 H); 4,15 (d; 2 H).

Passo C: Preparação de 6-(o-bromocinamil)-2,3-di-hidro-5-hidroxibenzofurano

Hidreto de sódio (0,72 g; 18 mM, 60% em óleo mineral) foi lavado duas vezes com hexano sob uma corrente de azoto. Foi então suspenso em 25 ml de benzeno anidro num balão de fundo redondo de 250 ml com um braço lateral equipado com um funil de gotas. O 5-hidroxi-2,3-di-hidrobenzofurano foi adicionado de uma só vez (1,63 g; 12,0 mM) em 40 ml de benzeno com pressão de azoto positiva e a suspensão resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 45 minutos. Adicionou-se então brometo de o-bromocinamilo em 15 ml de benzeno. Não se observou qualquer reacção a T.R. ou a 50° e portanto a reacção foi aquecida a 75° durante duas horas ao fim das quais a reacção foi arrefecida para 23° e vertida sobre uma solução de ácido clorídrico diluído. Isto foi extraído 3 vezes com éter, seco sobre sulfato de magnésio e extraído para dar um óleo castanho. Este material bruto foi purificado por cromatografia num Waters Prep 500 equipado com um cartucho e eluído e reciclado com acetato de etilo a 20% em hexano. Recristalização a partir de acetato de etilo/hexano deu 1,58 g (40%) de cristais côr de canela identificados por espectrofotometria como sendo 6-(o-bromocinamil)-2,3-di-hidro-5-hidroxibenzofurano.

RMN (CDCl_3): δ 6,6-7,4 (m: 4 H); 6,4-6,6 (m; 3 H); 6,08 (dq_t (16 Hz & 6 Hz); 1 H); 4,67 (s; 1 H); 4,40 (t (8 Hz); 2 H); 3,43 (d (6 Hz); 2 H); 3,03 (t (8 Hz); 2 H). IV: 3700, 3500, 2950, 1480, 1430, 1330, 1280, 1160, 1140, 1020,



-32-

980, 965, 945, 865 cm^{-1} (CHCl_3)

Microanálise:	C	H	Br
Calculado	61,65	4,57	24,13
Encontrado	61,73	4,53	23,88

Exemplo 3

6-(o-cianocinamil)-2,3-di-hidro-5-hidroxi-benzofurano

6-(o-Bromocinamil)-2,3-di-hidro-5-hidroxi-benzofurano (1,49 g; 4,5 mM) e cianeto cuproso (1,37 g; 15,3 mM) foram suspensos em 18 ml de N-metil-2-pirrolidona anidra. Borbulhou-se azoto através desta suspensão durante aproximadamente 15 minutos e a mistura de reacção foi então aquecida a 175° em atmosfera de azoto durante 2 horas. Após arrefecimento para a temperatura ambiente a reacção foi vertida sobre 60 ml de água contendo 60 ml de hidróxido de amónio concentrado. Esta emulsão foi extraída três vezes com éter, seca sobre sulfato de magnésio e extraída para dar um óleo castanho. Cromatografia flash deste material numa coluna de gel de silíca de 30 mm por 5-1/2 eluído com 500 ml de acetato de etilo a 35% em hexano deu um sólido que foi recristalizado a partir de acetato de etilo/hexano produzindo 0,95 g (76%) de cristais brancos identificados como 6-(o-cianocinamil)-2,3-di-hidro-5-hidroxi-benzofurano.

RMN (CDCl_3): δ 7,2-7,6 (m; 4 H); 6,2-6,8 (m; 4 H); 4,60 (s; 1 H); 4,43 (t(9 Hz); 2 H); 3,50 (d(6 Hz); 2 H); 3,07 (t(9 Hz); 2 H). IV: 3700, 3450, 2900, 2250, 1600, 1470, 1420, 1150, 1140, 980, 960, 940, 900, 860 cm^{-1} .

Microanálise:	C	H	N
Calculado	77,96	5,45	5,05
Encontrado	77,67	5,28	4,83

p.f. = 137-9°.



-33-

Exemplo 4

2,3-di-hidro-5-hidroxi-6-(o-hidroximetilcinamil)-benzofurano

Um balão de fundo redondo equipado com um funil de gotas, foi seco à chama em atmosfera de azoto e introduziu-se nele 23 ml de benzeno anidro e 6-(o-cianocinamil)-2,3-di-hidro-5-hidroxibenzofurano (0,85 g; 3,1 mM). Esta solução foi arrefecida num banho de gelo e adicionado gota a gota 4,5 ml (6,9 mM) de hidreto de diisobutilalumínio em tolueno. A reacção foi agitada a 0°C durante uma hora e depois vertida sobre ácido clorídrico aquoso 1 N. Isto resultou numa emulsão que foi filtrada através de celite e separada em fases. A fase aquosa foi extraída com éter e as fases orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de magnésio. A suspensão foi filtrada e stripped do solvente in vacuo. O sólido castanho resultante foi suspenso em 75 ml de metanol e adicionou-se aos poucos boro-hidreto de sódio (170 mg) com a libertação habitual de gás. A reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos e o solvente foi então removido sob pressão reduzida. O óleo resultante foi purificado por cromatografia flash numa coluna de gel de silica de 30 mm por 5-1/2" eluída com 600 ml de acetato de etilo a 30% em hexano. Isto deu apenas 106 mg (13%) de 2,3-di-hidro-5-hidroxi-6-(o-hidroximetilcinamil)-benzofurano.

RMN (CDCl_3): δ 8,17 (s; 1 H); 6,9-7,3 (m; 4 H); 6,64 (d(15 Hz); 1 H); 6,63 (s; 1 H); ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO-D}_6$) 6,33 (s; 1 H); 6,13 (d de t (15 Hz e 7 Hz); 1 H); 4,42 (s; 2 H); 4,36 (t (8 Hz); 2H); 3,40 (d(7 Hz); 2 H); 3,03 (t (8 Hz); 2 H); 2,98 (s; 1 H).

Exemplo 5

5-cinamil-2,3-di-hidro-6-hidroxibenzopirano

Passo A: Preparação de p-propargiloxifenol



-34-

Dissolveu-se hidroquinona (49,6 g; 450 mM) em 700 ml de acetona anidra num balão de dois litros de fundo redondo com 3 tubulações equipado com um condensador de refluxo, agitador de ar e borbulhador de azoto. Carbonato de potássio (65,6 g; 460 mM) foi finamente moido e depois adicionado à reacção seguido de propargilbrometo (53,6 g; 450 mM). A reacção foi aquecida a refluxo durante três dias, arrefecida para a temperatura ambiente, filtrada e o solvente removido. O resíduo foi suspenso em éter e extraído três vezes com hidróxido de sódio aquoso 2,5 N. As fases básicas foram acidificadas com ácido clorídrico concentrado enquanto se adicionava gelo e extraídas duas vezes com éter. As fases contendo éter foram secas sobre sulfato de magnésio, adicionou-se carvão e a mistura foi filtrada através de celite. O solvente foi removido in vacuo e a pasta castanha escura remanescente foi purificada por cromatografia por duas vezes num Waters Prep 500 equipado com dois cartuchos de gel de silíca e eluída com acetato de etilo a 20% em hexano após injecção em solução de éter. Isto produziu 21,4 g (64% da teoria) do p-propargiloxifenol pretendido.

RMN (CDCl_3): δ 6,5-6,8 (m; 4 H); 5,53 (s; 1 H); 4,50 (d (2 Hz); 2 H); 2,40 (t (2 Hz); 1 H).

Passo B: Preparação de 6-hidroxibenzopirano

Borbulhou-se azoto através de 100 ml de dietilamilina durante 15 minutos e adicionou-se de uma só vez 5,0 g (34 mM) de p-propargiloxifenol. A mistura de reacção foi aquecida a 200° durante a noite em atmosfera de azoto. A solução castanha foi vertida sobre 600 ml de éter e extraída duas vezes com hidróxido de sódio aquoso 2,5 N. As fases aquosas combinadas foram extraídas uma vez com éter e depois acidificadas com ácido clorídrico concentrado a 0°. A fase ácida foi extraída duas vezes com éter. Os extractos de éter foram secos sobre sulfato de magnésio descorados com carvão e filtrados através de celite. A remoção do solvente in vacuo deu um óleo castanho avermelhado que foi purificado por cromato-



grafia flash numa coluna de 30 mm por 5-1/2" contendo gel de silica eluída com 600 ml de acetato de etilo a 20% em hexano. Isto produziu 2,96 g (59%) de 6-hidroxibenzopirano na forma de óleo amarelo.

RMN (CDCl_3): δ 6,0-6,8 (m; 4 H); 5,5-5,8 (do (t (11 Hz & 4 Hz); 1 H); 5,45 (s; 1 H); 4,63 (d de t (4 Hz & 2 Hz); 1 H).

IV: 3750, 3450, 2900, 1640, 1580, 1490, 1450, 1370, 1280, 1160, 1140, 1110, 1030, 1015, 942, 920, 840, 830 cm^{-1} .

Passo C: Preparação de 2,3-di-hidro-6-hidroxibenzopirano

O 6-hidroxibenzopirano (1,5 g; 10 mM) foi dissolvido em 100 ml de benzeno anidro juntamente com catalisador de Wilkison (280 mg; 0,30 mM). Este balão de hidrogenação contendo esta mistura de reacção foi primeiro gaseado com azoto e depois com hidrogénio. O balão foi pressurizado a 40 psi num agitador Paar e agitado durante 40 minutos ao fim dos quais a pressão no balão (400 ml de volume morto) tinha descido para 30 psi e a partir daí não desceu mais. O balão foi então gaseado com azoto e o solvente foi removido in vacuo. O resíduo foi suspenso em éter e filtrado através de uma almofada de celite. O solvente foi removido e o óleo foi purificado por cromatografia flash numa coluna de 30 mm X 6" com gel de silica eluída com 600 ml de acetato de etilo a 20% em hexano. Esta purificação produziu 1,40 g (93%) de 2,3-di-hidro-6-hidroxibenzopirano na forma de um sólido branco cristalino.

RMN (CDCl_3): δ 6,3-6,6 (m; 3 H); 5,43 (s; 1 H); 4,00 (brt (5 Hz); 2 H); 2,69 (brt (6 Hz); 2 H); 1,7-2,0 (m; 2 H).

Passo D: Preparação de 7-cinamil-2,3-di-hidro-6-hidroxibenzo-pirano

Hidreto de sódio (0,56 g; 14 mM; 60% em óleo mineral) foi lavado duas vezes com hexano numa corrente de azoto. Foi suspenso em 20 ml de benzeno anidro sob pressão



positiva de azoto e o 2,3-di-hidro-6-hidroxibenzopirano (1,40 g; 9,3 mM) foi adicionado gota a gota rapidamente em 30 ml de benzeno. Esta suspensão foi agitada durante uma hora à temperatura ambiente e adicionou-se então gota a gota uma solução de brometo de cinamilo (2,06 g; 10,5 mM em 15 ml de benzeno. Após agitação durante duas horas à temperatura ambiente a mistura de reacção foi vertida sobre ácido clorídrico aquoso lN e separadas as fases. A fase aquosa foi extraída uma vez com éter e as fases orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de magnésio, filtradas sobre um funil de frita e extraídas do solvente in vacuo. O óleo resultante foi purificado por cromatografia duas vezes no Waters' Prep 500 equipado com um cartucho e eluído primeiro com acetato de etilo a 15% em hexano e depois com acetato de etilo a 8% em hexano com reciclagem. Isto produziu os dois regioisómeros possíveis de cinamilo alquilados, o óleo menos polar (400 mg) apresentou dois protões orto no anel de benzopirano por RMN. O produto principal 7-cinamil-2,3-di-hidro-6-hidroxibenzopirano foi isolado em 20% (500 mg) e cristalizado para um sólido amarelo.

(a) O 5-cinamilisómero

RMN: (DMSO-D₆) δ 8,67 (s; 1H); 7,0-7,4 (m; 5H); 6,55 (d(9 Hz); 1H); 6,39 (d(9 Hz); 1H); 6,26 (s; 2H); 3,92 (brt(6 Hz); 2H); 3,33 (brd(8 Hz); 2H); 2,65 (d(t(6 Hz); 2H; 1,6-2,0 (m; 2H).
IR: 3700, 3450, 3000, 2900, 1600, 1475, 1250, 1170, 1090, 1070, 970, 910 cm⁻¹ (CHCl₃)

MS: 266 (M⁺, 66%); 162 (100%); 91 (53%).

Microanálise:	C	H
Calculado:	81,17	6,81
Encontrado:	80,14	7,01



-37-

(b) O-7-cinamilisómero

RMN: (CDCl_3) δ 7,0-7,3 (m; 5H); 6,1-6,5 (m; 4H); 4,59 (brs; 1H); 4,02 (brt(5 Hz); 2H); 3,39 (d(4 Hz); 2H); 2,22 (brt(6 Hz); 2H); 1,8-2,1 (m; 2H).

(CHCl_3) IR: 3800, 3600, 3000, 2900, 1600, 1490, 1420, 1330, 1250, 1150, 1100, 1060, 980, 965; 943, 889 cm^{-1} .

EM: 266 (M+, 66%); 162 (100%); 91 (43%).

Microanálise: C H
Calculado: 81,17 6,81
Encontrado: 80,67 6,87
p.f. = 99-101°

Exemplo 6

7-(o-bromocinamil)-2,3-di-hidro-6-hidroxibenzopirano

Hidreto de sódio (1,36 g; 34 mM; 60% em óleo mineral) foi lavado duas vezes com hexano sob uma corrente de azoto. Foi ressuspenso em 50 ml de benzeno anidro num balão de 500 ml com 3 tubuladuras equipado com um funil de gotas. A esta suspensão adicionou-se benzeno (75 ml) contendo 6-hidroxi-di-hidrobenzopirano (3,4 g; 22,7 mM). A mistura de reacção resultante foi agitada à temperatura ambiente durante cerca de 40 minutos e adicionou-se gota a gota mais 30 ml de benzeno contendo brometo de o-bromocinamilo (7,28 g; 28,4 mM). Esta reacção foi aquecida a refluxo durante 1,5 horas e arrefecida para a temperatura ambiente. A suspensão foi vertida sobre 150 ml de ácido clorídrico aquoso 1N frio, separadas as fases e as fases aquosas foram extraídas uma vez com éter. As fases orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de magnésio e extraído do solvente. O óleo resultante foi cromatografado duas vezes no Waters' Prep 500 equipado com um cartucho. A primeira eluição com acetato de etilo a



15% em hexano removeu a maior parte das impurezas e a mistura de regioisómeros obtida foi separada eluindo de novo com acetato de etilo a 15% em hexano com três reciclagens numa coluna. O componente menos polar (1,0 g; sólido côn de canela) era o 5-(o-bromocinamil)-isómero e o componente mais polar (1,04 g; recristalizado a partir de ocetato de etilo/heptano) era o 7-(o-bromocinamil)-2,3-di-hidro-6-hidroxibenzo-pirano.

(a) 5-(o-bromocinamil)-isómero

RMN (CDCl_3): δ 6,7-7,5 (m; 4H); 7,11 (d) 15 Hz; 1 H); 6,53 (s; 1H); 6,40 (s; 1H); 6,15 (d of t (15 Hz & 6 Hz); 1H); 4,67 (brs; 1H); 4,04 (t(5 Hz); 2H); 3,43 (d(6 Hz); 2H); 2,63 (t(7 Hz); 2H); 1,90 (m; 2H).

(b) 7-(o-bromocinamil)-isómero

RMN (CDCl_3): δ 6,8-7,4 (m; 4H); 6,50 (brs; 3H); 6,05 (d of t (15 Hz & 6 Hz); 1H); 4,60 (s; 1H); 4,03 (brt; 2H); 3,46 (d(6 Hz); 2H); 2,73 (brt; 2H); 1,8-2,1 (m; 2H).

Exemplo 7

2-(m-Metoxicinamil)-4-metoxifenol

Passo A: Preparação de m-metoxicinamato de metilo

Metanol anidro (400 ml) foi arrefecido para 0° e tratado com cloreto de acetilo (20 ml) para dar uma solução a 3% de HCl metanólico. Adicionou-se ácido m-metoxicinâmico (14,24 g; 80 mM) a esta solução de uma só vez e agitou-se até se obter dissolução. A mistura de reacção foi



então deixada à temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido in vacuo a 35° e o óleo resultante foi filtrado através de uma almofada de pôlegada de gel de silica num funil de 150 ml de frita com 400 ml de uma solução a 35% de acetato de etilo em hexano. O solvente foi então removido in vacuo dando 14,5 gramas de m-metoxicinamato de metilo na forma de um óleo.

RMN (CDCl_3): δ 7,63 (d(16 Hz); 1H); 6,7-7,3 (m; 4H); 6,36 (d(16 Hz); 1H); 3,77 (s; 6H).

Passo B: Preparação do álcool m-metoxicinamílico

O m-metoxicinamato de metilo foi suspenso em 50 ml de tolueno anidro e arrefecido para -70° em atmosfera de azoto. Hidreto de diisobutilalumínio (54 ml; 83 mM; 1,54 M em tolueno) foi adicionado gota a gota através de um funil de adição lateral. Algum material de partida manteve-se conforme detectado por TLC (35% de acetato de etilo) hexano em gel de silica) de modo que se adicionou mais 15 ml de hidreto de diisobutilalumínio. A reacção foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e depois parada cuidadosamente com água a 0° dando uma emulsão. A emulsão foi suspensa em ácido clorídrico aquoso 2N frio e separadas as fases. A fase aquosa foi extraída duas vezes com éter e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com hidróxido de sódio aquoso 2,5N e com solução de cloreto de sódio saturada. Os extractos orgânicos foram então secos sobre K_2CO_3 e retirado o material volátil in vacuo. O óleo claro foi cromatografado num cartucho num Waters' Prep 500 com acetato de etilo a 35% em hexano para dar 9,38 g (71% de rendimento) de álcool m-metoxicinamílico.

RMN (CDCl_3): δ 6-7,4 (m; 6H); 4,28 (d(4 Hz); 2H); 3,70 (s; 3H); 1,90 (br; 1H).



-40-

Passo C: Preparação de m-metoxicinamilbrometo

Hidrobrometo perbrometo de piridinio (5,00 g; 12,5 mM; 80%) foi suspenso em 25 ml de clorofórmio em atmosfera de azoto e hexametildissilano foi adicionado de uma só vez dando origem a uma reacção ligeiramente exotérmica. A suspensão foi arrefecida para 0° e adicionou-se lentamente gota a gota álcool m-metoxicinamílico (1,64 g; 10,0 mM) em 4 ml de clorofórmio. A reacção foi agitada durante mais 30 minutos a 0° e depois vertida sobre 50 ml de éter anidro. Esta suspensão foi lavada três vezes com água e seca sobre sulfato de magnésio. A remoção do solvente sob vácuo deu um sólido branco que foi suspenso em hexano e filtrado através de um funil fritted. O sólido branco (1,56 g) verificou-se ser uma simples adição de bromo na dupla ligação. A remoção do hexano do filtrado deu um óleo (1,2 g; 53% cujo RMN indicou ser o brometo de m-metoxicinamilo pretendido. RMN (CDCl_3); δ 6,6-7,6 (m; 4H); 6,1-6,6 (m; 2H); 4,30 (d, (6Hz; 2H); 3,75 (s, 3H).

Passo D: Préparação de 2-(m-metoxicinalmil)-4-metoxifenol

Hidreto de sódio (0,40 g; 10,0 mM; 60% em óleo mineral) foi lavado duas vezes com hexano numa corrente de azoto. O hidreto foi então suspenso em 8 ml de benzeno anidro e adicionou-se p-metoxifenol (0,62 g; 5,0 mM) de uma só vez. Após agitação à temperatura ambiente durante quinze minutos adicionou-se benzeno (8 ml) contendo brometo de m-metoxicinamilo (5,3 mM). A reacção foi aquecida a refluxo durante a noite com um condensador de ar e parada ao ser vertida sobre ácido clorídrico aquoso 1N. Isto foi extraído com éter, seco sobre sulfato de magnésio e extraído in vacuo. Numa tentativa para remover o p-metoxifenol de partida o óleo castanho resultante foi suspenso em acetato de etilo/hexano e lavado oito vezes com água. Secagem e remoção do solvente foi seguida de cromatografia flash numa coluna de 30 mm X 7-1/2" com



-41-

gel de silica eluída com 700 ml de acetato de etilo a 20% em hexano. Isto produziu um óleo amarelo (400 mg; 30%) identificado por RMN como 2-(*m*-metoxicinamil)-4-metoxifenol.

IV: 3400, 3000, 2880, 1620, 1600, 1510, 1450, 1250, 1050, 990, 880, 790, 700 cm^{-1} .

Exemplo 8

2-(*o*-Bromocinamil)-4-metoxifenol

Passo A: Preparação de *o*-bromocinamato de etilo

Carboetoximetilideno trifenilfosforano (94 g, 270 mM) foi dissolvido em 350 ml de cloreto de metileno em atmosfera de azoto. Adicionou-se *o*-bromobenzaldeído (31,5 ml; 270 mM) com o auxílio de um funil de adição em 125 ml de cloreto de metileno. A solução foi deixada em repouso à temperatura ambiente durante a noite e em seguida o solvente foi removido in vacuo. O resíduo lamicento foi suspenso em acetato de etilo a 10% em hexano e filtrado através de uma almofada de uma polgada de gel de silica num funil fritted com um litro de acetato de etilo a 10% em hexano. A remoção do solvente no evaporador rotativo seguido de esgotamento durante a noite deu 66,3 g de um óleo, *o*-bromocinamato de etilo com 96% de rendimento. O RMN indica uma mistura de 4,5 para 1 dos isómeros trans para cis.

RMN:

trans: 7,95 (d(16 Hz); 1H); 7,0-7,7 (m, 4H); 6,3 (d(16 Hz); 1H); 4,15 (q(6 Hz); 2H); 1,34 (t(7 Hz); 3H).

cis: 5,987 (d(12 Hz)).



-42-

Passo B: Preparação de 2-(o-bromocinamil)-4-metoxifenol

Hidreto de sódio (1,68 g; 42 mM; 60% em óleo mineral) foi lavado duas vezes com hexano sob uma corrente de azoto. Foi então suspenso em 75 ml de benzeno e adicionou-se mais 75 ml de benzeno contendo p-metoxifenol (4,45 g; 36 mM), gota a gota, à temperatura ambiente. A suspensão foi agitada durante mais 45 minutos e em seguida adicionado gota a gota 30 ml de benzeno contendo brometo de o-bromocinamilo (38 mM). A reacção foi aquecida a 50° em atmosfera de azoto durante duas horas e depois arrefecida para a temperatura ambiente. A paragem da reacção foi conseguida vertendo esta sobre ácido clorídrico diluído frio. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída uma vez com benzeno. As fases orgânicas combinadas foram extraídas dez vezes com água num esforço para remover o p-metoxifenol e foram então secos sobre sulfato de magnésio e extraídos do solvente. O óleo resultante foi purificado por cromatografia num Waters Prep 500 equipado com dois cartuchos e eluído com acetato de etilo a 20% em hexano. O 2-(o-bromocinamil)-4-metoxifenol (8,25g) foi isolado na forma de um óleo amarelo pálido com 68% de rendimento.

RMN (CDCl_3): δ 6,6-7,6 (m; 8H); 6,2 (d de t(16 Hz & 6Hz); 1H); 4,70 (s; 1H); 3,73 (s; 3H); 3,55 (br d (6 Hz); 2H).
IV: 3500, 1500, 1430, 1200, 1030, 965 cm^{-1} .

Exemplo 9

2-(o-Cianocinamil)-4-metoxifenol

Cianeto cuproso (1,03 g; 11,5 mM) e 2-(o-bromocinamil)-4-metoxifenol (1,03g; 3,23 mM) foram combinados em 12 ml de N-metilpirrolidona anidro. Borbulhou-se azoto



através da suspensão resultante durante cinco minutos e aqueceu-se então a 175° sob pressão de azoto positiva durante 2 horas. A reacção foi vertida sobre 50 ml de NH₄OH concentrado e 50 ml de água. A emulsão foi extraída três vezes com éter e os extractos de éter foram lavados uma vez com água. A secagem sobre sulfato de magnésio foi seguida de remoção do solvente deixando um óleo castanho. Este produto bruto foi purificado por cromatografia flash com acetato de etilo a 35% em hexano numa coluna de 30 mm x 60" com gel de silica. A recristalização a partir de acetato de etilo/hexano deu 2-(o-cianocinamil)-4-metoxifenol como um óleo côr de canela (335 mg, 39% de rendimento) p.f. 72-74°.

RMN (CDCl₃): δ 6,4-7,6 (m; 9H); 3,7 (s; 3H); 3,57 (d(5 Hz); 2H)

IV: 3620, 3350, 2975, 2870, 2250, 1600, 1500, 1440, 1180, 975 cm⁻¹.

EM: 265 (M⁺) (100); 144 (36); 136 (48).

Microanálise:	C	H	N
Calculado	76,96	5,70	5,28
Encontrado	76,69	5,70	5,37

Exemplo 10

2-(o-Formilcinamil)-4-metoxifenol

Num balão seco à chama foi introduzido 2-(o-cianocianamil)-4-metoxifenol (1,86 g; 7,0 mM) e 50 ml de benzeno anidro em atmosfera de azoto. A solução foi arrefecida para 0° e uma solução de tolueno de hidreto de diisobutilalumínio (10,5 ml; 16 mM; 1,53 M) foi adicionada gota a gota através de um funil de adição: Após 2 horas a 0° adicionou-se mais 5 ml de hidreto de diisobutilalumínio. Retirou-se



-44-

uma amostra que foi analisada nesta altura e o IR mostrou a perda de adsorção do nitrilo a 2250 cm^{-1} e o aparecimento de um intervalo de carbonilo a 1700 cm^{-1} . A reacção foi vertida sobre uma solução de ácido clorídrico diluído aquoso e separadas as fases. A fase orgânica foi lavada com água e seca sobre sulfato de magnésio. A remoção do solvente in vacuo deixou um óleo castanho que foi cromatografado no Waters Prep 500 equipado com dois cartuchos e eluído com acetato de etilo a 35% em hexano. Isto deu 0,50 g (27%) de 2-(*o*-formilcinamil)-4-metoxifenol como um óleo.

RMN (CDCl_3): δ 10,23 (s; 1H); 7,0-7,8 (m; 6H); 6,6-6,9 (m; 3H); 6,20 (d de t (15 Hz & 6 Hz); 1H); 5,4-5,6 (brs; 1H); 3,73 (s; 3H); 3,55 (d(6 Hz); 2H).

IV: cm^{-1} 3350, 2900, 2800, 2700, 1740, 1580, 1480, 1412, 1190, 1020, 950, 790, 730.

Exemplo 11

2-(*o*-Hidroximetilcinamil)-4-metoxifenol

Boro-hidreto de sódio (35 mg) foi adicionado de uma só vez a uma solução de 2-(*o*-formilcinamil)-4-metoxifenol (240 mg; 0,89 mM) em 5 ml de metanol. A reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas e em seguida foi removido o solvente in vacuo. O resíduo foi suspenso em ácido clorídrico aquoso 2N e extraído com éter. A fase com éter foi lavada com água, seca sobre sulfato de magnésio, stripped do solvente e filtrada através de "1-1/2" de gel de silíca num funil de frita de 30 ml com 100 ml de 50% de acetato de etilo/hexano dando 240 mg (99%) de 2-(*o*-hidroximetilcinamil)-4-metoxifenol puro.

RMN (CDCl_3): 7,0-7,4 (m; 4H); 6,4-6,8 (m; 4H); 6,10 (d de t



-45-

(15 Hz & 6 Hz); 1H), 4,60 (s; 2H); 3,67 (s; 3H); 3,45 (d (6Hz); 2H).

IV: 3400, 1400, 1230, 1050, 980, 770

(Nujol)

EM: 270 (M⁺, 6%); 252 (32%); 137 (100%); 136 (30%); 116 (30%).

Microanálise:	C	H
Calculado	75,53	6,71
Encontrado	74,77	6,78
p.f. = 101-102°		

Exemplo 12

2-(p-Fluorocinamil)-4-metoxifenol

Hidreto de sódio (0,94 g; 23,5 mM; 60% em óleo mineral) foi lavado duas vezes com hexano em atmosfera de azoto num balão de fundo redondo, com três tubuladuras seco à chama. O hidreto de sódio foi então suspenso em 35 ml de benzeno e adicionou-se mais 35 ml de benzeno contendo p-metoxifenol (2,48 g; 20 mM). Após agitação durante 45 minutos à temperatura ambiente, adicionou-se gota a gota brometo de p-fluorocinamilo (4,3 g; 20 mM) em 30 ml de benzeno. A mistura de reacção foi aquecida a refluxo durante 20 minutos e depois vertida sobre ácido clorídrico aquoso 1N. As fases foram separadas, a fase aquosa foi extraída uma vez com benzeno. As fases com benzeno combinadas foram lavadas cinco vezes com água, secas sobre sulfato de magnésio e extraído do solvente deixando um resíduo castanho. Este óleo foi cristalizado duas vezes a partir de hexano produzindo 2,21 g (43%) de cristais côr de canela de 2-(p-fluorocinamil)-4-metoxifenol.

RMN (CDCl₃): δ 5,9-7,3 (m; 9H); 4,52 (s; 1H); 3,70 (s; 3H);



46

3,45 (d (6 Hz); 2H).

IV: 3570, 3500, 3420, 2880, 2805, 1590, 1415, 1140, 1080, 1020, 960 cm⁻¹.

EM: 258 (M⁺) (59%); 149 (31%); 136 (100%); 109 (54%); 108 (38%).

Microanálise:	C	H	F
Calculado	74,40	5,85	7,36
Encontrado	74,51	5,93	7,39
p.f. = 79-81°.			

Exemplo 13

2-(o-Florocinamil)-4-metoxifenol

Hidreto de sódio (1,88 g, 47 mM; 60% em óleo mineral) foi lavado duas vezes com hexano numa corrente de azoto e depois suspenso em 75 ml de benzeno num balão seco à chama. A esta suspensão adicionou-se 75 ml de benzeno anidro contendo p-metoxifenol (4,96 g; 40 mM). A reacção de desprotecção foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora ao fim da qual se adicionou 30 ml de benzeno contendo brometo de o-fluorocinamilo (8,60 g; 40 mM). Como não se deu qualquer reacção à temperatura ambiente a mistura foi aquecida a refluxo durante dez minutos. A suspensão foi então arrefecida, vertida sobre ácido clorídrico aquoso 1N e separadas as fases. A fase aquosa foi extraída uma vez com benzeno e as fases orgânicas combinadas foram lavadas cinco vezes com água. Após secagem sobre sulfato de magnésio o solvente foi removido e o resíduo cromatografado num Waters Prep 500 equipado com dois cartuchos e eluído com 20% de acetato de etilo em hexano. Isto produziu um óleo castanho que se verificou ser 2-(o-fluorocinamil)-4-metoxifenol analíticamente puro com 64% de rendimen-



to (6,56 g).

RMN (CDCl_3): δ 6,15-7,40 (m; 9H); 4,6-4,8 (br s; 1H), 3,66 (s; 3H); 3,47 (d (6 Hz); 2H).

IV: 3350, 3000, 2900, 2800, 1600, 1480, 1440, 1420, 1210, 1185, 1080, 1020, 960, 780, 740 cm^{-1} .

EM: 258 (M^+) (94%); 149 (48%); 136 (100%); 121 (28%); 109 (53%).

Microanálise:	C	H	F
Calculado	74,40	5,85	7,36
Encontrado	74,08	5,85	7,50

Exemplo 14

2-Etoxicarbonil-1-metil-4-(2-hidroxi-5-metoxifenil) propenil pirrolo

Passo A: Preparação de 2-Etenil-4-metoxi-1-O-metoximetilfenol

A uma suspensão de 104 g (0,291 moles) de brometo de metiltrifenilfosfônio em 100 ml de tetra-hidrofurano seco a 0° foi adicionado a 115 ml (0,275 moles) de n-butil-lítio 2,4M e a solução vermelha escura foi agitada a 0° durante 30 minutos. Em seguida foi adicionada uma solução de 38,2 g (0,195 moles) de 2-(3-oxapropiloxi)-5-metoxibenzaldeído em 100 ml de tetra-hidrofurano seco e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 60 minutos. A solução foi concentrada e o resíduo separado em fases entre éter e água. A fase com éter foi lavada com Na_2CO_3 aquoso, depois com solução saturada de cloreto de sódio, depois seca (Na_2SO_4) e concentrada. O resíduo oleoso foi dissolvido em 500 ml de 10% acetato de etilo/hexano e arrefecido a 0° durante a noite, depois filtrado. O filtrado foi concentrado para dar 33,8 g (89%) de 2-etenil-4-metoxi-1-O-metoximetilfenol na forma de



um líquido amarelo pálido. RMN (CDCl_3) δ 3,45 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 5,10 (s, 2H), 5,20 (d de d, 1H), 5,6 (d de d, 1H), 6,5-7,0 (m, 4H).

Passo B: Preparação de 2-(2-Hidroxietil)-4-metoxi-1-O-metoximetilfenol

A uma solução de 33,8 g (0,174 moles) de 2-etenil-4-metoxi-1-O-metoximetilfenol em 300 ml de tetra-hidrofuranô seco a 0° adicionou-se 120 ml de uma solução de borano-tetra-hidrofuranô 1,0M. A solução foi agitada à temperatura ambiente durante 60 minutos, arrefecida a 0° e adicionou-se gota a gota 48 ml de NaOH a 10%. Em seguida adicionou-se 41 ml de H_2O_2 a 30% com precaução e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. A solução foi separada entre éter e água e a fase com éter foi lavada com NaHCO_3 aquoso e solução saturada de cloreto de sódio, seca (Na_2SO_4) e evaporada. O resíduo oleoso foi purificado por Prep 500 HPLC usando 40% acetato de etilo/hexano para dar 27,3 g (73%) de 2-(2-hidroxietil)-4-metoxi-1-O-metoximetilfenol na forma de um líquido incolor. RMN (CDCl_3) δ 2,15 (s, br, 1H, -OH), 2,8 (t, 2H, $J = 7\text{Hz}$), 3,40 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,73 (m, 2H), 5,05 (s, 2H), 6,55 (d de d, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,88 (d, 1H).

Passo C: Preparação de 2-(2-Iodoetil)-4-metoxi-1-O-metoximetilfenol

Uma solução de 27,3 g (0,129 moles) de 2-(2-hidroxietil)-4-metoxi-1-O-metoximetilfenol, 16 ml de piridina e 15,5 ml (22,9 g, 0,200 moles) em 200 ml de diclorometano foi agitada a 0° durante 60 minutos. A solução foi separada entre diclorometano e água e a fase orgânica foi lavada com NaHCO_3 aquoso e solução saturada de cloreto de sódio e depois seca (NaSO_4) e evaporada.



O resíduo foi dissolvido em 300 ml de acetato e a este adicionou-se uma solução de 96 g (0,640 moles) de NaI em 600 ml de acetona. A solução foi aquecida a 60° durante 3 horas em N₂, depois concentrada, separada entre éter e água. A fase com éter foi lavada com Na₂S₂O₇ aquoso, depois com solução saturada de cloreto de sódio, seca (Na₂SO₄) e evaporada. O resíduo oleoso foi cromatografado num Prep. 500 HPLC usando 5% acetato de etilo/hexano para dar 38,1 g (92%) de 2-(2-iodoetil)-4-metoxi-1-O-metoximetilfenol como um líquido incolor. RMN (CDCl₃) δ 3,25 (m, 4H), 3,50 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 5,10 (s, 2H), 6,6-6,7 (m, 2H), 6,95 (d, 1H).

Passo D: Preparação de iodeto de 2-[2-(3-oxapropiloxi)-5-metoxifenil] etiltrifenil fosfónio

Uma mistura de 38,1 g (0,118 moles) de 2-(2-iodoetil)-4-metoxi-1-O-metoximetilfenol e 38,1 g (0,145 moles) de trifenilfosfino foi aquecido a 160°C. Após 60 minutos a solução foi arrefecida e o resíduo vítreo foi cristalizado a partir de CH₂Cl₂-tolueno para dar 47,3 g (6%) de iodeto de 2-[2-(3-oxapropiloxi)-5-metoxifenil] etiltrifenil fosfónio na forma de um pó branco. RMN (CDCl₃) δ 3,0 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,75 (m, 5H), 5,05 (s, 2H), 6,60 (d de d, 1H, J = 7,5, J = 2), 6,90 (d, 1H, J = 7), 6,98 (d, 1H, J = 2), 7,70 (s, 15H).

Passo E: Preparação de 2-Etoxicarbonil-1-metil-4-[2-(3-oxapropiloxi-5-metoxifenil)propenilpirrolo.

Uma solução de n-butil-lítio 1,6M (4,0 ml, 6,0 m mol) foi adicionada a uma suspensão de 3,45 g (5,90 m mol) de iodeto de 2-[2-(3-oxapropiloxi)-5-metoxifenil] etiltrifenilfosfónio em 20 ml de tetra-hidrofurano seco a 0°. Após 30 minutos adicionou-se uma solução de 1,10 g (6,07 m mol) de 2-etoxicarbonil-1-metilpirrolo-2-carboxaldeído em 5 ml de tetra-hidrofurano seco e a solução foi agitada durante 30 minu-



tos. A mistura foi separada entre éter e água e a fase com éter foi lavada com água, seca (Na_2SO_4) e evaporada. O resíduo foi sujeito a cromatografia em silica usando 20% acetato de etilo/hexano para dar 1,78 g (85%) de 2-etoxicarbonil-1-metil-4-2-(3-oxapropiloxi)-5-metoxifenil propenilpirrolo na forma de vidro incolor. RMN (CDCl_3) δ 1,30 (t, 3H, J = 6Hz), 3,40 (s, 3H), 3,45 (trans), 3,70 (cis) (d, J=6Hz, total 2H, cis:trans, 1:10), 3,78 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,25 (q, 2H, J=6Hz), 5,0 (trans), 5,05 (cis) (s, total 2H), 5,75-6,6 (m, 2H), 6,7-7,3 (m, 5H).

Passo F: Preparação de 2-Etoxicarbonil-1-metil-4-(2-hidroxi-5-metoxifenil)propenilpirrolo

Uma solução de 1,00 g (2,79 m mol) de 2-etoxicarbonil-1-metil-4-2-(3-oxapropiloxi)-5-metoxifenil propenilpirrolo em 5 ml de 1:1 ácido trifluoroacético aquoso foi agitada a 0° durante 1 hora, depois à temperatura ambiente durante 1 hora. A solução foi separada entre éter e água e a fase com éter foi lavada com 3 porções de água. O extracto de éter foi seco (Na_2SO_4), concentrado e cromatografado em silica usando 20% acetato de etilo/hexano para dar 0,68 g (77%) de 2-etoxicarbonil-1-metil-4-(2-hidroxi-5-metoxifenil) propenilpirrolo na forma de um vidro incolor. RMN (CDCl_3) δ 1,30 (t, 3H, J=6Hz), 3,4 (trans), 3,65 (cis) (d, total 2H, J=6Hz, trans:cis = 10:1), 3,78 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,25 (q, 2H, J=6Hz), 5,75-6,6 (m, 2H), 6,7-7,3 (m, 5H).

Exemplo 15

2-Etoxicarbonil-(1-metil-5-[2-(3-oxapropiloxi)-5-metoxifenil]-propenilpirrolo



Passo A: Preparação de 2-Etoxicarbonil-1-metil-5-[2-(3-oxapropiloxi)-5-metoxifenil]propenilpirrolo

A partir de 1,1 g (6,07 m moles) de 2-etoxicarbonil-1-metilpirrolo-5-carboxaldeído, preparou-se de acordo com os processos descritos no Passo E do Exemplo 14, 1,47 g (69%) de 2-etoxicarbonil-1-metil-5-[2-(3-oxapropiloxi)-5-metoxifenil]propenilpirrolo na forma de um vidro incolor. RMN (CDCl_3) δ 1,30 (t, 3H, J=6Hz), 3,40 (s, 3H), 3,45 (trans), 3,70 (cis) (d, 2H, J=6Hz, trans:cis=8:1), 3,80 (s, 3H), 4,20 (s, 3H), 4,30 (q, 2H, J=6Hz), 5,1 (trans), 5,15 (cis) (s, 2H), 5,8-6,6 (m, 2H), 6,7-7,1 (m, 5H).

Passo B: Preparação de 2-Etoxicarbonil-1-metil-5-(2-hidroxi-5-metoxifenil)propenilpirrolo

A partir de 1,0 g de 2-etoxicarbonil-1-metil-5-[2-(oxapropiloxi)-5-metoxifenil]propenilpirrolo, preparou-se, pelos processos descritos no Passo F do Exemplo 14, 0,74 g (84%) de 2-etoxicarbonil-1-metil-5-(2-hidroxi-5-metoxifenil)propenilpirrolo na forma de um vidro incolor. RMN (CDCl_3) δ 1,30 (t, 3H, J=6Hz), 3,45 (trans), 3,70 (cis) (d, J=6Hz, 2H), trans:cis=8,1 3,80 (s, 3H), 4,20 (s, 3H), 4,30 (q, 2H, J=Hz), 5,8-6,6 (m, 2H), 6,7-7,1 (m, 5H).

Exemplo 16

2-(3,4-dimetoxicinamil)-4-metoxifenol

Passo A: Preparação de 2-(3,4-dimetoxicinamil)-4-metoxi-1-O-metoximetilfenol

A partir de 1,00 g (6,02 m mol) de 3,4-



-52-

-dimetoxibenzaldeído preparou-se como no Passo E do Exemplo 14, 1,63 g (80%) de 2-(3,4-dimetoxicinamil)-4-metoxi-1-O-metoximetilfenol na forma de um vidro incolor. RMN (CDCl_3) δ 3,43 (s, 3H), 3,46 (trans), 3,68 (cis) (d, 2H, $J=7\text{Hz}$, trans: cis=3:1), 3,78 (s, 3H), 3,88 (s, 6H), 5,10 (trans), 5,15 (cis) (s, 2H), 5,75-6,5 (m, 2H), 6,6-7,1 (m. 6H).

Passo B: Preparação de 2-(3,4-dimetoxicinamil)-4-metoxifenol

Preparado a partir de 1,00 g (2,90 m moles) de 2-(3,4-dimetoxicinamil)-4-metoxi-1-O-metoximetilfenol como no Passo F do Exemplo 14 para dar 0,66 g (76%) de 2-(3,4-dimetoxicinamil)-4-metoxifenol na forma de um vidro incolor. RMN(CDCl_3) δ 3,45 (trans), 3,66 (cis) (d, 2H, $J=7\text{Hz}$, trans: cis=3:1) 3,78 (s, 3H), 3,88 (s, 6H), 5,7-6,6 (m, 2H), 6,65-7,0 (m, 6H).

Exemplo 17

2-(p-metiltiocinamil)-4-metoxifenol

Passo A: Preparação de 2-(p-Metiltiocinamil)-4-metoxi-1-metoximetilfenol

A partir de 0,920 g (6,10 m moles) de p-metiltiobenzaldeído preparou-se como no Passo E do Exemplo 14, 1,68 g (86%) de 2-(p-metiltiocinamil)-4-metoxi-1-metoximetilfenol na forma de um vidro incolor. RMN (CDCl_3) δ 2,40 (s, 3H), 3,40 (m, 5H), 3,70, s (3H), 5,0 (cis), 5,05 (trans) (s, 2H, trans:cis=4:1) 5,75-6,4 (m, 2H), 6,6-7,2 (m, 5H).



Passo B: Preparação de 2-(p-Metiltiocinamil)-4-metoxifenol

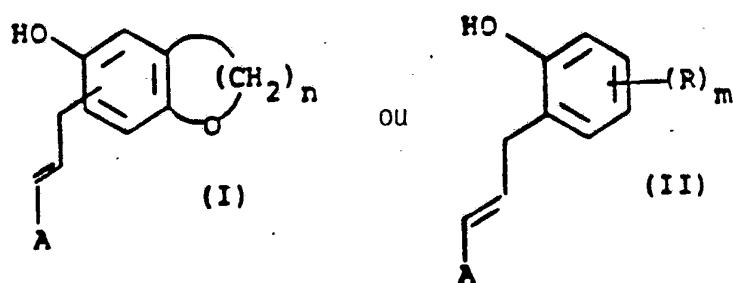
A partir de 1,00 g (3,02 m moles) de 2-(p-metiltiocinamil)-4-metoxi-1-metoximetilfenol preparou-se como no Passo F do Exemplo 14, 0,72 g (83%) de 2-(p-metiltiocinamil)-4-metoxifenol na forma de um vidro incolor. RMN (CDCl_3) 2,40 (s, 3H), 3,40 (trans), 3,55 (cis) (d, 2H, $J=7\text{Hz}$, trans:cis=4:1), 3,70 (s, 3H), 5,7-6,4 (m, 2H), 6,6-7,2 (m, 5H).



-54-

REIVINDICAÇÕES

1a. - Processo para a preparação de um composto com a fórmula (I) ou (II)



ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável em que R é

- (a) hidroxialquilo inferior;
- (b) alcanoilo inferior;
- (c) CN;
- (d) halo;
- (e) mercaptoalquilo inferior;
- (f) alquiltio inferior;
- (g) haloalquilo inferior;
- (h) $-COOR^2$ em que R^2 representa H ou alquilo C_{1-6} ;
- (i) hidroxicarbonil-alquilo inferior;
- (j) alcoxil inferior-carbonil-alquilo inferior; ou
- (k) haloalcanoilo inferior;

m é 1 a 4;

n é 2 a 3;

A é

- (a) fenilo substituído com $(R^1)_q$ em que quando há



55

mais de um R¹ ($q > 1$), R¹ podem ser iguais ou diferentes entre si, e é

- (1) hidrogénio;
- (2) halo;
- (3) alcoxilo inferior;
- (4) alquiltio inferior;
- (5) alquil inferior-sulfinilo;
- (6) alquil inferior-sulfônilo;
- (7) fenil não substituído ou substituído-alcoxilo inferior;
- (8) alquilo inferior;
- (9) alcenilo inferior;
- (10) alcanoilo inferior;
- (11) haloalquilo inferior;
- (12) -COOH;
- (13) arilo;
- (14) ariloxilo;
- (15) ciano;
- (16) hidroxialquilo inferior;
- (17) haloalcanoilo inferior;
- (18) heteroarilo como definido a seguir; ou
- (19) alcanciloxilo inferior;

q é 0 a 5;

(b) heteroarilo não substituído ou substituído, seleccionado do grupo constituído por:

- (1) tienilo;
- (2) benzotienilo;
- (3) furilo;
- (4) benzofurilo;

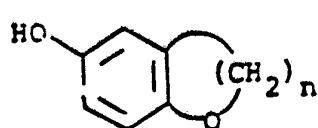


-56-

- (5) pirrilo;
- (6) indolilo;
- (7) tiazolilo;
- (8) benzotiazolilo;
- (9) tiadiazolilo;
- (10) benzotiadiazolilo;
- (11) quinolilo;
- (12) isoquinolilo;
- (13) piridilo;
- (14) pirazinilo;
- (15) tetrazolilo;
- (16) triazolilo; ou
- (17) imidazolilo;

sendo o heteroarilo atrás referido substituído com um ou mais R^1 caracterizado por:

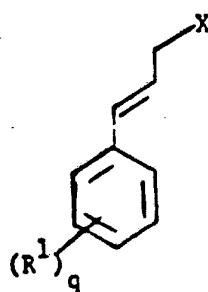
(a) se tratar um composto com a fórmula:



ou



com um haleto de cinamilo com a fórmula

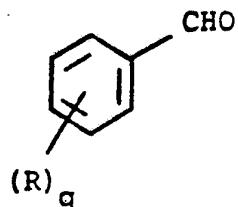




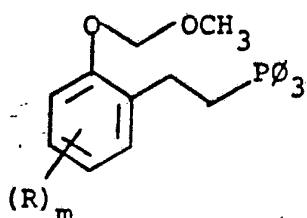
-57-

em que X é cloro, bromo ou iodo; e R¹ e q são como préviamente definido sob condições de substituição nucleófila; ou

(b) se tratar um composto com a fórmula



com um composto com a fórmula



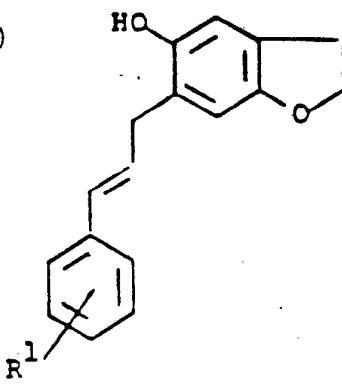
na presença de uma base aprótica forte, seguido de hidrólise.

2a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar compostos tendo as fórmulas

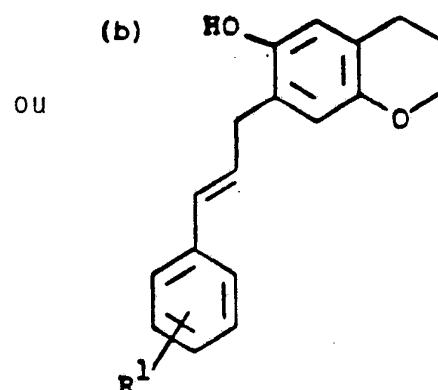


-58-

(a)



(b)



ou

em que R^1 é alcanoilo inferior ou hidroxialquilo inferior.

3a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar os seguintes compostos:

(a) 2,3-di-hidro-5-hidroxi-6-(α -hidroximetilcinamil)benzofurano

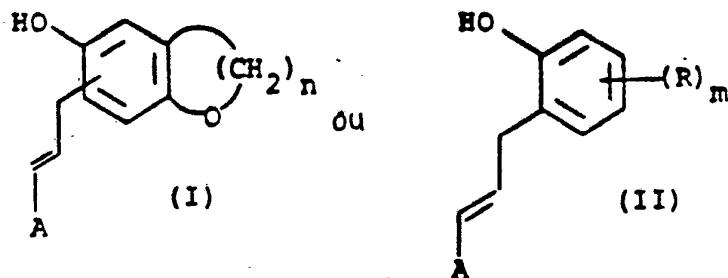
ou

(b) 6-(p -acetilcinamil)-2,3-di-hidro-5-hidroxiben-zofurano.

4a. - Processo para a preparação de uma composição farmacêutica para tratamento de inflamação tópica caracterizado por se incluir na referida composição um veículo farmacêutico e um composto com a fórmula (I) ou (II)



-59-



ou um seu sal farmacêuticamente aceitável em que R é

- (a) hidroxialquilo inferior;
 - (b) alcanoilo inferior;
 - (c) CN;
 - (d) halo;
 - (e) mercapto alquilo inferior;
 - (f) alquiltio inferior;
 - (g) haloalquilo inferior;
 - (h) $-COOR^2$ onde R^2 representa H ou alquilo C_{1-6} ;
 - (i) hidroxicarbonil-alquilo inferior;
 - (j) alcoxil inferior-carbonil-alquilo inferior; ou
 - (k) haloalcanoilo inferior

m é l a 4;

n é 2 ou 3;

A 6

(a) fenilo substituído com $(R^1)^q$ em que quando há mais de um R^1 ($q > 1$) R^1 podem ser iguais ou diferentes uns dos outros e é

- (1) hidrogénio;
 - (2) halo;
 - (3) alcoxi inferior;



-60-

- (4) alquiltio inferior;
- (5) alquil inferior-sulfinilo;
- (6) alquilo inferior-sulfonilo;
- (7) fenil não substituído ou substituído-alcoxilo inferior;
- (8) alquilo inferior;
- (9) alcenilo inferior;
- (10) alcanoilo inferior;
- (11) haloalquilo inferior;
- (12) -COOH;
- (13) arilo;
- (14) ariloxilo;
- (15) ciano;
- (16) hidroxialquilo inferior;
- (17) haloalcanoilo inferior;
- (18) heteroarilo como definido a seguir; ou
- (19) alcanoiloxilo inferior

q é 0 a 5;

(b) heteroarilo não substituído ou substituído, seleccionado de um grupo constituido por:

- (1) tienilo;
- (2) benzotienilo;
- (3) furilo;
- (4) benzofurilo;
- (5) pirrilo;
- (6) indolilo;
- (7) tiazolilo;
- (8) benzotiazolilo;

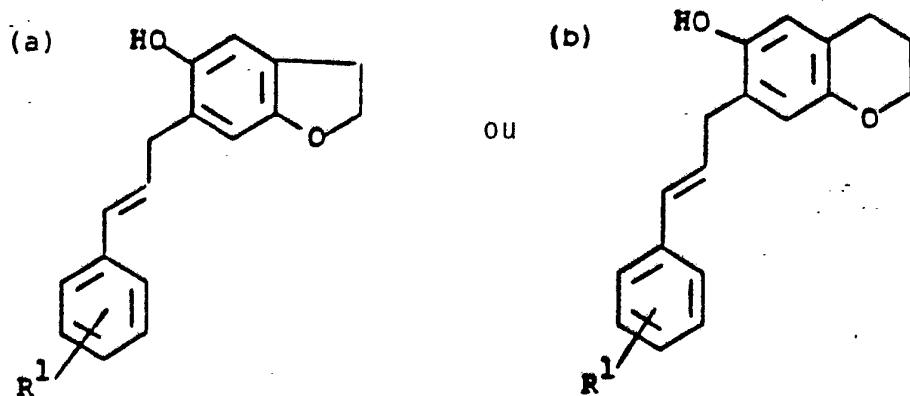


61

- (9) tiadiazolilo;
- (10) benzotiadiiazolilo;
- (11) quinolilo;
- (12) isoquinolilo;
- (13) piridilo;
- (14) pirazinilo;
- (15) tetrazolilo;
- (16) triazolilo; ou
- (17) imidazolilo

sendo o heteroarilo atrás referido substituído com um ou mais R^1 sendo a percentagem de composto activo de 0,01 a 15% em peso relativamente ao peso total da composição.

5a. - Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por o composto activo ter a fórmula



em que R^1 é alcanoilo inferior ou hidroxialquilo inferior.

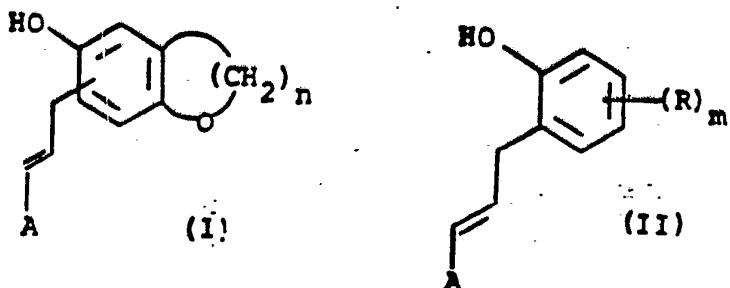


-62-

6a. - Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por o composto activo ser

- (a) 2,3-di-hidro-5-hidroxi-6-(o-hidroximetilcinamil)-benzofurano; ou
(b) 6-(p-acetilcinamil)-2,3-di-hidro-5-hidroxibenzo furano.

7a. - Método para tratamento ou diminuição de inflamação tópica caracterizado por se fazer a administração a espécies de mamíferos, necessitadas de tal tratamento, de um composto com a fórmula I ou II



ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável em que R é

- (a) hidroxialquilo alquilo;
 - (b) alcanoilo inferior;
 - (c) CN;
 - (d) halo;
 - (e) mercaptoalquilo inferior;
 - (f) alquiltio inferior;
 - (g) haloalquilo inferior;
 - (h) $-COOR^2$ onde R^2 representa H ou alquilo C_{1-6} ;
 - (i) hidroxicarbonil-alquilo inferior;



-63-

- (j) alcoxil inferior-carbonil-alquilo inferior; ou
(k) haloalcanoilo inferior;

m é 1 a 4;

n é 2 ou 3;

A é

(a) fenilo substituído com $(R^1)_q$ em que quando há mais do que um R^1 ($q > 1$), R^1 podem ser iguais ou diferentes entre si e é

- (1) hidrogénio;
- (2) halo;
- (3) alcoxilo inferior;
- (4) alquiltio inferior;
- (5) alquil inferior-sulfinilo;
- (6) alquil inferior-sulfônilo;
- (7) fenil não substituído ou substituído-alcoxilo inferior;
- (8) alquilo inferior;
- (9) alcenilo inferior;
- (10) alcanoilo inferior;
- (11) haloalquilo inferior;
- (12) -COOH;
- (13) arilo;
- (14) ariloxilo;
- (15) ciano;
- (16) hidroxialquilo inferior;
- (17) haloalcanoilo inferior;
- (18) heteroarilo como definido a seguir; ou
- (19) alcanoiloxilo inferior



q é 0 a 5;

(b) heteroarilo não substituído ou substituído seleccionado do grupo constituido por:

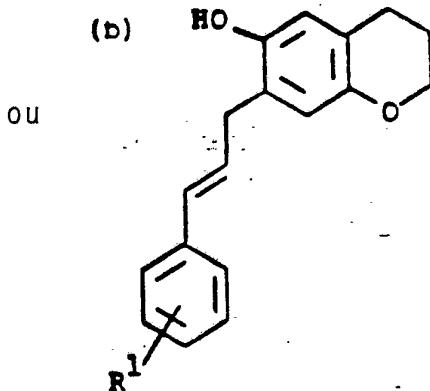
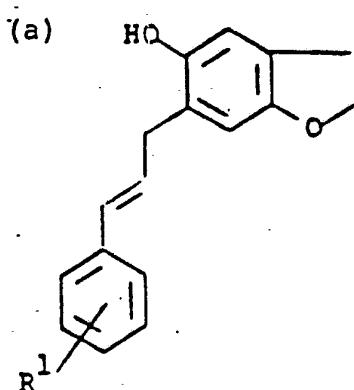
- (1) tienilo;
- (2) benzotienilo;
- (3) furilo;
- (4) benzofurilo;
- (5) pirrilo;
- (6) indolilo;
- (7) tiazolilo;
- (8) benzotiazolilo;
- (9) tiadiazolilo;
- (10) benzotiadiiazolilo;
- (11) quinolilo;
- (12) isoquinolilo;
- (13) piridilo;
- (14) pirazinilo;
- (15) tetrazolilo;
- (16) triazolilo; ou
- (17) imidazolilo;

sendo o heteroarilo atrás referido substituído com um ou mais R¹, sendo a gama de dosagem de composto activo de 0,2 a 140 mg por Kg de peso corporal por dia.

8a. - Método de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por o composto activo ter a fórmula



-65-



em que R^1 é alcanoilo inferior ou hidroxialquilo inferior.

9a. - Método de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por o composto activo ser:

(a) 2,3-di-hidro-5-hidroxi-6-(o-hidroximetilcinalmil) benzofurano;

ou

(b) 6-(p-acetilcinamil)-2,3-di-hidro-5-hidroxibenzofurano.

Lisboa, 5 de Setembro de 1985



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