



(19) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 758648 E

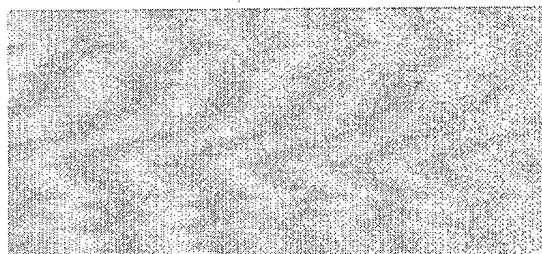
(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)
C07D309/32 A A61K031/35 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1996.08.01	(73) <i>Titular(es):</i> BAYER AG - 51368 LEVERKUSEN DE
(30) <i>Prioridade:</i> 1995.08.14 DE 19529858	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1997.02.19	(72) <i>Inventor(es):</i> BODO JUNGE THOMAS GLASER JEAN-MARIE-VIKTOR DE VRY HANS-GEORG HEINE FRANK MAULER DE DE DE DE DE
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 2000.03.15	(74) <i>Mandatário(s):</i> JORGE BARBOSA PEREIRA DA CRUZ RUA DE VÍTOR CORDON 10-A 3/AND. 1200 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* 4H-PIRANOS SUBSTITUÍDOS COM EFEITO MODULADOR NOS CANAIS DE POTÁSSIO

(57) *Resumo:*



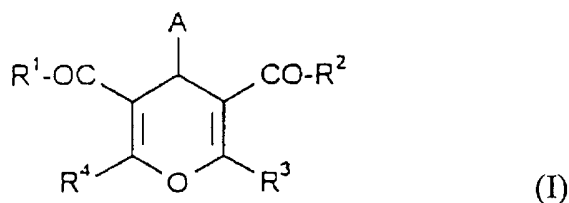
DESCRICÃO

"4H-PIRANOS SUBSTITUÍDOS COM EFEITO MODULADOR NOS CANAIS DE POTÁSSIO"

A invenção presente refere-se a 4H-piranos substituídos, processos para a sua produção e a sua utilização como medicamento, em especial como agente com efeito a nível do cérebro.

Da publicação J. Org. Chem. (1969), 34 (10), 3169-74 são conhecidos alguns 4H-piranos substituídos.

A presente invenção refere-se agora a 4H-piranos substituídos com a fórmula geral (I),



na qual

A significa cicloalquilo com 3 a 6 átomos de carbono ou

alquilo de cadeia linear ou ramificada com até 8 átomos de carbono, ou

significa arilo com 6 a 10 átomos de carbono ou piridilo, que eventualmente estão substituídos até 3 vezes igual ou diferentemente por nitro, hidróxi, carboxilo, ciano, arilo com 6 a 10 átomos de carbono, halogéneo,



cicloalquilo com 3 a 6 átomos de carbono, trifluormetilo ou por alquilo, alcóxicarbonilo, alquiltio ou alcoxi de cadeia linear ou ramificada com respectivamente até 6 átomos de carbono ou por um grupo com a fórmula $-O-CO-R^5$,

em que

R^5 significa alquilo de cadeia linear ou ramificada com até 6 átomos de carbono,

R^1 e R^2 são iguais ou diferentes e

significam hidrogénio, amino ou para alquilo, alcoxi ou alquilamino de cadeia linear ou ramificada com respectivamente até 8 átomos de carbono,

R^3 e R^4 são iguais ou diferentes e

significam alquilo ou acilo de cadeia linear ou ramificada com respectivamente até 6 átomos de carbono,

e os seus sais,

à excepção de 3,5-diacetil-2,4,6-trimetil-4H-pirano, 3,5-dietoxicarbonil-2,6-dimetil-4-fenil-4H-pirano e 3,5-dietoxicarbonil-2,4,6-trimetil-4H-pirano.

No âmbito da invenção são preferidos sais fisiológicos inofensivos. Sais fisiológicos inofensivos são sais em geral dos compostos segundo a invenção com ácidos inorgânicos ou orgânicos. Preferidos são sais com ácidos inorgânicos

como por exemplo ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ou sais com ácidos carboxílicos ou sulfônicos orgânicos como por exemplo ácido acético, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido benzóico, ou ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido fenilsulfônico, ácido toluenossulfônico ou ácido naftalindissulfônico.

Os compostos segundo a invenção podem existir em formas estereoisoméricas, que ou se comportam como imagem e imagem simétrica (enantiómeros), ou que não se comportam como imagem e imagem simétrica (diastereómeros). A invenção refere-se tanto aos antípodas como também às formas racêmicas, assim como às misturas de diastereómeros. As formas racêmicas assim como os diastereómeros deixam-se separar de forma conhecida nos componentes estereoisoméricos homogêneos.

Preferidos são compostos com a fórmula geral (I),

em que

A significa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo ou ciclohexilo, ou alquilo de cadeia linear ou ramificada com até 6 átomos de carbono, ou

fenilo, naftilo ou piridilo, que eventualmente estão substituídos até 3 vezes igual ou diferentemente por nitro, ciano, flúor, cloro, bromo, iodo, fenilo, naftilo, trifluormetilo, hidroxilo, carboxilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo ou por alquilo, alcoxicarbonilo, alquiltio ou alcoxi de cadeia linear ou ramificada com respectivamente até 4 átomos de carbono ou por um grupo com a fórmula – O-CO-R⁵,

em que



R^5 significa alquilo de cadeia linear ou ramificada com até 4 átomos de carbono,

R^1 e R^2 são iguais ou diferentes e

significam hidrogénio, amino ou para alquilo, alcoxi ou alquilamino de cadeia linear ou ramificada com respectivamente até 6 átomos de carbono,

R^3 e R^4 são iguais ou diferentes e

significam alquilo ou acilo de cadeia linear ou ramificada com respectivamente até 4 átomos de carbono,

e os seus sais,

à excepção de 3,5-diacetil-2,4,6-trimetil-4H-pirano, 3,5-dietoxicarbonil-2,6-dimetil-4-fenil-4H-pirano e 3,5-dietoxicarbonil-2,4,6-trimetil-4H-pirano.

Especialmente preferidos são compostos com a fórmula geral (I),

em que

A significa ciclopropilo, ciclohexilo, ou para alquilo de cadeia linear ou ramificada com até 4 átomos de carbono, ou

significa naftilo ou fenilo, que eventualmente estão substituídos até 3 vezes igual ou diferentemente por nitro, ciano, flúor, cloro, bromo, iodo, fenilo,



naftilo, hidróxi, carboxilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, trifluormetilo ou por alquilo, alcoxicarbonilo, alquiltio ou alcoxi de cadeia linear ou ramificada com respectivamente até 4 átomos de carbono ou por um grupo com a fórmula - O-CO-R⁵,

em que

R⁵ significa alquilo de cadeia linear ou ramificada com até 4 átomos de carbono,

R¹ e R² são iguais ou diferentes e

significam hidrogénio, amino ou para alquilo, alcoxi ou alquilamino de cadeia linear ou ramificada com respectivamente até 4 átomos de carbono,

R³ e R⁴ são iguais ou diferentes e

significam alquilo ou acilo de cadeia linear ou ramificada com respectivamente até 4 átomos de carbono,

e os seus sais,

à excepção de 3,5-diacetil-2,4,6-trimetil-4H-pirano, 3,5-dietoxicarbonil-2,6-dimetil-4-fenil-4H-pirano e 3,5-dietoxicarbonil-2,4,6-trimetil-4H-pirano.

Além disso foi descoberto um processo para a produção dos compostos segundo a invenção com a fórmula geral (I), caracterizado por



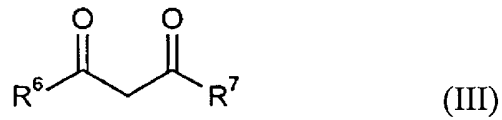
[A] se fazer reagir aldeídos com a fórmula geral (II)



na qual

[A] tem o significado indicado anteriormente,

com compostos com a fórmula geral (III)



na qual

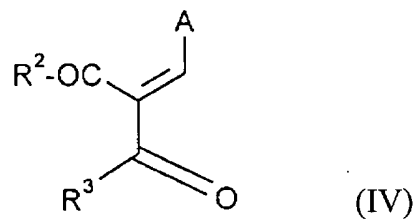
R^6 abrange os respectivos significados indicados anteriormente para R^1 e R^2 ,

e

R^7 abrange os respectivos significados indicados anteriormente para R^3 e R^4 ,

ou

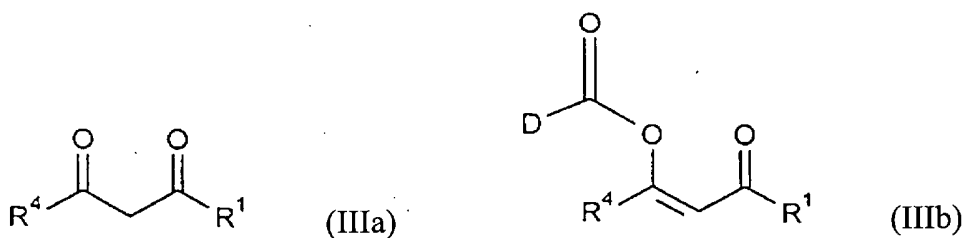
[B] compostos ilideno com a fórmula geral (IV)



na qual

A, R² e R³ têm os significados indicados anteriormente,

com compostos com a fórmula geral (IIIa) ou (IIIb)



nas quais

R¹ e R⁴ têm os significados indicados anteriormente e

D forma juntamente com o grupo CO um radical activado que atrai electrões, activado, em que D por exemplo significa hidrogénio, trifluormetilo, fenilo ou para C₁-C₄-alquilo, preferencialmente metilo,

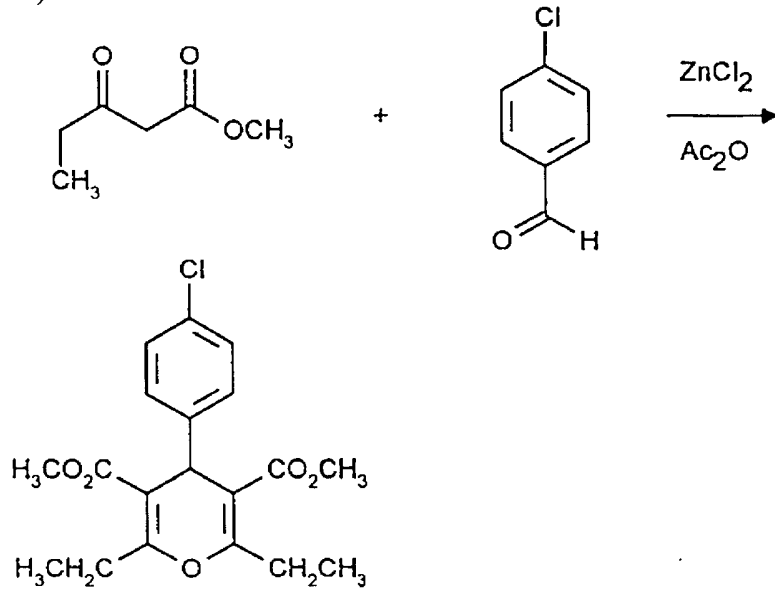
em solventes inertes na presença de adjuvantes e/ou na presença de um agente exsicante,

e no caso dos compostos com a fórmula geral (I), nos quais R¹/R² significam amino e/ou alquiloamino,

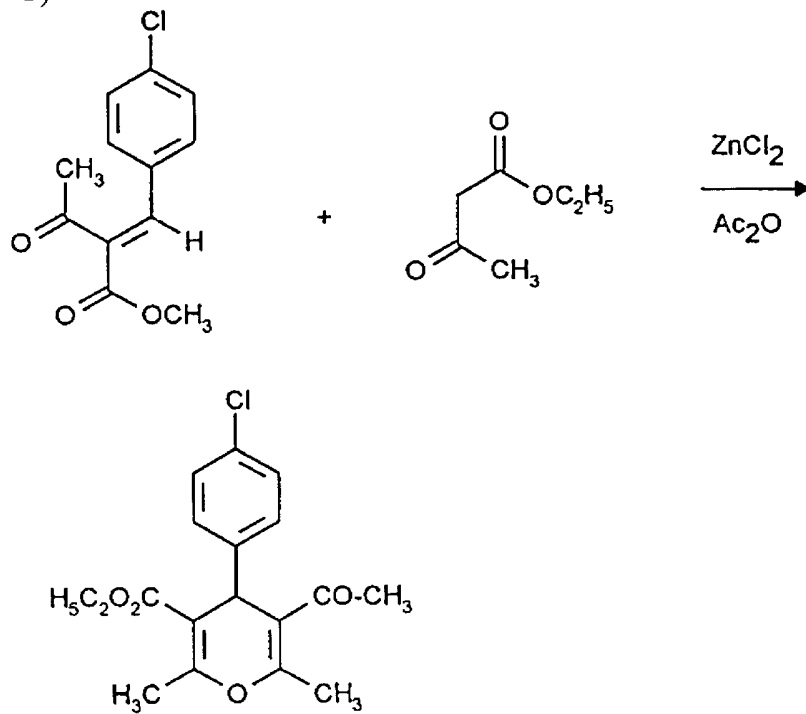
partindo dos ésteres se produz primeiro através de saponificação os ácidos correspondentes, através de esterificação se converte nos cloretos de ácido carboxílico, por exemplo, com cloreto de tionilo e num último passo se faz reagir com amoníaco ou com alquilaminas.

Os processos segundo a invenção podem por exemplo ser explicados pelo seguinte esquema de fórmulas:

1)

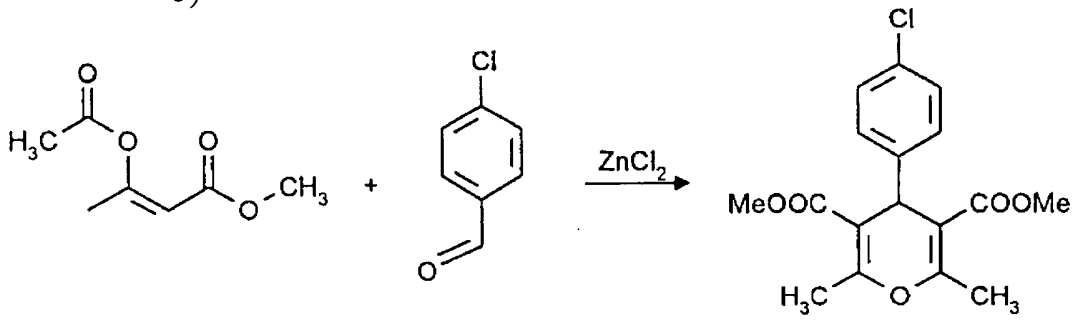


2)

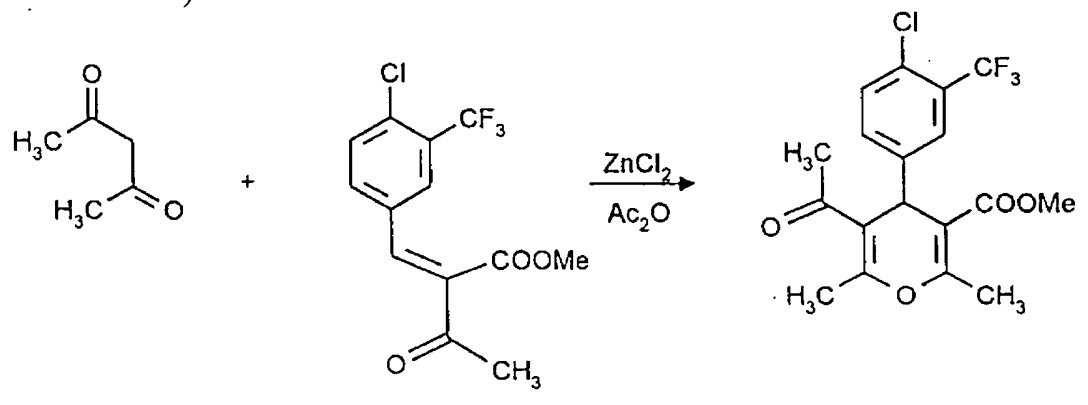


~~Handwritten scribbles~~

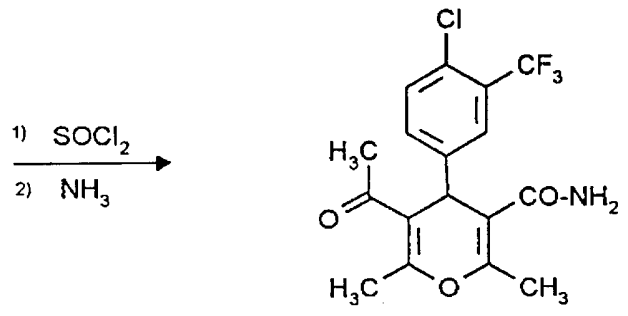
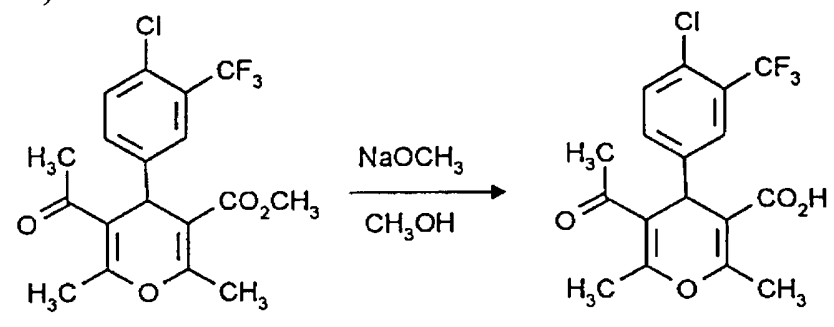
3)



4)



5)





Como solventes são apropriados todos os solventes orgânicos inertes, que não se alteram sob as condições de reacção. Aqui pertencem preferencialmente éteres como éter dietílico, dioxano, tetra-hidrofurano, éter glicoldimetílico, ou éter dietilenglicoldimetílico, éster étílico de ácido acético ou acetonitrilo, ou amidas como triamida de ácido hexametilfosfórico ou dimetilformamida, ou hidratos de carbono halogenados como cloreto de metileno, tetracloreto de carbono ou hidratos de carbono como benzeno ou tolueno, ou piridina ou ácidos carboxílicos como AcOH ou CF_3COOH . Também é possível utilizar misturas dos solventes mencionados. Preferido é o ácido acético glacial.

Como agentes exsiccantes são apropriados anidridos de ácidos e cloretos de ácidos como anidrido de ácido acético (Ac_2O), cloreto de ácido acético (AcCl), POCl_3 , SOCl_2 , SOCl_2 , SO_2Cl_2 ou crivos moleculares. Preferido é Ac_2O . A água reaccional também pode ser retirada azeotropicamente.

Se são adicionados enolacetatos, não é necessário exsiccantes

Como adjuvantes são apropriados por exemplo TiCl_4 , SnCl_4 , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, $\text{Zn}(\text{OAc})_2$, LiClO_4 ou cloreto de zinco. Preferido é cloreto de zinco.

O adjuvante é empregado em quantidades de 0,1 mol a 5 mol, preferencialmente de 1 mol a 2 mol, respectivamente, em relação a 1 mol dos compostos com a fórmula geral (II) e (IV).

O processo é realizado em geral numa gama de temperaturas de 0°C a 150°C , preferencialmente de 40°C a 80°C .

As reacções podem ser realizadas à pressão normal, mas também a sobre ou sob pressão (por exemplo 0,5 a 3 bar). Em geral trabalha-se a pressão normal.



Os compostos com as fórmulas gerais (II), (III), (IIIa), (IIIb) e (IV) são em si conhecidos ou podem ser produzidos segundo os métodos usuais.

Formas de enantiómeros puros obtém-se por exemplo, ao separar segundo métodos usuais misturas de diastereómeros dos compostos com a fórmula geral (I), na qual R^1 significa um radical de éster opticamente activo, seguidamente ou se esterifica directamente ou primeiro produz-se os ácidos carboxílicos quirais e depois através de esterificação produzem-se os compostos de enantiomericamente puros.

A separação dos diastereómeros ocorre em geral ou através de cristalização fraccionada, através de cromatografia de colunas ou através da distribuição de Craig. Qual o melhor método, tem de ser decidido caso a caso, às vezes também é conveniente, utilizar combinações dos vários métodos. Especialmente apropriada é a separação através de cristalização ou distribuição de Craig, ou seja uma combinação dos dois métodos.

Os compostos enantiomericamente puros são também obteníveis através de cromatografia dos ésteres racémicos em fases quirais.

A invenção refere-se também à utilização dos compostos conhecidos 3,5-diacetil-2,4,6-trimetil-4H-pirano, 3,5-dietoxicarbonil-2,6-dimetil-4-fenil-4H-pirano e 3,5-dietoxicarbonil-2,4,6-trimetil-4H-pirano e dos compostos segundo a invenção como medicamento, em especial como medicamento eficaz do ponto de vista cerebral.

Os compostos conhecidos e os compostos segundo a invenção com a fórmula geral (I) mostram um espectro de acção farmacologicamente importante não previsível.



Eles são moduladores com selectividade para canais de potássio dependentes do cálcio e sensíveis a Charibdotoxina (IK(Ca)-canais), em especial do sistema nervoso central.

Devido às suas propriedades farmacológicas eles podem ser utilizados para a produção de medicamentos, em especial de medicamentos para o tratamento de doenças centrais degenerativas, tais como o aparecimento de demências, como demência provocada por multienfarte (MID), demência degenerativa primária (PDD), demências pré-senil e senil na doença de Alzheimer, demências provocadas pelo HIV e outras formas de demência. Além disso são apropriadas para o tratamento da doença de Parkinson ou esclerose lateral amiotrófica assim como da esclerose múltipla.

Além disso os produtos activos são apropriados para o tratamento de deficiências das faculdades cerebrais na idade avançada, do síndrome cerebral psico-orgânico (HOPS, Organic Brain Syndrom, OBS) e de deficiências de memória relacionadas com a idade (age associated memory impairment, AAMI).

Eles são apropriados para a profilaxia e tratamento e para o combate às consequências de deficiências de irrigação cerebral como isquemia cerebral, ataques de apoplexia, traumas cérebro-craniais e hemorragias sub-aracnoideias.

Eles são importantes para o tratamento de depressões e psicoses, por exemplo esquizofrenia. Além disso são apropriados para o tratamento de perturbações das secreções neuroendócrinas assim como das secreções de neurotransmissores e ainda com distúrbios de saúde com eles relacionados, como manias, alcoolismo, consumo de drogas, toxico-dependência ou distúrbios do comportamento alimentar. Outras áreas de utilização são o tratamento de



enxaquecas, perturbações de sono e de neuropatias. Além disso são apropriados como analgésico.

Os produtos activos são além disso apropriados para o tratamento de perturbações do sistema imunológico, em especial da proliferação dos linfócitos T e para actuação sobre a musculatura lisa, em especial do útero, bexiga e tracto bronquial e para o tratamento de doenças com ele relacionadas como por exemplo asma e incontinencia urinária e para o tratamento de pressão alta, arritmia, angina, diabetes, anemia falciforme, cancro, restenase, doenças pulmonares obstrutivas crónicas e edemas.

À invenção presente também pertencem preparações farmacêuticas, que juntamente com adjuvantes e suportes inertes, não tóxicos, farmacêuticamente apropriados contêm um ou vários compostos com a fórmula geral (I), ou que são constituídos por um ou vários produtos activos com a fórmula (I), assim como processos para a produção destas preparações.

Os produtos activos com a fórmula (I) devem estar presentes nestas preparações numa concentração de 0,1 a 99,5 % em peso, preferencialmente de 0,5 a 95 % em peso da mistura total.

Juntamente com os produtos activos com a fórmula (I) as preparações farmacêuticas podem também conter outros produtos activos farmacêuticos.

As preparações farmacêuticas descritas anteriormente podem ser produzidas de forma usual segundo métodos conhecidos, por exemplo com o ou os adjuvantes ou suportes.

Em geral mostrou-se vantajoso administrar o ou os produtos activos com a fórmula (I) em quantidades totais de aproximadamente 0,01 a

aproximadamente 100 mg/kg, preferencialmente em quantidades totais de aproximadamente 1 mg/kg a 50 mg/kg de peso corporal cada 24 horas, eventualmente na forma de várias administrações, para a obtenção dos resultados desejados.

Pode também eventualmente ser vantajoso, divergir das quantidades mencionadas, isto é, em conformidade com o tipo e o peso corporal do sujeito a tratar, do comportamento individual em relação ao medicamento, do tipo e gravidade da doença, do tipo da preparação e aplicação, assim como do período ou seja do intervalo, no qual a administração ocorre.

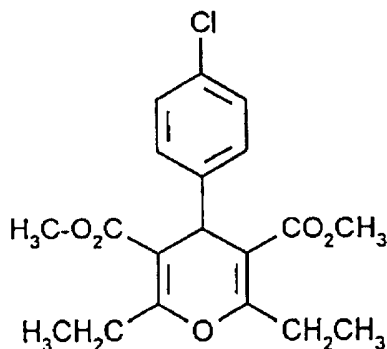
Efluxo de rubídon nas células de glioma C6-BU1

As experiências foram realizadas com pequenas alterações do método descrito por Tas et al (Neurosci. Lett. 94, 279-284, (1988)). Para isso foram utilizadas células de glioma C6-BU1 de ratazanas. A detecção ocorreu por espectroscopia de absorção atômica.

Exemplos

Exemplo 1

Éster dimetílico de ácido 4-(4-clorofenil)-2,6-dietil-4H-pirano-3,5-dicarboxílico





7,0 g (0,05 mol) de 4-clorobenzaldeído, 15,6 g (0,12 mol) de éster metílico de ácido 3-oxovaleriânico e 6,8 g (0,05 mol) de cloreto de zinco isento de água são dissolvidos misturando sempre numa mistura de 9,3 g de ácido acético glacial e 10,4 g de anidrido acético e em seguida deixados a descansar durante 5 semanas à temperatura ambiente (20-25°C). A solução homogénea é introduzida em 100 g gelo e extraída com diclorometano. Os extractos de diclorometano são lavados sucessivamente com água, uma solução de bicarbonato de sódio e água. Após secagem da fase de diclorometano com sulfato de sódio anidro, filtra-se, o filtrato é evaporado sob vácuo, e o resíduo (20,3 g) cromatografado em 600 g de gel de sílica com tolueno /éster etílico de ácido acético (10:1). São obtidos 2,7 g de um óleo uniforme sem côr, que é liberto dos resíduos de solvente através de destilação de em refrigerante de bolas ("kugelrohr") (200°C/0,01 mbar).

Valor R_f (tolueno /éster etílico de ácido acético = 10:1): 0,52

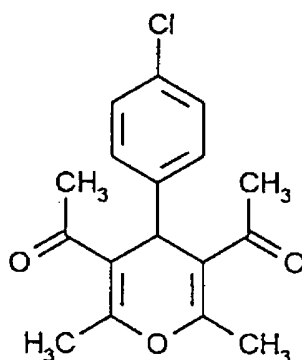
$C_{19}H_{21}ClO_5$ Ber. C: 62,55%; H: 5,80%

(364,8) Gef. . C: 62,20%; H: 5,86%

1H -RMN ($CDCl_3$): $\delta = 7,26-7,13$ m (4, prótons aromát.), 4,73 s (1, C4-H), 3,64 s (6, C3-COOCH₃ e C5-COOCH₃), 2,84 e 2,74 dddd, aparece como 12- sinal de linha (4, C2-CH₂- e C6-CH₂-) e 1,90 ppm t (6, C2-CH₂-CH₃ e C6-CH₂-CH₃).

Exemplo 2

3,5-diacetil-4-(4-clorofenil)-2,6-dimetil-4H-pirano



7,0 g (0,05 mol) de 4-clorobenzaldeído, 12,0 g (0,12 mol) de pentano-2,4-diona e 6,8 g (0,05 mol) de cloreto de zinco anidro são deixados a descansar na mistura constituída por 8,9 ml de ácido acético glacial e 9,6 g de anidrido acético durante 3 semanas à temperatura ambiente. A preparação é assente em gelo e extraído com diclorometano. Os extratos orgânicos são lavados sucessivamente com uma solução de bicarbonato de sódio saturada e água, sob sulfato de sódio anidro, purificado e filtrado. Evaporação sob vácuo origina 13,3 g de óleo.

O produto bruto obtido de duas preparações iguais é submetido a cromatografia de Blitz em gel de sílica com tolueno /éster etílico de ácido acético (gradiente crescente) e obtém-se 9,6 g de uma mistura de 2-acetil-4-(4-clorofenil)-buten-2-ona e 3,5-diacetil-4-(4-clorofenil)-2,6-dimetil-4H-pirano. Cromatografia de novo em 700 g de gel de sílica com tolueno ou seja tolueno/éster etílico de ácido acético = 20:1, dá 4,1 g de produto uniforme.

Ponto de fusão: 86-88°C (Kap.) (de diclorometano/éter de petróleo).

Valor R_f: 0,20 (tolueno /éster etílico de ácido acético = 10:1).



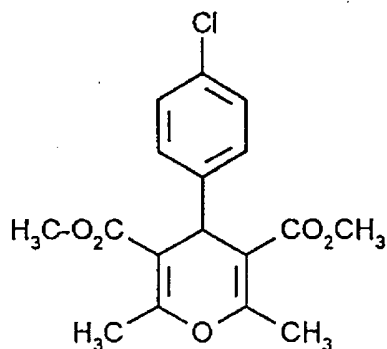
$C_{17}H_{17}ClO_3$ Ber. C: 67,00%; H: 5,62%

(304,8) Gef. C: 66,9%; H: 5,77%

1H -RMN ($CDCl_3$): $\delta = 7,27-7,15$ m (4, prótons aromát.), 4,88 s (1, C4-H), 2,32 s (6, C3-COCH₃ e C5-COCH₃) e 2,21 ppm s (C2-CH₃ e C6-CH₃).

Exemplo 3

Éster dimetílico de ácido 4-(4-clorofenil)-2,6-dimetil-4H-pirano-dicarboxílico.



a) Na mistura de 9,6 ml de anidrido acético e 6,8 g (0,05 mol) de cloreto de zinco anidro são adicionados a 25°C misturando sempre 13,9 g (0,12 mol) de éster metílico de ácido acetoacético, e 7,0 g (0,05 mol) de 4-clorobenzaldeído. Sob aumento de temperatura (a aproximadamente 60°C) é obtida uma solução amarela clara, que é aquecida 3 vezes 8h a 60-65°C. Para concluir, a mistura reaccional é introduzida em 200 ml de água gelada e extraída com diclorometano. A fase orgânica é lavada sucessivamente com água, uma solução de bicarbonato de sódio saturada e outra vez água, purificada com sulfato de sódio anidro, filtrado e evaporado sob vácuo. O resíduo (18,8 g) é cromatografado em gel de sílica (1650 g) com tolueno/éster etílico de ácido acético = 25:1 e obtém-se 9,8 g (58%) de pirano uniforme assim como 1,2 g de uma mistura, que contém partes iguais de pirano e éster metílico de ácido 2-

acetil-3(4-clorofenil)acrilico. A cristalização da fracção principal de éter de petróleo/éter dietílico dá cristais sem côr com ponto de fusão 85-86°C.

b) o composto em epígrafe pode ser produzido analogamente através de esterificação de 17,4 g (0,11 mol) de éster metílico de ácido 3-acetoxicrotónico, 6,8 g de cloreto de zinco e 7 g (0,05 mol) de 4-clorobenzaldeído. Após tratamento aquoso obtém-se 14,9 g do produto bruto, que é separado através de gel de sílica e dá 10,5 g de pirano uniforme.

Valor R_f (tolueno /éster etílico de ácido acético = 10:1): 0,41

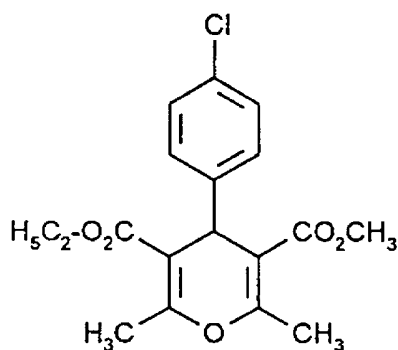
$C_{17}H_{17}ClO_5$ Ber. C: 60,63%; H: 5,09%

(336,8) Gef. . C: 60,6%; H: 5,20%

1H -RMN ($CDCl_3$): $\delta = 7,22-7,14$ m (4, protões aromát.), 4,74 s (1, C4-H), 3,64 s (6, C3-COOCH₃ e C5-COOCH₃) e 2,36 ppm s (6, C2-CH₃ e C6-CH₃).

Exemplo 4

Éster etílico éster metílico do ácido 4-(4-clorofenil)-2,6-dimetil-4H-pirano-dicarboxílico





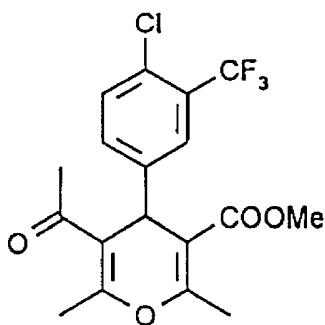
A mistura de 9,5 g (0,04 mol) de éster metílico de ácido 2-acetil-3-(4-clorofenil)acrílico, 5,7 g (0,044 mol) de éster etílico de ácido acetoacético, 5,4 g (0,04 mol) de cloreto de zinco anidro e 7,5 g de anidrido acético é agitada 3x 8 h a 60-65°C. A mistura é adicionada com 4,0 ml de ácido acético glacial e misturada outra vez 3x 8 h a 60-65°C. Após o processamento, tal como descrito anteriormente, o produto bruto (15,9 g) é cromatografado em 2000 g de gel de sílica com tolueno. São obtidos 5,3 g (30 %) de pirano cristalino. Ponto de fusão: 67-69°C (de éter de petróleo).

Valor R_f (tolueno /éster etílico de ácido acético = 10:1): 0,53

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 7,22-7,14$ m (4, prótons aromát.), 4,73 s (1, C4-H), 4,09 2 qu (2, C3-COOCH₃-), 3,64 s (3, C5-COOCH₃), 2,36 s (6, C2-CH₃ e C6-CH₃) e 1,20 ppm t (3, C3-COOCH₂-CH₃).

Exemplo 5

Éster metílico de ácido 5-acetil-2,6-dimetil-4-(4-cloro-3-trifluorometil)-4H-pirano-3-carboxílico



10 g (32,6 mmol) de éster metílico de ácido 2-acetil-3-(4-cloro-3-

trifluormetilfenil)acrílico e 10 g (97,8 mmol) de 2,4-pentanodiona são agitados durante 3 horas a 60°C com 8,4 g ZnCl₂ em 20 ml anidrido acético durante 3 horas. Após tratamento aquoso e cromatografia obtém-se 2,83 g do composto em epígrafe.

Ponto de fusão: 96°C (de éter de petróleo).

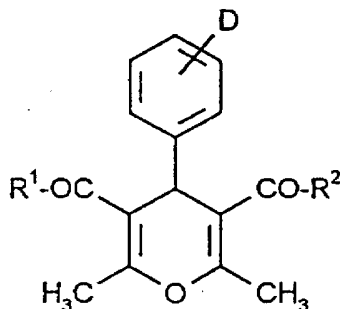
H-RMN (CDCl₃): 2,20 (s,3H), 2,36 (s,6H), 3,69 (s,3H),
4,82 (s,1H), 7,48 (m,2H), 7,51 (s,1H).

C₁₈H₁₈O₄F₃Cl (388,77): Calc.: C: 55,61%; H: 4,15%; O: 16,46%
Econt.: C: 55,55%; H: 4,17%; O:
16,32%

Adicionalmente o exemplo 5 ocorre como sub-produto da síntese do exemplo 32.

Em analogia com os exemplos 1 – 5 descritos anteriormente são produzidos os compostos enunciados nas tabelas 1 e 2:

Tabela 1:

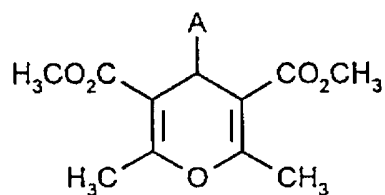




Exemplo n.º	Ponto de fusão (°C) (Kap.)	Valor R _f (LM)	R ¹	R ²	D
6	74-5	0,44 (A)	-OC ₂ H ₅	-OC ₂ H ₅	H
7	84-5	0,44 (A)	-OC ₂ H ₅	-OC ₂ H ₅	4-OCH ₃
8	89	0,45 (A)	-OC ₂ H ₅	-OC ₂ H ₅	3-NO ₂
9	80	0,42 (A)	-OC ₂ H ₅	-OC ₂ H ₅	2-OCH ₃
10	99	0,49 (A)	-OC ₂ H ₅	-OC ₂ H ₅	4-SCH ₃
11	90	0,36 (A)	-OCH ₃	-OCH ₃	2-OCH ₃
12	106	0,43 (A)	-OC ₂ H ₅	-OC ₂ H ₅	4-OH
13	103-4	0,50 (A)	-OCH ₃	-OCH ₃	3,4-Cl ₂
14	81-2	0,62 (A)	-OCH ₃	-OCH ₃	3-CH ₃
15	64-5	0,46 (A)	-OC ₂ H ₅	-OC ₂ H ₅	4-Cl
16	óleo 200/0,01 mbar	0,33 (A)	-OCH ₃	-OCH ₃	3-COOCH ₃
17	105-9	0,42 (A)	-OCH ₃	-OCH ₃	4-C ₆ H ₅
18	122-6	0,46 (A)	-OCH ₃	-OCH ₃	2-CH ₃
19	80-3	0,35 (A)	-OCH ₃	-OCH ₃	3-Cl
20	62-4	0,41 (A)	-OCH ₃	-OCH ₃	H
21	73-6	0,41 (A)	-OCH ₃	-OCH ₃	4-F
22	68-9	0,47 (A)	-OCH ₃	-OCH ₃	3,4-F ₂
23	85-6	0,30 (A)	-OCH ₃	-OCH ₃	3-OCOCH ₃
24	45-6	0,51 (A)	-O-n-C ₃ H ₇	-O-n-C ₃ H ₇	4-Cl
25	51-3	0,56 (A)	-O-n-C ₄ H ₉	-O-n-C ₄ H ₉	4-Cl
26	88-9	0,46 (A)	-OC ₂ H ₅	-OC ₂ H ₅	2,3-Cl ₂
27	98-100	0,40 (A)	-OCH ₃	-OCH ₃	2,3-Cl ₂

Exemplo n.º	Ponto de fusão (°C) (Kap.)	Valor R _f (LM)	R ¹	R ²	D
28	67-9	0,53 (A)	-OCH ₃	-OC ₂ H ₅	4-Cl
29	105-9	0,40 (A)	-OCH ₃	-OCH ₃	4-C ₆ H ₅
30	90	0,64 (A)	-OCH ₃	-OCH ₃	4-CF ₃
31	69	0,55 (A)	-OCH ₃	-OCH ₃	3-CF ₃
32	81,5	0,41 (A)	-CH ₃	-OCH ₃	3-CF ₃
33	120	0,53 (A)	-OCH ₃	-OCH ₃	4-Cl, 3-CF ₃
34	96	0,41 (A)	-CH ₃	-OCH ₃	4-Cl, 3-CF ₃
35	86	0,29 (A)	-CH ₃	-CH ₃	4-Cl, 3-CF ₃
36	106	0,32 (A)	-CH ₃	-CH ₃	(3,4,5)-F ₃
37	50	0,27 (A)	-CH ₃	-CH ₃	4-CF ₃
38	91	0,31 (A)	-CH ₃	-CH ₃	3-CF ₃

Tabela 2:



Exemplo n.º	A	F(°C)	Valor R _f (LM)
39		68-70	0,49(A)
40	α-naftilo	127-9	0,40 (A)

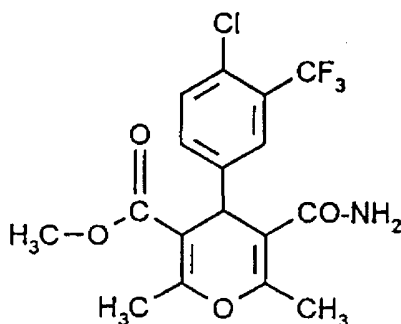
Valor R_f LM: A: tolueno /éster etílico de ácido acético = 10:1

B: tolueno /éster etílico de ácido acético = 3:1



Exemplo 41

Amida de ácido 5-acetil-4-(4-cloro-3-trifluormetilfenil)-2,6-dimetil-4H-pirano-3-carboxílico



Passo prévio a)

1,01 g (2,57 mmol) do composto do exemplo 5 são dissolvidos em 10 ml THF e misturados com 10 ml MeOH assim como com 10 ml de NaOH 1 N e agitados durante a noite à temperatura ambiente. Em seguida o solvente é destilado e o resíduo é repartido entre água e Et₂O. A fase aquosa é ajustada para um pH = 5 e o precipitado resultante é aspirado e lavado. Obtém-se 432 mg (45% do valor teórico) de um pó sem côr, que apresenta suficiente pureza para reacções posteriores.

Passo prévio b)

1 g do ácido acima referido é dissolvido em 10 ml de SOCl₂ e deixado 1,5 h ao refluxo. Então o reagente é destilado e o resíduo recolhido em 50 ml de THF.

Adiciona-se gotaa gota, sob arrefecimento, 10 ml de água amoníacal a 25 % e mistura-se durante 30 min à temperatura ambiente.

concentra-se em seguida e o resíduo é repartido entre éster etílico de ácido acético (AcOEt) e H₂O Após extração (AcOEt), seca-se (MgSO₄) e concentra-se.

O produto bruto é purificado através de cromatografia em gel de sílica (éter de petróleo/AcOH, gradiente). Obtém-se 319 mg, 31 % de um pó castanho claro.

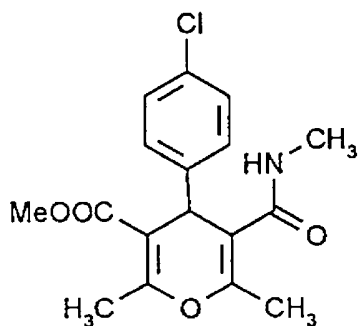
Ponto de fusão: 129°C

R_f = 0,65

RMN (CDCl₃, 200 MHz): 2,18 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 4,82 (s, 1H); 5,10- 5,40 (m, br, 2H) e 7,31 - 7,52 ppm (m, 3H).

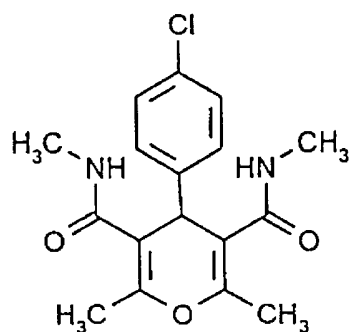
Exemplos 42 e 43

5-N-Metilamida do éster 3-metílico do ácido 4-(4-clorofenil)-2,6-dimetil-4H-pirano-3,5-dicarboxílico e di-N-metilamida do ácido 4-(4-clorofenil)-2,6-dimetil-4H-pirano-3,5-dicarboxílico



(42)

e



(43)

Numa suspensão de 1,35 g (20 mmol) de cloreto de metilamónio em 20 ml de tolueno absoluto são introduzidos a 5°C sob árgon, lentamente, 2,0 ml de uma solução de trimetilalumínio (5 m em n-hexano). Deixa-se subir a temperatura a 25°C, mistura-se 1 a 2 horas, até que a formação de gás tenha terminado, e obtém-se uma solução clara (1 m solução do reagente).

Na assim obtida solução do reagente (20 mmol) são adicionados gota a gota 2,0 g (6 mmol) de éster dimetílico de ácido 4-(4-clorofenil)-2,6-dimetil-4H-pirano-3,5-dicarboxílico em 60 ml de tolueno absoluto sob árgon a 25°C. Após 12 horas de aquecimento a 80°C (controlo DSC do produto) a mistura é arrefecida a 25°C e acidificada com cuidado com ácido clorídrico aquoso a 5%. A fase orgânica é separada e a fase aquosa é extraída 3 vezes com éster etílico de ácido acético. As fases orgânicas reunidas são lavadas com água até à neutralização, secas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas sob vácuo. O produto bruto (1,5 g) é separado em gel de sílica com tolueno / éster etílico de ácido acético/metanol (gradiente) e obtém-se 0,1 g de educto, 0,7 g de mono-N-metilamida assim como 0,7 g de bis-N-metilamida.

Ácido 4-(4-clorofenil)-2,6-dimetil-4H-pirano-3,5-dicarboxílico-3-éster metílico-5-N-metilamida (exemplo 42)

Ponto de fusão: 163-165°C (Kap.) (de diclorometano/éter de petróleo), valor R_f (tolueno / éster etílico de ácido acético 3:1): 0,18.



$C_{17}H_{18}ClNO_4$ Ber.: C: 60,81%; H: 5,40%; N: 4,17%
(335,8) Gef.: 60,6%; 5,36%; 4,23%

NMR ($CDCl_3$): 2,20 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,70 (d, 6H), 3,60 (s, 3H),
4,55 (s, 1H), 5,20 (br, s, 1H) e 7,20–7,30 ppm (m, 4H),

Ácido 4-(4-clorofenil)-2,6-dimetil-4H-pirano-3,5-dicarboxílico-di-N-metilamida (exemplo 43)

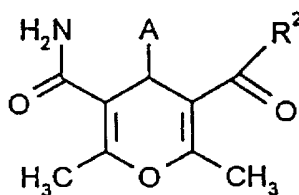
Ponto de fusão: 256-259°C (Kap.) (de éster etílico de ácido acético), valor R_f (éster etílico de ácido acético): 0,13.

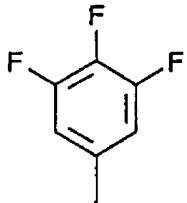
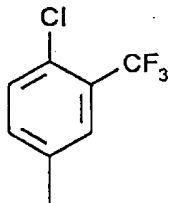
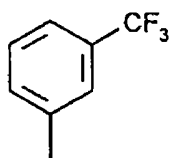
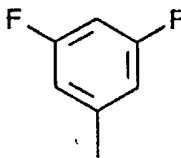
$C_{17}H_{18}ClNO_4$ Ber.: C: 60,9%; H: 5,70%; N: 8,66%
(334,8) Gef.: 60,99%; 5,72%; 8,37%

NMR ($CDCl_3$): 2,13 (s, 6H), 2,70 (d, 6H), 4,50 (s, 1H), 5,30 (br, s, 2H),
e 7,20–7,35 ppm (m, 4H),

Em analogia com as instruções descritas anteriormente dos exemplos 41 a 43 são produzidos os exemplos mencionados na tabela.

Tabela 3



Exemplo n.º	A	R ²	Ponto de fusão	R _f
44		NH ₂	>220°	0,33 (AcOEt)
45		OCH ₃	133°	0,74 (AcOEt)
46		NH ₂	>220°	0,35 (AcOEt)
41		OCH ₃	154°	0,89 (AcOEt)
47		NH ₂	210°	0,55 (AcOEt)
48		OCH ₃	142,5°	0,94 (AcOEt)
49		NH ₂	>220°	0,39 (AcOEt)
50		OCH ₃	167,5°	0,8 (AcOEt)

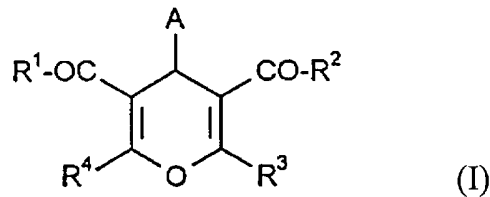
Lisboa, 31 de Maio de 2000



JORGE CRUZ
 Agente Oficial da Propriedade Industrial
 RUA VICTOR CORDON, 14
 1200 LISBOA

REIVINDICAÇÕES

1. 4H-piranos substituídos com a fórmula geral (I),



na qual

A significa cicloalquilo com 3 a 6 átomos de carbono ou

alquilo de cadeia linear ou ramificada com até 8 átomos de carbono, ou

significa arilo com 6 a 10 átomos de carbono ou piridilo, que eventualmente estão substituídos até 3 vezes igual ou diferentemente por nitro, hidróxi, carboxilo, ciano, arilo com 6 a 10 átomos de carbono, halogéneo, cicloalquilo com 3 a 6 átomos de carbono, trifluormetilo ou por alquilo, alcóxicarbonilo, alquiltio ou alcóxi de cadeia linear ou ramificada com respectivamente até 6 átomos de carbono ou por um grupo com a fórmula -O-CO-R⁵,

em que

R⁵ significa alquilo de cadeia linear ou ramificada com até 6 átomos de carbono,

R^1 e R^2 são iguais ou diferentes e

significam hidrogénio, amino ou alquilo, alcoxi ou alquilamino de cadeia linear ou ramificada com respectivamente até 8 átomos de carbono,

R^3 e R^4 são iguais ou diferentes e

significam alquilo ou acilo de cadeia linear ou ramificada com respectivamente até 6 átomos de carbono,

e os seus sais,

à excepção de 3,5-diacetil-2,4,6-trimetil-4H-pirano, 3,5-dietoxicarbonil-2,6-dimetil-4-fenil-4H-pirano e 3,5-dietoxicarbonil-2,4,6-trimetil-4H-pirano.

2. 4H-Piranos substituídos com a fórmula de acordo com a reivindicação 1

na qual

A significa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo ou ciclohexilo, ou alquilo de cadeia linear ou ramificada com até 6 átomos de carbono, ou

fenilo, naftilo ou piridilo, que eventualmente estão substituídos até 3 vezes igual ou diferentemente por nitro, ciano, flúor, cloro, bromo, iodo, fenilo, naftilo, trifluormetilo, hidroxilo, carboxilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo ou por alquilo, alcoxicarbonilo, alquiltio ou alcoxi de cadeia linear ou ramificada



com respectivamente até 4 átomos de carbono ou por um grupo com a fórmula –
O-CO-R⁵,

em que

R⁵ significa alquilo de cadeia linear ou ramificada com até 4 átomos de carbono,

R¹ e R² são iguais ou diferentes e

significam hidrogénio, amino ou para alquilo, alcoxi ou alquilamino de cadeia linear ou ramificada com respectivamente até 6 átomos de carbono,

R³ e R⁴ são iguais ou diferentes e

significam alquilo ou acilo de cadeia linear ou ramificada com respectivamente até 4 átomos de carbono,

e os seus sais,

à excepção de 3,5-diacetil-2,4,6-trimetil-4H-pirano, 3,5-dietoxicarbonil-2,6-dimetil-4-fenil-4H-pirano e 3,5-dietoxicarbonil-2,4,6-trimetil-4H-pirano.

3. 4H-Piranos substituídos com a fórmula de acordo com a reivindicação 1

em que



A significa ciclopropilo, ciclohexilo, ou alquilo de cadeia linear ou ramificada com até 4 átomos de carbono, ou

significa naftilo ou fenilo, que eventualmente estão substituídos até 3 vezes igual ou diferentemente por nitro, ciano, flúor, cloro, bromo, iodo, fenilo, naftilo, hidroxilo, carboxilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, trifluormetilo ou por alquilo, alcoxicarbonilo, alquiltio ou alcoxi de cadeia linear ou ramificada com respectivamente até 4 átomos de carbono ou por um grupo com a fórmula – O-CO-R⁵,

em que

R⁵ significa alquilo de cadeia linear ou ramificada com até 4 átomos de carbono,

R¹ e R² são iguais ou diferentes e

significam hidrogénio, amino ou alquilo, alcoxi ou alquilamino de cadeia linear ou ramificada com respectivamente até 4 átomos de carbono,

R³ e R⁴ são iguais ou diferentes e

significam alquilo ou acilo de cadeia linear ou ramificada com respectivamente até 4 átomos de carbono,

e os seus sais,

à excepção de 3,5-diacetil-2,4,6-trimetil-4H-pirano, 3,5-

dietoxicarbonil-2,6-dimetil-4-fenil-4H-pirano e 3,5-dietoxicarbonil-2,4,6-trimetil-4H-pirano.

4. 4H-Piranos substituídos de acordo com as reivindicações 1 a 3 para utilização como medicamento.

5. 3,5-Diacetil-2,4,6-trimetil-4H-pirano, 3,5-dietoxicarbonil-2,6-dimetil-4-fenil-4H-pirano e 3,5-dietoxicarbonil-2,4,6-trimetil-4H-pirano para utilização como medicamento.

6. Processo para a produção de 4H-piranos substituídos de acordo com as reivindicações 1 a 3, caracterizado por,

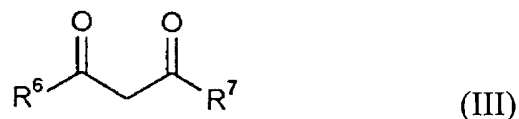
[A] se fazer reagir aldeídos com a fórmula geral (II)



na qual

[A] tem o significado indicado anteriormente,

com compostos com a fórmula geral (III)



na qual

R^6 abrange os respectivos significados indicados anteriormente para R^1 e R^2 ,

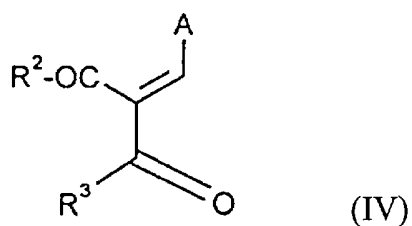


e

R^7 abrange os respectivos significados indicados anteriormente para R^3 e R^4 ,

ou

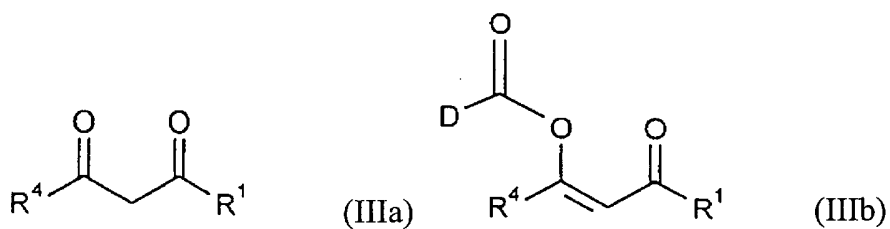
[B] compostos ilideno com a fórmula geral (IV)



na qual

A, R^2 e R^3 têm os significados indicados anteriormente,

com compostos com a fórmula geral (IIIa) ou (IIIb)



nas quais

R^1 e R^4 têm os significados indicados anteriormente e



D forma juntamente com o grupo CO um resíduo activado que atrai de electrões, em que D por exemplo significa hidrogénio, trifluormetilo, fenilo ou C₁-C₄-alquilo, preferencialmente metilo,

num solvente inerte na presença de adjuvantes e/ou na presença de um agente exsicante,

e, no caso dos compostos com a fórmula geral (I), nos quais R¹/R² significam amino e/ou alquiloamino,

partindo dos ésteres se produzirem primeiro através de saponificação os ácidos correspondentes, através de esterificação se converterem nos cloretos de ácido carboxílico e num último passo se fazerem reagir com amoníaco ou alquilaminas.

7. Medicamentos contendo pelo menos um 4H-pirano substituído segundo as reivindicações 1 a 3.

8. Medicamentos segundo a reivindicação 7 para tratamento de doenças do sistema nervoso central.

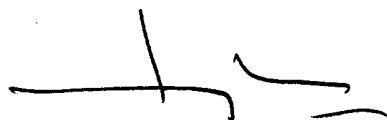
9. Utilização de 4H-piranos segundo as reivindicações 1 a 3 para a produção de medicamentos.

10. Utilização de 4H-piranos segundo as reivindicações 1 a 3 para a produção de medicamentos para tratamento de doenças degenerativas centrais.

11. Utilização de 3,5-diacetil-2,4,6-trimetil-4H-pirano, 3,5-dietoxicarbonil-2,6-dimetil-4-fenil-4H-pirano e 3,5-dietoxicarbonil-2,4,6-trimetil-4H-pirano para produção de medicamentos.

12. Utilização de 3,5-diacetil-2,4,6-trimetil-4H-pirano, 3,5-dietoxicarbonil-2,6-dimetil-4-fenil-4H-pirano e 3,5-dietoxicarbonil-2,4,6-trimetil-4H-pirano para produção de medicamentos para tratamento de doenças degenerativas centrais.

Lisboa, 31 de Maio de 2000



JORGE CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 14
1200 LISBOA