



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0520054-7 B1

(22) Data do Depósito: 23/06/2005

(45) Data de Concessão: 10/07/2018



(54) Título: PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE BENZOTIAZINOINDOLAS SUBSTITUÍDAS

(51) Int.Cl.: C07D 513/06

(30) Prioridade Unionista: 08/03/2005 IN 225-CHE-2005

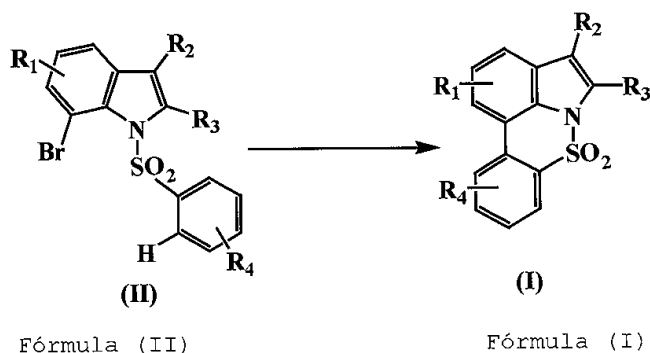
(73) Titular(es): SUVEN LIFE SCIENCES LIMITED

(72) Inventor(es): VENKATA SATYA NIROGI RAMAKRISHNA; VIKAS SHREEKRISHNA SHIRSATH;
AMOL DINKAR DESHPANDE; PRABHAKAR KOTHMIRKAR; VENKATESWARLU JASTI; RAMA
SASTRI KAMBHAMPATI

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE BENZOTIAZINOINDOLAS SUBSTITUÍDAS"

Campo da Invenção

A presente invenção proporciona um processo para a preparação de benzotiazinoindolas substituídas a partir de um derivado de 7-bromoindola substituído, de fórmula (I), que é ciclizado para se obter o composto de fórmula (I) usando catalisador e solvente adequados.



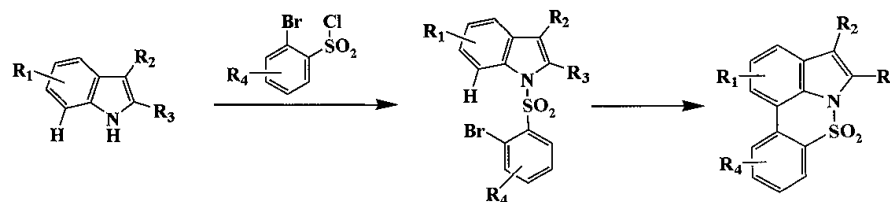
Esquema -I (etapa da invenção)

Em uma modalidade preferida, a presente invenção compreende tratar o composto de fórmula (II), com paládio adequado (0) ou complexo catalisador (II) na presença de uma base adequada dissolvida / suspensão em um solvente em uma faixa de temperatura adequada sob uma atmosfera inerte / condições desgaseificadas.

Antecedentes da Invenção

A reação de Heck foi inicialmente reportada por Moritani, Fujiwara e Heck (ver referências) na década de 60. Há diversos relatórios com relação ao uso da reação de Heck intramolecular para a preparação de um sistema de anel policíclico. Algumas das mesmas foram novas estruturas de esqueleto que foram adicionalmente exploradas por seu uso potencial na medicina. Nosso objetivo foi sintetizar os compostos dotados de uma estrutura geral (I), que são úteis como

medicamentos. A estratégia inicial foi como descrito no esquema (II) abaixo e envolveu a ciclização de 1-(2'-bromobenzenosulfonil)indola, usando a reação de Henck bem conhecida.



Formula (I)

5

Esquema (II)

A abordagem sintética ilustrada no esquema (II) acima apresentava diversos inconvenientes:

1. Apenas poucos compostos com um sistema de anel tetracíclico desejado podem ser obtidos.

2. O coeficiente de conversão de reagente para produto foi baixo. Este item se tornou fundamental quando o produto final é sintetizado e a reação envolve um catalisador tal como paládio. Este fenômeno foi observado em particular quando os substituintes no anel foram dotados de efeitos eletrônicos ou estéricos variados.

3. Algumas vezes o produto obtido necessitou de esforços adicionais para purificar.

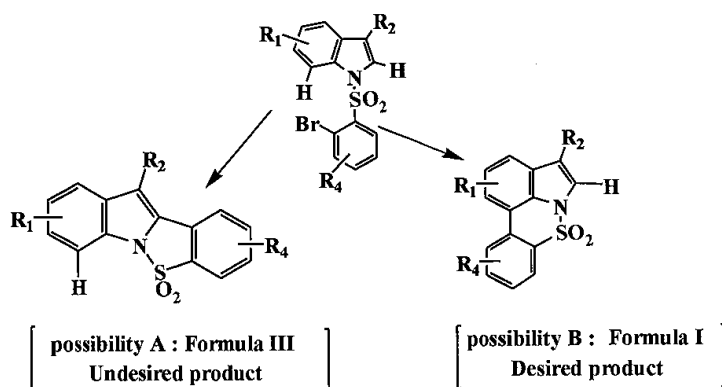
4. O rendimento médio de todas as reações individuais foi em geral na extremidade mais baixa.

5. Houve necessidade de um grande número de diversos 2-bromoariolsulfonilcloretos substituídos para preparar uma biblioteca completa. Ademais, quando os referidos múltiplos cloretos de aril sulfonila substituídos foram usados, algumas vezes a reação não progrediu em virtude dos efeitos estéricos e/ou eletrônicos das diversas substituições. Deve ser observado

25

que os cloretos de aril sulfonila monosubstituídos/disubstituídos não são em geral produtos químicos úteis e são anti-econômicos e apresentam um desafio sintético.

6. o caso especial surge quando R_3 for hidrogênio;
 5 uma mistura de dois compostos isoméricos é possível (ver Esquema IIa abaixo, $R_3 = H$);



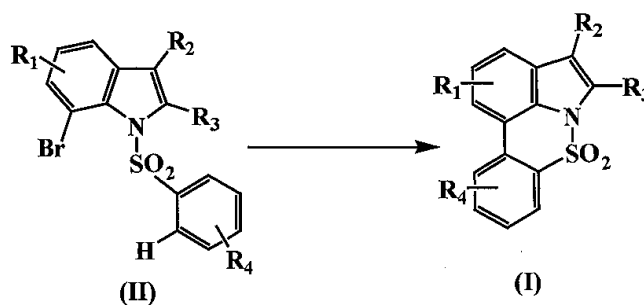
Esquema IIa

E com frequência o produto principal é o sistema de
 10 anel tetracíclico indesejado, ciclizado através de C_2 de Indola (fórmula III), que por sua vez pode ser esperado em virtude dos fatores estéricos e termodinâmicos favoráveis (com referência aos pedidos de patente internacional publicados sob os Nos. WO2004/000849A2, WO2004/055026A1). Em seguida, o isolamento,
 15 purificação e mesmo a identificação dos dois compostos isoméricos foi uma tarefa desencorajadora. Ademais com a mudança no padrão de substituição no reagente, a proporção dos dois isômeros obtida pode mudar.

Como um resultado disto, uma série de compostos
 20 obtidos foi limitada à disponibilidade de 2'-bromoarilsulfonilcloretos substituídos particulares. Consequentemente, de modo a aumentar a diversidade de substituições no referido sistema de anel, foi iniciada a

exploração de nova química para a síntese do sistema de anel definido pelo composto de fórmula (I). Com este esforço, foi observado que o esquema I abaixo detalhado apresenta um melhor potencial de solucionar o problema de maior diversidade, pureza, rendimentos e economia de síntese. O mais importante é o uso de 7-bromoindolas substituídas, que participa na reação de Heck. A aplicação ajuda a eliminar as numerosas limitações acima determinadas e acrescenta na diversidade do sistema de anel tetracíclico alvo.

O resultado pode ser em virtude da distribuição de elétrons, facilidade de formação de complexo com catalisador de paládio, maior facilidade de conversão em produto em virtude da estereoquímica favorável e outros princípios gerais do desvio do equilíbrio da reação mais em direção dos produtos, aprimorando assim o rendimento. A reação favorece apenas um produto e a pureza do produto obtida é boa. O material de partida, 7-bromoindola uma vez obtido, pode ser adicionalmente derivado de forma adequada. O referido pode ser posteriormente tratado com arilsulfonilcoretos mono/dissubstituídos em geral disponíveis. Assim, o tamanho da biblioteca e a diversidade aumentaram de forma significativa o preenchimento do nosso objetivo principal.



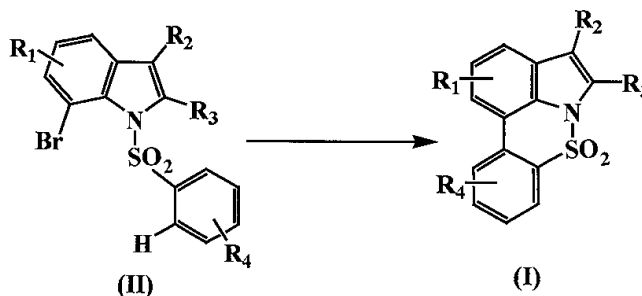
Fórmula (II)

fórmula (I)

Esquema (I) - (etapa da invenção)

25 Descrição da Invenção

A presente invenção proporciona um processo para a preparação de benzotiazoindolas de fórmula geral (I), que compreende a ciclização do material de partida, isto é, o composto de fórmula geral (II) (isto é, 1-benzenosulfonyl-7-bromo-1H-indola substituída) catalisador e solventes adequados.



Fórmula (II)

fórmula (I)

Esquema (I) - (etapa da invenção)

De forma preferida, p catalisador adequado inclui um complexo catalisador de paládio (0) ou (II) na presença de uma base apropriada dissolvida/suspensa em solvente adequado em uma faixa de temperatura adequada sob uma atmosfera inerte/condições desgaseificadas.

As substituições preferidas para R₁, R₂, R₃ e R₄ para os compostos de fórmula (I) e (II) são definidas como a seguir: R₁, R₂ e R₄, cada um dos quais independentemente, pode ser hidrogênio, cloro, flúor, amino, nitro, ciano, CHO, alquila C₁ - C₃, perhalo alquila C₁ - C₃, alcóxi C₁ - C₃, arila, aralquila, aralcóxi, heterociclila C₅ - C₇, heterociclilalquila C₅ - C₇, heterociclilóxi C₅ - C₇, acila, acetila, alquilamino, aminoalquila, amida, hidróxialquila, ácido carboxílico e os derivados dos mesmos. R₃ independentemente pode ser hidrogênio, alquila C₁ - C₃, arila e ácido carboxílico e os derivados do mesmo.

Os catalisadores adequados podem ser quaisquer um

daqueles conhecidos na literatura que são úteis na realização da anulação do anel. O catalisador preferido pode incluir o referido catalisador que contenha metal Paládio em um estado de valência adequado. O catalisador mais preferido pode ser paládio seja em
5 estado de valência (0) ou (II) na forma de complexo catalisador que pode ser dotado de um ligante/base. É conhecido que a ciclização intramolecular é realizada pelo Pd (0). Assim, o sistema catalisador adequado preferivelmente inclui um composto Pd acoplado ao veículo e uma base (em alguns casos), que pode
10 proporcionar um Pd ativado (0) in situ que é suficientemente estável para a reação para prosseguir adiante. Alguns exemplos dos referidos complexos Pd descritos na literatura são abaixo relacionados:

1. Os compostos Pd (II) juntos com ligantes tais
15 como fosfinas, fosfitos, ligantes carbeno heterocíclicos, Li como reportado na referência [6]. Os compostos Pd (II) tais como Pd(OAc)₂, PdCl₂, Pd(0)(PPh₃)₄, PdCl₂(PPh₃)₂, Pd₂(dba)₃-CHCl₃, (η³-alil-PdCl)₂ ou Pd em carbono sem ligante fosfina. Pd(OAc)₂ e Pd(Cl)₂ são usados como precursores do catalisador Pd(0) com ou
20 sem a adição de agentes de redução tais como ligantes fosfina. Por exemplo, tetrakis(trifenilfosfina)paládio, dicloreto de Bis(trifenilfosfina)paládio(II) e (Bis-tri-o-tolilfosfina) paládio. A referência [6] se encontra aqui incorporada.

2. Partículas de Pd coloidal protegidas com sal
25 tetraalquilamônia,

3. Catalisador de Pd ativo suportado por polímero, e

4. Pd em carbono sem fosfina.

Ambos os tipos de compostos Pd, ou seja, os
30 complexos de Pd(0) e sais de Pd (II) podem ser usados. É bem

estabelecido na literatura que as atividades catalíticas de Pd(0) geradas in situ a partir dos referidos compostos de Pd não são sempre os mesmas e é aconselhável testar todas de modo a alcançar as reações catalíticas eficientes.

5 As proporções de catalisador Pd para ligantes são importantes. É conhecido que a presença de um excesso de ligante conduz a uma redução na concentração das espécies de catalisador ativo, desta forma inibindo o processo catalítico. Algumas das reações catalisadas a Pd prosseguem sem ligantes de fosfina, e um
10 catalisador livre de fosfina é um ideal, pelo fato de que as fosfinas são antieconômicas, difíceis de recuperar e as fosfinas coordenadas como tal não participam diretamente na reação catalítica. Pd por ser um metal antieconômico, a otimização do seu uso por meio de reciclagem é essencial.

15 Uma base adequada selecionada deve pelo menos ser capaz de ativar o complexo catalisador de Pd e pode servir a algum papel secundário. As referidas bases adequadas incluem CH₃COOK, TEA e semelhante. Preferivelmente, as referidas bases devem ser usadas em 1 mole - 5 moles equivalentes com base no
20 composto de fórmula (II), solvente de reação e temperatura de reação.

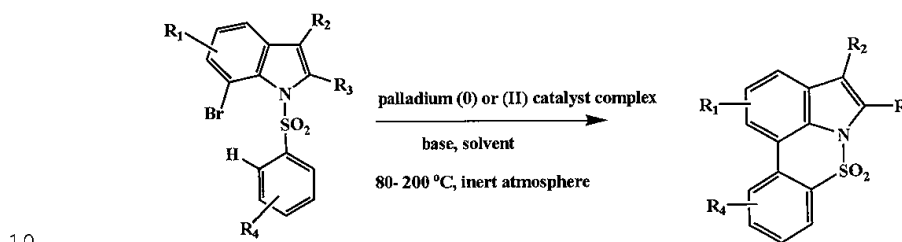
Solventes adequados para a reação devem de forma preferida ser inertes às condições de reação, não tóxicos e apresentar um alto ponto de ebulição. Alguns exemplos de
25 solventes adequados são os solventes apróticos polares exemplificados por dimetil formamida (DMF), dimetil sulfóxido (DMSO), dimetil acetamida (DMA) e semelhante. Em geral os solventes dotados de um ponto de ebulição de 80°C são preferidos; exemplos incluem dimetil acetamida, dimetilformamida e
30 semelhante. A quantidade adequada usada é de cerca de 5 - 20

volume/volume.

A atmosfera inerte pode ser mantida pelo uso de gases inertes tais como N₂, Ar ou He. Ainda se necessário a mistura de reação pode ser desgaseificada.

5 A temperatura de reação pode variar de 0°C a 200°C com base na escolha do solvente e preferivelmente a uma temperatura de 80°C a 140°C.

O sumário da condição de reação mais preferida é como a seguir:



A descrição a seguir ilustra o método de preparação dos diversos compostos substituídos de fórmula geral (I). Os referidos são proporcionados apenas como ilustração e portanto não devem ser construídos de modo a limitar o âmbito da presente
 15 invenção.

Os reagentes comerciais foram utilizados sem purificação adicional. Temperatura ambiente se refere a 25°C - 30°C. Os pontos de fusão não são corrigidos. Os espectros de IR foram obtidos usando KBr em estado sólido e a absorção é expressa
 20 em cm⁻¹. A não ser que determinado o contrario, todos os espectros de massa foram realizados usando as condições ESI. O espectro de ¹H NMR foi registrado a 400 MHz em um instrumento Bruker. Clorofórmio deuterado (99,8% D) foi usado como solvente. TMS foi usado como o padrão de referencia interna. Os valores de
 25 deslocamento químico reportados aqui são valores expressos em partes por milhão (δ ppm). As abreviações a seguir são usadas

para a multiplicidade de sinais NMR: s = singlet, bs = singlet amplo, d = doublet, t = triplet, q = quartet, qui = quintet, h = heptet, dd = doublet doublet, dt = doublet triplet, tt = triplet de triplets, m = multiplet. NMR, massa foram corrigidos para os
5 picos de fundo. Cromatografia se refere à coluna de cromatografia realizada usando sílica gel de malha 60 - 120 e executada sob condições de pressão de nitrogênio (cromatografia flash).

Exemplos

Exemplo 1: 8-metil-3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-
10 1,2-benzotiazino [2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido

Uma mistura de 1-(4-metilbenzenosulfonil)-3-(4-metilpiperazin-1-il-metil)-7-bromoindola (170 mg, 0,368 m moles), Tetraquis trifenilfosfina paládio (0) (26,0 mg, 0,022 m moles), e acetato de potássio (54,0 mg, 0,55 m moles) em dimetil acetamida
15 (4,0 mL) foi aquecida a 90°C-100°C sob uma atmosfera de nitrogênio. A reação foi monitorada por TLC até a conclusão. Após a conclusão da reação (3 - 4 horas, TLC), a mistura de reação foi resfriada a 25°C, e filtrada sobre Hyflow. O filtrado foi diluído com uma mistura de água e gelo com agitação vigorosa. O produto
20 foi extraído com acetato de etila (2 x 10 mL) após basificação com KOH aquoso a um pH 9 - 10. Os extratos de acetato de etila combinados foram lavados com salmoura, água e secos sobre sulfato de magnésio, os voláteis orgânicos foram removidos por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo bruto foi purificado por
25 cromatografia de coluna (sílica gel, acetato de etila:trietilamina = 99,5:0,5). O composto puro foi obtido como um óleo marrom claro (60 mg, 46%), que foi convertido em sólidos em repouso. O espectro de IR (cm⁻¹): 799, 1145, 1322, 1455; Massa (m/z): 382 (M+H)⁺ ; ¹H-NMR : 2.30 (3H, s), 2.39 - 2.58 (8H, m),
30 2.60 (3H, s), 3.75 (2H, s), 7.42 - 7.48 (2H, m), 7.64 (1H, s),

7.88 - 7.90 (1H, dd), 7.95 - 7.98 (2H, m), 8.10 - 8.12 (1H, d).

Exemplo 2: 8-flúor-3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1,2-benzotiazino[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido

Uma mistura de 1-(4-flúorbenzenosulfonil)-3-(4-metilpiperazin-1-il-metil)-7-bromoindola (171 mg, 0,368 m moles), Tetraquis trifenilfosfina paládio (0) (26,0 mg, 0,022 m moles), e acetato de potássio (54,0 mg, 0,55 m moles) em dimetil acetamida (4,0 mL) foi aquecida a 130°C-140°C sob uma atmosfera de nitrogênio. A reação foi monitorada por TLC até a conclusão. O referido composto foi isolado, purificado e caracterizado de acordo com o método descrito em princípio para o exemplo 1 acima. Espectro de IR (cm⁻¹): 801, 1102, 1262, 1323; Massa (m/z): 386 (M+H)⁺; ¹H-NMR: 2.30 (3H, s), 2.37 - 2.60 (8H, m), 3.57 (2H, s), 7.30 - 7.32 (1H, m), 7.47 - 7.51 (1H, t), 7.64 (1H, s), 7.82 - 7.85 (1H, dd), 7.89 - 7.91 (1H, d), 7.94 - 7.96 (1H, d), 8.22 - 8.26 (1H, dd).

Exemplo 3: 3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1,2-benzotiazino[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido

Uma mistura de 1-(Benzenosulfonil)-3-(4-metilpiperazin-1-il-metil)-7-bromoindola (165 mg, 0,368 m moles), cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio (II) (8,0 mg, 0,11 m moles), e acetato de potássio (54,0 mg, 0,55 m moles) em dimetil acetamida (4,0 mL) foi aquecida a 110°C-120°C sob uma atmosfera de nitrogênio. A reação foi monitorada por TLC até a conclusão. O referido composto foi isolado, purificado e caracterizado de acordo com o método descrito em princípio para o exemplo 1 acima. Massa (m/z): 368 (M+H)⁺.

Exemplo 4: 8-isopropil-3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1,2-benzotiazino [2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido

Uma mistura de 1-(4-isopropilbenzenosulfonil)-3-(4-

metilpiperazin-1-il-metil)-7-bromoindola (180 mg, 0,368 m moles), cloreto de bis(trifenilfosfina) paládio (II) (8,0 mg, 0,11 m moles), e acetato de potássio (54,0 mg, 0,55 m moles) em dimetil acetamida (4,0 mL) foi aquecida a 110°C - 120°C sob uma atmosfera de nitrogênio. A reação foi monitorada por TLC até a conclusão. O referido composto foi isolado, purificado e caracterizado de acordo com o método descrito em princípio para o exemplo 1 acima. Espectro de IR (cm⁻¹): 804, 1172, 1322, 1454; Massa (m/z): 410 (M+H)⁺; ¹H-NMR : 1.35 - 1.37 (6H, d), 2.29 (3H, s), 2.31 - 2.60 (8H, m), 3.09 - 3.13 (1H, sep.), 3.75 (2H, s), 7.45 - 7.50 (2H, m), 7.64 (1H, s), 7.88 - 7.90 (1H, dd), 7.98 - 8.01 (2H, m), 8.14 - 8.16 (1H, d).

Exemplo 5: 1,2-benzotiazino[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido

Uma mistura de 1-(benzenosulfonil)-7-bromoindola (124 mg, 0,368 m moles), tetraquis trifenilfosfina paládio (0) (21,0 mg, 0,018 m moles, e acetato de potássio (54,0 mg, 0,55 m moles) em dimetil acetamida (4,0 mL) foi aquecida a 90°C - 110°C sob uma atmosfera de nitrogênio. A reação foi monitorada por TLC até a conclusão. O referido composto foi isolado, purificado e caracterizado de acordo com o método descrito em princípio para o exemplo 1 acima. Massa (m/z): 256 (M+H)⁺.

Exemplo 6: 1,2-benzotiazino[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido-3-carboxaldeído

Uma mistura de 1-benzenosulfonil-3-formil-7-bromoindola (134 mg, 0,368 m moles), tetraquis trifenilfosfina paládio (0) (26,0 mg, 0,022 m moles, e acetato de potássio (54,0 mg, 0,55 m moles) em dimetil acetamida (4,0 mL) foi aquecida a 130°C - 140°C sob uma atmosfera de nitrogênio. A reação foi monitorada por TLC até a conclusão. O referido composto foi isolado,

purificado e caracterizado de acordo com o método descrito em princípio para o exemplo 1 acima. Massa (m/z): 284 (M+H)+.

Exemplo 7: 3-acetil-1,2-benzotiazino[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido

5 Uma mistura de 1-benzenesulfonil-3-acetil-7-bromo-indola. (140 mg, 0,368 m moles), tetraquis trifenilfosfina paládio (0) (26,0 mg, 0,022 m moles, e acetato de potássio (54,0 mg, 0,55 m moles) em dimetil acetamida (4,0 mL) foi aquecida a 130°C-140°C sob uma atmosfera de nitrogênio. A reação foi
10 monitorada por TLC até a conclusão. O referido composto foi isolado, purificado e caracterizado de acordo com o método descrito em princípio para o exemplo 1 acima. Massa (m/z): 298 (M+H)+.

Exemplo 8: 3-(N,N-dimetilaminoetil)-1,2-benzotiazino[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido
15

Uma mistura de [2-(1-benzenosulfonil-7-bromo-1H-indol-3-il)etil]dimetilamina (150 mg, 0.368 m moles), tetraquis trifenilfosfina paládio (0) (26,0 mg, 0,022 m moles, e acetato de potássio (54,0 mg, 0,55 m moles) em dimetil acetamida (4,0 mL)
20 foi aquecida a 120°C - 140°C sob uma atmosfera de nitrogênio. A reação foi monitorada por TLC até a conclusão. O referido composto foi isolado, purificado e caracterizado de acordo com o método descrito em princípio para o exemplo 1 acima. I.R. (KBr, cm⁻¹) : 2982, 1594, 1328, 1173, 1128, 756; Massa (m/z) : 327.2
25 (M+H)+; ¹H-NMR : 2.35 (6H, s), 2.69-2.72 (2H, m), 2.97-3.01 (2H, m), 7.46 - 7.5 (1H, m), 7.59 - 7.64 (2H, m), 7.71-7.73 (1H, d, J = 7.72), 7.779 (1H, bm), 7.95 - 7.97 (1H, d, J = 7.68), 8.17-8.19 (1H, d, J = 7.92), 8.22 - 8.24 (1H, dd, J = 8.0, 0.96).

Exemplo 9: 8-metil-3-(N,N-dimetilaminoetil)-1,2-benzotiazino[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido
30

Uma mistura de {2-[7-bromo-1-(4-metilbenzenosulfonil)-1H-indol-3-il]etil}dimetilamina (155 mg, 0,368 m moles), Tetraquis trifenilfosfina paládio (0) (13,0 mg, 0,011 m moles), e acetato de potássio (54,0 mg, 0,55 m moles) em 5 dimetil acetamida (4,0 mL) foi aquecida a 110°C - 130°C sob uma atmosfera de nitrogênio. A reação foi monitorada por TLC até a conclusão. O referido composto foi isolado, purificado e caracterizado de acordo com o método descrito em princípio para o exemplo 1 acima. Massa (m/z): 341.2 (M+H)⁺; ¹H-NMR: 2.36 (6H, 10 s), 2.56 (3H, s), 2.69-2.73 (2H, t), 2.97-3.018 (2H, t), 7.41-7.49 (2H, m), 7.585 (1H, s), 7.7 - 7.72 (d, 1H, J=7.8), 7.94 - 7.96 (d, 1H, J = 7.68), 7.981 (1H, s), 8.1 - 8.12 (d, 1H, J = 8.12).

Exemplo 10: 8-isopropil-3-(N,N-dimetilaminoetil)-1,2-benzotiazino[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido

Uma mistura de [2-(1-(4-isopropilbenzenosulfonil)-7-bromo-1H-indol-3-il)etil]dimetilamina (165 mg, 0,368 m moles), cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio (II) (13,0 mg, 0,018 m moles), e acetato de potássio (54,0 mg, 0,55 m moles) em dimetil 20 acetamida (4,0 mL) foi aquecida a 110°C-130°C sob uma atmosfera de nitrogênio. A reação foi monitorada por TLC até a conclusão. O referido composto foi isolado, purificado e caracterizado de acordo com o método descrito em princípio para o exemplo 1 acima. Massa (m/z): 369.4 (M+H)⁺; ¹H-NMR: 1.355-1.372 (6H, d, J = 6.96), 25 2.35 (6H, s), 2.69-2.73 (2H, m), 2.97-3.01 (2H, m), 3.09-3.12 (1H, septet, J = 6.92), 7.459-7.498 (2H, m), 7.586 (1H, s), 7.7-7.72 (dd, 1H, J = 7.8), 7.98-7.99 (1H, d, J = 7.64), 8.00-8.01 (1H, d, J = 1.52), 8.13-8.16 (1H, d, J = 8.24).

Exemplo 11: 8-cloro-3-(N,N-dimetilaminoetil)-1,2-benzotiazino[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido

Uma mistura de [2-(1-(4-clorobenzenosulfonil)-7-bromo-1H-indol-3-il)etil]dimetilamina (162 mg, 0,368 m moles), Tetraquis trifenilfosfina paládio (0) (26,0 mg, 0,022 m moles), e acetato de potássio (54,0 mg, 0,55 m moles) em dimetil acetamida (4,0 mL) foi aquecida a 140°C-150°C sob uma atmosfera de nitrogênio. A reação foi monitorada por TLC até a conclusão. O referido composto foi isolado, purificado e caracterizado de acordo com o método descrito em princípio para o exemplo 1 acima. Massa (m/z): 361.6 (M+H)⁺; ¹H-NMR: 2.35 (6H, s), 2.68-2.72 (2H, t), 2.97 -3.01 (2H, t), 7.48-7.6 (2H, m), 7.75 - 7.77 (1H, d, J = 7.8), 8.14-8.175 (2H, m), 7.92-7.94 (1H, d, J = 7.68).

Exemplo 12: 8-flúor-3-(N,N-dimetilaminoetil)-1,2-benzotiazino[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido

Uma mistura de [2-(1-(4-flúorbenzenosulfonil)-7-bromo-1H-indol-3-il)etil]dimetilamina (156 mg, 0,368 m moles), cloreto de bis(trifenilfosfina) paládio (II) (16,0 mg, 0,022 m moles), e acetato de potássio (54,0 mg, 0,55 m moles) em dimetil acetamida (4,0 mL) foi aquecida a 140°C-160°C sob uma atmosfera de nitrogênio. A reação foi monitorada por TLC até a conclusão. O referido composto foi isolado, purificado e caracterizado de acordo com o método descrito em princípio para o exemplo 1 acima. I.R. (KBr, cm⁻¹): 2930, 1602, 1463, 1323, 1173, 633; Massa (m/z): 345.3 (M+H)⁺; ¹H-NMR: 2.38 (6H, s), 2.6-2.72 (2H, t), 3.0 -3.04 (2H, t), 7.31 -7.32 (1H, m), 7.485 -7.523 (1H, t, J= 7.8), 7.596 (1H, s), 7.76 - 7.78 (d, 1H, J = 7.72), 7.81 - 7.84 (1H, dd, J = 9.64, 2.48), 7.89 - 7.91 (1H, d, J = 7.68), 8.226 - 8.261 (1H, dd, J = 8.8, 5.28).

Exemplo 13: 5-flúor-8-metil-3-(N,N-dimetilaminoetil)-1,2-benzotiazino[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido

Uma mistura de [2-(1-(4-metil benzenosulfonil)-5-

flúor-7-bromo-1H-indol-3-il)etil]dimetilamina (162 mg, 0,368 m moles), Tetraquis trifenilfosfina paládio (0) (13,0 mg, 0,011 m moles), e acetato de potássio (54,0 mg, 0,55 m moles) em dimetil acetamida (4,0 mL) foi aquecida a 110°C-130°C sob uma atmosfera de nitrogênio. A reação foi monitorada por TLC até a conclusão. O referido composto foi isolado, purificado e caracterizado de acordo com o método descrito em princípio para o exemplo 1 acima. M.P: 215°C - 218°C ;I.R. (KBr, cm⁻¹): 2921, 1602, 1473, 1316, 1171, 1136, 533; Massa (m/z): 359.2 (M+H)⁺; ¹H-NMR: 2.43 (6H, s), 2.56 (3H, s), 2.76-2.8 (2H, m), 2.99 - 3.03 (2H, m), 7.41 - 7.47(3H, m), 7.62 - 7.72 (2H, m), 7.87 (1H, s), 8.09-8.11 (1H, d, J = 7.88)

Exemplo 14: 5-cloro-8-flúor-3-(N,N-dimetilaminoetil)-1,2-benzotiazino[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido

Uma mistura de [2-(1-(4-flúor benzenosulfonil-5-cloro-7-bromo-1H-indol-3-il)etil]dimetilamina (169 mg, 0,368 m moles), Tetraquis trifenilfosfina paládio (0) (26,0 mg, 0,022 m moles), e acetato de potássio (54,0 mg, 0,55 m moles) em dimetil sulfóxido (4,0 mL) foi aquecida a 160°C-180°C sob uma atmosfera de nitrogênio. A reação foi monitorada por TLC até a conclusão. O referido composto foi isolado, purificado e caracterizado de acordo com o método descrito em princípio para o exemplo 1 acima. I.R. (KBr, cm⁻¹): 2763, 1603, 1330, 1174, 1126, 865, 551; Massa(m/z): 379.2 (M+H)⁺; ¹H-NMR: 2.34 (6H, s), 2.66-2.7 (2H, t), 2.93-2.96 (2H, m), 7.34 -7.38 (1H, m), 7.63 (1H, s), 7.723-7.727 (1H, d, J = 1.52), 7.77-7.8(1H, dd, J = 9.4), 7.863-7.866 (1H, d, J = 1.28), 8.22-8.26 (1H, dd, J = 8.6).

Exemplo 15: 3-(N,N-dimetilaminoetil)-5-cloro-8-metil-1,2-benzotiazino-[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido

Usando essencialmente o mesmo procedimento que o

descrito no exemplo 1, o derivado acima foi preparado. Faixa de fusão: 155°C-160°C; I.R. (KBr, cm^{-1}): 2923, 1332, 1166, 1136, 810.67; Massa(m/z): 375.1 (M+H)⁺; ¹H-NMR: 2.46 (3H, s), 2.57 (6H, s), 3.03 (2H, bm), 3.049 (2H, bm), 7.46 - 7.48 (1H, bd, J = 7.72), 7.61 (1H, s), 7.71-7.73 (1H, bm), 7.92-7.94 (2H, bm), 8.1-8.12 (1H, d, J = 8.16).

Exemplo 16: 3-(N,N-dimetilaminoetil)-5,8-difluór-1,2-benzotiazino-[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido:

Usando essencialmente o mesmo procedimento que o descrito no exemplo 1, o derivado acima foi preparado. Faixa de fusão ($^{\circ}\text{C}$): 150-152.5; I.R. (KBr, cm^{-1}): 2976, 1602, 1474, 1336, 1173, 1134, 860, 662, 539; Massa(m/z): 363.3 (M+H)⁺; ¹H-NMR: 2.34 (6H, s), 2.66-2.7 (2H, m), 2.92-2.96 (2H, m), 7.358 (1H, m), 7.43-7.45 (1H, dd, J = 8.52), 7.59-7.62 (1H, dd, J=9.6), 7.64 (1H, s), 7.72-7.75 (1H, dd, J = 9.4), 8.22-8.26 (dd, 1H, J = 8.8).

Exemplo 17: 3-(N,N-dimetilaminoetil)-5-fluór-1,2-benzotiazino-[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido:

Usando essencialmente o mesmo procedimento que o descrito no exemplo 1, o derivado acima foi preparado. Faixa de fusão ($^{\circ}\text{C}$): 126 - 129 ;I.R. (KBr, cm^{-1}): 2953, 1461, 1333, 1173, 1138, 765, 561; Massa (m/z): 345.3 (M+H)⁺; ¹H-NMR: 2.35 (6H, s), 2.67-2.71 (2H, m), 2.92 -2.96 (2H, m), 7.38 - 7.41 (1H, dd, J = 8.56, 2.08), 7.64 - 7.69 (3H, m), 7.78-7.8 (1H, m), 8.09 - 8.11 (1H, d, J = 7.92), 8.22 - 8.25 (1H, dd, J = 7.92, 1.00).

Exemplo 18: 3-(N,N-dimetilaminoetil)-8-metoxi-1,2-benzotiazino-[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido:

Usando essencialmente o mesmo procedimento que o descrito no exemplo 1, o derivado acima foi preparado. Faixa de fusão ($^{\circ}\text{C}$): 154-158; I.R. (KBr, cm^{-1}): 2933, 1595, 1468, 1318,

1166, 1132, 858; Massa(m/z): 357.1 (M+H)⁺; ¹H-NMR: 2.35 (6H, s),
2.68-2.72 (2H, m), 2.96-3.00 (2H, m), 7.1 - 7.13 (1H, m), 7.44-
7.48 (1H, t), 7.58 (1H, s), 7.6 - 7.606 (1H, d, J = 2.44), 7.7-
7.72 (1H, d, J = 7.84), 7.9 - 7.92 (1H, d, J = 7.64), 8.14-8.16
5 (d, 1H, J = 8.92).

Exemplo 19: 3-(N,N-dimetilaminoetil)-5-flúor-8-
metoxi-1,2-benzotiazino-[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido:

Usando essencialmente o mesmo procedimento que o
descrito no exemplo 1, o derivado acima foi preparado. Faixa de
10 fusão (°C): 186°C - 187.5°C; I.R. (KBr, cm⁻¹): 2946, 1597, 1411,
1327, 1168, 1126, 857, 501; Massa (m/z): 375.3 (M+H)⁺; ¹H-NMR:
2.34 (6H,s), 2.66-2.7 (2H, m), 2.91 - 2.95 (2H, m), 7.13 - 7.16
(1H, dd, J = 8.88, 2.44), 7.38-7.4 (1H, dd, J = 8.56), 7.5-7.506
(1H, d, J = 2.4), 7.6-7.63 (2H, m), 8.14-8.16 (d, 1H, J = 8.88).

15 Exemplo 20: 3-(N,N-dimetilaminoetil)-5-flúor-8-
cloro-1,2-benzotiazino-[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido:

Usando essencialmente o mesmo procedimento que o
descrito no exemplo 1, o derivado acima foi preparado. Faixa de
fusão (°C): 152 - 153.4; I.R. (KBr, cm⁻¹): 2948, 1333, 1175, 1132,
20 894, 627; Massa (m/z): 379.1 (M+H)⁺; ¹H-NMR: 2.348 (6H, s), 2.66
- 2.7 (2H, m), 2.92 -2.96 (2H, m), 7.42 - 7.45 (1H, dd), 7.616-
7.659 (3H, m, J = 8.48), 8.05-8.06 (d, 1H, J = 1.96), 8.15 -
8.176 (1H, d, J = 8.48).

Exemplo 21: 3-(N,N-dimetilaminoetil)-5-metil-8-
25 flúor-1,2-benzotiazino-[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido:

Usando essencialmente o mesmo procedimento que o
descrito no exemplo 1, o derivado acima foi preparado. I.R. (KBr,
cm⁻¹): 2921, 1327, 1176, 786, 762; Massa (m/z): 359.4 (M+H)⁺; ¹H-
NMR: 2.35 (6H, s), 2.68-2.72 (2H, m), 2.96-3.00 (2H, m), 7.1 -
30 7.13 (1H, m), 7.44-7.48 (1H, t), 7.58 (1H, s), 7.60 - 7.606 (1H,

d, $J = 2.44$), 7.7-7.72 (1H, d, $J = 7.84$), 7.9 - 7.92 (1H, d, $J = 7.64$), 8.14-8.16 (1H, d, $J = 8.92$).

Exemplo 22: 3-(N,N-dimetilaminoetil)-5-metil-1,2-benzotiazino-[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido:

5 Usando essencialmente o mesmo procedimento que o descrito no exemplo 1, o derivado acima foi preparado. I.R. (KBr, cm^{-1}): 2919, 1338, 1175, 1127, 786, 763; Massa (m/z): 341.4 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR: 2.4 (6H, s), 2.6 (3H, s), 2.75 - 2.77 (2H, m), 2.99 (2H, m), 7.52 (1H, s), 7.53 (1H, s), 7.59-7.63 (1H, m), 7.75
10 -7.79 (2H, m), 8.16-8.18 (1H, d, $J = 7.88$), 8.21 - 8.23 (1H, dd, $J = 9.08$)

Exemplo 23: 3-(N,N-dimetilaminoetil)-5,8-dimetil-1,2-benzotiazino-[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido:

Usando essencialmente o mesmo procedimento que o
15 descrito no exemplo 1, o derivado acima foi preparado. I.R. (KBr, cm^{-1}): 2918, 1463, 1327, 1174, 1139, 807, 607, 527; Massa (m/z): 355.5 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR: 2.4 (6H, s), 2.56 (3H, s), 2.59 (3H, s), 2.73 - 2.77 (2H, m), 2.98 - 3.02 (2H, m), 7.4 - 7.42 (1H, m), 7.51-7.52 (2H, m), 7.77 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.09-8.11 (d, 1H,
20 $J = 8.16$).

Exemplo 24: 3-(N,N-dimetilaminoetil)-5-metil-8-metoxi-1,2-benzotiazino-[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido:

Usando essencialmente o mesmo procedimento que o
descrito no exemplo 1, o derivado acima foi preparado. I.R. (KBr,
25 cm^{-1}): 2918, 1596, 1323, 1303, 1240, 1169, 811, 533; Massa (m/z): 370.7 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR: 2.41 (6H, s), 2.75 - 2.79 (2H, m), 2.98 - 3.29 (2H, m), 3.99 (3H, s), 7.09 - 7.12 (1H, dd, $J = 8.84, 2.44$), 7.51 - 7.52 (2H, m), 7.57 - 7.58 (1H, d, $J = 2.4$), 7.72 (1H, s), 8.12 - 8.15 (1H, d, $J = 8.8$).

30 Exemplo 25: 3-(N,N-dimetilaminoetil)-5,8-dicloro-

1,2-benzotiazino-[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido:

Usando essencialmente o mesmo procedimento que o descrito no exemplo 1, o derivado acima foi preparado. Faixa de fusão (°C): 101 - 108; I.R. (KBr, cm¹): 2982, 2769, 1329, 1178, 1150, 851, 791, 619, 529; Massa (m/z): 395, 397, 399 (M+H)⁺; ¹H-NMR: 2.35 (6H, s), 2.67 - 2.71 (2H, m), 2.93 - 2.97 (2H, m), 7.61 - 7.64 (2H, m), 7.72 - 7.727 (2H, d, J = 1.64), 7.89 - 7.90 (1H, d, J = 1.52), 8.09 - 8.10 (1H, d, J = 1.56), 8.15 - 8.17 (1H, d, J = 8.56).

Exemplo 26: 3-(N,N-dimetilaminoetil)-5-flúor-9,10-dicloro-1,2-benzotiazino-[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido:

Usando essencialmente o mesmo procedimento que o descrito no exemplo 1, o derivado acima foi preparado. Faixa de fusão (°C): 207 - 210; I.R. (KBr, cm¹): 2918, 1454, 1340, 1175, 1163, 838, 581; Massa (m/z): 413.2, 415.2 (M+H)⁺; ¹H-NMR: 2.35 (6H, s), 2.66 - 2.70 (2H, m), 2.92 - 2.96 (2H, m), 7.41 - 7.44 (1H, dd, J = 8.4, 2.12), 7.59 - 7.62 (1H, dd, J = 9.98, 2.0), 7.68 (1H, s), 7.83 - 7.85 (1H, d, J = 8.78), 7.97 - 7.99 (1H, d, J = 8.78).

Exemplo 27: 3-(N,N-dimetilaminoetil)-5,9,10-tricloro-1,2-benzotiazino-[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido:

Usando essencialmente o mesmo procedimento que o descrito no exemplo 1, o derivado acima foi preparado. Faixa de fusão (°C): 210.4 - 214.9; I.R. (KBr, cm¹): 2946, 1445, 1339, 1163, 838, 594, 568; Massa (m/z): 429.1, 431.1, 432.9 (M+H)⁺; ¹H-NMR: 2.35 (6H, s), 2.67 - 2.71 (2H, m), 2.93 - 2.97 (2H, m), 7.66 (1H, s), 7.70 - 7.71 (1H, d, J = 1.48), 7.83 - 7.86 (2H, m), 8.01 - 8.03 (1H, d, J = 8.76).

Exemplo 28: 3-(N,N-dimetilaminoetil)-5-cloro-1,2-benzotiazino-[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido:

Usando essencialmente o mesmo procedimento que o descrito no exemplo 1, o derivado acima foi preparado. Faixa de fusão (°C): 133 - 136.3; I.R. (KBr, cm^{-1}): 2962, 1331, 1169, 1124, 826, 766, 749; Massa(m/z): 361, 363 ($\text{M}+\text{H}^+$); $^1\text{H-NMR}$: 2.35 (6H, s),
5 2.67 - 2.71 (2H, m), 2.93 - 2.97 (2H, m), 7.62 - 7.69 (3H, m), 7.78 - 7.80 (1H, m), 7.92 - 7.93 (1H, d, $J = 1.56$), 8.12 - 8.14 (1H, d), 8.22 - 8.24 (1H, dd, $J = 8.0, 1.08$).

Exemplo 29: 3-(N,N-dimetilaminoetil)-9,10-dicloro-1,2-benzotiazino-[2,3,4-ab] indola-S,S-dióxido:

10 Usando essencialmente o mesmo procedimento que o descrito no exemplo 1, o derivado acima foi preparado. Faixa de fusão (°C): > 240; I.R. (KBr, cm^{-1}): 2940, 1448, 1329, 1165, 793, 600; Massa(m/z): 394.9, 397 ($\text{M}+\text{H}^+$); $^1\text{H-NMR}$: 2.37 (6H, s), 2.71 - 2.75 (2H, m), 3.00 - 3.03 (2H, m), 7.45 - 7.49 (1H, t), 7.74 -
15 7.76 (1H, d, $J = 7.72$), 7.81 - 7.83 (1H, d, $J = 8.76$), 7.89 - 7.91 (1H, d, $J = 7.76$), 8.08 - 8.10 (1H, d, $J = 8.72$).

Exemplo 30: 3-(N,N-dimetilaminoetil)-5-cloro-8-metoxi-1,2-benzotiazino-[2,3,4-ab] indola-S,S-dióxido:

Usando essencialmente o mesmo procedimento que o
20 descrito no exemplo 1, o derivado acima foi preparado. Faixa de fusão (°C): 176.6-183; I.R. (KBr, cm^{-1}): 2980, 1596, 1311, 1167, 850, 573, 534; Massa(m/z): 391.1 ($\text{M}+\text{H}^+$); $^1\text{H-NMR}$: 2.36 (6H, s), 2.67 - 2.71 (2H, m), 2.93 - 2.97 (2H, m), 4.0 (3H, s), 7.13 - 7.16 (1H, dd, $J = 8.84, 2.36$), 7.52 - 7.53 (1H, d, $J = 2.36$),
25 7.61 (1H, s), 7.68 - 7.687 (1H, d, $J = 1.56$), 7.86 - 7.87 (1H, d, $J = 1.56$), 8.13 - 8.16 (1H, d, $J = 8.84$).

Exemplo 31: 3-(N,N-dimetilaminoetil)-5-metil-8-isopropil-1,2-benzotiazino-[2,3,4-ab] indola-S,S-dióxido:

Usando essencialmente o mesmo procedimento que o
30 descrito no exemplo 1, o derivado acima foi preparado. Faixa de

fusão (°C): 86.5 - 93.5; I.R. (KBr, cm^{-1}): 2957, 1599, 1458, 1322, 1174; Massa(m/z): 383 (M+H)⁺; ¹H-NMR: 1.35 - 1.38 (6H, d), 2.36 (6H, s), 2.61 (3H, s), 2.68 - 2.72 (2H, m), 2.94 - 2.98 (2H, m), 3.09 - 3.12 (1H, sep.), 7.46 - 7.48 (1H, dd, J = 8.24, 1.32), 7.49 (1H, s), 7.53 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.98 - 7.99 (1H, d, J = 1.61), 8.12 - 8.14 (1H, d, J = 8.28).

Exemplo 32: 3-(N,N-dimetilaminoetil)-5-flúor-8-isopropil-1,2-benzotiazino-[2,3,4-ab] indola-S,S-dióxido:

Usando essencialmente o mesmo procedimento que o descrito no exemplo 1, o derivado acima foi preparado. Faixa de fusão (°C): 117-124; I.R. (KBr, cm^{-1}): 2917, 1598, 1344, 1178, 1128, 796, 661; Massa(m/z): 387 (M+H)⁺; ¹H-NMR: 1.35 - 1.37 (6H, d), 2.36 (6H, s), 2.68 - 2.72 (2H, m), 2.93 - 2.97 (2H, m), 3.1 - 3.13 (1H, sep), 7.38 - 7.4 (1H, dd, J = 8.56, 2.1), 7.51 - 7.53 (1H, dd, J = 8.28, 1.56), 7.63 (1H, s), 7.68 - 7.71 (1H, dd, J = 9.9, 2.08), 7.914 - 7.918 (1H, d, J = 1.48), 8.14 - 8.16 (1H, d, J = 8.28).

Exemplo 33: 3-(N,N-dimetilaminoetil)-8,10-diflúor-1,2-benzotiazino-[2,3,4-ab] indola-S,S-dióxido:

Usando essencialmente o mesmo procedimento que o descrito no exemplo 1, o derivado acima foi preparado. Faixa de fusão (°C): 155-160; I.R. (KBr, cm^{-1}): 2963, 1612, 1331, 1261, 1173, 1111, 855, 797, 512; Massa(m/z): 363.1 (M+H)⁺; ¹H-NMR: 2.41 (6H, s), 2.74 - 2.78 (2H, m), 3.02 - 3.06 (2H, m), 7.04 - 7.1 (1H, m), 7.47 - 7.53 (1H, t), 7.62 (1H, s), 7.67 - 7.71 (1H, m), 7.8 - 7.82 (1H, d, J = 7.76), 7.87 - 7.89 (1H, d, J = 7.72).

Exemplo 34: 3-(N,N-dimetilaminoetil)-5,8,10-triflúor-1,2-benzotiazino-[2,3,4-ab] indola-S,S-dióxido:

Usando essencialmente o mesmo procedimento que o descrito no exemplo 1, o derivado acima foi preparado. Faixa de

fusão (°C): 140 - 144 (dec); I.R (KBr, cm¹): 2917, 1579, 1462, 1339, 1173, 1094, 857, 799, 529; Massa(m/z): 380.7 (M+H)⁺; ¹H-NMR: 2.38 (6H, s), 2.7 - 2.74 (2H, m), 2.95 - 2.99 (2H, m), 7.08 - 7.14 (1H, m), 7.47 - 7.5 (1H, dd, J=8.4, 2.04), 7.58 - 7.61 (2H, dd, J=9.84), 7.67 (1H, s).

Exemplo 35: 3-(N,N-dimetilaminoetil)-5-metil-9,10-dicloro-1,2-benzotiazino-[2,3,4-ab] indola-S,S-dióxido:

Usando essencialmente o mesmo procedimento que o descrito no exemplo 1, o derivado acima foi preparado. I.R. (KBr, cm¹): 2936, 1460, 1333, 1175, 1132, 816, 609, 594; Massa(m/z): 409, 411 (M+H)⁺; ¹H-NMR: 2.37 (6H, s), 2.70 - 2.74 (2H, m), 2.96 - 3.00 (2H, m), 7.53 (1H, s), 7.58 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.79 - 7.81 (1H, d, J = 8.8), 8.06 - 8.08 (1H, d, J = 8.82).

Exemplo 36: 3-(N,N-dimetilaminoetil)-5-cloro-8,10-difluór-1,2-benzo tiazino-[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido:

Usando essencialmente o mesmo procedimento que o descrito no exemplo 1, o derivado acima foi preparado. I.R. (KBr, cm¹): 2917, 1339, 1172, 1123, 757; Massa(m/z): 397.1, 399 (M+H)⁺; ¹H-NMR: 2.42 (6H, s), 2.74 - 2.78 (2H, m), 2.99 - 3.03 (2H, m), 7.08 - 7.14 (1H, m), 7.63 - 7.66 (2H, m), 7.78-7.784 (1H, d, J = 1.32), 7.85 - 7.854 (1H, d, J = 1.32).

Exemplo 37: 3-(N,N-dimetilaminoetil)-5-metil-8-cloro-1,2-benzotiazino-[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido:

Usando essencialmente o mesmo procedimento que o descrito no exemplo 1, o derivado acima foi preparado. I.R. (KBr, cm¹): 2918, 2762, 1330, 1177, 1096, 790; Massa(m/z): 375, 376.9 (M+H)⁺; ¹H-NMR: 2.37 (6H, s), 2.60 (3H, s), 2.69 - 2.73 (2H, m), 2.96 - 3.00 (2H, m), 7.53 - 7.58 (3H, m), 7.74 (1H, s), 8.12 - 8.15 (2H, m).

Exemplo 38: 3-(N,N-dimetilaminoetil)-5-cloro-8-

isopropil-1,2-benzotiazino-[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido:

Usando essencialmente o mesmo procedimento que o descrito no exemplo 1, o derivado acima foi preparado. I.R. (KBr, cm^{-1}): 2963, 1457, 1406, 1336, 1178, 1126, 827; Massa(m/z): 403.2, 405.2 ($\text{M}+\text{H}^+$); $^1\text{H-NMR}$: 1.382 - 1.399 (6H, d, $J = 6.8$), 2.37 (6H, s), 2.65 - 2.73 (2H, m), 2.94 - 2.98 (2H, m), 3.12 - 3.15 (1H, sep.), 7.53 - 7.56 (1H, dd, $J = 8.28$), 7.63 (1H, s), 7.694 - 7.699 (1H, d, $J = 1.68$), 7.96 - 7.967 (2H, m), 8.15 - 8.17 (1H, d, $J = 8.24$).

Exemplo 39: 3-(N,N-dimetilaminoetil)-5-metil-8,10-difluór-1,2-benzotiazino-[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido:

Usando essencialmente o mesmo procedimento que o descrito no exemplo 1, o derivado acima foi preparado. I.R. (KBr, cm^{-1}): 2918, 2849, 1619, 1332, 1170, 853, 802; Massa(m/z): 377.1 ($\text{M}+\text{H}^+$); $^1\text{H-NMR}$: 2.45 (6H, s), 2.60 (3H, s), 2.75 - 2.83 (2H, m), 3.10 - 3.60 (2H, m), 7.02 - 7.08 (1H, m), 7.56 - 7.70 (4H, m).

Exemplo 40: 3-(N,N-dimetilaminoetil)-7-trifluórmetil-10-cloro-1,2-benzotiazino-[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido:

Usando essencialmente o mesmo procedimento que o descrito no exemplo 1, o derivado acima foi preparado. I.R. (KBr, cm^{-1}): 2917, 1348, 1297, 1170, 1142, 753; Massa(m/z): 429.1, 431 ($\text{M}+\text{H}^+$); $^1\text{H-NMR}$: 2.37 (6H, s), 2.72 - 2.76 (2H, m), 2.99 - 3.04 (2H, m), 7.48 - 7.58 (2H, m), 7.72 - 7.82 (2H, m), 8.20 - 8.60 (2H, m).

Exemplo 41: 3-(N,N-dimetilaminoetil)-5-fluór-7-trifluórmetil-10-cloro-1,2-benzotiazino-[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido:

Usando essencialmente o mesmo procedimento que o

descrito no exemplo 1, o derivado acima foi preparado. I.R. (KBr, cm^{-1}): 2943, 1435, 1349, 1298, 1170, 868; Massa(m/z): 447.2, 449.2 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR: 2.36 (6H, s), 2.69 - 2.73 (2H, m), 2.94 - 2.98 (2H, m), 7.46 - 7.49 (1H, dd, $J = 8.0, 2.1$), 7.54 (1H, s),
5 7.76 - 7.78 (1H, d, $J = 8.72$), 7.79 - 7.82 (1H, dd), 8.04 - 8.07 (1H, d, $J = 8.60$).

Exemplo 42: 3-(N,N-dimetilaminoetil)-5,10-dicloro-7-trifluórmetil-1,2-benzotiazino-[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido:

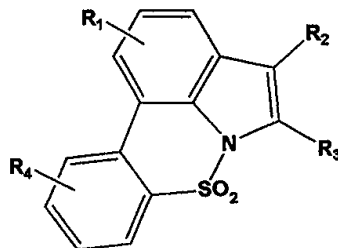
Usando essencialmente o mesmo procedimento que o
10 descrito no exemplo 1, o derivado acima foi preparado. I.R. (KBr, cm^{-1}): 2926, 1356, 1297, 1173, 1130, 795; Massa(m/z): 463, 465 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR: 2.45 (6H, s), 2.79 - 2.83 (2H, m), 3.03 - 3.10 (2H, m), 7.538 - 7.549 (1H, s), 7.76 - 7.78 (1H, d, $J = 8.64$),
7.80 - 7.804 (1H, d, $J = 1.4$), 8.03 (1H, bs), 8.05 - 8.07 (1H, d,
15 $J = 8.60$).

REFERÊNCIAS

1. Moritani, I., Fujiwara, Y.; Tetrahedron Lett.; 1967 1119-1122.
2. Fujiwara, Y., Moritani, I., Mastuda, M.; Tetrahedron; 1968, 24, 4819-4824.
3. Heck, R. F.; J. Am. Chem. Soc.; 1968, 90, 5518 - 5526.
4. Heck, R. F.; J. Am. Chem. Soc.; 1969, 91, 6707 - 6714.
- 25 5. Braese, S., Gil, C., Knepper, K.; Bioorg. Med. Chem.; 2002, 10:8, 2415 - 2438.
6. Amos, P. C., Whiting, D. A.; J. Chem. Soc. Chem. Commun.; 1987, 510-511.

Reivindicações

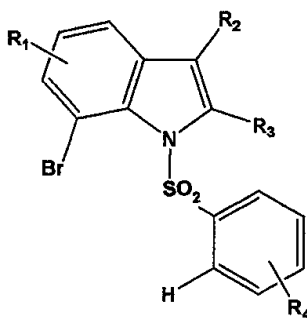
1. Processo para a preparação de benzotiazinoindolas substituídas de fórmula geral (I),



(I)

caracterizado pelo fato que

R_1 , R_2 e R_4 , é cada um dos quais independentemente selecionados a partir de hidrogênio, cloro, flúor, amino, nitro, ciano, CHO, alquila C_1-C_3 , perhalo alquila C_1-C_3 , alcóxi C_1-C_3 , arila, aralquila, aralcóxi, heterociclila C_5-C_7 , heterociclilalquila C_5-C_7 , heterociclilóxi C_5-C_7 , acila, acetila, alquilamino, aminoalquila, amida, hidroxialquila, ácido carboxílico e seus derivados, enquanto R_3 é selecionado a partir de hidrogênio, alquila C_1-C_3 , arila e ácido carboxílico e os derivados do mesmo que compreendem a ciclização do composto de fórmula geral II, (isto é, 1-benzenosulfonil-7-bromo-1H-indola substituído),



II

onde R_1 , R_2 , R_3 e R_4 são conforme definido acima, usando solventes e catalisadores adequados.

2. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato que o referido composto de fórmula I é selecionado a partir de:

- 8-metil-3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1,2-benzotiazino[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido;
- 5 8-flúor-3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1,2-benzotiazino[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido;
- 3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1,2-benzotiazino[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido;
- 10 8-isopropil-3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1,2-benzotiazino[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido;
- 1,2-benzotiazino[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido;
- 1,2-benzotiazino[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido;-3-carboxaldeído;
- 15 3-acetil-1,2-benzotiazino[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido;
- 3-(N,N-dimetilaminoetil)-1,2-benzotiazino[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido;
- 8-metil-3-(N,N-dimetilaminoetil)-1,2-benzotiazino[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido;
- 20 8-isopropil-3-(N,N-dimetilaminoetil)-1,2-benzotiazino[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido;
- 8-cloro-3-(N,N-dimetilaminoetil)-1,2-benzotiazino[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido;
- 25 8-flúor-3-(N,N-dimetilaminoetil)-1,2-benzotiazino[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido;
- 5-flúor-8-metil-3-(N,N-dimetilaminoetil)-1,2-benzotiazino[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido;
- 5-cloro-8-flúor-3-(N,N-dimetilaminoetil)-1,2-benzotiazino[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido;
- 30

- 3-(N,N-dimetilaminoetil)-5-cloro-8-metil-1,2-benzotiazino-[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido;
- 3-(N,N-dimetilaminoetil)-5,8-diflúor-1,2-benzotiazino-[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido;
- 5 3-(N,N-dimetilaminoetil)-5-flúor-1,2-benzotiazino-[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido;
- 3-(N,N-dimetilaminoetil)-8-metoxi-1,2-benzotiazino-[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido;
- 10 3-(N,N-dimetilaminoetil)-5-flúor-8-metoxi-1,2-benzotiazino-[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido;
- 3-(N,N-dimetilaminoetil)-5-flúor-8-cloro-1,2-benzotiazino-[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido;
- 3-(N,N-dimetilaminoetil)-5-metil-8-flúor-1,2-benzotiazino-[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido;
- 15 3-(N,N-dimetilaminoetil)-5-metil-1,2-benzotiazino-[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido;
- 3-(N,N-dimetilaminoetil)-5,8-dimetil-1,2-benzotiazino-[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido;
- 3-(N,N-dimetilaminoetil)-5-metil-8-metoxi-1,2-benzotiazino-[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido;
- 20 3-(N,N-dimetilaminoetil)-5,8-dicloro-1,2-benzotiazino-[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido;
- 3-(N,N-dimetilaminoetil)-5-flúor-9,10-dicloro-1,2-benzotiazino-[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido;
- 25 3-(N,N-dimetilaminoetil)-5,9,10-tricloro-1,2-benzotiazino-[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido;
- 3-(N,N-dimetilaminoetil)-5-cloro-1,2-benzotiazino-[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido;
- 3-(N,N-dimetilaminoetil)-9,10-dicloro-1,2-benzotiazino-[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido;
- 30

- 3-(N,N-dimetilaminoetil)-5-cloro-8-metoxi-1,2-benzotiazino-[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido;
- 3-(N,N-dimetilaminoetil)-5-metil-8-isopropil-1,2-benzotiazino-[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido;
- 5 3-(N,N-dimetilaminoetil)-5-flúor-8-isopropil-1,2-benzotiazino-[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido;
- 3-(N,N-dimetilaminoetil)-8,10-diflúor-1,2-benzotiazino-[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido;
- 3-(N,N-dimetilaminoetil)-5,8,10-triflúor-1,2-benzotiazino-[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido;
- 10 3-(N,N-dimetilaminoetil)-5-metil-9,10-dicloro-1,2-benzotiazino-[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido;
- 3-(N,N-dimetilaminoetil)-5-cloro-8,10-diflúor-1,2-benzotiazino-[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido;
- 15 3-(N,N-dimetilaminoetil)-5-metil-8-cloro-1,2-benzotiazino-[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido;
- 3-(N,N-dimetilaminoetil)-5-cloro-8-isopropil-1,2-benzotiazino-[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido;
- 3-(N,N-dimetilaminoetil)-5-metil-8,10-diflúor-1,2-benzotiazino-[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido;
- 20 3-(N,N-dimetilaminoetil)-7-trifluormetil-10-cloro-1,2-benzotiazino-[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido;
- 3-(N,N-dimetilaminoetil)-5-flúor-7-trifluormetil-10-cloro-1,2-benzotiazino-[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido;
- 25 3-(N,N-dimetilaminoetil)-5,10-dicloro-7-trifluormetil-1,2-benzotiazino-[2,3,4-ab]indola-S,S-dióxido.

3. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato que o catalisador usado para a ciclização é um paládio (0) ou sistema complexo de catalisador (II).

30 4. Processo, de acordo com a reivindicação 1,

caracterizado pelo fato que paládio (0) ou sistema complexo de catalisador (II) é escolhido a partir de um ou mais dos a seguir: $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PdCl_2 , $\text{Pd}(0)(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(0)(\text{P}(\text{O}-\text{CH}_3)\text{Ph}_3)_4$, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{CHCl}_3$, $(\eta^3\text{-alil-PdCl})_2$ ou Pd em carbono sem ligante fosfina.

5. Processo, de acordo com de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato que os ligantes adequados usados com o catalisador de paládio são selecionados a partir de um ou mais de fosfinas, fosfitos, ligantes carbeno heterocíclicos ou Li, e de forma mais preferida, fosf.

6. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 5, caracterizado pelo fato que a proporção do catalisador de Pd preferido com catalisador fosfina pode estar na faixa de 2 a 4 como exemplificado em $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ e $\text{Pd}(0)(\text{PPh}_3)_4$.

7. Processo, de acordo com de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato que a proporção molar do catalisador de paládio usado na reação está na faixa de 0,01 mole a 0,10 mole equivalentes (1 mole a 10 moles por cento) com base no composto de fórmula (II).

8. Processo, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato que a proporção molar do catalisador paládio usado na reação é mais preferível na faixa de 0,03 mole a 0,05 mole equivalentes (3 moles a 5 moles por cento) com base no composto de fórmula (II).

9. Processo, de acordo com de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato que a base adequada é ou CH_3COOK , ou TEA.

10. Processo, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato que a proporção molar da base usada na

reação é de cerca de 0 mole - 5 moles equivalentes com base no composto de fórmula (II).

11. Processo, de acordo com a reivindicação 9 ou 10, caracterizado pelo fato que a base adequada é ou dissolvida ou
5 suspensão em um solvente aprótico polar tal como dimetil formamida (DMF), dimetil sulfóxido (DMSO), dimetil acetamida (DMA), e inclui a mistura dos referidos solventes em proporções variáveis.

12. Processo, de acordo com de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato que
10 o solvente usado é dimetil acetamida em uma proporção de 5 - 20 volume/volume.

13. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato que um dos solventes usados é dimetil formamida em uma proporção de 10% a 100% em combinação com
15 qualquer outro solvente adequado.

14. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato que a ciclização é realizada a uma temperatura na faixa de 0°C a 200°C com base no solvente.

15. Processo, de acordo com a reivindicação 14,
20 caracterizado pelo fato que a referida temperatura está na faixa de 120°C a 160°C.

16. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato que a ciclização é realizada sob condições de atmosfera inerte/desgaseificada, ao se usar gases
25 inertes tais como N₂, Ar ou He.