



(I D) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 88181 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 5)

C07D317/22 A C07D213/70 B

C07D213/71 B C07D215/36 B

C07D307/82 B C07D333/78 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1988.08.03	(73) <i>Titular(es):</i> SANOFI, SA. 40, AVENUE GEORGE V 75008 PARIS FR
(30) <i>Prioridade:</i> 1987.08.07 US 082554	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1989.06.30	(72) <i>Inventor(es):</i> JEAN GUBIN BE JEAN LUCCHETTI BE HENRI INION BE PIERRE CHATELAIN BE JEAN-MARIE MAHAUX BE
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 08/94 1994.08.03	(74) <i>Mandatário(s):</i> JORGE BARBOSA PEREIRA DA CRUZ RUA DE VÍTOR CORDON 10-A 3/AND. 1200 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS ARALQUILAMINOALCOXIFENILO

(57) *Resumo:*

[Fig.]

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 88 181

REQUERENTE: SANOFI, S.A., francesa, industrial, com sede em 40 Avenue George V - 75008 Paris, França.

EPÍGRAFE: " PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS ARALQUILAMINOALCOXIFENILO "

INVENTORES: Jean Gubin, Pierre Chatelain, Henri Inion, Jean Lucchetti, Jean-Marie Mahaux e Jean-Noël Vallat.

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

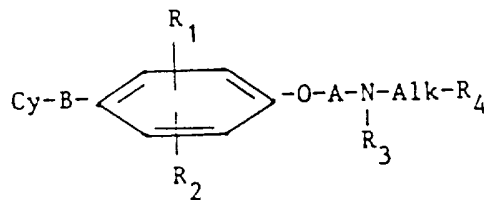
Estados Unidos da América do Norte, em 07 de Agosto de 1987, sob o n.º. 082,554.

88.18'

MEMORIA DESCRITIVA

Resumo

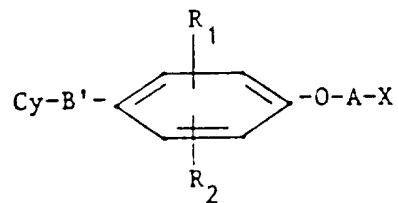
O presente invento diz respeito ao processo para a preparação de derivados carboxilicos ou heterociclicos. Mais particularmente refere-se à preparação de derivados aminoalcoxifenilo de fórmula



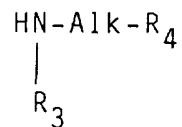
=====
SANOFI, S.A.

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS ARALQUILAMINOALCOXI-FENILO"

e é caracterizado por um derivado 4-alcoxifenilo de fórmula



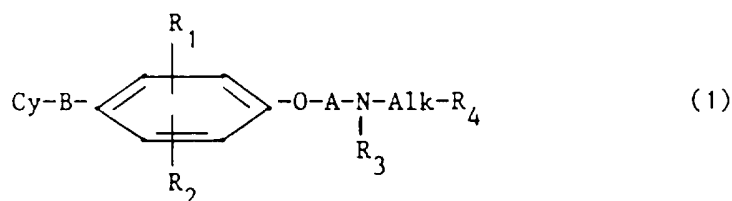
ser condensado na presença de um aceitador de ácidos num solvente polar ou não polar, com uma amina de fórmula



Estes compostos possuem propriedades farmacológicas, especialmente propriedades inibidoras do transporte de cálcio, bem como propriedades bradicardiacas, hipotensivas e antiadrenérgicas.

O presente invento relaciona-se com novos derivados carboxílicos ou heterocíclicos e com um processo para os preparar.

Mais particularmente, o invento relaciona-se com novos derivados do aminoalcoxifenilo representados pela fórmula geral:



em que:

B representa um grupo -S-, -SO- ou -SO₂,

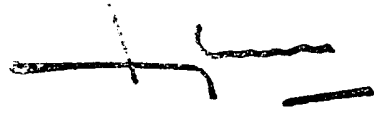
R₁ e R₂ que são idênticos ou diferentes, indicam tal como clo_{ro}, bromo ou iodo,

A indica um radical alquilenos linear ou ramificado tendo de 2 a 5 átomos de carbono ou um radical 2-hidroxipropileno em que o hidróxi é substituído facultativamente por um radical alquilo inferior,

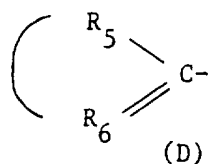
R₃ indica hidrogénio ou radical alquilo

R₄ indica um radical piridilo, fenilo, 2,3-metilenodioxifenilo ou 3,4-metilenodioxifenilo ou um grupo fenilo substituído com um ou mais substituintes, que podem ser iguais ou diferentes, seleccionados entre átomos de halogénio, grupos alquilo inferiores ou grupos alcoxi inferiores,

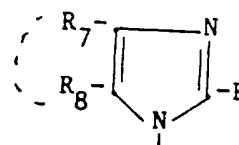
Alk indica uma ligação simples ou um radical alquilenos linear ou ramificado tendo de 1 a 5 átomos de carbono,



Cy representa um grupo com a fórmula:

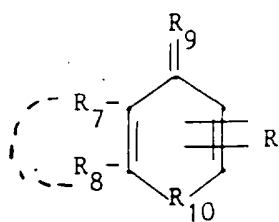


ou

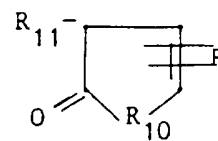


ou

(E)

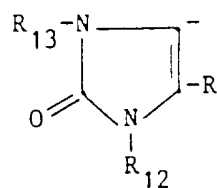


ou



ou

(G)



R representa hidrogénio, um radical alquilo, um radical cicloalquilo, um radical benzilo ou um radical fenilo substituído facultativamente com um ou mais substituintes, que podem ser idênticos ou diferentes, seleccionados entre átomos de halogénio, por exemplo átomos de fluor, cloro, bromo e entre gru-

pos alquilo inferior, alcoxi inferior ou nitro,

R_5 e R_6 são tomados em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão ligados para formar:

- um grupo carbocíclico mono- ou do-cíclico facultativamente aromático tendo de 5 a 10 átomos de carbono e substituído facultativamente por um grupo R na posição- α no que se refere ao grupo metino,
- um grupo heterocíclico com 5 membros facultativamente aromático, sendo os heteroátomos ou heterogrupos seleccionados entre os grupos O, S, N, $-N-R_{11}$ em que R_{11} indica hidrogénio ou um radical alquilo inferior, fenilo, benzilo, difenilmetil halogenobenzilo; O e N; O e $\overset{\cdot}{N}-R_{11}$; S e N; S e $\overset{\cdot}{N}-R_{11}$; N e N; N e $\overset{\cdot}{N}-R_{11}$, sendo o grupo heterocíclico substituído facultativamente por um grupo R na posição- α no que se refere ao grupo metino e substituído facultativamente por um ou dois grupos seleccionados entre os grupos alquilo inferior e fenilo,
- um grupo heterocíclico mono- ou di-cíclico com 6 a 10 membros facultativamente aromático, sendo os heteroátomos ou heterogrupos seleccionados entre os grupos O, S, N, $\overset{\cdot}{N}-R_{11}$; O e N; O e $\overset{\cdot}{N}-R_{11}$; S e N; S e $\overset{\cdot}{N}-R_{11}$; N e N; N e $\overset{\cdot}{N}-R_{11}$, sendo o grupo heterocíclico substituído facultativamente por um grupo R na posição- α no que se refere ao grupo metino,

R_7 e R_8 , que são iguais ou diferentes, representam cada um deles hidrogénio, um radical alquilo inferior ou um radical fenilo ou quando são tomados em conjunto com os átomos de carbono aos quais estão ligados, representam um anel carbocíclico com 6 membros facultativamente aromático,

R_9 representa oxigénio ou enxofre,

R_{10} representa oxigénio, enxofre ou um grupo $\overset{\cdot}{N}-R_{11}$,

R_{12} e R_{13} , que são idênticos ou diferentes, representam cada

um deles hidrogênio, um radical alquilo inferior ou um radical alquilo inferior ou um radical benzoilo,

com a condição de Cy não representar um grupo 1-indolizínico.

No presente contexto, tanto na descrição como nas reivindicações, os significados que se seguem ligam-se às expressões atrás referidas:

"alquilo" indica resíduos de hidrato de carbono alifático saturado linear ou ramificado tendo até 8 átomos de carbono, tais como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, neopentilo, n-hexilo, n-heptilo ou n-octilo,

"alquilo inferior" indica resíduos de hidrato de carbono alifático tendo até 4 átomos de carbono, tais como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, terc-butilo, ou 1-metilpropilo,

"alcoxi inferior" indica um grupo hidroxil substituído com um grupo alquilo inferior tal como foi atrás referido,

"cicloalquilo" indica um anel cíclico tendo de 3 a 6 átomos de carbono.

Assim, tendo em consideração os significados dados anteriormente:

R indica, em particular, um radical metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, 1-metilpropilo, n-pentilo, neopentilo, fenilo, monofluor-, monocloro- ou monobromofenilo, difluorodiclora- ou dibromofenilo, monometil- ou dimetilfenilo, ou monometoxi- ou dimetoxifenilo, um radical metilfenilo substituído com um átomo de halogênio ou um radical ciclopropilo,

A pode indicar, em particular, uma cadeia 1,2-etileno, 1,3-propileno, 2-metil-1,3-propileno, 1,4-tetrametileno ou 1,5-pentametileno,



Alk-R₄ pode indicar, em particular um radical fenilo, benzilo ou fenetilo, um radical metoxifenilo ou dimetoxifenetilo, por exemplo um radical 3,4-dimetoxifenetilo, um radical dimetilfenetilo, dimetoxifenilo, dimetoxibenzilo ou piridiletulo ou um radical fenetilo substituído na porção aromática, com radicais metilo ou metoxi,

R₃ pode indicar, em particular, um radical metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, neopentilo, n-hexilo, n-heptilo ou n-octilo,

Cy pode indicar, em particular, um fenilo, ciclohexenilo, indenilo, naftilo, hidronaftilo, piridilo, dihidropiridilo, furilo, dihidrofurilo, tienilo, dihidrotienilo, pirrolilo, dihidropirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, benzofurilo, benzotienilo, indolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, benzisoxazolilo, cinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, indolizin-3-ilo, tienopiridilo, tetrahidrotienopiridilo, pirrolopiridilo, pirazolopiridilo, pirrolopiridazinilo, imidazopiridilo, dihidrofuranonilo, imidazolinonilo, cromonilo.

Uma classe particularmente valiosa de compostos com a fórmula (1) é aquela em que Cy representa um grupo indolizin-3-ilo.

Uma outra classe de compostos é constituída por aqueles em que R₁ e R₂ são cada um deles hidrogênio.

Compostos particularmente úteis com a fórmula (1) são aqueles em que a cadeia -O-A-N-Alk-R₄ representa um grupo [N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propiloxi.

Outros compostos valiosos (importantes) com a fórmula (1) são aqueles em que R representa um grupo isopropilo ou ciclopropilo.

O invento também se relaciona com os sais farmacêuticamente aceitáveis dos compostos com a fórmula (1) formados com um ácido orgânico ou inorgânico.

Como exemplos de sais orgânicos deste tipo, podem ser mencionados o oxalato, maleato, fumarato, metanossulfonato, benzoato, ascorbato, pamato, succinato, hexamato, bismetilenosalicilato, etenodissulfonato, acetato, propionato, tartarato, salicilato, citrato, gluconato, lactato, malato, cinamato, mandelato, citraconato, aspartato, palmitato, estearato, itaconato, glicolato, p-aminobenzoato, glutamato, benzenossulfonato e acetato de teofilina, assim como os sais formados com um amino ácido tal como lisina ou sal histidina.

Como exemplos de sais inorgânicos deste tipo, podem ser mencionados o clorohidreto, hipobrometo, sulfato, sulfamato, fosfato e nitrato.

Um outro objectivo do invento relaciona-se com os derivados N-óxido dos compostos com a fórmula (1).

Os compostos com a fórmula (1) podem existir, em alguns casos, sob a forma de isômeros ópticos, em particular como um resultado do carbono assimétrico presente quando A representa uma cadeia 2-hidroxi-propileno.

O invento relaciona-se, ao mesmo tempo, com todos os isômeros dos compostos com a fórmula (1), sendo os isômeros considerados sob a forma dextrorrotatória ou levorotatória, ou sob a forma de uma mistura, por exemplo sob a forma de uma mistura racêmica.

Verificou-se que os derivados de aminoalcoxifenilo do invento possuem propriedades farmacológicas excepcionais, especialmente propriedades inibidoras do transporte de cálcio, assim como propriedades bradicardizantes, hipotensoras e antiadrenérgicas.

A partir deste ponto de vista, os compostos preferidos do invento são aqueles em que B representa um grupo $-SO_2-$.

Estas propriedades são capazes de tornar os compostos em questão muito úteis no tratamento de certos síndromas patológicos do sistema cardiovascular, especialmente no tratamento da angina pectoris, hipertensão, arritmia e insuficiência circulatória cerebral.

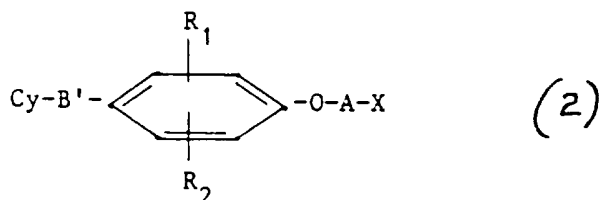
No campo antitumoral, os compostos do invento podem ser úteis como potenciadores das drogas anticancerosas.

Consequentemente, o invento também se relaciona com composições farmacêuticas contendo, como princípio activo, pelo menos um derivado aminoalcoxifenilo com a fórmula (1) ou um sal farmacêuticamente aceitável deste derivado, ou de um seu derivado N-óxido, em combinação com um veículo farmacêutico ou um excipiente apropriado.

Dependendo da via de administração seleccionada, e a dosagem diária para um ser humano pesando 60 kg variará entre 2 e 500 mg de princípio activo.

Os compostos com a fórmula (1) podem ser obtidos:

I. Quando B representa um grupo -S- ou -SO₂- e A representa alquileno, condensando, na presença de um aceitador ácido e num solvente polar tal como dimetilsulfóxido ou um álcool, pro exemplo butanol, ou uma cetona tal como etil metílica, ou um solvente não-polar tal como um hidrocarboneto aromático, por exemplo benzeno, tolueno, ou xileno, um derivado 4-alco-xifenilo com a fórmula geral:



em que B' representa um grupo -S- ou -SO₂-, Cy, R₁ e R₂ têm o mesmo significado que anteriormente, A representa um radical alquileno tal como foi definido na fórmula (1) e X representa um átomo de halogénio, de preferência bromo, ou um grupo alquilsulfoniloxi tendo de 1 a 4 átomos de carbono tal como por exemplo, metanossulfoniloxi, ou um grupo arilsulfoniloxi tendo de 6 a 10 átomos de carbono, tal como benzenossulfoniloxi ou p-toluenossulfoniloxi, com uma amina com a fórmula geral:

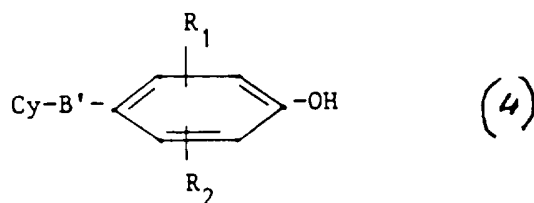


em que R_3 , Alk, R_4 têm o mesmo significado que foi atrás referido para formarem o desejado derivado de aminoalcoxifenilo com a fórmula (1) sob a forma de base livre.

Em geral, a condensação em questão é realizada a uma temperatura variando entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo do meio, sendo o ácido aceitador, por exemplo, um carbonato ou hidróxido de metal alcalino ou um excesso de amina com a fórmula (3).

O composto com a fórmula (2) em questão pode ser obtido:

a) quando X é um halogênio, por condensação de um derivado 4-hidroxifenilo com a fórmula geral:



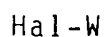
em que Cy, B' , R_1 e R_2 têm o mesmo significado que anteriormente, com um dihaloalcano com a fórmula geral



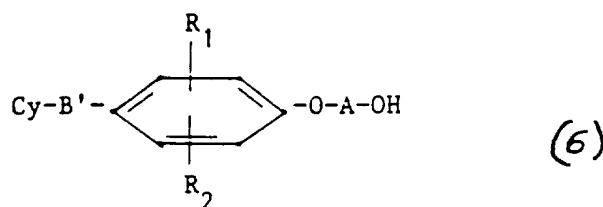
em que A indica um radical alquileno tal como foi definido

na fórmula (1) e Hal indica um átomo de halogênio, de preferência bromo, sendo esta reação realizada sob refluxo num solvente tal como cetona etil metilica ou N,N-dimetilformamida e na presença de um agente básico tal como um carbonato de metal alcalino, por exemplo carbonato de potássio um hidreto de metal alcalino tal como hidreto de sódio, um hidróxido de metal alcalino, por exemplo hidróxido de sódio ou de potássio, ou um alcoolato de metal alcalino, por exemplo metilato ou etilato de sódio,

b) quando X indica um grupo alquilsulfoniloxi ou arilsulfoniloxi, por condensação de um haleto com a fórmula geral:



em que Hal tem o mesmo significado que anteriormente e W indica um radical alquilsulfonilo tendo de 1 a 4 átomos de carbono, por exemplo metanossulfonilo, ou um radical arilsulfonilo de 6 a 10 átomos de carbono, por exemplo benzenossulfonilo ou p-toluenossulfonilo, num solvente que seja um aceitador de ácido, por exemplo piridina, com um derivado 4-hidroxiálcoxi com a fórmula geral:



em que Cy, B', R₁ e R₂ têm o mesmo significado que anteriormente e A indica um radical tal como foi definido na fórmula



la (1).

No que se refere a compostos com a fórmula (6), estes podem ser preparados por condensação, num solvente apropriado tal como N,N-dimetilformamida e na presença de um agente básico tal como um carbonato de metal alcalino, por exemplo carbonato de potássio, um hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sódio e de potássio, um hidreto de metal alcalino tal como hidreto de sódio ou um álcoolato de metal alcalino, por exemplo metilato ou etilato de sódio, um derivado 4-hidroxifenilo com a fórmula com a fórmula (4) atrás referida com um álcool halogenado com a fórmula geral:

Hal-A-OH

(7)

em que A indica um radical alquilenos tal como foi definido na fórmula (1) e Hal tem o mesmo significado que foi atrás referido.

Os compostos com a fórmula (4) são produtos conhecidos, por exemplo aqueles compostos em que Cy representa um grupo benzofurilo ou benzotienilo e B' representa um grupo $-SO_2-$. Estes compostos são apresentados na Patente dos E.U.A. Nº. 4.117.128.

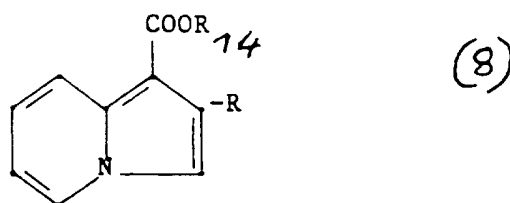
Os outros compostos com a fórmula (4) podem ser preparados por um processo geral, adaptando ao composto desejado o método descrito na Patente dos E.U.A. atrás referida ou os métodos descritos aqui a seguir.

Na maior parte dos casos, os compostos com a fórmula (4) podem ser obtidos fixando uma cadeia benzenosulfonilo ou feniltio protegida em 4-O ao requerido carbociclo ou heterociclo usando uma reacção Friedel-Crafts e

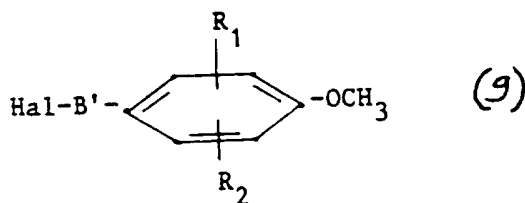
e desprotegendo o oxigênio na posição-4 do grupo benzenossulfonilo ou feniltio por meio de processos clássicos para regenerar o grupo OH.

Aqui a seguir são apresentados exemplos de métodos habitualmente usados para a preparação de derivados com a fórmula (4):

- 1) Os compostos com a fórmula (4) em que Cy representa um grupo 2-R-indolizin-3-ilo podem ser preparados fazendo reagir um derivado da indolizina com a fórmula geral:

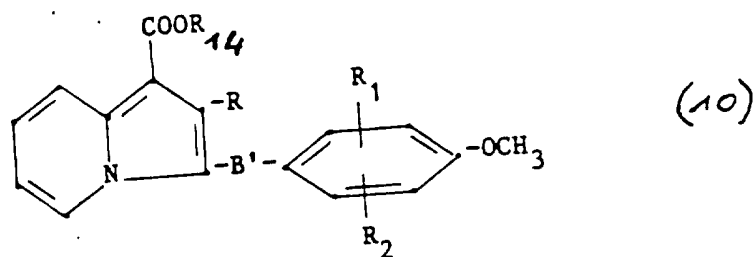


em que R tem o mesmo significado que anteriormente e R_{14} representa um radical alquilo inferior de preferência etilo, com um haleto com fórmula geral:



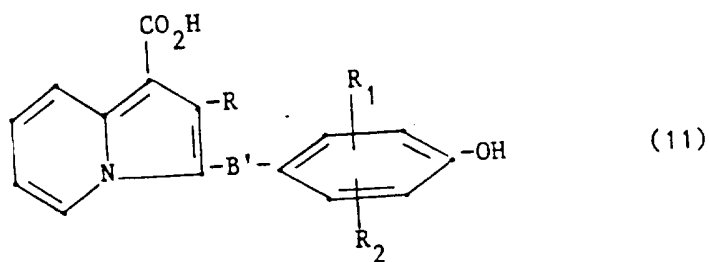
em que B' , R_1 e R_2 e Hal têm os mesmos significados que anteriormente e na presença de um catalisador de Friedel-Crafts

tal como cloreto de alumínio para proporcionar um composto com a fórmula geral:



em que B', R, R₁, R₂ e R₁₄ têm o mesmo significado que anteriormente.

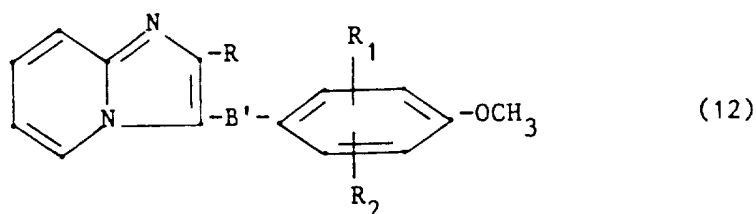
O composto com a fórmula (10) é subsequentemente desmetilado usando uma mistura de etanotiol/cloreto de alumínio para dar origem ao derivado 4-metoxifenilo com a fórmula geral:



em que B', R e R₁ têm os mesmos significados que foram atrás referido o qual, quando aquecido até cerca de 200°C proporciona o requerido composto com a fórmula(4).

Os compostos com a fórmula (8) ou são conhecidos tendo sido publicados em J. Chem. Soc. 1962 pp. 2627-2629 ou compostos que podem ser preparados de acordo com o método aqui descrito.

- 2) Os compostos com a fórmula (4) em que Cy representa um grupo 2-R-imidazo[1,2-a]pirid-3-ilo podem ser preparados a partir de 2-R-imidazo[1,2-a]piridina com um haleto com a fórmula (9) e na presença de um catalisador Friedel-Crafts tal como cloreto de alumínio para proporcionar um composto com a fórmula geral:



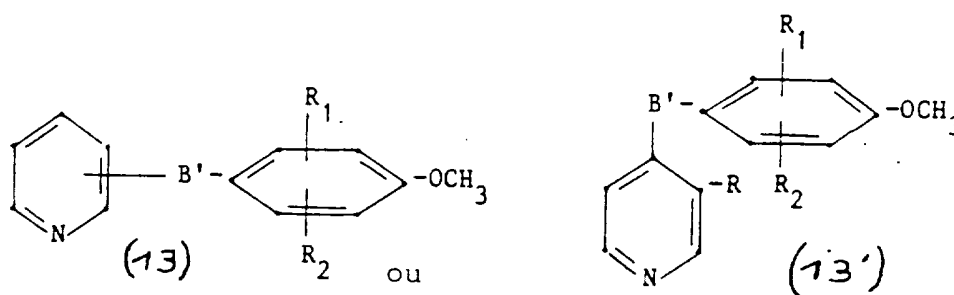
em que B', R, R₁ e R₂ têm o mesmo significado que foi atrás referido.

O composto com a fórmula (12) é subsequentemente desmetilado usando um agente apropriado por exemplo ácido bromídrico ou uma mistura etanotiol/cloreto de alumínio para dar origem ao requerido composto com a fórmula (4).

As 2-aryl-imidazo[1,2-a]piridinas são conhecidas a partir do J. Med. Chem. 8, p. 305 (1965). As outras 2-R-imidazo[1,2-a]piridinas podem ser obtidas de acordo com o método descrito na referência supracitada ou usando processos clássicos.

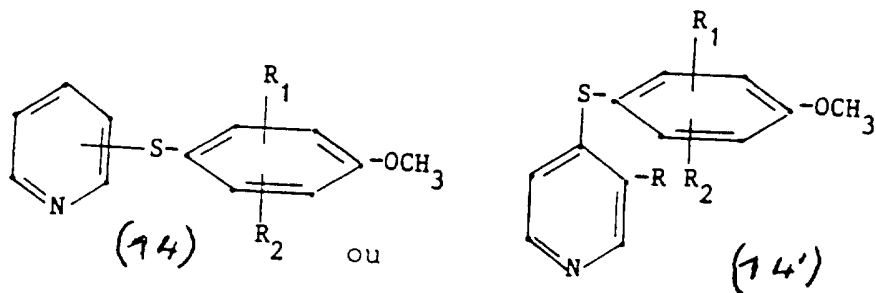
Alternativamente, os compostos com a fórmula (12) podem ser obtidos a partir de uma 2-R-3-haloimidazo[1,2-a]piridina e de um sal de metal alcalino de um derivado 4-metoxi com a fórmula (15).

3) Os compostos com a fórmula (4) em que Cy representa um grupo piridilo ou 3-R-4-piridilo podem ser obtidos por desmetilação com um agente apropriado tal como ácido bromídrico aquoso, um derivado 4-metoxifenilo com a fórmula geral:



em que B', R₁ e R₂ têm o mesmo significado que anteriormente e R tem o mesmo significado que anteriormente com exceção do hidrogênio, para proporcionar os compostos requeridos com a fórmula (4).

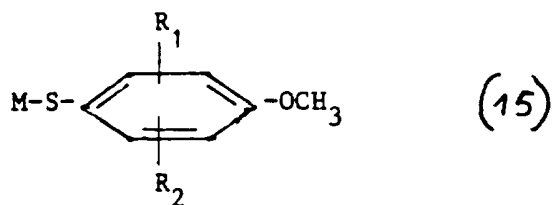
Os compostos com as fórmula (13) e (13') em que B' representa um grupo -SO₂- podem ser preparados oxidando um derivado sulfureto com a fórmula geral:



em que R_1 e R_2 têm o mesmo significado que anteriormente e R tem o mesmo significado na fórmula (13) ou (13').

São conhecidos compostos com a fórmula (14) que foram descritos na Patente dos E.U.A. Nº. 4.128.552 Os outros compostos com a fórmula (14) podem ser obtidos de acordo com o método descrito na Patente supracitada enquanto que os compostos com a fórmula (14') podem ser preparados a partir de 3-R-piridina, em que R é diferente de hidrogênio, por oxidação com peróxido de hidrogênio em ácido acético para proporcionar o correspondente N-óxido de 3-R-piridina o qual quando reagido com a mistura ácido nítrico/ácido sulfúrico dão origem ao correspondente N-óxido de 3-R-4-nitro-piridina.

Este derivado nitro é então reagido primeiro com brometo de acetilo e em seguida com pó de ferro em ácido acético para dar origem à correspondente 3-R-4-bromo-piridina a qual, quando tratada com um derivado tiofenol com a fórmula geral:

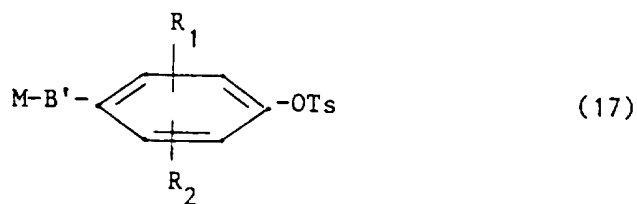


em que R_1 e R_2 têm o mesmo significado que anteriormente e M representa um átomo de metal alcalino tal como sódio, proporciona o composto requerido com a fórmula (14').

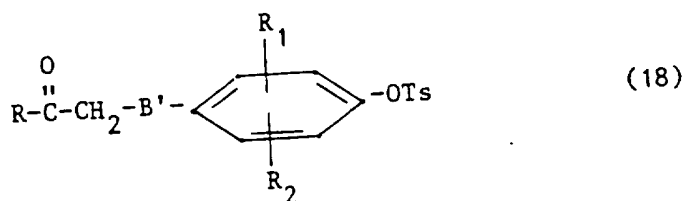
4) Os compostos com a fórmula (4) em que Cy representa um grupo 2-R-quinolin-3-ilo podem ser preparados fazendo reagir uma halocetona- α com a fórmula geral:



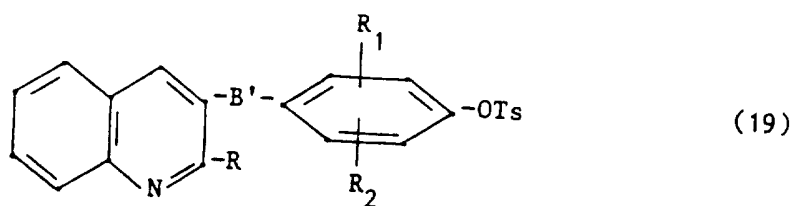
em que R e Hal têm o mesmo significado que anteriormente, com um derivado metálico com a fórmula geral:



em que M, B', R₁ e R₂ têm o mesmo significado que anteriormente e Ts representa um grupo p-toluenossulfonilo, para proporcionar uma cetona com a fórmula geral:

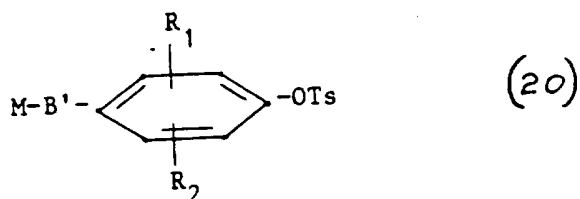


em que B', R, R₁, R₂ e Ts têm o mesmo significado que anteriormente. Esta cetona com a fórmula (18) quando tratada com 2-amino-benzaldeído [Helv. Chem. Act. vol. XVIII, p. 1235 (1935)] dá origem ao derivado 4-metoxifenilo com a fórmula geral:

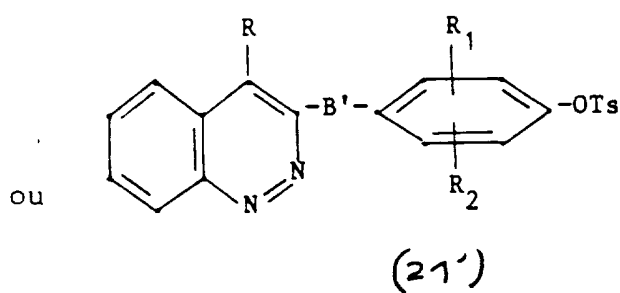
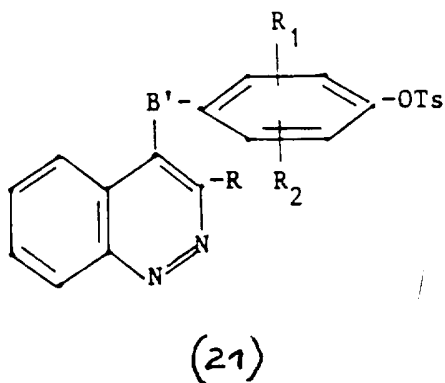


em que B', R, R₁, R₂ e Ts têm o mesmo significado que anteriormente, o qual é subsequentemente hidrolisado num meio básico por exemplo em hidróxido aquoso de metal alcalino, para proporcionar o requerido composto com a fórmula (4).

5) Os compostos com a fórmula (4) em que Cy representa um grupo 3-R-cinolin-4-ilo ou 4-R-cinolin-3-ilo podem ser obtidos fazendo reagir uma 3-R-4-halogenocinolina (J. Chem. Soc. 1953, p. 609) com um derivado tiofenol com a fórmula geral:



em que M, R₁, R₂ e Ts têm os mesmos significados que anteriormente e B' representa um grupo -S- para proporcionar o derivado 4-tosiloxifenilo com a fórmula geral:



em que R, R₁, R₂ e Ts têm o mesmo significado que anteriormente e B' representa um grupo -S-.

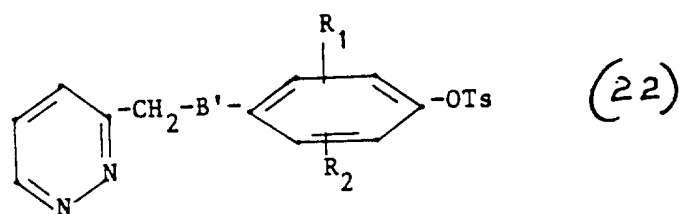
O derivado 4-tosiloxifenilo com a fórmula (21) ou (21') é subsequentemente hidrolisado em meio básico por exemplo em hidróxido de metal alcalino para dar origem ao composto requerido com a fórmula (4), em que B' representa um grupo -S-.

Os compostos com a fórmula (20) em que -OTs é substituído por -OCH₃ podem também ser utilizados. Nesse caso o correspondente composto com a fórmula (21) ou (21') é desmetilado usando por exemplo ácido bromídrico.

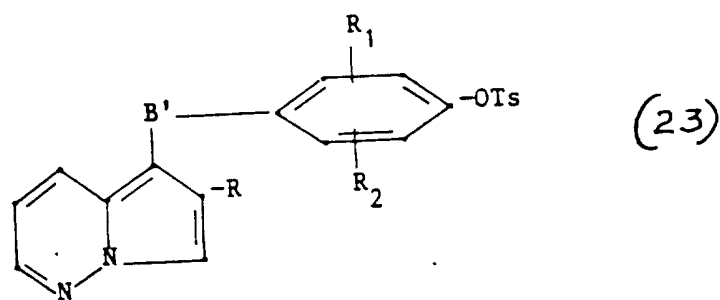
O derivado sulfureto com a fórmula (21) ou (21') quando oxidando com um agente apropriado tal como peróxido de hidrogênio em ácido acético ou permanganato de potássio, proporciona o composto com a fórmula (21) ou (21') em que B' representa um grupo -SO₂-, composto esse que após hidrogenação sobre um catalisador tal como paládio sobre carvão dá origem aos compostos requeridos com a fórmula (4) em que B' representa um grupo -SO₂-.

Alternativamente os compostos com a fórmula (4) em questão em que B' representa um grupo -SO₂- podem ser obtidos a partir de uma 3-R-4-halogeno-cinolina ou de uma 4-R-3-halogeno-cinolina por reacção com um derivado benzenossulfonilo com a fórmula geral (20) em que B' representa um grupo -SO₂- para se obter um composto com a fórmula (21) ou (21') em que B' representa um grupo -SO₂- que é destosilado tal como foi descrito anteriormente para proporcionar o requerido composto com a fórmula (4).

6) Os compostos com a fórmula (4) em que Cy representa um grupo 6-R-pirrolol[1,2-b]piridazin-5-ilo podem ser preparados por reacção de uma 3-halogenometilpiridazina com um derivado metálico com a fórmula (17) para proporcionar um derivado da piridazina com a fórmula geral:



em que B', R₁, R₂ e Ts têm o mesmo significado que anteriormente, o qual é subsequentemente reagido com uma halocetona com a fórmula (16) na presença de uma base não-nucleofílica tal como por exemplo 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ene para dar origem ao derivado pirrolo[1,2-b]piridazina com a fórmula geral:

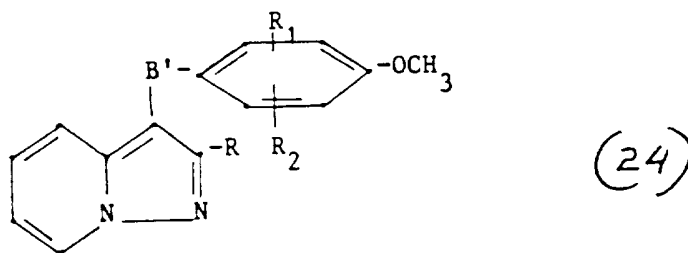


em que B', R, R₁, R₂ e Ts têm o mesmo significado que anteriormente.

O derivado tosilo com a fórmula (23) é então hidrolisado num meio básico por exemplo hidróxi aquoso de metal alcalino, para proporcionar o requerido composto com a fórmula (4).

A 3-clorometil-piridazina é um composto conhecido tendo sido publicado em Khim. Geterot. Siki. Soedin. 3, pp. 412-414 (1970).

7) Os compostos com a fórmula (4) em que Cy representa um grupo 2-R-pirazolo[1,5-a]pirid-1-ilo podem ser preparados, de acordo com o método descrito no requerimento da Patente Europeia Nº 121.197, tratando uma 2-R-pirazolo[1,5-a]piridina com um haleto com a fórmula (9) na presença de um catalisador de Friedel-Crafts tal como por exemplo cloreto de alumínio, para proporcionar o derivado 4-metoxifenilo com a fórmula geral:

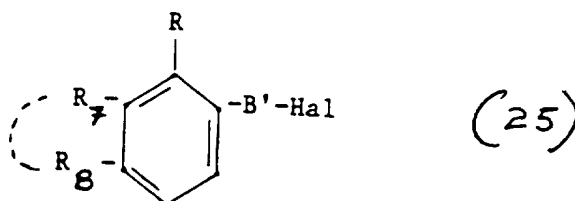


em que B', R, R₁ e R₂ têm os mesmos significados que anteriormente.

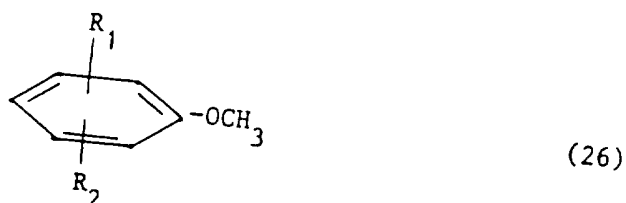
O derivado pirrolopiridina com a fórmula (24) é então desmetilado por exemplo utilizando cloro hidreto de piridina a 200-220°C para proporcionar o requerido composto com a fórmula (4).

8) Os compostos com a fórmula (4) em que Cy representa um grupo fenilo podem ser preparados fazendo reagir benzeno com um haleto com a fórmula (9) na presença de um catalisador de Friedel-Crafts tal como cloreto de alumínio, para proporcionar o requerido composto com a fórmula (4).

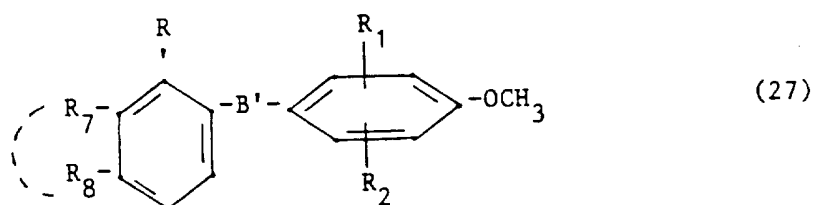
9) Os compostos com a fórmula (4) em que Cy representa um grupo 2-R-fenilo ou um grupo 1-R-2-naftilo podem ser preparados tratando um haleto com a fórmula geral.



em que B', R e Hal têm os mesmos significados que anteriormente e R₇ e R₈ representam cada um deles hidrogênio ou são tomados em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão ligados para formar um grupo fenilo, com um derivado metoxifenilo com a fórmula geral:



em que R₁ e R₂ têm o mesmo significado que anteriormente, na presença de um catalisador de Friedel-Crafts tal como cloreto de alumínio, para se obter os compostos com a fórmula geral:



em que B', R, R₁ e R₂ têm os mesmos significados que anterior_{mente} e R₇ e R₈ têm os mesmos significados que na fórmula (25).

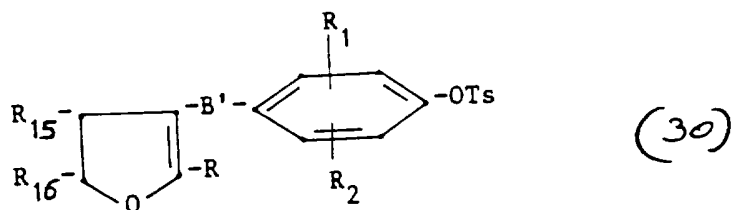
Os compostos com a fórmula (27) são então desmetilados usando por exemplo ácido iodídrico aquoso para proporcionar o requerido composto com a fórmula (4).

Os compostos com a fórmula (25) são produtos conhecidos tendo sido descritos em C.A. 81, 63285 g, ou podem ser obtidos de acordo com processos conhecidos.

Alternativamente os compostos com a fórmula (27) em que R₇ e R₈ são cada um deles hidrogênio e B' representa um grupo -SO₂- podem ser preparados tratando um derivado de metal alcalino de um 2-R-benzenossulfonato, com um derivado fenilo com a fórmula (26) na presença de ácido metanossulfônico/pentóxido fosforoso, de acordo com o método descrito em Communications, April 1984, p. 323.

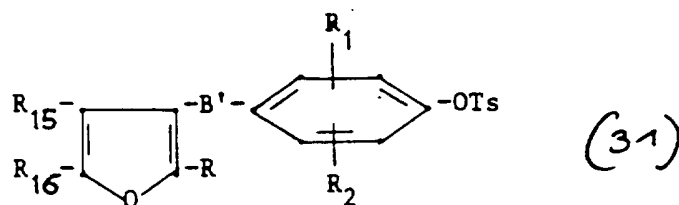
De acordo com um outro processo, os compostos com a fórmula (4) em que Cy representa um grupo 2-naftilo e B' representa um grupo -SO₂- podem ser obtidos fazendo reagir um 2-halogenosulfonilo naftaleno com um derivado R₁R₂-fenol. Este derivado sulfonato é então rearranjado

presença de uma fase de transferência catalisadora tal como por exemplo cloreto de amônio de trifenilfosfina ou de triclorometilmetilo para proporcionar um derivado 4-tosiloxifenilo com a fórmula geral:



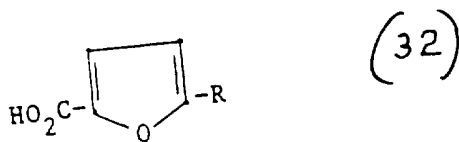
em que B', R, R₁, R₂, R₁₅, R₁₆ e Ts têm os mesmos significados que anteriormente e o referido derivado 4-tosiloxifenilo é então destosilado por tratamento com um agente básico tal como um hidróxido de metal alcalino, para proporcionar o requerido composto com a fórmula (4).

11) Os compostos com a fórmula (4) em que Cy representa um grupo facultativamente 2-R-furan-3-ilo mono- ou di-substituído podem ser obtidos oxidando por exemplo com óxido de manganésio, um derivado 4,5-dihidrofurano com a fórmula (30) para se obter um derivado furano com a fórmula geral:

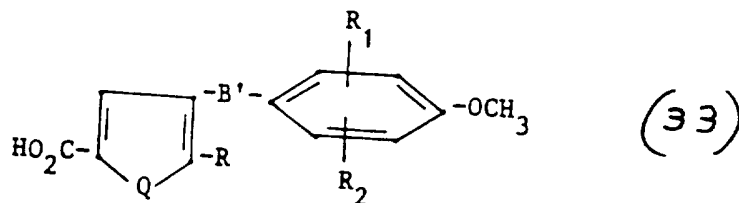


em que B', R, R₁, R₂, R₁₅, R₁₆ e Ts têm os mesmos significados que anteriormente, cujo derivado furano é subsequentemente tratado com um agente básico tal como um hidróxido de metal alcalino, para se obter o requerido composto com a fórmula (4).

12) Os compostos com a fórmula (4) em que Cy representa um grupo 2-R-furan-3-ilo ou 2-R-tien-3-ilo ou 2-R-pirrol-3-ilo podem ser preparados por reacção de um composto com a fórmula geral:



em que R tem o mesmo significado que anteriormente e Q representa -O, -S ou -N-R₁₁, com um haleto com a fórmula (9) e na presença de um catalisador de Friedel-Crafts tal como cloreto de alumínio para se obter um derivado 4-metoxi com a fórmula geral:

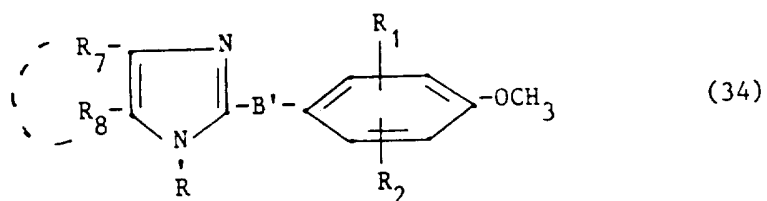


em que B', R, R₁, R₂ e Q têm os mesmos significados que ante-

riormente, o qual é subseqüentemente descarboxilado por aquecimento e desmetilado com um agente apropriado tal como cloreto de hidrogênio ou ácido bromídrico aquoso, para proporcionar o requerido composto com a fórmula (4).

Alternativamente, os compostos com a fórmula (4) em que Cy representa um grupo 2-R-furan-3-ilo substituído facultativamente podem ser preparados por oxidação, por exemplo com óxido de manganésio, um derivado sulfureto com a fórmula (30) para se obter um derivado 2-R-3-(4-tosiloxibenzenosulfonilo)furano substituído facultativamente o qual é subseqüentemente tratado por meio de um básico por exemplo um hidróxido de metal alcalino, para proporcionar o requerido composto com a fórmula (4).

13) Os compostos com a fórmula (4) em que Cy representa um grupo 1-R-imidazol-2-ilo ou 1-R-benzimidazol-2-ilo podem ser obtidos por reação de um 1-R-imidazole ou 1-R-benzimidazole com um haleto com a fórmula (9) na presença de um catalisador Friedel-Crafts tal como cloreto de alumínio, para se obter um composto com a fórmula geral:

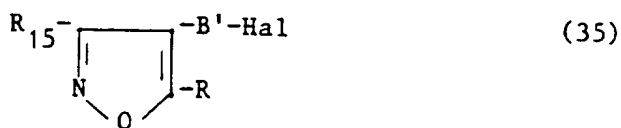


em que B', R, R₁ e R₂ têm os mesmos significados que anteriormente. R₇ e R₈ representam cada um deles hidrogênio ou são tomados em conjunto com os átomos de carbono aos quais eles

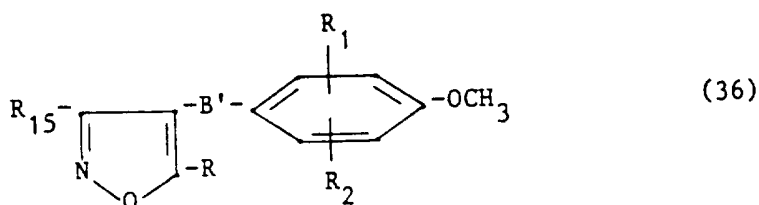
estao ligados para formar um grupo fenilo o qual é subseqüentemente desmetilado usando uma mistura etanotiol/cloreto de aluminio ou 2-mercaptoetanol na presença de hidreto de sódio para se obter o requerido composto com a fórmula (4). Podem também ser usados compostos com a fórmula (34) em que -OCH₃ é substituído por -O benzilo. Nesses casos os compostos com a fórmula (34) em questao são des-benzilados usando por exemplo paládio sobre carvão para se obter o composto requerido com a fórmula (4).

Quando R representa hidrogênio, imidazole ou benzimidazol é protegido na posição-1 com um grupo protector em N apropriado por exemplo um grupo benzilo o qual pode subseqüentemente ser removido, se desejado, usando o processo clássicos.

14) Os compostos com a fórmula (4) em que Cy representa um derivado 5-R-isoxazol-4-ilo substituído facultativamente podem ser preparados fazendo reagir um derivado isoxazole com a fórmula geral:



em que B', R, R₁₅ e Hal têm o mesmo significado que anteriormente com um derivado 4-metoxi com a fórmula (2) na presença de um catalisador de Friedel-Crafts tal como cloreto de aluminio para se obter os compostos com a fórmula geral:

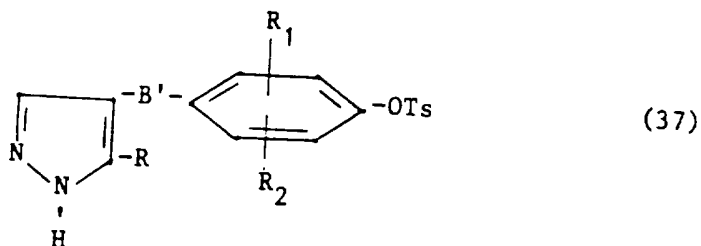


em que B', R, R₁, R₂ e R₁₅ têm o mesmo significado que anteriormente, o qual é desmetilado, usando por exemplo cloreto de alumínio, para proporcionar o requerido composto, com a fórmula (4).

Os compostos com a fórmula (35) são produtos conhecidos que foram descritos em Gazz. Chim. Ital. 76, 30 (1946) enquanto que os outros compostos com a fórmula (35) podem ser obtidos de acordo com o método aqui descrito ou por métodos clássicos. Alternativamente, os compostos com a fórmula (36) em que R₁₅ representa hidrogênio e B' representa um grupo -SO₂- podem ser obtidos de acordo com o método descrito em J. Hetero. Chem. 23, 1363 (1986) fazendo reagir um 1-(4-metoxi-benzenossulfonil)-2-N,N-dimetilaminoeteno com hidroxilamina.

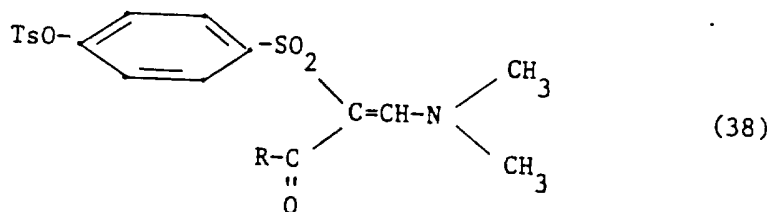
De um modo semelhante, compostos com a fórmula (36) em que B' representa um grupo -SO₂-, R₁₅ é diferente de hidrogênio e em que -OCH₃ é substituído por -O Tosyl podem ser usados para se obter os correspondentes compostos com a fórmula (4). Estes derivados -5-R-3-(4-O-Tosil)-benzenossulfonil isoxazolo substituídos em 3 podem ser preparados de acordo com o método descrito em Gazz. Chim. Ital. 98, 656 (1968) isto é reagindo uma benzenossulfonil-cetona e um derivado do ácido hidroxâmico.

15) Os compostos com a fórmula (4) em que Cy representa um grupo 5-R-pirazol-4-il podem ser preparados fazendo reagir um composto com a fórmula geral:



em que B', R, R₁, R₂ e Ts têm o mesmo significado que anteriormente com hidrazina, para se obter o requerido composto com a fórmula (4). Os compostos com a fórmula (37) são compostos que podem ser preparados de acordo com J. Hetero. Chem 23, 1363 (1986) isto é a partir do derivado N,N-dimetilaminoetano e hidrazina.

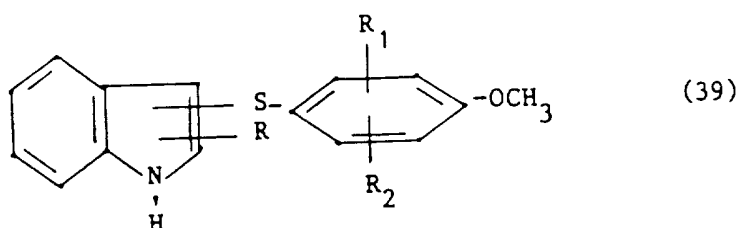
Alternativamente o composto com a fórmula (*) em que Cy representa um grupo 5-R-pirazol-4-ilo podem ser obtidos directamente a partir de um composto com a fórmula geral:



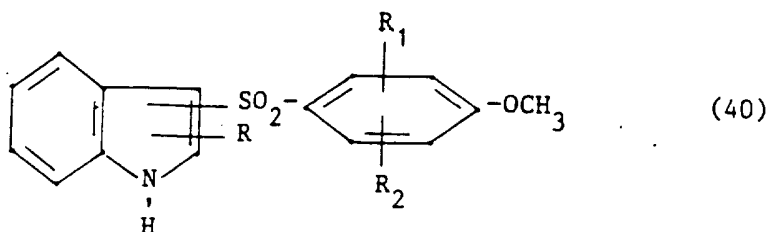
em que R e Ts têm o mesmo significado que anteriormente, e hidrazina em excesso. Os compostos com a fórmula (38) podem ser preparados de acordo com o método descrito em J. Hetero. Chem. 23, 1363 (1986) atrás citado.

16) Os compostos com a fórmula (4) em que Cy representa um derivado 1-R₁-2-R-indol-3-ilo ou 1-R₁-3-R-indol-2-ilo podem ser preparados:

a) quando R₁ representa hidrogênio, fazendo reagir p-metoxi-tiofenol substituído por grupos R₁ e R₂, com 2-R-indole ou 3-R-indole na presença de iodo, para proporcionar um derivado indole com a fórmula geral:



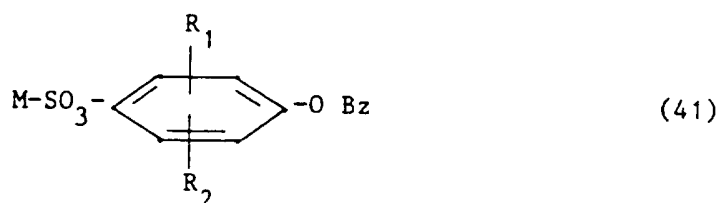
em que R, R₁ e R₂ têm o mesmo significado que anteriormente o qual pode então ser oxidado com ácido 3-cloroperbenzoico para proporcionar os derivados sulfonilo com a fórmula geral:



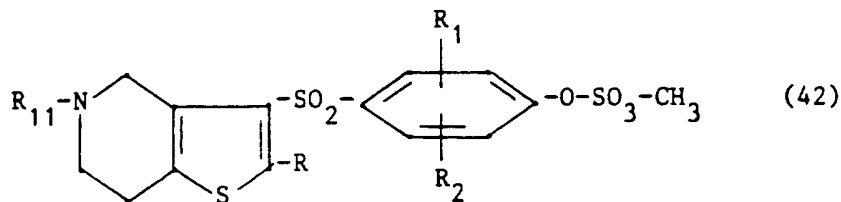
em que R, R₁ e R₂ têm o mesmo significado que anteriormente. Os compostos com as fórmulas (39) e (40) podem ser subsequentemente desmetilados usando 2-mercaptoetanol na presença de hidreto de sódio para proporcionar os requeridos compostos com a fórmula (4).

b) quando R₁₁ é diferente de hidrogênio, tratando um composto com a fórmula (39) ou (40) com um iodeto com a fórmula R₁₁-I em que R₁₁ é diferente de hidrogênio e desmetilando o derivado substituído em 1 assim obtido com 2-mercaptoetanol na presença de hidreto de sódio, para proporcionar os requeridos compostos com a fórmula (4).

17) Os compostos com a fórmula (4) em que Cy representa um grupo 2-R-5-R₁₁-4,5,6,7-tetrahydro-tieno[3,2-c]pirid-3-ilo e B' representa um grupo -SO₂- podem ser preparados fazendo reagir uma 2-R-5-R₁₁-4,5,6,7-tetrahydro-tieno[3,2-c]piridina em que R₁₁ é diferente de hidrogênio com um composto com a fórmula geral



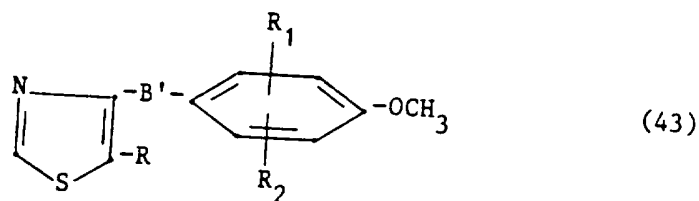
em que R₁, R₂, M e Bz têm os mesmos significados que anteriormente, na presença de ácido metanossulfônico/pentóxido fosforoso para se obter uma tetrahidrotienopiridina com a fórmula geral:



em que R, R₁ e R₂ têm o mesmo significado que anteriormente e R₁₁ tem o mesmo significado que anteriormente com exceção do hidrogênio. Os compostos com a fórmula (42) são então hidrolisados na presença de um agente básico tal como um hidróxido de metal alcalino para proporcionar os compostos requeridos com a fórmula (4) em que R₁₁ é diferente de hidrogênio. As 2R-5-R₁₁-4,5,6,7-tetrahydro-tieno[3,2-c]piridinas de partida são compostos conhecidos que foram descritos em Heterocycles, 22, 1235 (1984) ou podem ser preparados de acordo com o método aqui descrito.

18) Os compostos com a fórmula (4) em que Cy representa um grupo 2-R-tieno[3,2-c]pirid-3-ilo podem ser preparados hidrolisando um composto com a fórmula (42) em que R₁₁ representa um radical benzilo ou halobenzilo e reagindo ainda o derivado 4-hidroxibenzenossulfonilo assim obtido com paládio sobre carbono em éter difenílico para proporcionar o requerido composto com a fórmula (4).

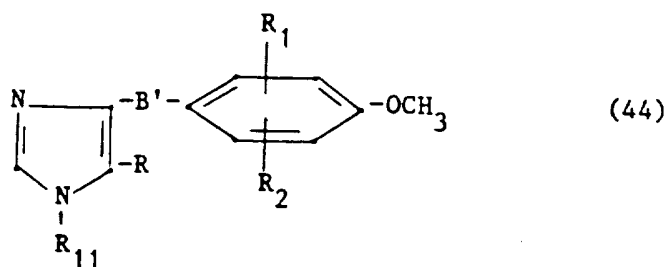
19) Os compostos com a fórmula (4) em que Cy representa um grupo 5-R-tiazol-4-ilo podem ser preparados desmetilando um composto com a fórmula geral:



em que B', R, R₁ e R₂ têm o mesmo significado que anteriormente, usando ácido bromídrico em ácido acético, para proporcionar os requeridos compostos com a fórmula (4).

Os compostos com a fórmula (43) podem ser obtidos de acordo com o método em Tetrah. Lett. 1972 p. 2777 isto é a partir de uma sulfonilmetilisocianida e de um derivado de ácido tioglicólico.

20) Os compostos com a fórmula (4) em que Cy representa um grupo 1-R₁₁-5-R-imidazol-4-ilo podem ser obtidos desmetilando com 2-mercaptoetanol na presença de hidreto de sódio, um composto com a fórmula geral:



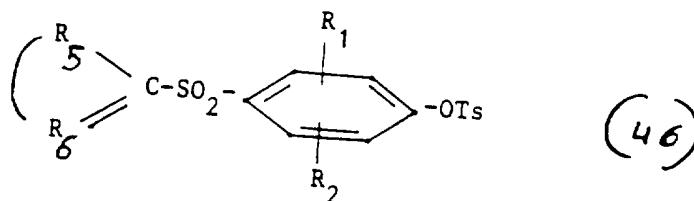
em que B', R, R₁, R₂ e R₁₁ têm o mesmo significado que foi atrás referido, para proporcionar os requeridos compostos com a fórmula (4). Os compostos com a fórmula (44) podem ser obtidos de acordo com o método descrito em Tetrahedron Lett. 23, pp. 2373-2374 (1972) isto é a partir de isocianido sulfonilmetílico e de um derivado imidazolo.

21) Os compostos com a fórmula (4) em que B' representa um grupo -SO₂- e Cy representa um grupo com a fórmula (D) em que R₅ e R₆ são tomados em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão ligados para formar um grupo carbocíclico mono- ou di-cíclico não aromático tendo de 5 a 10 átomos de carbono e substituído facultativamente por um grupo R na posição- α no que se refere ao grupo metino, por exemplo um grupo 3-R-inden-2-ilo, 2-R-ciclohexano-1-ilo ou 1-R-3,4-dihidro-naft-2-ilo, podem ser preparados, de acordo com o método descrito em J. Org. Chem. vol. 35, Nº 12, pp 4217-4222 (1970) aquecendo um composto com a fórmula geral:



em que R₅ e R₆ são tomados em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão ligados para formar um grupo tendo de 5 a 10 átomos de carbono e substituído facultativamente por um grupo R na posição- α no que se refere ao grupo metino, com um haleto de 4-tosiloxibenzeno substituído por grupos R₁ R₂ num solvente apropriado tal como benzeno e na presença de cloreto cúprico anidro e trietilamina, para se obter um derivado

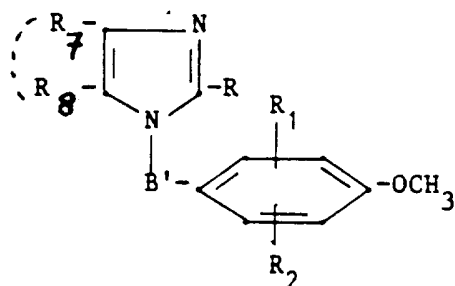
4-tosiloxifenilo com a fórmula geral:



em que R₁, R₂ e Ts têm o mesmo significado que anteriormente e R₅ e R₆ têm o mesmo significado que na fórmula (37) a qual é então destosilada usando um agente apropriado tal como hidróxido de metal alcalino para se obter o requerido composto com a fórmula (4).

b) Compostos com a fórmula (4) em que Cy representa um grupo (E).

Os compostos com a fórmula (4) em que Cy representa um grupo 2-R-imidazol-1-ilo ou 2-R-benzimidazol-1-ilo podem ser obtidos fazendo reagir um 2-R-imidazole com um haleto com a fórmula (9) na presença de um catalisador de Friedel-Crafts tal como cloreto de alumínio, para proporcionar um composto com a fórmula geral:



(47)

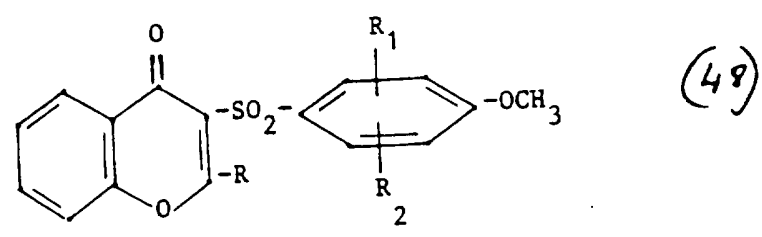
em que B', R, R₁ e R₂ têm o mesmo significado que anteriormente e R₇ e R₈ representam cada um deles hidrogênio ou são tomados em conjunto com os átomos de carbono aos quais estão ligados para formar um grupo fenilo.

O composto com a fórmula (47) é então desmetilado usando um agente apropriado por exemplo uma mistura etanotiol/cloreto de alumínio para dar origem ao requerido composto com a fórmula (4).

c) Compostos com a fórmula (4) em que Cy representa um grupo (F)

Os compostos com a fórmula (4) em que Cy representa por exemplo um grupo 2-R-cromon-3-ilo e B' representa um grupo -SO₂- podem ser preparados fazendo reagir um 2-R-3-halogeno-cromono com um derivado 4-metoxi com a fórmula (9) em que B' representa um grupo -SO₂-. na presença de um catalisador de Friedel-Crafts tal como cloreto de alumínio, para se obter o derivado cromono com a fórmula geral:

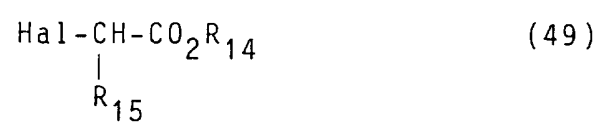
[Handwritten signature]



em que R, R₁ e R₂ têm o mesmo significado que anteriormente, o qual é desmetilado facultativamente usando por exemplo ácido bromídrico aquoso ou clorohidreto de piridina, para proporcionar o requerido composto com a fórmula (4).

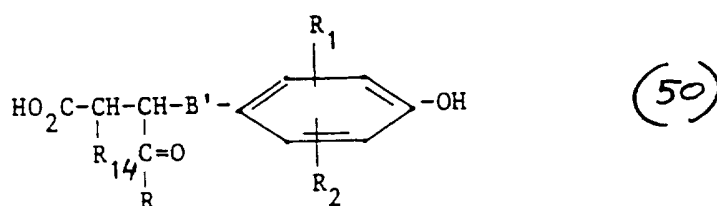
d) Compostos com a fórmula (4) em que Cy representa um grupo (G)

Os compostos com a fórmula (4) em que Cy representa um 5-R-2,3-dihidro-furan-2-ona-4-ilo substituído facultativamente podem ser preparados fazendo reagir, em meio básico, por exemplo carbonato de potássio, uma cetona com a fórmula (18) com um acetato de 2-halogênio com a fórmula geral:



~~_____~~

em que Hal, R₁₄ e R₁₅ têm o mesmo significado que anteriormente, para se obter um cetoéster (éster cetônico) que é primeiro hidrolisado num meio básico e depois tratado com um ácido forte para proporcionar o derivado do ácido carboxílico com a fórmula geral:

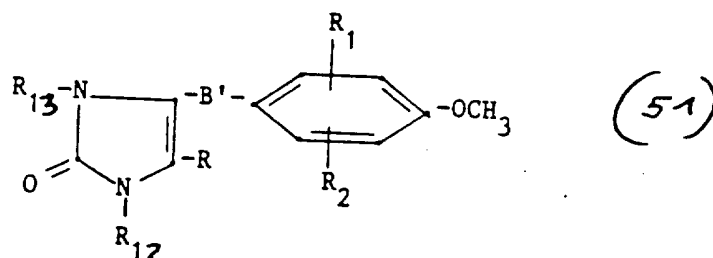


em que B', R, R₁, R₂ e R₁₄ têm o mesmo significado que foi atrás referido.

O ácido com a fórmula (50) quando tratado com ácido trifluoroacético ou com cloreto de tionilo proporciona o requerido composto com a fórmula (4).

e) Compostos com a fórmula (4) em que Cy representa um grupo (H)

Os compostos com a fórmula (4) em que Cy representa um 5-R-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona-4-ilo substituído facultativamente podem ser obtidos fazendo reagir uma 5-R-imidazol-2-ona com um haleto com a fórmula (9) para se obter um composto com a fórmula geral:



em que R, R₁, R₂, R₁₂, R₁₃ e B' têm o mesmo significado que anteriormente o qual é subsequentemente desmetilado usando processos apropriados tais como na presença de ácido iodídrico, clorohidreto de piridina ou ácido bromídrico, para se obter o requerido composto com a fórmula (4).

Como um processo alternativo, os compostos com a fórmula (4) em questão podem ser preparados por método semelhante ao descrito em J. Am. Chem. Soc. 68, p. 2350 (1946).

De acordo com um método alternativo, os compostos com a fórmula (1) em que B representa um grupo -S- ou -SO₂- e A representa um radical alquilenos, de preferência aqueles em que A representa um radical propileno, podem também ser obtidos fazendo reagir, na presença de um agente básico tal como um carbonato de metal alcalino, por exemplo carbonato de potássio, um hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sódio ou de potássio, um hidreto de metal alcalino tal como hidreto de sódio ou um alcoolato de metal alcalino, por exemplo metilato ou etilato de sódio, um derivado de 4-hidroxifenilo com a fórmula (4) atrás referido com um composto com a fórmula geral:

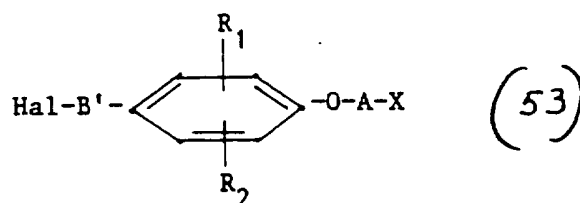


em que X tem o mesmo significado que anteriormente e representa de preferência cloro ou um radical benzenossulfoniloxi ou p-toluenossulfoniloxi, A representa um radical alquilenico e R₃, Alk, R₄ têm os mesmos significados que anteriormente, tendo a reacção lugar a uma temperatura variando entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo do meio num solvente polar tal como cetona etil metilica para formar o desejado derivado aminoalcoxifenilo com a fórmula (1) sob a forma de uma base livre.

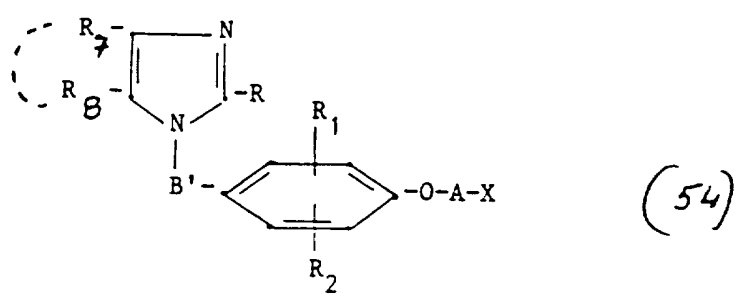
Quando R₃ representa hidrogénio, o átomo de azoto é de preferência protegido por um grupo lábil por exemplo um grupo protector que pode ser eliminado num meio básico por exemplo o grupo terciobutoxicarbonilo (BOC).

Os compostos com a fórmula (52) são produtos que são conhecidos ou que podem ser preparados por métodos conhecidos.

Os compostos com a fórmula (1) em que Cy representa um grupo (E) A representa uma cadeia alquilenica e B representa um grupo -S- ou -SO₂- podem ser também preparados fazendo reagir um 2-R-imidazole ou 2-R-benzimidazole com um haleto com a fórmula geral:

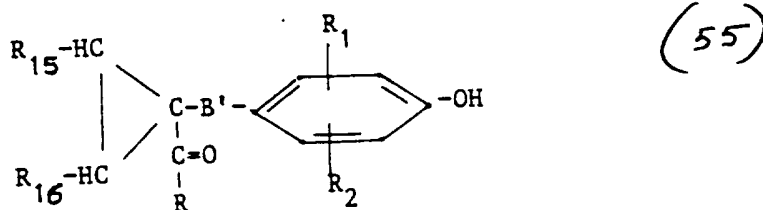


em que B', R₁, R₂, Hal e X têm o mesmo significado que anteriormente e A representa uma cadeia alquilenos, na presença de um aceitador ácido tal como trietilamina para se obter um composto com a fórmula geral:



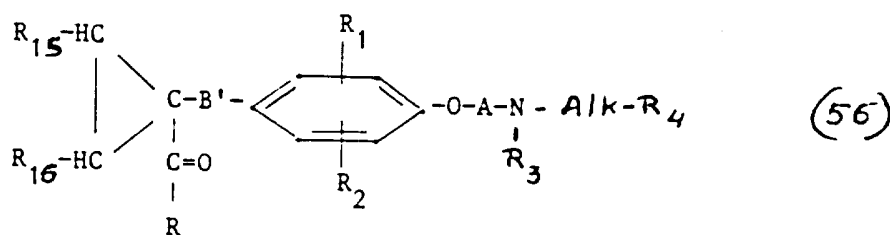
em que B', R, R₁, R₂ e X têm o mesmo significado que anteriormente, R₇ e R₈ cada um deles representam hidrogênio ou são tomados em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão ligados para formar um grupo fenilo e A representa uma cadeia alquilenos, composto esse que é subsequentemente reagido com uma amina com a fórmula (3) para se obter o composto requerido com a fórmula (1) sob a forma de uma base livre.

De um modo semelhante, os compostos com a fórmula (1) em que Cy representa um grupo 2-R-4,5-dihidro-furan-3-ilo facultativamente mono- ou di-substituído, A representa uma cadeia alquilenos e B representa um grupo -S- ou -SO₂-, podem ser preparados hidrolisando um derivado ciclopropano com a fórmula (29) na presença de uma solução aquosa de hidróxido de metal alcalino para proporcionar um derivado 4-metoxifenilo com a fórmula geral:



em que B', R, R₁, R₂, R₁₅ e R₁₆ têm os mesmos significados que anteriormente, que é então reagido:

- com um dihaloalcano com a fórmula (5) e o produto resultante com uma amina com a fórmula (3)
- ou
- com um composto com a fórmula geral (52), para proporcionar um derivado aminoalcoxifenilo com a fórmula geral:



em que B', R, R₁, R₂, R₃, R₄, Alk, R₁₅ e R₁₆ têm os mesmos significados que anteriormente e A representa uma cadeia al-

quileno.

O derivado ciclopropano com a fórmula (56) é subsequentemente aquecido entre 100 e 130°C na presença de um catalisador de transferência de fase tal como por exemplo cloreto de amônio de trifenilfosfina ou tricaprilmetil para proporcionar o requerido derivado 2,3-dihidrofuranó com a fórmula (1) sob a forma de uma base livre.

II. Quando B representa um grupo -SO-, tratando com um agente de oxidação, um sulfureto com a fórmula (1) em que B representa um grupo -S-, apresentando-se este composto com a fórmula (1) sob a forma de base livre ou de um seu sal de modo a obter-se o requerido composto sob a forma da base livre ou de um seu sal.

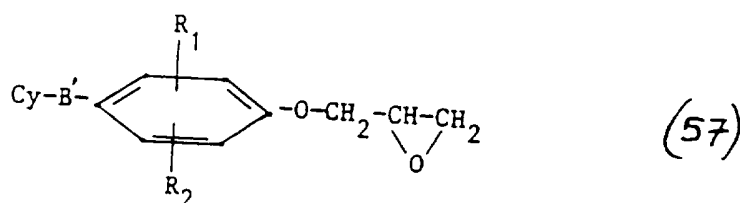
Quando o composto requerido é proporcionado sob a forma de um sal, a sua base livre pode ser recuperada por tratamento com um agente básico tal como um carbonato de metal alcalino por exemplo carbonato de potássio ou um bicarbonato de metal alcalino por exemplo bicarbonato de sódio.

Geralmente a reacção tem lugar em água ou num solvente orgânico tal como cloreto de metileno e na presença de um agente de oxidação apropriado tal como por exemplo periodato de sódio, permanganato de potássio ou ácido 3-cloroperbenzoico.

Dependendo do agente de oxidação usado, podem ser obtidas misturas de sulfóxidos ou de sulfonas. Estas misturas podem ser separadas por processos convencionais por exemplo por cromatografia.

III. Quando B representa um grupo -S- ou -SO₂- e A representa uma cadeia 2-hidroxi-propileno substituída facultativamente,

fazendo reagir sob refluxo um derivado 4-hidroxifenilo com a fórmula (4) com uma epihalohidrina, tal como epiclorhidrina ou epibromidrina sob uma forma dextrorrotatória ou levorrotatória ou sob a forma de uma mistura destes isômeros, por exemplo sob a forma racêmica, e na presença de um agente básico tal como um carbonato de metal alcalino, por exemplo carbonato de potássio, um hidróxido de metal alcalino, por exemplo hidróxido de sódio ou de potássio, um hidreto de metal alcalino, tal como hidreto de sódio ou um alcoolato de metal alcalino, por exemplo metilato ou etilato de sódio, e num solvente polar tal como cetona etil metílica para dar origem aos derivados oxiranilmetoxi com a fórmula geral:



em que Cy, B', R₁ e R₂ têm o mesmo significado que anteriormente.

Os derivados oxiranilmetoxi com a fórmula (57) são então tratados sob refluxo com uma amina com a fórmula (3), sendo isto realizado num solvente polar tal como cetona etil metílica ou num excesso de amina com a fórmula (3) para dar origem ao desejado composto com a fórmula

(3) para dar origem ao desejado composto com a fórmula (1) sob a forma da base livre em que A representa uma cadeia 2-hidroxi-propileno que pode ser reagida, se desejado, com um haleto de alquilo inferior na presença de uma base forte para proporcionar o composto com a fórmula (1) sob a forma da base livre em que A representa uma cadeia 2-hidroxi-propileno em que o hidróxi é substituído por um radical alquilo inferior.

Em alguns casos, podem-se formar derivados (subprodutos) em paralelo com os compostos com a fórmula (57) atrás referida, neste caso derivados de 4-(3-halo-2-hidroxi-propoxi)benzenossulfonilo.

Por reacção com a amina com a fórmula (3), estes derivados vão contudo dar origem aos compostos desejados com a fórmula (1) em que A representa uma cadeia 2-hidroxi-propileno.

Os compostos com a fórmula (1) assim obtidos sob a forma de base livre podem então ser convertidos em sais farmacêuticamente aceitáveis por reacção com um ácido orgânico ou inorgânico apropriado, por exemplo ácido oxálico, maleico, fumárico, metanossulfónico, benzoico, ascorbico, pamoico, succínico, hexâmico, bismetilenossalicílico, etanodissulfónico, acético, propionico, tartarico, salicílico, cítrico, glucónico, láctico, málico, cinâmico, mandélico, citracónico, aspartico, palmítico, esteárico, itacónico, glicólico, p-aminobenzoico, glutâmico, benzenossulfónico ou teofilinoacético ou com lisina ou histidina.

De um modo semelhante, os derivados N-óxido dos compostos com a fórmula (1) podem ser formados oxidando o composto com a fórmula (1) em questão com um agente de oxidação apropriado por exemplo peróxido de hidrogénio ou ácido 3-cloroperbenzoico.

Derivados monoalquil- ou dialquil-aminoalcoxibenzenossulfonilbenzofurano ou benzotiofeno são referidos na Patente dos E.U.A. Nº. 4.117.128 como apresentando efeitos farmacológicos no campo cardiovascular.

No decurso da elaboração do presente invento, foram realizados testes com compostos especialmente citados na atrás referida Patente dos E.U.A., mais particularmente com 2-etil- ou 2-n-butil-3-[4-(2-dietilaminoetoxi)benzenossulfonil]benzofurano.

A partir de resultados destes testes, pode concluir-se que no cão com a dose de 10 mg/kg por via intravenosa, estes compostos conhecidos apenas apresentam uma fraca actividade α -antiadrenérgica e nenhum ou praticamente nenhum efeito β -antiadrenérgico.

Foi actualmente surpreendentemente descoberto, no contexto do presente invento, que substituindo a cadeia mono- ou di-alquilaminoalcoxi dos benzenossulfonil-benzofuranos ou benzotiofenos da técnica anterior por uma cadeia aralquilaminoalcoxi, são compostos que revelam actividades α - e β -antiadrenérgicas muito superiores às dos composto conhecidos em questão.

Por exemplo, os aralquilaminoalcoxibenzenossulfonil-benzofuranos ou benzotiofenos em questão revelaram, com doses tão baixas como 0,1 a 1,5 mg/kg, uma inibição sub-total do efeito α -adrenérgico juntamente com uma importante acção β -antiadrenérgica.

Verificou-se que essas propriedades antiadrenérgicas muito importantes também se encontravam presentes em compostos com uma estrutura semelhante à dos aralquilaminoalcoxibenzenossulfonil-benzofuranos e benzotiofenos em questão mas em que a metade benzofurano ou benzotiofeno é substituída por um outro grupo carbocíclico ou hetero-

cíclico.

Uma classe particularmente importante de compostos do invento é constituída por aqueles em que B representa um grupo $-SO_2-$, e Cy representa um grupo seleccionado entre:

- grupo benzofurilo, benzotienilo, ou indolilo mais particularmente 2-R-benzofur-3-ilo, 2-R-benzotien-3-ilo, 2-R-indol-3-ilo.
- quinolinilo tal como 2-R-quinolin-3-ilo
- pirrolo[1,2-b]piridazinilo mais particularmente 6-R-pirrolo[1,2-b]piridazin-5-ilo
- imidazo[1,2-a]piridilo mais particularmente 2-R-imidazo[1,2-a]pirid-3-ilo
- 4,5-dihidrofuranilo mais particularmente 2-R-3,4-dihidrofuran-3-ilo.
- fenilo mais particularmente 2-R-1-fenilo
- naftilo mais particularmente 2-R-1-naftilo
- indolilo mais particularmente 2-R-indol-3-ilo ou 1-R₁₁-2R-indol-3-ilo.

Além disso, verificou-se que a actividade inibidora do cálcio dos compostos do invento é pelo menos igual a, se não maior do que, a observada em testes realizados com os compostos conhecidos. Em contraste com os compostos conhecidos, tornou-se assim possível demonstrar para os compostos do presente invento um espectro farmacológico revelando componentes anti-cálcio e α - e β -antiadrenérgicos com uma intensidade equilibrada que apresenta valor terapêutico, por exemplo, para o tratamento da angina.

Tal como foi referido em detalhe por R. Charlier em "Bruxelles Medical", N.º. 9, September 1969, pages 543-560, é aceite que um tratamento com uma droga antianginosa deve ser capaz, em particular, de antagonizar as reacções antiadrenérgicas do tipo cardiovascular. Com esta

finalidade, foram propostos agentes capazes de bloquear os receptores- α .

Contudo, a aplicação clínica desses compostos ao tratamento da angina permaneceu sem êxito, muito provavelmente devido ao facto dos antagonistas dos receptores- α induzem apenas uma neutralização muito parcial do sistema adrenérgico, não sendo efectada a actividade dos receptores- β .

Com efeito, as manifestações hemodinâmicas mais indesejáveis que ocorrem em doentes com angina pectoris durante as suas crises dolorosas são, principalmente, cardíacas, e consequentemente envolvem os receptores- β .

Paralelamente, foram propostos tratamentos com drogas que são antagonistas dos receptores β -adrenérgicos. Estes compostos, que apresentam um valor clínico genuíno, fazem diminuir as crises de angina ao reduzirem o trabalho do coração por diminuição da frequência cardíaca. Contudo não se verifica uma queda na resistência arterial periférica a qual pelo contrário, sobe por libertação da tonicidade- α .

Contudo o tratamento com estas drogas modifica alguns parâmetros hemodinâmicos numa direcção que, a um nível fundamental, faz diminuir o valor destas drogas para os doentes com angina pectoris em particular e para os doentes cardíacos em geral.

Se se considerar o aspecto antiadrenérgico dos bloqueadores- β , torna-se claro que apenas a taquicardia e o aumento na força e na velocidade da contracção cardíaca são capazes de serem neutralizados, envolvendo a hipertensão arterial uma estimulação dos receptores- sobre a qual os antagonistas- β não têm qualquer acção.

Com efeito, embora as perturbações cardiovasculares causadas pela estimulação dos receptores- β sejam as mais prejudiciais para os doentes com angina, é contudo verdade que a hipertensão arteriál também desempenha um papel não insignificante.

Além disso, o bloqueamento dos receptores- β envolve um risco, privando o doente que sofre de insuficiência cardíaca de um mecanismo compensatório que é por ele normalmente posto em acção para limitar a sua insuficiência circulatória.

Este mecanismo reflexo, cujo principal componente utiliza a via do sistema β -adrenérgico, leva em particular, a um aumento na força e na velocidade de contracção do coração. Consequentemente, se este sistema for bloqueado, o doente sofrendo de insuficiência cardíaca apresenta um agravamento do seu compromisso funcional. Torna-se assim lógico considerar que a utilização de um bloqueador- β cuja acção pura e completa vai sempre envolver um risco cardíaco.

Parece assim desejável não procurar obter propriedades antagonistas- α e - β completas, tendo em consideração os efeitos clínicos secundários que aquelas podem acarretar. Parece mais lógico pretender moderar do que eliminar as perturbações, cardiovasculares que caracterizam a hiperestimulação do sistema adrenérgico como um todo.

Os compostos do invento satisfazem este objectivo visto apresentarem propriedades antiadrenérgicas do tipo α e β incompletas. Estes compostos podem assim ser considerados, não como bloqueadores- β mas como adreno-desaceleradores, ou seja antagonistas parciais das reacções α - e β -adrenérgicas, potencialmente desprovidos das desvantagens atrás enumeradas para os bloqueadores- β .

Além disso, o componente inibidor do cálcio demonstrado nos compostos do invento vai actuar como um complemento excepcional para o espectro farmacológico da sua acção cardiovascular.

Sabe-se, com efeito, que o transporte de iões cálcio constitui um dos principais componentes do potencial de accção na células cardíacas e, consequentemente, este transporte desempenha um papel fundamental na condução eléctrica assim como nas perturbações que nela possam ocorrer (arritmia). Além disso, sabe-se que os iões cálcio são responsáveis pelo dispositivo excitação-contracção que controla o grau de vasoconstrição no músculo liso e, nas mesmas circunstâncias, desempenha um papel crítico nas crises de angina pectoris.

Os compostos que são antagonistas do cálcio actuam ao nível da membrana celular evitando selectivamente que o cálcio participe no processo de contracção no interior da célula arterial.

Com efeito, parece cada vez mais evidente, presentemente, que os resultados clínicos proporcionados pela combinação dos inibidores do cálcio e dos inibidores β -adrenérgicos são melhores do que os obtidos quando se usa cada inibidor separadamente (J.A.M.A. 1982, 247, páginas (1911-1917)).

Parece ainda, que não existe actualmente qualquer bloqueador- β que exerça, além disso, uma acção inibidora significativa no que se refere ao transporte do cálcio.

Partindo deste ponto de vista, os compostos do invento possuindo tanto o componente anti-cálcio com o componente α - e β -adrenérgico terão um valor fundamental,

visto serem susceptíveis de aplicações terapêuticas mais extensivas do que um bloqueador- β separado ou um inibidor do cálcio separado.

Os compostos do invento possuem um componente α - e β -antiadrenérgico reforçado por um efeito que economiza oxigénio capaz de proporcionar um efeito terapêutico no homem sobre síndrome de angina de esforço, o qual pode, além disso, ser tratado por meio dos bloqueadores- β tradicionais. Contudo, a principal vantagem destes compostos vai residir no facto de poderem, como resultado do seu efeito anti-cálcio, ser utilizados no tratamento da angina em repouso, um síndrome induzido pela aparição de um espasmo nas artérias coronárias, o qual é combatido presentemente por compostos tais como diltiazem, verapamil ou nifedipine.

Além disso, os compostos do invento também revelaram ser capazes de induzir um aumento substancial no fluxo coronário.

Os resultados dos teste farmacológicos realizados tendo como finalidade a determinação das propriedades cardiovasculares dos compostos do invento são registados a seguir.

I. Propriedades inibidoras do cálcio

As propriedades de inibição do transporte do cálcio ao nível da membrana reveladas pelos compostos do invento foram demonstradas medindo a sua acção antagonista no que se refere à resposta contráctil à despolarização.

zação induzida pelo potássio sobre aortas isoladas de ratos. Está bem estabelecido o facto de despolarização de uma membrana do musculo liso pelo potássio tornar esta última permeável ao cálcio extracelular e induzir a contracção do musculo.

Consequentemente, a medição da inibição da resposta contractil à despolarização pelo potássio, ou a medição de um relaxamento da contracção tónica pela despolarização pelo potássio, podem representar uma avaliação do poder de um composto como um inibidor da permeabilidade de uma membrana em relação aos iões Ca^{++} .

A técnica utilizada foi a seguinte:

A aorta foi removida de ratos Wistar machos pesando aproximadamente 300 g, e foi cortada em tiras com aproximadamente 40 mm de comprimento e 3 mm de largura.

Este fragmentos foram colocados num de orgão isolado com 25-ml contendo uma solução modificada de Krebs-bicarbonato NaCl 112mM; KCL 5 mM; $NaHCO_3$ 25 mM; KH_2PO_4 1 mM; $MgSO_4$ 1,2 mM; $CaCl_2$ 2,5 mM; glucose 11,5 mM, água destilado até 1.000 ml) através do qual de fez passar uma corrente de 5-7% de dióxido de carbono em oxigénio, e mantido a 37°C. A preparação foi ligada a um microsensor de força e a resposta contractil foi registada após amplificação num aparelho de registo.

Foi aplicada à preparação uma tensão de 2 g. Esta tensão foi mantida 60 minutos na solução modificada de Krebs-bicarbonato, e as contracções foram induzidas substituindo a solução de Krebs-bicarbonato por uma solução de potássio-Krebs (NaCl 17 mM; KCL 100 mM; $NaHCO_3$ 25 mM; KH_2PO_4 1 mM; $MgSO_4$ 1,2 mM; $CaCl_2$ 2,5 mM; glucose 11,5 mM; água

destilada até 1.000 ml). Quando a resposta contráctil da preparação se tornou reproductivel, introduziu-se no banho uma determinada quantidade de um composto do invento. Sessenta minutos mais tarde, foi induzido um novo espasmo por despolarização pelo potássio.

Os resultados obtidos sobre a aorta nesta experiência foram então expressos como uma percentagem do efeito contraccional máximo antes da incubação com a substância do teste.

A título de exemplos, foram obtidos os resultados que se seguem, apresentando-se os compostos com a fórmula (1) sob a forma de uma base, clorohidreto ou oxalato.

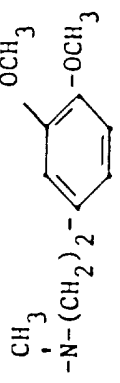
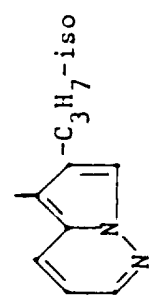


Composto	Cy	Am	% do efeito contraccional máximo:			
			10 ⁻⁶ M	10 ⁻⁷ M	10 ⁻⁸ M	10 ⁻⁹ M
Ex. 12			3,7	54	89,7	-
Ex. 10			0	15,1	67,1	84,9

11

Handwritten signature or initials.

Ex. 13



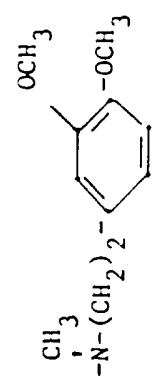
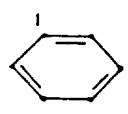
68, 1

18, 1

0

-

Ex. 5

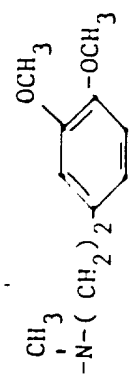
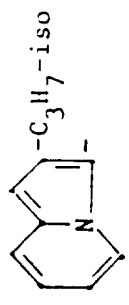


73, 7

21, 4

-

Ex. 1



68, 7

34, 1

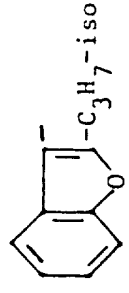
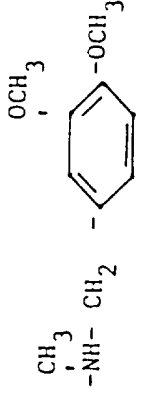
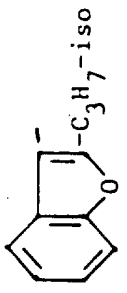
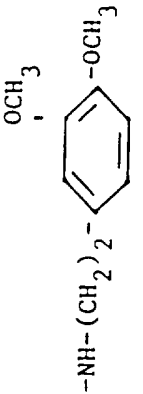
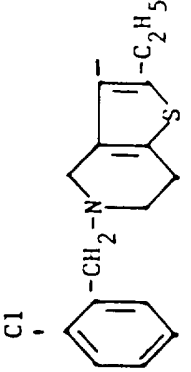

9, 5

-

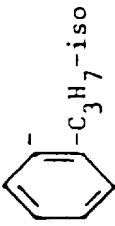
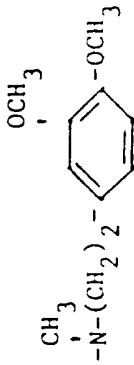
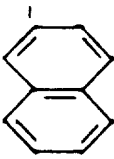
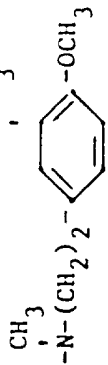
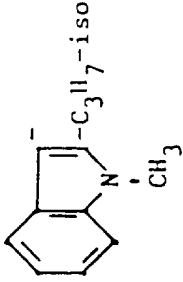
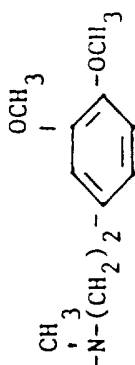
11

Ex. 6		$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{N}-(\text{CH}_2)_2- \\ \\ \text{OCH}_3 \\ \\ \text{OCH}_3 \end{matrix}$	2,6	19,7	60,4	81,7
Ex. 7		$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{N}-(\text{CH}_2)_2- \\ \\ \text{OCH}_3 \\ \\ \text{OCH}_3 \end{matrix}$	9,3	38,3	80,9	-
Ex. 8		$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{N}-(\text{CH}_2)_2- \\ \\ \text{OCH}_3 \\ \\ \text{OCH}_3 \end{matrix}$	9,7	45,3	68,9	-
Ex. 9		$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{N}-(\text{CH}_2)_2- \\ \\ \text{OCH}_3 \\ \\ \text{OCH}_3 \end{matrix}$	36,8	59	76	-
Ex. 11		$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{N}-(\text{CH}_2)_2- \\ \\ \text{OCH}_3 \\ \\ \text{OCH}_3 \end{matrix}$	8,2	66,7	78,3	-
Ex. 14		$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{N}-(\text{CH}_2)_2- \\ \\ \text{OCH}_3 \\ \\ \text{OCH}_3 \end{matrix}$	-	43,2	86	89,8

11

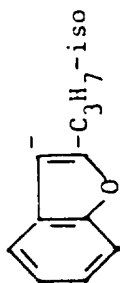
Ex. 23			8,7	11,2	61,9	87,0
Ex. 25			0	21,3	56,9	-
Ex. 55			59,8	68,7	91,4	-

11

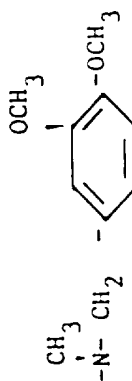
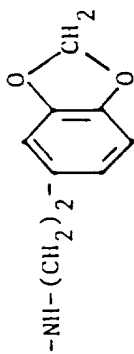
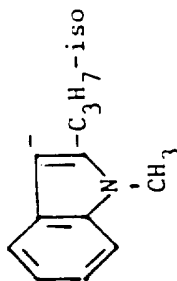
Ex. 49			3,7	21,7	59,3	93,3
Ex. 38			16,8	62,8	83,3	-
Ex. 43			0	5,1	34,5	71,4

Handwritten scribbles at the top of the page.

Ex. 30



Ex. 44



13,6

50,6

81,4

-

-

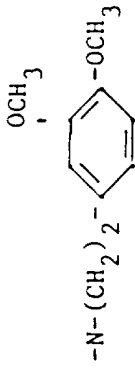
11,8

25,0

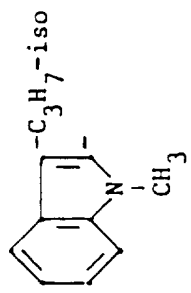
81,8

Handwritten signature or initials.

.....
-
.....
41,1
.....
-
.....
-
.....



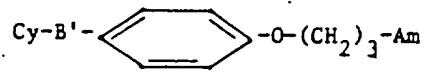
.....


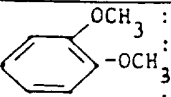
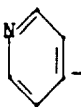
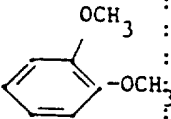
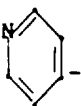
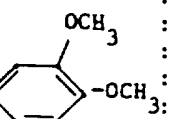
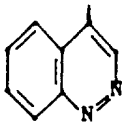
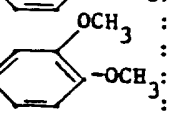


.....

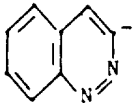
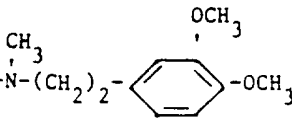
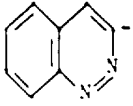
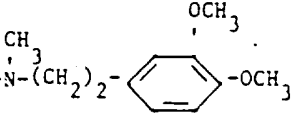
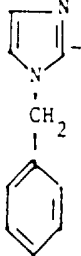
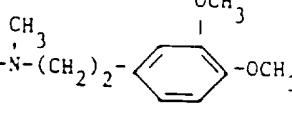
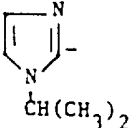
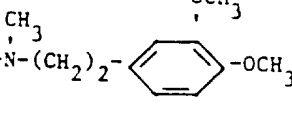
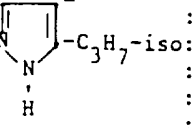
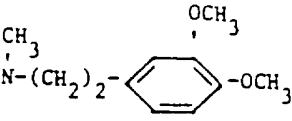
Ex. 45

.....



Comp.	Cy	B'	Am	% do efeito contrac-		
				cional máximo		
				10^{-5}M	10^{-6}M	10^{-7}M
Ex. 3		-SO ₂ -	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \\ \text{-N-(CH}_2)_2\text{-} \\ \end{matrix}$ 	33,3	81,7	87,5
Ex. 4		-SO ₂ -	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \\ \text{-N-(CH}_2)_2\text{-} \\ \end{matrix}$ 	14	70,7	88
Ex. 2		-S-	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \\ \text{-N-(CH}_2)_2\text{-} \\ \end{matrix}$ 	3,1	59	85
Ex. 13		-S-	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \\ \text{-N-(CH}_2)_2\text{-} \\ \end{matrix}$ 	3,0	64,2	85,4

[Handwritten signature]

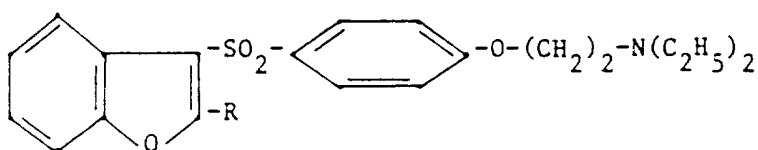
Ex. 17		-SO ₂ -		19,2	73,1	86,6
Ex. 16		-S-		6,7	55,0	90,2
Ex. 32		-SO ₂ -		23,5	66,7	87,5
Ex. 31		-SO ₂ -		65,8	92,4	87,3
Ex. 35		-SO ₂ -		15,1	62,5	87,6

11



Compos- to	Cy	n	Am	% do efeito contraccional máximo				
				10 ⁻⁶ M	10 ⁻⁷ M	10 ⁻⁸ M	10 ⁻⁹ M	
Ex. 24		2		-	4,7	53,3	83,9	
Ex. 26		2		-	11,1	53,9	-	
Ex. 27		4		3,8	31,5	61,0	80,8	
Ex. 28		4		-	33,6	53,1	-	

Tendo como finalidade a comparação os resultados que se seguem foram obtidos com compostos conhecidos:



Composto	R	% do efeito contraccional máximo		
		$10^{-6}M$	$10^{-7}M$	$10^{-8}M$
A	$n-C_4H_9-$	25	60,3	84,3
B	$-C_2H_5$	52,2	84,9	-

II. Propriedades anti-adrenérgicas

O objectivo deste teste consiste em determinar a capacidade dos compostos do invento para reduzirem o aumento na subida induzido pela epinefrina da pressão sanguínea (efeito anti- α) e a aceleração induzida pela isoprenalina na frequência cardíaca (efeito anti- β), em cães

préviamente anestesiados com pentobarbital e atropinizados.

Para cada cão, a dose de epinefrina (entre 3 e 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$) que induziu um aumento reprodutível da pressão sanguínea de aproximadamente 133×10^2 Pa e a dose de isoprenalina (1 a 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$) que induziu um aumento reprodutível da frequência cardíaca de aproximadamente 70 pulsações/min. Foram primeiramente determinadas. As doses de epinefrina e de isoprenalina, determinadas deste modo, foram injectadas alternadamente de dez em dez minutos e, depois de se terem obtido duas respostas de referência sucessivas, administrou-se intravenosamente uma determinada quantidade do composto do teste.

Efeito anti- α

Foi registada a redução percentual na hipertensão induzida pelo composto do teste em comparação com a hipertensão de referência préviamente obtida (aproximadamente 100 mm Hg).

Efeito anti- β

Foi registada a redução percentual na aceleração da frequência cardíaca induzida pelo composto do teste em comparação com a taquicardia de referência medida préviamente (aproximadamente 70 pulsações).



Em ambos os casos, os resultados da redução na pressão sanguínea ou da frequência cardíaca foram expressos como se segue:

- + para uma redução $< 50\%$
- ++ para uma redução $\geq 50\%$
- +++ para uma redução sub-total (redução quase completa)

Foram registados os resultados que se seguem:

Ex. 1	0,13	+++	++
Ex. 3	11,2	++	++
Ex. 5	10,1	+++	++
-----	-----		
Ex. 6	0,1	+++	+
Ex. 7	1,3	+++	+
Ex. 8	0,6	+++	++
Ex. 9	1,2	+++	++
Ex. 10	0,13	+++	++
Ex. 11	3	+++	++
Ex. 12	1,3	+++	+
Ex. 13	0,13	+++	+
Ex. 14	3	+++	++
Ex. 46	0,12	+++	+++

Tendo como finalidade a comparação os compostos conhecidos revelaram os efeitos anti-adrenérgicos que se seguem:



Composto	Dose (mg/kg)	efeito anti- α	efeito anti- β
Composto A	10	+	0
Composto B	10	+++	+

Estes resultados demonstram que os compostos do invento revelam uma actividade α - e β -antidrenérgicos muito maior do que a dos compostos das tecnicas anteriores.

As composições terapêuticas de acordo com o invento podem ser apresentadas sob qualquer forma apropriada para administração em terapêutica humana ou veterinária. No que se refere à unidade de administração; esta pode tomar a forma de, por exemplo, um comprimido revestido ou não revestido, cápsula de gelatina dura ou mole, pó emba-lado, suspensão ou xarope para administração oral, um suposi-tório para administração oral, um supositório para administra-ção rectal ou uma solução ou suspensão para administração pa-rentérica.

As composições terapêuticas do invento podem conter, por unidade de administração, por exemplo, de 50 a 500 mg de peso do ingrediente activo para administração oral, de 50 a 200 mg do ingrediente activo para administração rectal e de 50 a 150 mg do ingrediente activo para administração parentérica.

Dependendo da via de administração escolhida, as composições veterinárias terapêuticas do invento serão preparadas combinando pelo menos um dos compostos com a fórmula (1), ou um sal de adição não-tóxico deste composto, com um excipiente apropriado, sendo possível que o ultimo consista em, por exemplo, pelo menos um ingrediente seleccionado entre as substâncias que se seguem: lactose, amidos, talco, estearato de magnésio, polivinilpirrolidona, ácido algínico, sílica coloidal, água destilada, álcool benzílico ou agentes edulcorantes.

Os exemplos não-limitativos que seguem ilustram o invento:

EXEMPLO 1

Preparação de oxalato de 2-isopropil-3-[4-(3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi- β -fenetil)amino]propiloxi[benzenossulfonil]indolizina (SR 33700 A)

a) 1-Etoxicarbonil-2-isopropil-3-(4-metoxibenzenossulfonil) indolizina

Em 114 ml de 1,2-dicloroetano foram dissolvidos 13,4 g (0,058 mol) de 1-carboetoxi-2-isopropilindolizina e 12,7 g (0,061 mol) de cloreto de 4-metoxibenzenossulfonilo. A solução foi agitada e arrefecida até 0°C enquanto se adicionavam fraccionadamente 23 g (0,174 mol) de cloreto de alumínio.

A adição foi terminada após 30 minutos e o meio foi deixado voltar à temperatura ambiente durante 4 horas. Após este período, a mistura foi mergulhada em gelo e adicionaram-se 20 ml de ácido clorídrico concentrado. O meio foi agitado durante 30 minutos e a camada orgânica foi decantada e lavada com 3 fracções de água. O extracto foi seco sobre sulfato de sódio e isolado sob vácuo para se obter 24,8 g de óleo negro (teóricos: 23,28 g). Este óleo foi purificado sobre uma coluna de gel de sílica usando primeiro n-hexano/10% de acetato de etilo e depois n-hexano/20% de acetato de etilo como eluentes

Deste modo obtiveram-se 3,25 g de 1-etoxicarbonil 2-isopropil-3-(4-metoxibenzenossulfonil)indolizina sob a forma de um sólido branco.

Rendimento: 13,95%

P.F. 103-104°C (hexano/cloreto de metileno).

b) 1-Carboxi-2-isopropil-3-(4-hidroxibenzenossulfonil)indolizina

Em 100 ml de cloreto de metileno e 25 ml de etanotiol, foram suspensos 6,7 g (0,050 mol) de cloreto de alumínio. A suspensão foi agitada e arrefecida até 0°C enquanto se adicionavam 2,5 g de 1-etoxicarbonil-2-isopropil-3-(4-metoxibenzenossulfonil) indolizina em cloreto de metileno. A adição levou cerca de 15 minutos. O meio de reacção

foi deixado voltar à temperatura ambiente e foi mantido a esta temperatura, durante 45 minutos. Após mergulhar em gelo, adicionaram-se 5 ml ácido clorídrico concentrado mantendo-se a agitação e o meio extraído com 2 fracções de éter etílico. Os extractos etéreos foram recolhidos e lavados com 3 fracções de 30 ml de uma solução aquosa a 10% de carbonato de sódio: A fase aquosa foi acidificada e observou-se um precipitado.

Deste modo obteve-se 1 g de 1-carboxi-2-isopropil-3-(4-hidroxibenzenossulfonil) indolizina crua sob a forma de um sólido bege.

Rendimento: 44,6%.

c) 2-Isopropil-3-(4-hidroxibenzenossulfonil) indolizina

Durante 2 minutos, 1 g ($2,78 \times 10^{-3}$ mol) de 1-carboxi-2-isopropil-3-(4-hidroxibenzenossulfonil) indolizina foi aquecido a 200°C. O resíduo preto assim obtido foi misturado com cloreto de metileno e separou-se por filtração uma pequena porção de precipitado. O filtrado foi evaporado para proporcionar 0,8 g de um óleo castanho (teóricos: 0,877 g). Este óleo foi purificado numa coluna de sílica usando uma mistura de cloreto de metileno/acetato de etilo 95/5 como eluente e foi isolado 0,6 g de um óleo verde.

Deste modo obteve-se 2-isopropil-3-(4-hidroxibenzenossulfonil) indolizina.

Rendimento: 68.4%

Pureza: 97,5%

d) Oxalato de 2-isopropil-3-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi- β -fenetil)amino]propiloxi}benzenossulfonil]indolizina

A temperatura ambiente, 0,510 g ($1,57 \times 10^{-3}$ mol) de 2-isopropil-3-(4-hidroxibenzenossulfonil) indolizina, 0,5 g de carbonato de potássio e 5 ml de dimetilsulfóxido foram agitados durante 30 minutos. A esta mistura adicionou-se 0,524 g ($1,45 \times 10^{-3}$ mol) de oxalato de ácido 1-cloro-3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi- β -fenetil)amino]propano. A agitação foi mantida durante 16 horas à temperatura ambiente e depois durante 2 horas a 50°C. O dimetilsulfóxido foi eliminado sob vácuo e o resíduo foi misturado com água. O meio foi então extraído duas vezes com acetato de etilo. Em seguida os extractos foram lavados duas vezes com água e secos sobre sulfato de sódio. Após filtração, o filtrado foi evaporado sob vácuo para se obter 0,845 g de um óleo de cor âmbar. Este óleo foi purificado sobre uma coluna de sílica usando como eluentes, acetato de etilo contendo 5%, depois 10%, depois 20% de metanol para proporcionar 0,583 g do produto desejado sob a forma de uma base livre (rendimento: 73% pureza: 99,4%).

O oxalato foi formado usando 0,530 g da base assim obtida e uma solução etérea de ácido oxálico. O oxalato foi recristalizado a partir de acetato de etilo/metanol/éter etílico.

Deste modo obteve-se sob a forma de um sólido branco 0,473 g de oxalato de 2-isopropil-3-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi- β -fenetil)amino]propiloxi}benzenossulfonil]indolizina.

P.F.: 135-137°C.

EXEMPLO 2

Preparação de oxalato de 4-(4-[3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propiloxi]feniltio}piridina (SR 33682A)

a) 4-(4-Hidroxi-feniltio)piridina

Uma mistura de 0,0386 mol de clo-rohidreto de 4-(4-metoxi-feniltio)piridina em 100 ml de ácido bromídrico a 47% foi aquecida até à temperatura de ebulição durante 6 horas. O ácido bromídrico em excesso foi então separado por destilação usando um evaporador rotativo e o resí-duo foi masturado com água. A solução foi lavada duas vezes com éter etílico e neutralizada com uma solução aquosa de hi-dróxido de sódio. O precipitado que se formou foi separado por filtração, lavado com água e seco sob vácuo à temperatu-ra de 60°C.

Deste modo obteve-se 4-(4-hidroxi-feniltio)piridina com um rendimento de 96%.

P.F.: 240°C (heptano/isopropanol 6/4).

b) Oxalato de 4-(4-[3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)ami-no]propiloxi]feniltio}piridina

Uma solução de 0,014 mol de 4-(4-hidroxi-feniltio)piridina e 3 g de carbonato de potássio ani-dro finamente esmagado em 50 ml de dimetilsulfóxido foi colo-cado sob agitação durante 30 minutos. A este meio adicionou-se 0,016 mol de ácido 1-cloro-3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propano oxalato de e a agitação foi mantida à

temperatura ambiente durante 24 horas. O meio de reacção foi mergulhado em água, e extraído com éter etílico. A fase orgânica foi lavada com água, seca sobre sulfato de sódio e filtrada. Depois de se separar o solvente por evaporação, foi proporcionado um óleo que foi purificado por cromatografia sobre uma coluna de sílica (eluente:metanol). O composto requerido sob a forma de base livre assim obtido foi então transformado num oxalato adicionando uma solução etérea de ácido oxálico.

Deste modo obteve-se oxalato de
4-{4-[3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propiloxi]feniltio}piridina.

P.F.: 150°C (etanol)

EXEMPLO 3

Preparação de oxalato de 2-{4-[3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)-amino]propiloxi]benzenossulfonil}piridina (SR 33691A)

a) 2-(4-Metoxi-benzenossulfonil)piridina

Em 200 ml de diclorometano dissolveu-se 0,052 mol de clorohidreto de 2-[(4-metoxifenil)tio]piridina. A esta solução, previamente arrefecida até 0°C, adicionou-se gota a gota e sob agitação uma solução de 0,156 mol de ácido 3-cloro-perbenzoico. O meio de reacção foi ainda mantido sob agitação durante 15 minutos a 0°C e então a temperatura foi levada até 25°C. A mistura foi lavada com uma solu-

ção aquosa de carbonato de sódio e em seguida com água. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e destilada usando um evaporador rotativo. O resíduo assim obtido foi purificado por cromatografia sobre coluna de sílica usando uma mistura 1,2-dicloroetano/acetato de etilo como eluente.

Deste modo obteve-se 2-(4-metoxi-benzenossulfonil)piridina com um rendimento de 78%.

P.F.: 112°C (isopropanol)

Usando o mesmo processo que foi atrás descrito, foi preparada 4(4-metoxibenzenossulfonil)piridina.

P.F.: 104°C (heptano).

b) 2-(4-Hidroxi-benzenossulfonil)piridina

Uma mistura de 0,028 mol de 2-(4-metoxi-benzenossulfonil)piridina em 70 ml de ácido bromídrico a 47% foi aquecida até refluxo durante 6 horas. Após este período de tempo, o ácido bromídrico em excesso foi separado por destilação. O resíduo assim obtido foi misturado com água lavado com éter etílico, tratado com carvão activo e filtrado. A solução aquosa foi então neutralizada com uma solução de hidróxido de sódio e o precipitado que se formou, foi separado por filtração e lavado com água. O produto desejado foi seco sob vácuo a 60°C e recristalizado a partir de uma mistura de heptano/isopropanol 8/2.

Deste modo obteve-se 2-(4-hidroxi-benzenossulfonil)piridina com um rendimento de 88%.
P.F.: 148°C.

Usando o mesmo método que foi atrás descrito, preparou-se 4-(4-hidroxi-benzenossulfonil)piridina.

P.F.: 215°C (heptano/isopropanol 7/3).

c) Oxalato de 2-{4-[3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)-amino]propiloxi]benzenossulfonil}piridina

A uma solução de 0,0085 mol de 2-(4-hidroxi-benzenossulfonil)piridina em 50 ml de dimetil-sulfóxido, adicionaram-se 3 g de carbonato de potássio anidro finamente esmagado. A mistura foi então mantida sob agitação durante 30 minutos e adicionou-se 0,015 mol de oxalato ácido de 1-cloro-3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propano. A agitação foi ainda mantida durante 24 horas e a mistura da reação foi então mergulhada em água e extraída com éter etílico. A camada orgânica foi lavada com água, seca sobre sulfato de sódio e filtrada. Depois do filtrado se ter evaporado, o produto assim obtido foi purificado por cromatografia sobre uma coluna de sílica metanol como eluente. A base pura assim obtida foi então transformada num oxalato pela adição de ácido oxálico em éter etílico.

Deste modo obteve-se oxalato de 2-{4-[3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propiloxi]benzenossulfonil}piridina.

P.F.: 161,9°C (etanol)

Usando o mesmo método que foi atrás descrito, foi preparado o composto que se segue:
Oxalato de 4-{4-[3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propiloxi]benzenossulfonil}piridina (SR 33680 A) (Exemplo 4)

P.F.: 160°C (etanol)

EXEMPLO 5

Preparação de clorohidreto de 4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-
-β-fenetil)amino]propiloxi}benzenossulfonilbenzeno (SR 33652 A)

a) (4-Hidroxibenzenossulfonil) benzeno

A uma solução de 0,05 mol de (4-metoxibenzenossulfonil)benzeno em 150 ml de benzeno anidro, adicionou-se 0,02 mol de cloreto de alumínio e o meio da reacção foi mantido durante cerca de 15 horas sob agitação à temperatura ambiente. Depois deste período de tempo, a mistura foi mergulhada em gelo esmagado. A fase orgânica foi recolhida, seca sobre sulfato de sódio e evaporada até à secura.

Deste modo, obteve-se com um rendimento de 68% (4-hidroxibenzenossulfonilo)benzeno.

P.F.: 135°C.

b) Clorohidreto de 4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)-
amino]propiloxi}benzenossulfonilbenzeno

A uma solução de 0,0147 mol de (4-hidroxibenzenossulfonil)benzeno em 25 ml de dimetilsulfóxido, adicionou-se 0,0294 mol de carbonato de potássio e 0,0147 mol de 1-cloro-3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)-amino]propano. A mistura foi mantida sob agitação durante 24 horas à temperatura ambiente e adicionaram-se 60 ml de água. Após extracção com éter etílico, a fase orgânica foi seca e evaporada até à secura para se obter um produto oleo-

so. O clorohidreto foi formado adicionando cloreto de hidrogênio em éter etílico a uma solução etérea da base assim proporcionada.

Deste modo, obteve-se com um rendimento de 30% o clorohidreto de 4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propiloxi}benzenossulfonilbenzeno.

P.F.: 114°C (etanol).

EXEMPLO 6

Preparação de oxalato de 2-isopropil-3-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetilamino]propiloxi}benzenossulfonil benzofurano (SR 33670 A)

Uma mistura de 0,0021 mol de 2-isopropil-3-(4-hidroxibenzenossulfonil)benzofurano, 0,002 mol de 1-cloro-3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propano e 0,0002 mol de carbonato de potássio em 2 ml de N,N-dimetilformamida foi agitada a 100°C durante 1 hora. O meio foi então mergulhado em água e destilado na presença de acetato de etilo. Em seguida a mistura foi seca sobre sulfato de sódio, filtrado e concentrada. O resíduo foi misturado com acetato de etilo e a solução foi purificada por cromatografia sobre coluna de sílica usando metanol como eluente. O produto oleoso assim obtido sob a forma de uma base livre foi misturado com acetato de etilo e adicionou-se um equivalente de ácido oxálico em éter etílico. O precipitado assim formado foi separado por filtração e recristalizado.

Deste modo obteve-se de 2-isopropil-3-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi- β -fenetil)amino]propiloxi}benzenossulfonil]benzofurano com um rendimento de 90%.

P.F.: 151-158°C (metanol/acetato de etilo).

Usando o mesmo método que foi atrás descrito, foram preparados os compostos que se seguem:

Compostos:

Oxalato de 2-n-propil-3-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi- β -fenetil)amino]propiloxi}benzenossulfonil]benzofurano (SR 33689 A) (Exemplo 7).

P.F.: 143-144°C (metanol/acetato de etilo)

Hemioxalato de 2-n-propil-3-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi- β -fenetil)amino]propiloxi}benzenossulfonil] benzotiofeno (SR 33688 A) (Exemplo 8).

P.F.: 148-149°C (metanol/acetato de etilo).

EXEMPLO 9

Preparação de clorohidreto de 2-n-butil-3-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi- β -fenetil)amino]propiloxi}benzenossulfonil]benzofurano (SR 33646 A)

a) 2-n-Butil-3-[4-(3-bromopropiloxi)benzenossulfonil]benzofurano

A uma solução de 0,02 mol de 2-n-butil-3-(4-hidroxi-benzenossulfonil)-benzofurano em 150 ml de dimetilsulfóxido, adicionou-se 0,06 mol de carbonato de potássio anidro finamente esmagado. A mistura foi agitada durante 1 hora. Em seguida adicionou-se 0,1 mol de 1,3-dibromopropano e o meio de reacção foi aquecido até 50°C durante 6 horas. Depois da reacção ter terminado, a mistura foi filtrada e evaporada até à secura sob vácuo. O resíduo assim obtido foi então misturado com dicloroetano, lavado com água, e em seguida com uma solução diluída de hidróxido de sódio e finalmente com água. A fase orgânica foi evaporada até à secura sob vácuo para se obter um óleo residual que foi purificado por cromatografia sobre uma coluna de sílica (eluente: hexano/acetato de etilo 9/1).

Deste modo, obteve-se com um rendimento de 43%, 2-n-butil-3-[4-(3-bromopropiloxi)benzenossulfonil] benzofurano

b) Clorohidreto de 2-n-butil-3-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propiloxi}benzenossulfonil]benzofurano

Uma mistura de 0,0086 mol de 2-n-butil-3-[4-(3-bromopropiloxi)benzenossulfonil]benzofurano, 4 g de carbonato de potássio anidro e 0,015 mol de N-metil-3,4-dimetoxi-β-fenetilamina em 50 ml de dimetilsulfóxido foi mantida sob agitação durante 24 horas. O meio de reacção foi mergulhado em água e extraído com éter etílico. A solução orgânica foi lavada com água, seca sobre sulfato de sódio, filtrada e evaporada até à secura sob vácuo. O resíduo oleoso foi purificado por cromatografia sobre uma coluna de sílica usando, como eluente, uma mistura dicloroetano/metanol. O clorohidreto da base assim proporcionado foi formado adicionando uma solução etérea de cloreto de hidro-

gênio.

Deste modo, obteve-se clorohidreto de 2-n-butil-3-[4-(3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)-amino]propiloxi)benzenossulfonil]benzofurano com um rendimento de 38%.

P.F.: 60°C (éter diisopropílico).

EXEMPLO 10

Preparação de oxalato de 2-isopropil-3-(4-[3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propiloxi]benzenossulfonil)pirazolo[1,5-a]piridina (SR 33679A)

a) 2-Isopropil-3-(4-metoxibenzenossulfonil)pirazolo[1,5-a]piridina

Uma solução de 0,03 mol de 2-isopropil-pirazolo[1,5-a]piridina e 0,03 mol de cloreto de 4-metoxibenzenossulfonilo em 60 ml de dicloroetano foi arrefecida até -24°C. Em seguida adicionou-se 0,068 mol de cloreto de alumínio numa fracção e o meio de reacção foi deixado voltar à temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura foi então mergulhada em água gelada e destilada na presença de acetato de etilo. Após secagem sobre sulfato de sódio, o meio foi filtrado e concentrado. O sólido assim obtido foi então recristalizado a partir de uma mistura de acetato de etilo/hexano para proporcionar um produto sob a forma de um

sólido cristalino branco.

Deste modo obteve-se 0,018 mol de 2-isopropil-3-(4-metoxibenzenossulfonil)pirazolo[1,5-a]-piridina.

Rendimento: 60%

P.F.: 138-139°C.

b) 2-Isopropil-3-(4-hidroxibenzenossulfonil)pirazolo[1,5-a]-piridina

Uma mistura de 0,012 mol de 2-isopropil-3-(4-metoxibenzenossulfonil)pirazolo[1,5-a]piridina e 0,054 mol de clorohidreto de piridina foi aquecida a 220°C durante 1 hora. Adicionou-se então água e a mistura foi destilada na presença de acetato de etilo. O meio foi seco sobre sulfato de sódio, filtrado e concentrado. O sólido assim obtido foi então recristalizado a partir de éter isopropílico para proporcionar um produto cristalino branco.

Deste modo, obteve-se 0,012 mol de 2-isopropil-3-(4-hidroxibenzenossulfonil)pirazolo[1,5-a]-piridina.

Rendimento: 99%.

P.F.: 146,2°C.

c) Oxalato de 2-isopropil-3-{4-[3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propiloxi]benzenossulfonil}pirazolo [1,5-a]piridina

Uma mistura de 0,003 mol de 2-isopropil-3-(4-hidroxibenzenossulfonil)pirazolo[1,5-a]piri-

dina, 0,003 mol de 1-cloro-3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propano e 0,004 mol de carbonato de potássio em 6 ml de N,N-dimetilformamida foi agitada durante 40 minutos a 100°C. O meio da reação foi então mergulhado em água e destilado na presença de acetato de etilo. Após secagem sobre sulfato de sódio, a mistura foi filtrada e concentrada. O resíduo foi então purificado sobre uma coluna de sílica usando uma mistura de acetato de etilo/hexano 3/7 como eluente. A base assim obtida, sob a forma oleosa, foi então tratada com uma solução etérea de um equivalente de ácido oxálico e o precipitado que se formou foi separado por filtração e recristalizado a partir de uma mistura de acetato de etilo/isopropanol.

Deste modo, obteve-se 0,0028 mol de oxalato de 2-isopropil-3-{4-[3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propiloxi]benzenossulfonil}pirazolo[1,5-a]piridina.

P.F.: 144-147°C (isopropanol).

EXEMPLO 11

Preparação de oxalato de 2-isopropil-3-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propiloxi}benzenossulfonil]-4,5-dihidro-furano (SR 33681A)

a) 1-(4-Tosiloxibenzenossulfonil)-3-metil-butan-2-ona

Uma mistura de 0,1 mol de 4-tosiloxisulfonato de sódio e 0,1 mol de cetona isopropil bromometílica em 400 ml de N,N-dimetilformamida foi agitada a 85°C durante 90 minutos. A mistura foi então mergulhada em gelo e filtrada por vidro submetido a frita. O resíduo pastoso assim obtido foi sucessivamente lavado duas vezes com água, uma vez com 200 ml de etanol e finalmente com éter etílico. Após secagem sob vácuo durante 2 horas o produto desejado foi proporcionado após recristalização a partir de acetato de etilo.

Deste modo, obteve-se 1-(4-tosiloxibenzenossulfonil)-3-metilbutan-2-ona sob a forma de um sólido branco.

Rendimento: 74%.

P.F.: 160°C.

b) 1-Isobutiril-1-(4-tosiloxibenzenossulfonil)ciclopropano

Uma mistura de 0,05 mol de 1-(4-tosiloxibenzenossulfonil)-3-metilbutan-2-ona, (0,05 mol) de 1,2-dibromo-etano e 0,12 mol de carbonato de potássio em 100 ml de N,N-dimetilformamida foi agitada à temperatura ambiente durante 60 horas. A mistura da reação foi mergulhada em água, acidificada com ácido clorídrico diluído e extraída com acetato de etilo. Após secagem sobre sulfato de sódio, o meio foi filtrado e concentrado. O resíduo assim obtido foi então purificado por cromatografia sobre uma coluna de sílica usando uma mistura de acetato de etilo/hexano 3/7.

Deste modo, obteve-se 0,026 mol de 1-isobutiril-1-(4-tosiloxibenzenossulfonil)ciclopropano

com um rendimento de 53%.

P.F.: 106-107°C.

c) 1-Isobutiril-1-(4-hidroxibenzenossulfonil)ciclopropano

Em 85 ml de etanol aquecida a 80°C, foi dissolvido 0,026 mol de 1-isobutiril-1-(4-tosiloxibenzenossulfonil)ciclopropano. Adicionou-se então uma solução de 0,05 mol de hidróxido de sódio em 30 ml de água e o meio foi mantido a 80°C durante 10 minutos. O etanol foi eliminado sob pressão reduzida e o resíduo foi misturado com ácido clorídrico diluído e destilado na presença de acetato de etilo. Após secagem sobre sulfato de sódio, o meio foi filtrado e concentrado. O resíduo assim obtido foi então purificado por cromatografia sobre uma coluna de sílica usando uma mistura de acetato de etilo/hexano 1/1.

Deste modo, obteve-se 1-isobutiril-1-(4-hidroxibenzenossulfonil)ciclopropano sob a forma de um sólido branco.

Rendimento: 60%.

P.F.: 111-112°C (acetato de etilo).

d) 1-Isobutiril-1-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)-amino]propiloxi}benzenossulfonil]ciclopropano

Uma mistura de 0,005 mol de 1-isobutiril-1-(4-hidroxibenzenossulfonil)ciclopropano, 0,0084 mol de 1-cloro-3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propano e 0,005 mol de carbonato de potássio em 5 ml de N,N-dimetilformamida foi aquecida a 140°C durante 15 minutos. A

mistura da reacção foi então mergulhada em água e destilada na presença de acetato de etilo. Após secagem sobre sulfato de sódio, o meio foi filtrado e concentrado. O resíduo foi então purificado por cromatografia sobre uma coluna de sílica usando uma mistura de acetato de etilo/hexano 1/1.

Deste modo obteve-se 0,0033 mol de 1-isobutiril-1-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi- β -fenetil)-amino]propiloxi}benzenossulfonil]ciclopropano sob uma forma oleosa.

Rendimento: 66%.

e) Oxalato de 2-isopropil-3-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi- β -fenetil)amino]propiloxi}benzenossulfonil]-4,5-dihidro-furano

Uma mistura de 0,002 mol de 1-isobutiril-1-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi- β -fenetil)amino]propiloxi}benzenossulfonil]ciclopropano e 0,003 mol de cloreto de amónio tricaprilmetilico foi aquecida a 115°C durante 30 minutos. O meio da reacção foi então purificado por cromatografia sobre uma coluna de sílica usando uma mistura de acetato de etilo/hexano 1/1 para se obter uma base sob uma forma oleosa. Uma solução etérea da base assim proporcionada foi então tratada com um equivalente de ácido oxálico em éter etílico.

Deste modo, obteve-se 0,0013 mol de oxalato de 2-isopropil-3-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi- β -fenetil)amino]propiloxi}benzenossulfonil]-4,5-dihidro-furano sob a forma de um sólido branco.

Rendimento: 65%.

P.F.: 147,2°C (metanol).

EXEMPLO 12

Preparação de oxalato de 2-isopropil-3-(4-[3-(N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propiloxi]benzenossulfonil)quinolina (SR 33694A)

a) 2-Isopropil-3-(4-tosiloxibenzenossulfonil)quinolina

Num tubo selado uma mistura de 0,02 mol de 2-aminobenzaldeído e 0,02 mol de 1-(4-tosiloxibenzenossulfonil)-3-metil-butan-2-ona foi aquecida a 185°C durante 2 horas. A mistura foi então misturada com éter etílico seco e filtrada.

P.F. do clorohidreto: cerca de 90°C.

b) 2-Isopropil-3-(4-hidroxibenzenossulfonil)quinolina

A uma solução de 0,017 mol de 2-isopropil-3-(4-tosiloxibenzenossulfonil)quinolino em 250 ml de etanol, adicionou-se uma solução de 0,068 mol de hidróxido de sódio em 5 ml de água. A mistura foi aquecida até refluxo durante 2 horas sendo o solvente eliminado. O resíduo assim obtido foi misturado com água e neutralizado com ácido acético. O precipitado que se formou foi então separado por filtração, seco e recristalizado a partir de uma mistura de dicloroetano/heptano 1/1.

Deste modo obteve-se 2-isopropil-3-(4-hidroxibenzenossulfonil)quinolina com um rendimento de 58%.

P.F.: 185°C.

c) Oxalato de 2-isopropil-3-{4-[3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-
-β-fenetil)amino]propiloxi]benzenossulfonil}quinolina

A uma solução de 0,005 mol de 2-isopropil-3-(4-hidroxibenzenossulfonil)quinolina em 25 ml de dimetilsulfóxido, adicionou-se 0,015 mol de carbonato de potássio anidro. A mistura foi agitada durante 30 minutos e adicionou-se 0,0075 mol de 1-cloro-3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propano. O meio de reacção foi mantido sob agitação durante 24 horas. Após este período de tempo, a mistura foi mergulhada em água e extraída com éter etílico. A fase orgânica foi lavada com água, seca sobre sulfato de sódio, filtrada e evaporada até à secura. Foi assim proporcionada uma base oleosa a qual foi purificada por cromatografia sobre uma coluna de sílica (eluente: isopropanol) e transformada num oxalato pela adição de ácido oxálico em éter etílico.

Deste modo, obteve-se oxalato de 2-isopropil-3-{4-[3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propiloxi]benzenossulfonil}quinolina.

p.f.: 162°C (etanol).

EXEMPLO 13

Preparação de oxalato de 5-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propiloxi}benzenossulfonil]-6-isopropil-pirrolol[1,2-b]piridazina (SR 33687A)

a) 3-(4-Tosiloxibenzenossulfonil)metil-piridazina

A uma solução de 0,13 mol de clo-
rohidreto de 3-clorometil-piridazina em 400 ml de dimetilsul-
fóxido adicionou-se 0,13 mol de bicarbonato de sódio. A mi-
stura foi agitada durante 30 minutos sendo introduzidos 0,195
mol de 4-tosiloxibenzenossulfonato de sódio. O meio de reac-
ção foi mantido sob agitação durante 2 horas à temperatura
ambiente e em seguida durante 2 horas a 50°C. A mistura foi
mergulhada em 3 litros de água e o precipitado assim formado
foi filtrado, lavado com água e seco sob vácuo.

Deste modo, obteve-se 3-(4-tosi-
loxibenzenossulfonil)metil-piridazina com um rendimento de
82%.

P.F.: 161°C (etanol)

b) 5-(4-Tosiloxibenzenossulfonil)-6-isopropil-pirrolo[1,2-b]-
piridazina

Uma mistura de 0,011 mol de 3-(4-
-tosiloxibenzenossulfonil)metilpiridazina e 0,011 mol de 1,8-
-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ene em 40 ml de hexametilsfosfo-
ramida foi aquecida a 75°C durante 30 minutos. Em seguida adi-
cionaram-se 4 g de cetona isopropil bromometílica mantendo-se
entretanto a mesma temperatura durante 6 horas. A mistura
foi mergulhada em 200 ml de água e extraída com dicloroeta-
no. A solução orgânica foi lavada com água, seca sobre sul-
fato de sódio e filtrada. O solvente foi eliminado sob vácuo
para proporcionar um resíduo oleoso que foi purificado por
cromatografia sobre uma coluna de sílica (eluente:dicloroe-
tano).

Deste modo, obteve-se 5-(4-tosiloxibenzenossulfonil)-6-isopropilpirrolo[1,2-b]piridazina sob a forma cristalina.

Rendimento: 149°C (isopropanol).

c) 5-(4-hidroxibenzenossulfonil)-6-isopropil-pirrolo[1,2-b]-piridazina

Uma solução de 0,0034 mol de 5-(4-tosiloxibenzenossulfonil)-6-isopropil-pirrolo[1,2-b]piridazina em 75 ml de etanol foi aquecida até à ebulição e adicionou-se uma solução de 0,0034 mol de hidróxido de sódio em 3 ml de água. A ebulição foi mantida durante 6 horas. O solvente foi eliminado e o resíduo foi misturado com água e neutralizado com ácido acético. O precipitado assim formado foi misturado com dicloroetano e a solução foi lavada com água, seca sobre sulfato de sódio e filtrada. O solvente foi finalmente eliminado por evaporação.

Deste modo isolou-se 5-(4-hidroxibenzenossulfonil)-6-isopropilpirrolo[1,2-b]piridazina com um rendimento de 75%.

c) Oxalato de 5-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]-propiloxi}benzenossulfonil]-6-isopropil-pirrolo[1,2-b]piridazina

Uma mistura de 0,0022 mol de 5-(4-hidroxibenzenossulfonil)-6-isopropil-pirrolo[1,2-b]piridazina e 1,5 g de carbonato de potássio anidro em 25 ml de dimetilsulfóxido foi agitado durante 30 minutos. Em seguida,

adicionou-se 0,0027 mol de oxalato de 1-cloro-3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propano e a agitação foi mantida à temperatura ambiente durante 18 horas. O meio de reação foi então aquecido a 50°C durante 5 horas, foi mergulhado em água e extraído com éter etílico. A fase etérea foi lavada com água, seca sobre sulfato de sódio e filtrada. Após evaporação do solvente, obteve-se um resíduo oleoso o qual foi purificado por cromatografia numa coluna de sílica usando metanol como eluente. O oxalato foi formado adicionando ácido oxálico em éter etílico a uma solução etérea da base assim proporcionada.

Deste modo obteve-se oxalato de 5-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propiloxi}benzenossulfonil]-6-isopropil-pirrólo[1,2-b]piridazina com um rendimento de 57%.

P.F.: 88°C (acetato de etilo/isopropanol).

EXEMPLO 14

Preparação de oxalato de 2-isopropil-3-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propiloxi}benzenossulfonil]furano
(SR 33697 A)

a) 2-Isopropil-3-(4-tosiloxibenzenossulfonil)-4,5-dihidro-furano

Uma mistura de 0,008 mol de 1-isobutiril-1-(4-tosiloxibenzenossulfonil)ciclopropano e 0,022

de cloreto de amônio tricaprilmetilico foi aquecida a 130°C durante 30 minutos. A mistura da reação foi então cromatografada sobre uma coluna de gel de sílica usando uma mistura de acetato de etilo/hexano 25/75 como eluente.

Deste modo, obteve-se 0,0145 mol de 2-isopropil-3-(4-tosiloxibenzenossulfonil)-4,5-dihidro-furano sob a forma de um sólido branco.

Rendimento: 66%.

P.F.: 103°C (acetato de etilo/hexano).

b) 2-Isopropil-3-(4-tosiloxibenzenossulfonil)furano

Uma mistura de 0,035 mol de 2-isopropil-3-(4-tosiloxibenzenossulfonil)-4,5-dihidro-furano, 1 mol de pó de dióxido de manganês de crivo molecular 3 Å (seco previamente a 140°C sob 0,01 mm Hg durante 5 horas) em 400 ml de éter etílico seco foi agitada durante 66 horas à temperatura ambiente. A mistura foi então filtrada e o sólido foi lavado com diclorometano. Após concentração o meio foi cromatografado sobre uma coluna de sílica usando uma mistura de acetato de etilo/hexano 2/8.

Deste modo, obteve-se 0,009 mol de 2-isopropil-3-(4-tosiloxibenzenossulfonil)furano com um rendimento de 25%.

P.F.: 94°C (acetato de etilo/hexano).

c) 2-Isopropil-3-(4-hidroxibenzenossulfonil)furano

A uma solução de 0,008 mol de 2-isopropil-3-(4-tosiloxibenzenossulfonil)furano em 1,8 ml de etanol adicionaram-se 18 ml de 1N-hidróxido de sódio. A solução leitosa foi agitada sob refluxo para completar a dissolução (2 minutos) e o meio de reação foi arrefecido e neutralizado com ácido clorídrico diluído. Em seguida, a mistura foi destilada na presença de acetato de etilo. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O resíduo assim obtido foi então purificado sobre uma coluna de sílica usando uma mistura de acetato de etilo/hexano 4/6.

Deste modo, obteve-se 0,0073 mol de 2-isopropil-3-(4-hidroxibenzenossulfonil)furano com um rendimento de 91%.

P.F.: 131°C (acetato de etilo/hexano).

d) Oxalato de 2-isopropil-3-[4-(3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propiloxi}benzenossulfonil]furano

Uma mistura de 0,003 mol de 2-isopropil-3-(4-hidroxibenzenossulfonil)furano, 0,003 mol de 1-cloro-3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propano e $3,23 \times 10^{-3}$ mols de carbonato de potássio esmagado em 3 ml de N,N-dimetilformamida foi aquecida a 100°C durante 30 minutos. A mistura foi então mergulhada em água e destilada na presença de acetato de etilo. Após secagem sobre sulfato de sódio, o meio foi filtrado e concentrado. O resíduo assim obtido foi então purificado por cromatografia sobre coluna de sílica usando metanol como eluente. Em seguida, a base assim proporcionada foi transformada em oxalato adicionando ácido oxálico em éter etílico.

Deste modo, obteve-se 0,00288 mol de oxalato de 2-isopropil-3-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi- β -fenetil)amino]propiloxi} benzenossulfonil]furano.

P.F.: 102°C (cloroformio/acetato de etilo).

EXEMPLO 15

Preparação de oxalato de 4-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi- β -fenetil)amino]propiloxi} feniltio]cinolina (SR 33699A)

a) 4-(4-Metoxifeniltio)cinolina

A uma solução de metilato de sódio preparada a partir de 0,7 g (0,03 at. g.) de sódio em 25 ml de metanol, adicionaram-se 4,2 g (0,03 mol) de 4-metoxifenil tiol. O metanol em excesso foi eliminado usando um evaporador rotativo e o sal de sódio assim obtido foi seco sob vácuo elevado sendo então dissolvido em 100 ml de N,N-dimetilformamida. Em seguida, adicionaram-se 4,38 g (0,03 mol) de 4-clorocinolina. O meio foi agitado à temperatura ambiente durante 24 horas sendo então mergulhado em água. Após filtração, o produto foi lavado no filtro com água sendo então seco sob vacuo à temperatura de 60°C.

Deste modo, obtiveram-se 6,4 g de 4-(4-metoxifeniltio) com um rendimento de 80%.

P.F.: 163°C (isopropanol/heptano 7/3)

Usando o mesmo método que foi atrás descrito mas a partir de 3-bromocinolina obteve-se 3-(4-metoxifeniltio)cinolina

Rendimento: 74,6%.

P.F.: 108°C (isopropanol)

b) 4-(4-Hidroxifeniltio)cinolina

A uma solução de 3,6 g (0,0134 mol) de 4-(4-metoxifeniltio)cinolina, adicionaram-se 30 ml de ácido bromídrico a 47%. A mistura foi agitada e aquecida a 125°C durante 4 horas. O ácido bromídrico em excesso foi então eliminado com um evaporador rotatório e o resíduo obtido foi misturado com água. A solução foi neutralizada com bicarbonato de sódio e filtrada. O produto assim isolado foi lavado sobre o filtro com água e seco sob vácuo à temperatura de 60°C.

Deste modo obtiveram-se 2,9 g de 4-(4-hidroxifeniltio)cinolina após recristalização a partir de isopropanol/heptano 7/3.

Rendimento: 85%

P.F.: 238°C

Usando o mesmo processo atrás descrito mas a partir de 3-(4-metoxifeniltio)cinolina, obteve-se 3-(4-hidroxifeniltio)cinolina com um rendimento de 90%.

c) Oxalato de 4-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-B-fenetil)-amino]propiloxi}feniltio]cinolina.

Uma mistura de 2,5 g (0,01 mol) de 4-(4-hidroxifeniltio)cinolina e de 7 g de carbonato de potássio anidro esmagado em 50 ml de dimetilsulfóxido foi agitada durante 30 minutos. Em seguida adicionaram-se 4,4 g (0,012 mol) de oxalato de 1-cloro-3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi- β -fenetil)amino]propano mantendo-se entretanto a agitação durante 24 horas à temperatura ambiente. O meio foi mergulhado em água e extraído com éter etílico. A solução etérea foi lavada com água, seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O éter etílico foi eliminado com um evaporador rotativo para se obter 5,3 g de um óleo que foi purificado por cromatografia sobre uma coluna de sílica usando metanol como eluente. A base assim proporcionada (4,7 g) foi então transformada num oxalato num meio de éter etílico e o sal foi recristalizado a partir de etanol.

Deste modo obtiveram-se 4,1 g de oxalato de 4-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi- β -fenetil)amino]-propiloxi}feniltio]cinolina.

Rendimento: 70,8%.

P.F.: 138 a 160°C.

Usando o mesmo processo que foi atrás descrito mas a partir de 3-(4-hidroxifeniltio)cinolina preparou-se oxalato de 3-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi- β -fenetil)amino]propiloxi}feniltio]cinolina (Exemplo 16) (SR 33704 A).

Rendimento: 67,6%.

P.F.: 166°C.



EXEMPLO 17

Preparação de oxalato de 3-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propiloxi}benzenossulfonil]cinolina (SR 33703A)

a) 3-(4-Hidroxibenzenossulfonil)cinolina

Uma mistura de 2,1 g (0,01 mol) de 3-bromocinolina, 6,6 g (0,02 mol) de 4-tosiloxibenzenossulfonato de sódio e 50 ml de dimetilsulfóxido foi agitada e aquecida a 120°C durante 24 horas. A mistura foi mergulhada em água e extraída com dicloroetano. A solução de dicloroetano foi lavada com água, seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O solvente foi então evaporado com um evaporador rotatório para proporcionar 2,5 g de um resíduo oleoso. O produto desejado foi então isolado por cromatografia sobre uma coluna de sílica usando dicloroetano/metanol 98/2.

Deste modo, obteve-se 0,45 g de 3-(4-hidroxibenzenossulfonil)cinolina.

Rendimento: 10,2%

b) Oxalato de 3-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propiloxi}benzenossulfonil]cinolina

Uma mistura de 0,2 g (0,0007 mol) de 3-(4-hidroxibenzenossulfonil)cinolina e 0,4 g de carbonato de potássio em 10 ml de dimetilsulfóxido foi agitada durante 30 minutos. Em seguida, adicionou-se 0,3 g (0,0008 mol) de oxalato de 1-cloro-3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propano e a agitação foi mantida durante 24 horas à

temperatura ambiente. O meio foi mergulhado em água e extraído com éter dietílico. A solução etérea foi lavada com água, seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O éter etílico foi então eliminado usando um evaporador rotatório e o resíduo foi purificado por cromatografia sobre uma coluna de sílica usando metanol como solvente para proporcionar 0,100 g (30%) de uma base. Esta base foi então transformada num oxalato em éter etílico adicionando uma solução etérea de ácido oxálico e o sal assim formado foi recristalizado a partir de etanol.

Deste modo, obteve-se 0,100 g de oxalato de 3-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]-propiloxi}benzenossulfonil]cinolina.

P.F.: 158°C.

EXEMPLO 18

Preparação de oxalato de ácido 2-isopropil-1-[4-{3-[N-metil-N-óxido-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propiloxi}benzenossulfonil]indolizina

Uma solução de 2,75 g (0,005 mol) de 2-isopropanol-1-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propiloxi}benzenossulfonil]indolizina em 40 ml de diclorometano foi arrefecida até -10°C. Sob agitação, 1 g (0,005 mol) de ácido 3-cloro-perbenzoico em 40 ml de diclorometano foi adicionado ao meio de reacção o qual foi deixado voltar à temperatura ambiente. A mistura foi lavada com uma solução de carbonato de sódio e em seguida com água. Após secagem

sobre sulfato de sódio e filtração, o solvente foi eliminado por evaporação usando um evaporador rotativo. O resíduo assim obtido (3,1 g) foi então purificado por cromatografia sobre uma coluna de sílica usando metanol como solvente para se obter o requerido derivado N-óxido sob a forma de base livre. O oxalato foi então formado adicionando uma solução etérea de ácido oxálico a uma solução da base assim proporcionada, em tetrahydrofurano/éter etílico.

Deste modo, obteve-se oxalato de ácido 2-isopropil-1-[4-{3-[N-metil-N-óxido-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propiloxi}benzenossulfonil]indolizina. Verificou-se que o espectro de R.M.N. era correcto.

EXEMPLO 19

Preparação de 1-benzil-2-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propiloxi}benzenossulfonil]imidazole (SR 33776)

a) N-Benzilimidazole

A uma solução de 24 g (1 mol) de hidreto de sódio em 500 ml de N,N-dimetilformamida, adicionou-se, gota a gota, uma solução de 68 g (1 mol) de imidazole em 150 ml de N,N-dimetilformamida. O meio foi agitado durante 2 horas sendo-lhes então adicionados 126,6 g (1 mol) de cloreto de benzilo. O solvente foi eliminado e o resíduo foi misturado com acetato de etilo e lavado com água. A fase orgânica foi seca e concentrada para proporcionar um óleo que cristalizou quando frio.

Deste modo obteve-se N-benzilimidazole com um rendimento de 70%.

b) 1-Benzil-2-(4-metoxibenzenossulfonil)imidazole

A uma solução de 44 g (0,28 mol) foi de 1-benzimidazole em 200 ml de acetonitrilo, adicionaram-se, gota a gota, 57,5 g (0,28 mol) de cloreto de 4-metoxibenzenossulfonilo dissolvidos em 50 ml de acetonitrilo. Após uma hora, foram adicionados 41,5 ml (0,31 mol) de trietilamina e o meio foi mantido sob agitação durante 12 horas. O precipitado foi isolado e a solução foi purificada por meio de cromatografia líquida de pressão elevada ciclorometano como eluente.

Deste modo obteve-se 1-benzil-2-(4-metoxibenzenossulfonil)imidazole com um rendimento de 5%.

c) 1-Benzil-2-(4-hidroxibenzenossulfonil)imidazole

Uma mistura de 2,6 g (8×10^{-3} mol) de 1-benzil-2-(4-metoxibenzenossulfonil)imidazole em 10 ml de ácido iodídrico foi aquecida durante 5 horas a 170°C. O meio de reacção foi então mergulhado em água gelada e extraído com acetato de etilo. A fase orgânica foi seca e concentrada e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia líquida de pressão elevada usando diclorometano como eluente.

Deste modo, obteve-se 1-benzil-2-(4-hidroxibenzenossulfonil)imidazole com um rendimento de 20%.

d) 1-Benzil-2-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propiloxi}benzenossulfonil]imidazole

Uma mistura de 0,5 g ($1,6 \times 10^{-3}$ mol) de 1-benzil-2-(4-hidroxibenzenossulfonil)imidazol, 0,86 g ($2,4 \times 10^{-3}$ mol) de 1-cloro-3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propano oxalato de e 1,1 g ($7,9 \times 10^{-3}$ mol) de carbonato de potássio em 6 ml de dimetilsulfóxido foi mantida a 35°C durante 3 dias. O meio da reacção foi então mergulhado em água gelada e o óleo assim obtido foi purificado por cromatografia líquida de pressão elevada usando acetato de etilo como eluente.

Rendimento: 78%.

EXEMPLO 20

Preparação de oxalato de 1-isopropil-2-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propiloxi}benzenossulfonil]benzimidazole

A uma solução de $7,08 \times 10^{-4}$ mol de cloreto de 4-benziloxibenzenossulfonil em 10 ml de acetonitrilo arrefecido até 0°C, adicionaram-se $7,08 \times 10^{-4}$ mol de 1-isopropilbenzimidazole preparado em N,N-dimetilformamida a partir de benzimidazole e de brometo de isopropilo na formamida a partir de benzimidazole e de brometo de isopropilo na presença de hidreto de sódio. Em seguida adicionou-se um equivalente de trietilamina. O meio foi agitado à temperatura ambiente durante 12 horas e o acetonitrilo foi então eli

minado por evaporação. O residuo assim obtido foi misturado com água e extraído várias vezes com diclorometano. Os extractos orgânicos foram recolhidos, secos e evaporados. O residuo assim proporcionado foi purificado por cromatografia sobre uma coluna de sílica usando uma mistura de diclorometano/acetato de etilo 99/1 como eluente.

Deste modo, obteve-se 1-isopropil-2-(4-benziloxibenzenossulfonil)benzimidazole com um rendimento de 52%.

P.F.: 94-96°C.

b) 1-Isopropil-2-(4-hidroxibenzenossulfonil)benzimidazole

A 20 ml de etanol, adicionaram-se $2,95 \times 10^{-4}$ mol de 1-isopropil-2-(4-benziloxibenzenossulfonil)benzimidazole e 0,015 g de paládio sobre carvão a 10% e a mistura assim obtida foi mantida sob uma atmosfera de hidrogénio. Quando a quantidade requerida de hidrogénio foi absorvida nomeadamente após 2 horas, o catalisador foi separado por filtração e lavado com etanol. Os extractos alcoólicos foram recolhidos e evaporados sob vácuo.

Deste modo, obteve-se 1-isopropil-2-(4-hidroxibenzenossulfonil)benzimidazole sob a forma de um produto cristalino branco.

Rendimento: 64%.

P.F.: 198°C.

c) Oxalato de 1-isopropil-2-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi- β -fenetil)amino]propiloxi}benzenossulfonil]benzimidazole.

A uma mistura de $1,42 \times 10^4$ mol de 1-isopropil-2-(4-hidroxibenzenossulfonil)benzimidazole e 5 equivalentes de carbonato de potássio em 5 ml de dimetilsulfóxido, adicionaram-se 1,5 equivalentes de oxalato de 1-cloro-3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi- β -fenetil)amino]propano. O meio foi agitado durante cerca de 15 horas a 35°C e o resíduo foi mergulhado em gelo e extraído com acetato de etilo.

A fase orgânica foi então seca e evaporada e a base assim proporcionada foi purificada por cromatografia sobre uma coluna de sílica usando uma mistura de acetato de etilo/metanol 95/5. O oxalato foi então formado usando uma solução etérea de ácido oxálico.

Deste modo, obteve-se oxalato de 1-isopropil-2-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi- β -fenetil)amino]propiloxi}benzenossulfonil]benzimidazole.

EXEMPLO 21

Preparação de oxalato de 2-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi- β -fenetil)amino]propiloxi}benzenossulfonil]piridina

a) 2-(4-Metoxibenzenossulfonil)pirimidina.

A $8,7 \times 10^{-2}$ mol de hidreto de sódio a 50% em 20 ml de N,N-dimetilformamida, adicionaram-se 12,3 g ($8,7 \times 10^{-2}$ mol) de 4-metoxifeniltiol. Depois de terminar a libertação de gas, nomeadamente após cerca de 2 horas, adicionaram-se ($8,7 \times 10^{-2}$ mol) de 2-cloropirimidina em 100 ml

de N,N-dimetilformamida. O meio foi agitado à temperatura ambiente durante 3 horas e a pequena porção de precipitado foi separada por filtração. Após evaporação do solvente, o resíduo oleoso foi misturado com 100 ml de água e a mistura foi agitada. O produto que cristalizou foi então separado por filtração e lavado com água.

Deste modo obteve-se 2-(4-metoxibenzenossulfonil)pirimidina com um rendimento de 89%.

P.F.: 72°C.

b) 2-(4-hidroxibenzenossulfonil)pirimidina

Uma mistura de $4,6 \times 10^{-3}$ mol de 2-(4-metoxibenzenossulfonil)pirimidina e 10 ml de ácido bromídrico a 47% foi aquecida durante 1 hora a 90°C. O meio da reação foi neutralizado até um pH de 7 com solução de amônia e o resíduo pastoso foi extraído com diclorometano. A fase orgânica foi seca e evaporada e o resíduo assim proporcionado foi purificado por cromatografia sobre uma coluna de sílica usando diclorometano como eluente.

Deste modo, obteve-se 2-(4-hidroxibenzenossulfonil)pirimidina.

c) Oxalato de 2-[4-3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propiloxi]benzenossulfonil]pirimidina

A uma mistura de $1,6 \times 10^{-3}$ mol de 2-(4-hidroxibenzenossulfonil)pirimidina, $2,4 \times 10^{-3}$ mol de oxalato de 1-cloro-3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propano e 1,1 g de carbonato de potássio foi mantida a 35°C

durante várias horas e o residuo foi mergulhado em gelo e extraído com acetato de etilo. A fase orgânica foi então seca e evaporada e a base assim proporcionada foi purificada por cromatografia sobre uma coluna de sílica. O oxalato foi então formado usando uma solução etérea de ácido oxálico.

Deste modo obteve-se oxalato de 2-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propiloxi}-benzenossulfonil]pirimidina.

EXEMPLO 22

Preparação de oxalato de 2-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propiloxi}-benzenossulfonil]indeno (SR 33705 A)

a) 3-Cloro-2-(4-tosiloxibenzenossulfonil)indano

Sob uma atmosfera de azoto, uma mistura de 0,05 mol de indano, 0,05 mol de cloreto de sulfonilo, 0,0005 mol de cloreto cúprico e 0,0005 mol de clorohidreto de trietilamina em 3 ml de acetonitrilo foi aquecida a 115°C durante 2 horas. O meio foi então mergulhado em metanol e o precipitado que se formou foi filtrado e recristalizado a partir de uma mistura de acetato de etilo/cloroformio.

Deste modo, obteve-se 0,042 mol de 3-cloro-2-(4-tosiloxibenzenossulfonil)indano com um rendimento de 84%.

P.F.: 176°C.

b) 2-(4-Tosiloxibenzenossulfonil)indeno

Uma mistura de 0,025 mol de 3-cloro-2-(4-tosiloxibenzenossulfonil)indano e 0,04 mol de trietilamina em 125 ml de clorofórmio foi agitada durante 4 horas à temperatura ambiente. O meio foi mergulhado em água e destilado na presença de clorofórmio. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O sólido verde que se obteve foi recristalizado primeiro a partir de tetrahidrofurano e depois a partir de acetato de etilo.

Deste modo, obteve-se 0,024 mol de 2-(4-tosiloxibenzenossulfonil)indeno sob a forma de um sólido branco.

Rendimento: 82%.

P.F.: 174°C.

c) 2-(4-hidroxibenzenossulfonil)indeno

Uma suspensão de 0,01 mol de 2-(4-tosiloxibenzenossulfonil)indeno em 100 ml de hidróxido de 2N-sódio e 160 ml de etanol foi aquecida até 80°C. Após completa dissolução, o meio de reacção foi mergulhado em água, acidificado com ácido clorídrico diluído e destilado na presença de diclorometano. O resíduo foi agitado na presença de carvão animal e sulfato de sódio então filtrado e concentrado.

Deste modo, obteve-se 0,005 mol de 2-(4-hidroxibenzenossulfonil)indeno com um rendimento de 52%.

P.F.: 209-210°C (acetato de etilo/hexano).

d) Oxalato de 2-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propiloxi}benzenossulfonil]indeno

Uma mistura de 0,005 mol de 2-(4-hidroxibenzenossulfonil)indeno e 3,5 g de carbonato de potásio esmagado em 10 ml de dimetilsulfóxido foi agitada durante 30 minutos. Em seguida adicionou-se 0,006 mol de oxalato de 1-cloro-3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propano mantendo-se entretanto a agitação durante 24 horas à temperatura ambiente.

O meio foi mergulhado em água e extraído com éter etílico. A solução etérea foi lavada com água, seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O éter atílico foi eliminado com um evaporador rotatório e o resíduo assim obtido foi purificado por cromatografia sobre coluna de sílica. A base assim proporcionada foi então transformada num oxalato adicionando ácido oxálico em éter etílico.

Deste modo obteve-se oxalato de 2-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propiloxi}benzenossulfonil]indeno.

P.F.: 176°C (etanol/isopropanol).

EXEMPLO 23

Preparação de oxalato de ácido 2-isopropil-3-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-benzil)amino]propiloxi}benzenossulfonil]benzofurano

a) 2-Isopropil-3-[4-(3-bromopropiloxi)benzenossulfonil]benzenossulfonil]benzofurano

Este composto foi obtido usando o método descrito no Exemplo 9a.

P.F.: 111-112°C.

Usando o mesmo processo foram preparados os compostos que se seguem:

COMPOSTOS

2-Isopropil-3-[4-(2-bromoetoxi)benzenossulfonil]benzofurano

P.F.: 109-110°C.

2-Isopropil-3-[4-(4-bromobutiloxi)benzenossulfonil]benzofurano oleoso.

b) Oxalato de ácido 2-isopropil-3-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-benzil)amino]propiloxi}benzenossulfonil]benzofurano

Uma mistura de 0,0103 mol de 2-isopropil-3-[4-(3-bromopropiloxi)benzenossulfonil]benzofurano e 0,0206 mol de N-metil-3,4-dimetoxi-β-fenetilamina em 75 ml de tolueno foi submetida a refluxo durante 4 dias na presença de 0,03 mol de carbonato de potássio anidro e finamente esmagado. Depois da reacção o meio foi deixado arrefecer, os sais minerais foram separados por filtração e o filtrado foi evaporado até à secura. Em seguida, a amina não reagida foi separada por cromatografia e eluição sobre alumina neutra usando clorofórmio como eluente. O produto desejado foi então purificado por cromatografia e eluição sobre sílica utilizando a acetona como eluente. O óleo assim isolado (rendimento: cerca

de 96%) foi então transformado num oxalato ácido em acetato de etilo usando uma solução etérea de ácido oxálico.

Deste modo, obteve-se oxalato ácido de 2-isopropil-3-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-benzil)amino]propiloxi}benzenossulfonil]benzofurano com um rendimento de 40 a 60°C.

P.F.: 167°C (etanol).

Usando o mesmo método que foi atrás descrito foram preparados os compostos que se seguem:

COMPOSTOS

Hemioxalato de 2-isopropil-3-[4-{2-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-benzil)amino]etiloxi}benzenossulfonil]benzofurano (SR 33752 A) (Exemplo 24)

P.F.: 197°C (metanol)

Oxalato ácido de 2-isopropil-3-[4-{3-[N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propiloxi}benzenossulfonil]benzofurano (SR 33753 A) (Exemplo 25)

P.F.: 196°C (metanol)

Hemioxalato de 2-isopropil-3-[4-{2-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]etiloxi}benzenossulfonil]benzofurano (SR 33754 A) (Exemplo 26)

P.F.: 180°C (metanol)

Hemioxalato de 2-isopropil-3-[4-{4-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-benzil)amino]butiloxi}benzenossulfonil]benzofurano (SR 33755 A) (exemplo 27)

P.F.: 154°C (etanol)

Oxalato ácido de 2-isopropanol-3-[4-{4-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]butiloxi}benzenossulfonil]benzofurano (SR 33756 A) (Exemplo 28)

2-Isopropil-3-[4-{3-[N-metil-N-[(2-piridil)-β-etil]amino]propiloxi}benzenossulfonil]benzofurano (SR 33783) (Exemplo 29)

Oleo amarelo.

Oxalato ácido de 2-isopropil-3-[4-{3-[N-[3-(1,3-benzodioxoli-
lo)]-β-etil]amino]propiloxi} benzenossulfonil benzofurano (SR
33790 A) (Exemplo 30)

P.F.: 194°C (metanol)

EXEMPLO 31

Preparação de clorohidreto de 1-isopropil-2-[4-{3-[N-metil-N-
-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propiloxi} benzenossulfonil]imi-
dazole (SR 33800 A)

a) 1-Isopropil-2-(4-metoxibenzenossulfonil)imidazole

Em 20 ml de acetonitrilo introdu-
ziu-se 0,1 mol de 1-isopropilimidazole.

Em seguida adicionou-se gota a
gota 0,1 mol de cloreto de 4-metoxibenzenossulfonil em 20 ml
de acetonitrilo. A adição levou uma hora e a temperatura au-
mentou para 35°C. Após uma hora de agitação à temperatura am-
biente adicionou-se 0,11 mol de trietilamina ou meio de reac-
ção e a agitação foi mantida durante 20 horas. O precipitado
que se formou foi filtrado por sucção, sendo o filtrado eva-
porado até à secura e o resíduo dissolvido em acetato de eti-
lo. Após lavagem com água neutra, o extracto foi seco e iso-
lado para dar origem a 18,3 g de um óleo acastanhado o qual
foi purificado numa coluna de sílica. A eluição com acetato
de etilo proporcionou 4,5 g de um óleo acastanhado o qual so-
lidificou.

Deste modo, obteve-se 1-isopropil-2-(4-metoxibenzenossulfonil)imidazole com um rendimento de 16%.

Pureza: 99,9% (cromatografia líquida de pressão elevada)
P.F.: 84-86°C (acetato de etilo/n-hexano 1/2)

Usando o mesmo processo que foi atrás descrito obteve-se 1-benzil-2-(4-metoxibenzenossulfonil)imidazole sob a forma de um sólido bege esbranquiçado.
P.F.: 74,5°C (acetato de etilo/n-hexano 1/2)

b) 1-Isopropil-2-(4-hidroxibenzenossulfonil)imidazole

Em 30 ml de N,N-dimetilformamida anidra foram suspensos, sob uma atmosfera de azoto, 2,4 g (48×10^{-3} mol) de uma mistura oleosa de um hidreto de sódio a 50% e adicionou-se 1,8 ml (24×10^{-3}) de 2-mercaptoetanol em 5 ml de N,N-dimetilformamida. A agitação foi mantida durante uma hora à temperatura ambiente e foram então adicionados 3,85 g ($11,7 \times 10^{-3}$ mol) de 1-isopropil-2-(4-metoxibenzenossulfonil)imidazole em 20 ml de N,N-dimetilformamida. O meio foi então aquecido até 140°C durante uma hora, arrefecido e mergulhado em 200 ml de água gelada. O precipitado acastanhado que se formou foi eliminado por filtração e o filtrado foi acidificado adicionado ácido clorídrico concentrado. O meio foi então tratado com bicarbonato de sódio até à neutralização e o filtrado foi evaporado até à secura. O sólido residual acastanhado foi misturado com uma mistura de diclorometano/metanol 4/1 e foi filtrado por sucção para eliminar a matéria insolúvel. O filtrado quando concentrado proporcionou 4,75 g de um óleo acastanhado.

Deste modo, foram obtidos 2,3 g de 1-isopropil-2-(4-hidroxibenzenossulfonil)imidazole sob a for-

ma de um sólido ligeiramente bege após purificação sobre uma coluna de sílica utilizando acetato de etilo como eluente.

Rendimento: 74,2%.

Pureza: 98,3% (cromatografia líquida de elevada pressão).

P.F.: 152-153°C (acetato de etilo/n-hexano 1/1)

Usando o mesmo processo que foi atrás descrito obteve-se 1-benzil-2-(4-hidroxibenzenossulfonil)imidazole sob a forma de um sólido branco.

Rendimento: 56,4%.

P.F.: 161-162°C (acetato de etilo/metanol/n-hexano)

c) Diclorohidreto de 1-isopropil-2-(4-(3-(N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino)propiloxi)benzenossulfonil)imidazole

Em 23 ml de dimetilsulfóxido foram agitados durante cerca de 15 horas à temperatura ambiente, 2,3 g ($8,6 \times 10^{-3}$ mol) de 1-isopropil-2-(4-hidroxibenzenossulfonil)imidazole, 3,45 g ($9,5 \times 10^{-3}$ mol) de oxalato ácido de 1-cloro-3-(N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino)propano e 3 g ($21,5 \times 10^{-3}$ mol) de carbonato de potássio. O meio foi então aquecido durante 5 horas a 60°C, mergulhado em 100 ml de água e extraído com 3 fracções cada uma com 50 ml de acetato de etilo.

Os extractos foram recolhidos com 3 fracções cada uma delas com 30 ml de água para se obter 3,45 g de um óleo acastanhado. Este óleo foi então purificado sobre uma coluna de sílica usando uma mistura de acetato de etilo/metanol 75/25 como solvente para proporcionar 2,4 g de um óleo. O clorohidreto foi então formado em metanol adicionando ácido clorídrico gasoso. O metanol foi eliminado por evapo-

ração e o resíduo foi misturado com éter etílico seco e separado por filtração.

Deste modo, obteve-se 2,05 g de clorohidreto de 1-isopropil-2-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propiloxi}benzenossulfonil]imidazole sob a forma de um sólido branco.

Rendimento: 41,4%.

Pureza: 98,4%.

P.F.: 90°C.

Usando o mesmo processo que foi atrás descrito obteve-se oxalato ácido de 1-benzil-2-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propiloxi}benzenossulfonil]imidazole sob a forma de um sólido branco (SR 33776 A) (Exemplo 32).

Rendimento: 49,21%.

P.F.: 130,5°C (acetato de etilo/metanol)

EXEMPLO 33

Preparação de oxalato ácido de 4-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propiloxi}benzenossulfonil]-1,5-difenil-imidazole

a) 4-(4-Metoxi-benzenossulfonil)-1,5-difenil-imidazole

Enquanto se agitava à temperatura ambiente, uma solução de 2,1 g (0,01 mol) de isocianeto de (4-metoxi-benzeno) e 2,1 g (0,01 mol) de cloreto de N-fenil-benzimidazole em 25 ml de dimetoxietano foi adicionada gota a gota e sob uma atmosfera de azoto a uma suspensão de 0,4 g (0,01 mol) de hidreto de sódio a 60% em 25 ml de dimetilsulfóxido. Após a introdução, a agitação foi mantida durante 0,75 hora e o meio foi lentamente mergulhado em água gelada. Foi assim obtido um produto amorfo o qual se transformou num óleo. Este óleo foi então purificado sobre uma coluna de alumina neutra.

Deste modo, obteve-se 0,774 g de 4-(4-metoxi-benzenossulfonil)-1,5-difenil-imidazole com um rendimento de 20%.

P.F.: 157°C.

b) 4-(4-Hidroxi-benzenossulfonil)-1,5-difenil-imidazole

A uma solução de 0,287 g ($3,7 \times 10^{-3}$ mol) de 2-mercapto-etanol em 5 ml de N,N-dimetilformamida adicionou-se, sob agitação e em pequenas fracções, 0,354 g de hidreto de sódio a 60%. A agitação foi mantida durante 0,25 hora à temperatura ambiente e adicionou-se então 0,774 g de 4-(4-metoxi-benzenossulfonil)-1,5-difenil-imidazole em 5 ml de N,N-dimetilformamida. O reactor foi aquecido durante 1 hora num banho oleoso a 140°C e o meio foi deixado arrefecer, foi mergulhado em 30 ml de água gelada e acidificado até pH=5 com ácido clorídrico concentrado. O precipitado que se formou foi filtrado por sucção, lavado com água e seco sobre pentóxido fosforoso sob 5 mm Hg. O sólido obtido foi então lavado com acetato de etilo.

Deste modo, proporcionou-se 0,617 g de 4-(4-hidroxi-benzenossulfonil)-1,5-difenil-imidazole com um rendimento de 91%.

P.F.: 300°C.

c) Oxalato ácido de 4-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propiloxi}benzenossulfonil-1,5-difenil-imidazole

A 0,60 g ($1,6 \times 10^{-3}$ mol) de 4-(4-hidroxi-benzenossulfonil)-1,5-difenil-imidazole em 17 ml de N,N-dimetilformamida adicionou-se 0,730 g ($5,28 \times 10^{-3}$ mol) de carbonato de potássio anidro esmagado. O meio foi agitado durante 0,5 hora à temperatura ambiente. Em seguida adicionou-se 0,578 g ($1,6 \times 10^{-3}$ mol) de oxalato ácido de 1-cloro-3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propano e o reactor foi aquecido num banho oleoso a 105°C durante 0,75 hora. Após arrefecimento, a mistura foi mergulhada em água gelada e o precipitado que se formou foi filtrado por sucção. Este sólido que se transformou em óleo foi cromatografado sobre uma coluna de sílica usando metanol como eluente. Foi assim obtido um produto amorfo (P.F.: 50°C) o qual foi transformado num oxalato numa mistura de éter etílico/acetato de etilo usando uma solução etérea de ácido oxálico.

Deste modo, obteve-se oxalato ácido de 4-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propiloxi}benzenossulfonil-1,5-difenil-imidazole.

P.F.: 162°C (isopropanol/etanol/metanol).

EXEMPLO 34

Preparação de oxalato ácido de 4-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dime-
toxi-β-fenetil)amino]propiloxi} benzenossulfonil-5-fenil-tia-
zole (SR 33791 A)

a) 4-(4-Metoxibenzenossulfonil)-5-fenil-tiazole

A 6,3 g (0,03 mol) de isocianeto de (4-metoxibenzeno) sulfonilmetilo e 3,2 g (0,015 mol) de ácido S-(tiobenzoil) tioglicólico em 210 ml de terc-butanol, foram adicionados, a 19°C e em 5 minutos, 2,6 g (0,046 mol) de hidróxido de potássio esmagado. A agitação foi então mantida durante 5,5 horas à temperatura ambiente. Em seguida, o terc-butanol foi eliminado por evaporação sob vácuo e adicionou-se ao resíduo uma solução saturada de cloreto de sódio. O meio foi extraído com uma solução mistura de diclorometano/éter dietílico, lavado, seco sobre sulfato de sódio anidro e evaporado. O resíduo foi então purificado por cromatografia sobre uma coluna de sílica usando dicloroetano como eluente.

Deste modo obtiveram-se 2,2 g de 4-(metoxibenzenossulfonil)-5-fenil-tiazole sob a forma de um sólido amarelo.

Rendimento: 44%.

P.F.: 130°C (metanol)

b) 4-(4-Hidroxibenzenossulfonil)-5-fenil-tiazole

Uma mistura de 1,1 g ($3,3 \times 10^{-3}$ mol) de 4-(4-metoxibenzenossulfonil)-5-fenil-tiazole numa mis-

tura de 33 ml de ácido acético glacial e 33 ml de ácido bromídrico a 47% foi aquecida sob refluxo durante 35 horas. O meio foi evaporado até à secura sob vácuo e adicionou-se água ao resíduo seguindo-se bicarbonato de sódio. O precipitado cinzento que se formou foi filtrado por sucção e misturado com dicloretano. O derivado fenol foi extraído com uma solução aquosa de 0,01 mol de hidróxido de sódio e regenerado por acidificação usando ácido acético.

Deste modo, obteve-se 0,7 g de 4-(4-hidroxibenzenossulfonil)-5-fenil-tiazole com um rendimento de 66%.

P.F.: 195°C.

c) Oxalato ácido de 4-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propiloxi}benzenossulfonil]-5-fenil-tiazole

A uma solução de 0,75 g ($2,4 \times 10^{-3}$ mol) de 4-(4-hidroxibenzenossulfonil)-5-fenil-tiazole em 25 ml de N,N-dimetilformamida, adicionou-se 1,1 g ($7,9 \times 10^{-3}$ mol) de carbonato de potássio anidro. O meio foi agitado durante 0,5 hora à temperatura ambiente e adicionou-se 0,867 g ($2,4 \times 10^{-3}$ mol) de oxalato de 1-cloro-3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propano. A mistura da reacção foi aquecida a 105°C durante 0,5 hora, arrefecida e mergulhada em água gelada. Após extracção com éter etílico, a camada orgânica foi lavada com água e seca sobre sulfato de sódio anidro. Após evaporação até à secura sob vácuo, o resíduo oleoso foi cromatografia sobre uma coluna de sílica usando etanol como eluente. As fracções foram recolhidas e evaporadas até à secura para proporcionar um produto oleoso o qual foi misturado com uma mistura de éter etílico/acetato de etilo. Formou-se então o oxalato ácido adicionando ácido oxálico em éter etílico.

Deste modo, obteve-se após recristalização a partir do metanol, 0,8 de oxalato ácido de 4-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propiloxi}benzenossulfonil]-5-fenil-tiazole.

P.F.: 161,8°C.

EXEMPLO 35

Preparação de oxalato ácido de 4-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propiloxi}benzenossulfonil]-5-isopropilpirazole (SR 33801 A)

a) 1-Isobutiróil-1-(4-tosiloxi-benzenossulfonil)-2-N,N-dimetilaminoetano

Uma solução de 9,9 g (0,025 mol) de 1-(4-tosiloxi-benzenossulfonil)-3-metil-2-butanona (P.F.: 156-157°C) e 7,5 g (0,0625 mol) de N,N-dimetilformamida dimetilacetil em 50 ml de tolueno foi aquecida sob refluxo durante 18 horas. Depois da reacção, o meio foi evaporado até à secura e o resíduo foi agitado juntamente com 50 ml de ciclohexano durante 1,5 horas. O meio foi filtrado por sucção, lavado com ciclohexano e o produto assim obtido foi recristalizado a partir de 23 ml de metanol.

Deste modo, obtiveram-se 5,2 g de 1-isobutiróil-1-(4-tosiloxi-benzenossulfonil)-2-N,N-dimetilaminoetano sob a forma de cristais.

Rendimento: 65,5%.

Pureza: 92,01% (cromatografia líquida de pressão elevada).

P.F.: 115-116°C.

b) 4-(4-Hidróxi-benzenossulfonil)-5-isopropil-pirazole

Uma solução de 4,5 g (0,01 mol) de 1-isobutiroil-1-(4-tosiloxibenzenossulfonil)-2-N,N-dimetil amino-eteno e 16 ml (0,2 mol) de hidrato de hidrazina em 25 ml de metanol e 7 ml de água foi aquecida sob refluxo durante 1 hora. Depois da reacção, o meio foi evaporado até à secura e o resíduo foi purificado por cromatografia e eluição sobre sílica usando acetato de etilo como eluente. O óleo assim obtido foi então cristalizado a partir de 100 ml de água e recristalizado também a partir da água.

Deste modo, obteve-se 0,9 g de 4-(4-hidróxi-benzenossulfonil)-5-isopropil-pirazole com um rendimento de 33,7%.

Pureza: 98% (cromatografia líquida de pressão elevada).

P.F.: 177-179°C.

c) Oxalato ácido de 4-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propiloxi} benzenossulfonil]-5-isopropil-pirazole

Uma mistura de 0,01 mol de 4-(4-hidróxi-benzenossulfonil)-5-isopropil-pirazole, 0,01 mol de 1-cloro-3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propano em 40 ml de dimetilsulfóxido e 0,028 mol de carbonato de potássio anidro e finamente esmagado foi agitada durante 3 dias à temperatura ambiente. Depois da reacção, o meio foi mergulhado numa mistura de 100 ml de água e 100 g de gelo. Após ex-

tracção com 3 fracções cada uma delas de 100 ml de éter isopropílico a camada orgânica foi lavada com 50 ml de água. O resíduo oleoso foi então purificado por cromatografia de eluição sobre sílica neutralizada com dietilamina e usando acetona como eluente. O oxalato ácido foi então formado em éter isopropílico usando uma solução etérea de ácido oxálico.

Deste modo obteve-se oxalato ácido de 4-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi- β -fenetil)amino]propilo}benzenossulfonil]-5-isopropilpirazole.

EXEMPLO 36

Preparação de 4-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi- β -fenetil)amino]propilo}benzenossulfonil]-5-isopropil-isoxazole

a) 1-Isobutiroil-1-(4-metoxi-benzenossulfonil)-2-N,N-dimetil-amino-eteno

Este composto foi obtido a partir de 1-(4-metoxi-benzenossulfonil)-3-metil-2-butanona (P.F.: 48-49,5°C) usando o mesmo processo que foi descrito no Exemplo 35.

Rendimento: 80,9%.

P.F.: 1) 63-66°C

2) 66-71°C



b) 5-Isopropil-4-(4-metoxi-benzenossulfonil)-isoxazole

Uma mistura de 12,45 g (0,04 mol) de 1-(4-metoxi-benzenossulfonil)-2-N,N-dimetilamino-eteno, 3,32 g (0,04 mol) de acetato de sódio anidro e 2,8 g (0,04 mol) de clorohidreto de hidroxilamina em 160 ml de metanol e 80 ml de água foi agitada durante 22 horas à temperatura ambiente. Depois da reacção, o meio foi mergulhado em 200 ml de água e a mistura foi agitada durante 0,5 hora a 10°C. O produto assim obtido foi filtrado por sucção, lavado com água e seco sob vácuo à temperatura ambiente.

Deste modo obtiveram-se 7,1 g de 5-isopropil-4-(4-metoxi-benzenossulfonil)-isoxazole com um rendimento de 63%.

P.F.: 62-63,5°C.

c) 5-Isopropil-4-(4-hidroxi-benzenossulfonil)-isoxazole

Uma mistura de 16,7 (16,7 g (0,06 mol) de 5-isopropil-4-(4-metoxi-benzenossulfonil)-isoxazole e 32 g (0,24 mol) de cloreto de alumínio em 400 ml de diclorometano foi aquecida sob refluxo durante 6 horas. Depois da reacção o meio foi deixado arrefecer sendo então mergulhado em 510 g de gelo e 500 ml de água. A mistura foi agitada durante 0,5 hora, decantada, lavada até à neutralidade e evaporada sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em 400 ml de etanol, descorado (descolorado) com 6 g de carvão activo, filtrado e evaporado. O produto assim proporcionado foi purificado por cromatografia de eluição sobre sílica usando éter isopropílico como eluente.

Deste modo, foram obtidos 8,6 g de 5-isopropil-4-(4-hidroxi-benzenossulfonil)-isoxazole após recristalização a partir de 55 ml de tolueno.

Rendimento: 53,6%.

P.F.: 129-131°C.

d) 4-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propilo-
xi} benzenossulfonil]-5-isopropil-isoxazole

Este composto foi obtido usando o mesmo método que foi descrito no Exemplo 35.

EXEMPLO 37

Preparação de 4-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)ami-
no]-propiloxi} benzenossulfonil]-5-isopropil-3-fenil-isoxazole

a) 5-Isopropil-3-fenil-4-(4-tosiloxi-benzenossulfonil)-isoxa-
zole

A uma solução de 0,23 g (0,01 at. gr) de sódio em 15 ml de metanol, adicionaram-se, em pequenas fracções, 3,95 g (0,01 mol) de 1-(4-tosiloxi-benzenossulfonil)-3-metil-2-butanona mantendo-se entretanto a temperatura a 10°C. A mesma temperatura, adicionou-se gota a gota em 20 minutos 1,55 g (0,01 mol) de cloreto de ácido benzidroxâmico. A mistura foi ainda agitada durante 1 hora a 10°C e deixou-se en-

tão que a temperatura aumentasse até 20°C agitando-se entretanto durante 4 horas. O meio foi evaporado até à secura e o resíduo foi filtrado por sucção e lavado com água. O produto crú assim obtido foi recristalizado a partir de cerca de 180 ml de etanol sendo então purificado por cromatografia de eluição sobre sílica usando o clorofórmio como eluente.

Deste modo, obtiveram-se 2,65 g de 5-isopropil-3-fenil-4-(4-tosiloxi-benzenossulfonil)-isoxazole com um rendimento de 53,2%.

Pureza: 38,4% (cromatografia líquida de pressão elevada)
P.F.: 147,5-149°C.

b) 4-(4-Hidroxi-benzenossulfonil)-5-isopropil-3-fenil-isoxazole

Uma mistura de 2,5 g (0,005 mol) de 5-isopropil-3-fenil-4-(4-tosiloxi-benzenossulfonil)-isoxazole e 0,8 g (0,02 mol) de hidróxido de sódio em 20 ml de isopropanol e 10 ml de água foi aquecida sob refluxo durante 2,5 horas. Depois de reacção, a mistura foi deixada arrefecer, foi diluída com 50 ml de água e acidificada com ácido clorídrico concentrado. O produto assim obtido foi filtrado por sucção e lavado com água para se obter 1,4 g do composto desejado o qual foi purificado por cromatografia de eluição sobre sílica usando clorofórmio como eluente.

Deste modo obtiveram-se 1,12 g de 4-(4-hidroxi-benzenossulfonil)-5-isopropil-3-fenil-isoxazole com um rendimento de 65,9%.

P.F.: 173-174,5°C.

c) 4-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi- β -fenetil)amino]propilo-
xi]benzenossulfonil]-5-isopropil-3-fenil-isoxazole

Este composto foi obtido seguindo o método descrito no Exemplo 35.

P.F. do oxalato ácido: 158,3°C (metanol).

EXEMPLO 38

Preparação de oxalato ácido de 2-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dime-
toxi- β -fenetil)amino]propilo]xi]benzenossulfonil]naftaleno (SR
33732 A)

a) 2-Benzenossulfonato-naftaleno

Uma solução de 510 ml de uma solução aquosa a 25% de carbonato de potássio foi adicionada a uma mistura de 60 g (0,264 mol) de cloreto de 2-naftalenossulfonil e 0,264 mol de fenol em 600 ml de acetona. Formou-se um precipitado. O meio foi agitado durante cerca de 15 horas à temperatura ambiente sendo então filtrada. Após lavagem primeiro com uma solução de hidróxido de sódio a 1% e depois com água, o meio seco e recristalizado a partir do metanol.

Deste modo, obteve-se 2-benzenossulfonante-naftaleno com um rendimento de 84%.

P.F.: 98°C.

b) 2-(4-Hidroxi-benzenossulfonil)naftaleno

A 70 ml de nitrobenzeno e 2 equivalentes de cloreto de alumínio adicionaram-se 20 g de 2-benzenossulfonato naftaleno. A mistura foi aquecida até 120-140°C durante cerca de 2,5 horas e tornou-se preta. O meio foi então decomposto usando uma mistura de ácido clorídrico/gelo. Após decantação, a camada orgânica seca foi purificada sobre uma coluna de sílica usando uma mistura diclorometano/heptano 5/5. O nitrobenzeno foi eliminado e o produto foi eluído com uma mistura de diclorometano/heptano 7/3. O composto oleoso assim obtido foi triturado com éter etílico, cristalizado e filtrado.

Deste modo, obteve-se 2-(4-hidroxi-benzenossulfonil)-naftaleno.

P.F.: 170°C.

c) Oxalato de ácido de 2-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propiloxi}benzenossulfonil]-naftaleno

Uma mistura de 1,4 g de 2-(4-hidroxi-benzenossulfonil)-naftaleno, 5 equivalentes de carbonato de potássio e 1,5 equivalentes de oxalato ácido de 1-cloro-3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propano em 5 ml dimetilsulfóxido foi aquecida num banho de água a 30-35°C durante 15 horas. Em seguida, adicionaram-se 10 ml de água e o meio foi extraído com diclorometano e decantado. A camada orgânica foi seca e purificada numa coluna de sílica usando primeiro diclorometano e depois uma mistura de diclorometano/me-

tanol 98/2 como eluentes.

Deste modo, obteve-se 2-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi- β -fenetil)amino]propiloxi}benzenossulfonil]-naftaleno com um rendimento de 75%.

P.F.: 164°C (etanol)

EXEMPLO 39

Preparação de oxalato ácido 1-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi- β -fenetil)amino]propiloxi}benzenossulfonil]ciclohexeno (SR 33767 A)

a) 2-Iodo-1-(4-tosiloxibenzenossulfonil) ciclohexano

Este composto foi obtido seguindo o método descrito no Exemplo 22 a) mas substituindo cloreto de sulfonilo por iodeto de sulfonilo por iodeto de sulfonilo e aquecendo a 40°C durante 4 horas.

Rendimento: 40%

P.F.: 109°C.

b) 1-(4-Tosiloxibenzenossulfonil) ciclohexeno

Este composto foi obtido seguindo o método descrito no Exemplo 22 b).

Rendimento: 80%.

P.F. : 110°C

c) 1-(4-Hidroxibenzenossulfonil) ciclohexeno

Este composto foi obtido seguindo o método descrito no Exemplo 22 c).

P.F. : 120°C.

d) Oxalato ácido de 1-[4- { 3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propiloxi} benzenossulfonil]ciclohexeno

Rendimento: 65%

P.F. : 174°C

EXEMPLO 40

Preparação de hemioxalato de 2-isopropil-3-[4- { 3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propiloxi} benzenossulfonil]indole (SR 33738 A)

a) 2-isopropil-3-(4-metoxi-benzenossulfonil) indole

Uma solução de 1,4 g (5×10^{-3} mol) de 2-isopropil-3-(4-metoxifeniltio)indole (preparado a partir de 2-isopropilindole e 4-metoxitiofenol na presença de iodo)

em 25 ml de diclorometano foi agitada e arrefecida até cerca de -5°C . Em seguida adicionou-se 2,6 g (15×10^{-3} mol) de ácido 3-cloroperbenzoico em 25 ml de diclorometano. A temperatura foi então deixado regressar à temperatura ambiente e a agitação foi mantida durante 2 horas. O produto da reacção foi lavado com uma solução diluída de hidróxido de sódio e em seguida duas vezes com água. O meio foi seco sobre sulfato de sódio anidro, filtrado e o solvente foi eliminado por evaporação.

Deste modo, obteve-se 1,3 g de 2-isopropil-3-(4-metoxi-benzenossulfonil)indole após recristalização a partir de tolueno.

P.F. : 178°C .

Usando o mesmo processo que foi atrás descrito, foi preparado 3-isopropil-2-(4-metoxi-benzenossulfonil)indole.

Rendimento: 90%.

P.F. : 124°C .

b) 2-isopropil-3-(4-hidroxi-benzenossulfonil)indole

A uma solução de 3,3 g (0,01 mol) de 2-isopropil-3-(4-metoxi-benzenossulfonil)indole em 20 ml de N,N-dimetilformamida adicionou-se uma solução de 0,024 mol de uma suspensão de hidreto de sódio a 50% e 0,012 mol de 2-mercaptoetanol em 10 ml de N,N-dimetilformamida. O meio foi aquecido até 135°C durante 4 horas e arrefecido. Em seguida adicionou-se de novo uma solução de 0,016 mol de hidreto de sódio e de 0,008 mol de 2-mercapto-etanol e a mistura foi de novo aquecida a 135°C durante 3 horas. O meio de reacção foi então misturado com 50 ml de água, acidificado, extraído com éter etílico e purificado por cromatografia sobre sílica.

Deste modo, obtiveram-se 3,6 g de 2-isopropil-3-(4-hidroxi-benzenossulfonil)indole sob uma forma oleosa e o produto foi cristalizado a partir de uma mistura de etanol/água.

Rendimento: 82%

P.F. : 152°C

Usando o mesmo processo que foi atrás descrito, foi preparado 3-isopropil-2-(4-hidroxi-benzenossulfonil)indole.

Rendimento: 46,9%.

P.F. : cerca de 72°C.

c) Hemioxalato de 2-isopropil-3-[4- { 3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propiloxi } benzenossulfonil]indole

Este composto foi obtido de acordo com o Exemplo 1.

Rendimento: 50%

P.F. : cerca de 115°C (isopropanol/éter etílico)

Usando o mesmo processo que foi atrás descrito foram preparados os compostos que se seguem:

Compostos

Hemioxalato de 2-isopropil-3-[4- { 3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)-amino]propiloxi } feniltio]indole (SR 33737 A) (Exemplo 41)

[a partir de 2-isopropil-3-(4-hidroxi-feniltio)indole]

P.F. 134°C(isopropanol]éter etílico)

Oxalato ácido de 3-isopropil-2-[4- { 3-[N-metil-N-(3,4-dimeto-

xi-β-fenetil)amino/propiloxi } benzenossulfonil/indole (SR 33807 A) (Exemplo 42).

Rendimento: 42,2%

P.F. : cerca de 105°C.

EXEMPLO 43

Preparação de 1-metil-2-isopropil-3-[4-}3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino/propiloxi } benzenossulfonil/indole (SR 33741)

a) 1-metil-2-isopropil-3-(4-metoxi-benzenossulfonil)indole

Uma solução de 6,6 g (0,02 mol) de 2-isopropil-3-(4-metoxi-benzenossulfonil)indole em 30 ml de hexametilfosfotriamida foi arrefecida até cerca de 0°C tendo-se adicionando uma pequenas fracções 1 g (0,022 mol) de uma suspensão a 55% de hidreto de sódio. Depois da libertação de hidrogénio ter terminado foram introduzidos 2,8 g (0,02 mol) de iodeto de metilo. A agitação foi mantida à temperatura ambiente durante 12 horas e o meio foi mergulhado em água e extraído com éter etílico. A fase etérea foi lavada com água, seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O éter foi então eliminado por evaporação.

Deste modo, foram obtidos 5,4 g de 1-metil-2-isopropil-3-(4-metoxi-benzenossulfonil)indole após recristalização a partir de isopropanol/hexano 1/1.

Rendimento: 78,7%

P.F. : 125°C.

Usando o mesmo processo que foi atrás descrito, foi preparado 1-metil-3-isopropil-2-(4-metoxi-benzenossulfonil)indole.

Rendimento: 85%

P.F. : 125°C (hexano/isopropanol 9/1)

b) 1-Metil-2-isopropil-3-(4-hidroxi-benzenossulfonil)indole

Este composto foi obtido de acordo com o Exemplo 40 b).

Rendimento: 87%

P.F. : 202°C.

Usando o mesmo processo que foi atrás descrito, foi preparado 1-metil-3-isopropil-2-(4-hidroxi-benzenossulfonil)indole.

Rendimento: 45,9%

P.F. : 185°C (dicloroetano/acetato de etilo 9/1).

c) 1-Metil-2-isopropil-3-[4- } 3-[N-metil-N-(3,4dimetoxi-β-fenil)-amino]propiloxi } benzenossulfonil]indole

Este composto foi obtido de acordo com o Exemplo 40 c).

Rendimento: 75%

P.F. : 96°C (isopropanol/éter diisopropílico).

Usando o mesmo processo que foi atrás descrito, foram preparados os compostos que se seguem:

Compostos

Oxalato ácido de 1-metil-2-isopropil-3-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxibenzil)amino]propiloxi}benzenossulfonil]indole (SR 33768 A) (Exemplo 44)

Rendimento: 62%

P.F. :cerca de 105°C (isopropanol)

Oxalato ácido de 1-metil-3-isopropil-2-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propiloxi}benzenossulfonil]indole (SR 33805A) (Exemplo 45)

Rendimento: 60,8%.

P.F. : cerca de 94°C (acetato de etilo/isopropanol/éter diisopropílico).

EXEMPLO 46

Preparação de oxalato ácido de 2-isopropil-1-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propiloxi}benzenossulfonil]benzeno (SR 33718 A)

a) 2-Isopropil-benzenossulfonato de sódio

A uma solução de 36,5 g (0,268 mol) de 2-isopropil-fenol, 40 g (0,268 mol) de cloreto de N,N-dimetiltiocarbamilo e 3,1 g (0,013 mol) de cloreto de trietilbenzilamônio em 270 ml de tolueno adicionou-se, a 15°C, uma solução de 27 g (0,67 mol) de hidróxido de sódio em 130 ml de água. A agitação foi mantida a esta temperatura durante 2 horas. A fracção orgânica foi então lavada com água e o tolueno

foi eliminado por evaporação. Foi assim obtido um resíduo oleoso o qual foi purificado por destilação sob vácuo (138-140°C: 0.5 mm Hg) para proporcionar 34 g de O-fenil-dimetiltiocarbamato de 2-isopropilo. Este produto foi então submetido a uma reação de transposição por aquecimento até 300°C durante 3 horas. O S-feniltiocarbamato de 2-isopropilo assim obtido foi então misturado com 600 ml de ácido fórmico. A solução assim obtida e a uma temperatura de 15°C. adicionaram -se então 225 ml de peróxido de hidrogênio a 30%. A agitação foi mantida durante cerca de 12 horas. O ácido fórmico foi então destilado sob pressão reduzida. o resíduo oleoso foi misturado com água e adicionou-se hidróxido de sódio até se obter um pH=9. A água foi eliminada e o resíduo foi recristalizado a partir de 200 ml de água em ebulição. A cristalização ficou completa pela adição de cloreto de sódio e o precipitado assim obtido foi seco sob vácuo a 60°C.

Deste modo foram obtidos 24.6 g de 2-isopropil-benzenossulfonato de sódio.

Rendimento: 70.7%.

Usando o mesmo processo que foi atrás descrito foi preparado 2-etil-benzenossulfonato de sódio (rendimento: 100%) a partir de O-fenil-dimetiltiocarbamato de 2-etilo (P.E. : 130-132°C: 1 mm Hg).

b) 2-isopropil-1-(4-metoxibenzenossulfonil)-benzeno

Uma mistura de 110 ml de ácido metanossulfônico e 11 g de anidrido fosfórico foi aquecida até cerca de 80°C para completar a dissolução de anidrido. Após arrefecimento até à temperatura ambiente. foram adicionados 9.5 g (0.0425 mol) de 2-isopropil-benzenossulfonato de sódio e 4.6 g (0.0425 mol) de anisole. O meio foi aquecido até 80°C

durante 2 horas. arrefecido até à temperatura ambiente e mergulado em gelo. Após extracção com éter etílico, a fracção etérea foi lavada com água, seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O éter foi eliminado para se obter 9,8 g de um produto crú o qual foi purificado por cromatografia sobre uma coluna de sílica (solvente: dicloroetano).

Deste modo, foram obtidos 5,2 g de 2-isopropil-1-(4-metoxi-benzenossulfonil)benzeno, após recristalização a partir de heptano/isopropanol 95/5.
Rendimento: 42,2%.
P.F. : 100°C.

Usando o mesmo processo que foi atrás descrito, obteve-se 2-etil-1-(4-metoxi-benzenossulfonil)-benzeno.
Rendimento: 66,6%
P.F. : 71°C.

c) 2-isopropil-1-(4-hidroxi-benzenossulfonil)-benzeno

Uma mistura de 4,2 g (0,0145 mol) de 2-isopropil-1-(4-metoxibenzenossulfonil)-benzeno e 42 g de clorohidreto de piridina foi aquecida a 220°C durante 0,5 hora. Após arrefecimento, o meio foi misturado com água e extrido com dicloroetano. A solução de dicloroetano foi então lavada com água e seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O solvente foi então eliminado sob vácuo para se obter um produto que foi recristalizado a partir de uma mistura de acetato de etilo/heptano 2/8.

Deste modo obtiveram-se 3,2 g de 2-isopropil-1-(4-hidroxibenzenossulfonil)benzeno com um rendimento de 80%.
P.F. : 160°C.

Usando o mesmo processo, foi preparado 2-etil-1-(4-hidroxi-benzenossulfonil)-benzeno com um rendimento de 83%.

P.F. : 158°C (heptano/isopropanol 95/5).

d) Oxalato ácido de 2-isopropil-1-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propiloxi}benzenossulfonil]benzeno

Este composto foi obtido seguindo o mesmo processo que foi descrito no Exemplo 5 b.

Rendimento: 79%

P.F. : 120°C.

Usando o mesmo processo que foi atrás descrito, foi preparado o composto que se segue:

Oxalato ácido de 2-etil-1-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)-amino]propiloxi}benzenossulfonil]benzeno (SR 3375A)
(Exemplo 47)

Rendimento: 77,8%

P.F. : 175°C (isopropanol)

EXEMPLO 48

Preparação de oxalato de 5-(2-cloro-benzil)-2-etil-3-[4-{3-[N-metil-N(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propiloxi benzenossulfonil]-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-C]piridina (SR 33785A)

a) 5-(2-Cloro-benzil)-2-etil-3-(4-hidroxi-benzenossulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[3,2-c]piridina

Uma mistura de 13,5 g (0,046 mol) de 5-(2-cloro-benzil)-2-etil-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[3,2-c]piridina e 29,4 g (0,047 mol) de benziloxibenzenossulfonato de sódio foi aquecida até 60°C durante 16 horas juntamente com uma solução de 20 g de pentóxido fosforoso em 200 ml de ácido metanossulfônico anidro. O meio foi arrefecido e adicionou-se água. Em seguida a mistura foi neutralizada adicionando hidróxido de sódio até pH=7.

Após extração com dicloroetano, a fracção dicloroetano foi lavada com água, seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O dicloroetano foi eliminado por destilação e o resíduo oleoso (25 g) foi dissolvido em 300 ml de etanol. Em seguida, adicionaram-se 20 ml de hidróxido de sódio a 30% e o meio foi aquecido até 80°C durante 4 horas. O etanol foi eliminado e o resíduo foi misturado com água. O meio foi tratado com carvão activo, filtrado e neutralizado com ácido acético. Depois da filtração, o produto foi lavado no filtro com água e seco sob vácuo a 60°C para se obter 12,5 g de um produto que foi purificado sobre uma coluna de sílica usando dicloroetano/acetato de etilo 8/2 como eluente.

Deste modo, foram obtidos 9,1 g de 5-(2-cloro-benzil)-2-etil-3-(4-hidroxi-benzenossulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[3,2-c]piridina.

Rendimento: 45,3%.

P.F. : 176°C (hexano/isopropanol 7/3)

b) Oxalato de 5-(2-cloro-benzil)-2-etil-3-[4-(3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propiloxi{benzenossulfonil})-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[3,2-c]piridina

Uma mistura de 0,0031 mol de 5-(2-cloro-benzil)-2-etil-3-(4-hidroxi-benzenossulfonil)-4,5,6,7-

-tetrahydro-tieno[3,2-c]piridina e 2 g de carbonato de potásio anidro e esmagado foi agitada durante 0,5 hora em 20 ml de N,N-dimetilformamida. Em seguida, adicionou-se 0,0031 mol de 1-cloro-3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]-propano. O meio foi aquecido até 100°C durante 0,5 hora, arrefecido, mergulhado em água e extraído com éter etílico. A fracção etérea foi então eliminada e o óleo assim obtido foi purificado por cromatografia sobre uma coluna de sílica usando etanol como solvente para proporcionar 1,3 g de uma base (61,9%). O oxalato foi então formado em éter etílico seco e recristalizado a partir de um acetato de etilo/isopropanol/éter diisopropílico.

Deste modo obteve-se 5-(2-cloro-benzil)-2-etil-3-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propiloxi}benzenossulfonil]-4,5,6,7-tetrahydro-tieno[3,2-c]piridina.

EXEMPLOS 49 A 53

Usando o mesmo procedimento atrás descrito mas partindo do produto apropriado, foram preparados os seguintes compostos:

Nº. 49

Oxalato ácido de 2-isopropil-3-[4-{3-[N-(3,4-dicloro-benzil)amino]propiloxi}benzenossulfonil]benzofurano.
P.F. : 198-199°C (metanol).

28.181

No. 50:

Oxalato ácido de 2-isopropil-3-[4-(3-[N-(3,4-dicloro-β-fenetil)amino]propiloxi)benzenossulfonil]benzofurano.

p.F.: 203-204°C (metanol).

No.51:

Oxalato ácido de 2-isopropil-1-[4-(3-[N-[3-(1,3-benzodioxolanil)]-β-etil]amino]propiloxi)benzenossulfonil]benzeno.

p.F.: 164°C (etanol absoluto).

No.52:

Oxalato ácido de 2-isopropil-1-[4-(3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-benzil)amino]propiloxi)benzenossulfonil]benzeno.

p.F.: 168°C (etanol absoluto).

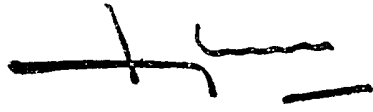
No.53:

Oxalato ácido de 2-isopropil-3-[4-(3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propiloxi)benzenossulfonil]-1-metil-4,5-dihidropirrole.

p.F.: 100-102°C (acetato de etilo/metanol).

EXEMPLO 54

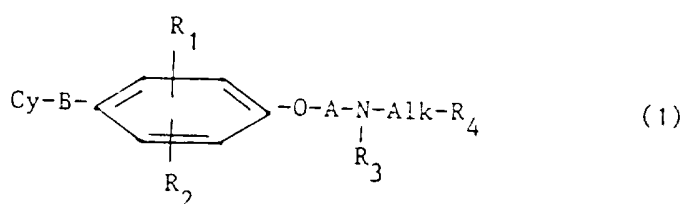
De acordo com técnicas farmacêuticas conhecidas, foi preparada uma cápsula contendo os seguintes ingredientes:



<u>Ingrediente</u>	<u>mg</u>
Composto do invento	100,0
Amidos	99,5
Sílica coloidal	0,5
	<hr/>
	200,0

REIVINDICAÇÕES:

1ª. - Processo para preparar um derivado aminoalcóxifenilo com a fórmula



em que:

B representa um grupo -S-, -SO-, ou -SO₂,

R₁ e R₂, que são idênticos ou diferentes, indicam cada um de-
les hidrogênio, um radical metilo ou etilo ou um halogênio,

A indica um radical alquileo de cadeia linear ou ramificada
tendo de 2 a 5 átomos de carbono ou um radical 2-hidroxipro-
pileno em que o hidroxí é substituído facultativamente por
um radical alquilo inferior em C₁-C₄,

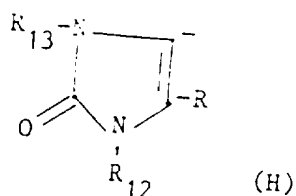
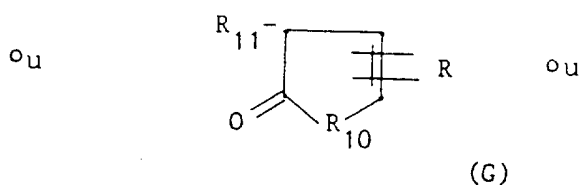
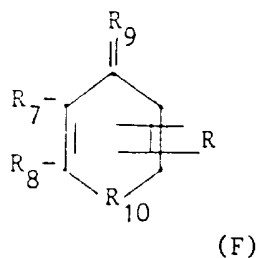
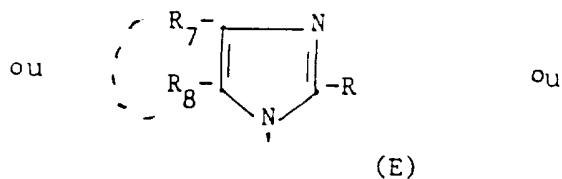
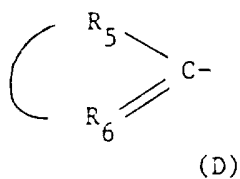
R₃ indica hidrogênio ou um radical alquilo em C₁-C₈,

R₄ indica um radical piridilo, fenilo, 2,3-metilenodioxifeni-
lo ou 3,4-metilenodioxifenilo ou um grupo fenilo substituído
com um ou mais substituintes, que podem ser iguais ou diferen-
tes, seleccionados entre átomos de halogênio, grupos alquilo
inferiores em C₁-C₄ ou grupos alcoxi inferior em C₁-C₄,

Alk indica uma ligação simples ou um radical alquileo linear
ou ramificado tendo de 1 a 5 átomos de carbono,

Cy representa um grupo com a fórmula

[Handwritten signature]



R representa hidrogénio, um radical alquilo em C₁-C₈, um radical cicloalquilo em C₃-C₆, um radical benzilo ou um radical fenilo substituído facultativamente com um ou mais substituintes, que podem ser idênticos ou diferente, seleccionados entre átomos de halogénio e entre grupos alquilo inferior em C₁-C₄, alcoxi inferior em C₁-C₄.

R₅ e R₆ são tomados em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados para formar:



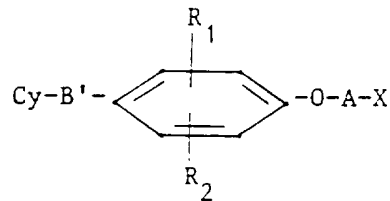
- um grupo carboxílico mono- ou di-cíclico facultativamente aromático tendo de 5 a 10 átomos de carbono e substituído facultativamente por um grupo R na posição- α no que se refere ao grupo metino,
- um grupo heterocíclico com 5 membros facultativamente aromático, sendo os heteroátomos ou heterogrupos seleccionados a partir de grupos O, S, N, $-N-R_{11}$ em que R_{11} indica hidrogénio ou um radical inferior em C_1-C_4 , fenilo, benzilo ou halogenobenzilo; O e N; O e $-N-R_{11}$; S e N; S e $-N-R_{11}$; N e N; N e $-N-R_{11}$, sendo o grupo heterocíclico substituído facultativamente por um grupo R na posição no que se refere ao grupo metileno e substituído facultativamente por um ou dois grupos seleccionados entre grupos alquilo inferior em C_1-C_4 e fenilo,
- um grupo heterocíclico mono- ou di-cíclico com 6 a 10 membros facultativamente aromático, sendo os heteroátomos ou heterogrupos seleccionados entre os grupos O, S, N, $-N-R_{11}$; O e N; O e $-N-R_{11}$; S e $-N-R_{11}$; N e N; N e $-N-R_{11}$, sendo o grupo heterocíclico substituído facultativamente por um grupo R na posição- α no que se refere ao grupo metino,

R_7 e R_8 que são iguais ou diferentes, representam cada um deles hidrogénio, um radical alquilo inferior em C_1-C_4 ou um radical fenilo ou quando são tomados em conjunto com os átomos de carbono aos quais estão ligados, representam um anel carboxílico com 6 membros facultativamente aromático;

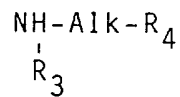
R_9 representa oxigénio ou enxofre,

R_{10} representa oxigénio, enxofre ou um grupo $-N-R_{11}$,

R_{12} e R_{13} , que são idênticos ou diferentes, representam cada um deles hidrogénio, um radical alquilo inferior em C_1-C_4 ou um radical benzoilo, com a condição de que Cy não represente um grupo 1-indolizínico, assim como um seu derivado N-óxido e um seu sal farmacologicamente aceitável; em que A representa um radical alquilenico e B representa um grupo $-S-$ ou $-SO_2$, caracterizado por um derivado 4-alcoxi-fenilo com a fórmula geral:



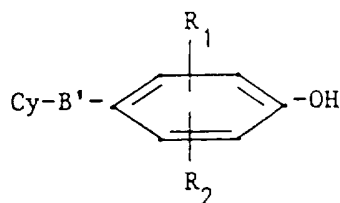
em que B' representa um grupo $-S-$ ou $-SO_2-$, Cy , B' , R_1 e R_2 têm os mesmos significados definidos anteriormente, A representa um radical alquilenos tal como definido anteriormente e X representa um átomo de halogênio, um grupo alquilsulfoniloxi tendo de 1 a 4 átomos de carbono ou um grupo arilsulfoniloxi tendo de 6 a 10 átomos de carbono ser condensado na presença de um aceitador de ácido num solvente polar ou não-polar, com uma amina com a fórmula geral:



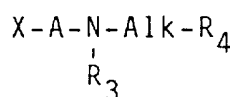
em que R_3 , Alk e R_4 têm o mesmo significado que foi atrás referido, para formar o desejado derivado aminoalcoxifenilo sob a forma de uma base livre, a qual pode, se desejado, ser reagida com um ácido orgânico ou inorgânico para formar um seu sal farmacêuticamente aceitável.

2ª. - Processo para a preparação de um derivado aminoalcoxifenilo de acordo com a reivindicação 1 em que A representa um radical alquilenos e B representa um

-S- ou -SO₂-, caracterizado por um derivado 4-hidroxifenilo com a fórmula geral:

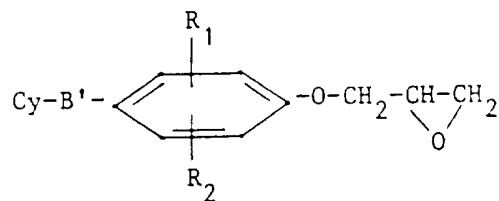


em que B' representa um grupo -S- ou -SO₂- e Cy, R₁ e R₂ têm o mesmo significado definido anteriormente, ser feito reagir, na presença de um agente básico, com um composto com a fórmula geral:

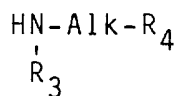


em que X representa um átomo de halogênio, um grupo alquilsulfonyloxi tendo de 1 a 4 átomos de carbono ou um grupo arilsulfonyloxi tendo de 6 a 10 átomos de carbono, A representa um radical alquilenos definido anteriormente e R₃, R₄ e Alk têm o mesmo significado definido anteriormente tendo a reação lugar a uma temperatura entre a temperatura ambiente e a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo do meio e num solvente polar, para se obter o desejado derivado aminoalcoxifenilo sob a forma de base livre a qual pode, se desejado, ser reagido com um ácido orgânico ou inorgânico apropriado para formar um seu sal farmacêuticamente aceitável.

3ª. - Processo para a preparação de um derivado aminoalcoxifenilo de acordo com a reivindicação 1, em que B representa um grupo -S- ou -SO₂- e A representa uma cadeia 2-hidroxi-propileno substituída facultativamente, caracterizado por um derivado oxiranilmetoxi com a fórmula geral:



em que Cy, R₁ e R₂ têm os mesmos significados que na reivindicação 1 e B' representa um grupo -S- ou -SO₂-, ser tratado sob refluxo, com uma amina com a fórmula geral:

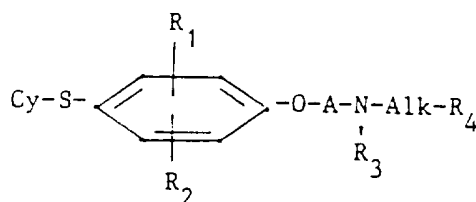


em que R₃, Alk e R₄ têm os mesmos significados que na reivindicação 1, sendo isto realizado num solvente polar ou num excesso da referida amina:

- para dar origem ao desejado derivado aminoalcoxifenilo sob a forma da base livre em que A representa uma cadeia 2-hidroxipropileno,
- para dar origem a um derivado aminoalcoxifenilo que pode ser reagido com um haleto de alquilo tendo de 1 a 4 átomos de

carbono na presença de uma base forte para proporcionar o desejado derivado aminoalcoxifenilo sob a forma da base livre em que A representa uma cadeia 2-hidroxipropileno em que o hidróxi é substituído por um alquilo tendo de 1 a 4 átomos de carbono, sendo o derivado aminoalcoxifenilo assim obtido reagido, se desejado, com um ácido orgânico ou inorgânico apropriado para formar um seu sal farmacêuticamente aceitável.

4ª. - Processo para a preparação de um derivado aminoalcoxifenilo de acordo com a reivindicação 1 em que B representa um grupo -SO-, caracterizado por um sulfureto com a fórmula geral:



em que Cy, R₁, R₂, R₃, R₄, A e Alk têm o mesmo significado que na reivindicação 1, ser tratado com um agente oxidante, apresentando-se este sulfureto sob a forma da base livre ou de um seu sal, para formar o desejado derivado aminoalcoxifenilo sob a forma de base livre a qual pode, se desejado, ser reagida com um ácido orgânico ou inorgânico para formar um seu sal farmacêuticamente aceitável.

5ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por Cy representar um fenilo, ciclohexenilo, indenilo, naftilo, dihidronaftilo, piridilo, di-

hidropiridilo, furilo, dihidrofurilo, tienilo, dihidrotienilo, pirrolilo, dihidropirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, benzofurilo, benzotienilo, indolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, benzisoxazolilo, cinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, indolizin-3-ilo, tienopiridilo, tetrahidrotienopiridilo, pirrolopiridilo, pirazolopiridilo, pirrolopiridazinilo, imidazopiridilo, dihidrofuranonilo, imidazopiridilo, dihidrofuranonilo, imidazolinonilo, cromilo.

6ª. - Processo de acordo com a rei vindicação 1 caracterizado por B representar um grupo $-SO_2-$.

7ª. - Processo de acordo com a rei vindicação 1, caracterizado por Cy representar um grupo indolizin-3-ilo, benzofurilo- benzotienilo, indolilo, quinolinilo, pirrolo [1,2-b]piridazinilo, pirazolo[1,5-a]piridilo ou imidazo[1,2-a]-piridilo.

8ª. - Processo de acordo com a rei vindicação 1, caracterizado por R representar um grupo isopropilo ou ciclopropilo.

9ª. - Processo de acordo com a rei vindicação 3, caracterizado por o grupo $-O-A-N-Alk-R_4$ representando um grupo $[N\text{-metil-N-(3,4-dimetoxi-}\beta\text{-fenetil)amino}]_{R_3}$ propiloxi.

10ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o sal farmacêuticamente aceitável ser o oxalato ou o hidrocloreto.

11ª. - Processo para a preparação de uma composição farmacêutica ou veterinária caracterizado por se misturar como princípio activo, pelo menos um derivado aminoalcoxifenilo preparado de acordo com as reivindicações anteriores com um veículo farmacêutico ou com um excipiente apropriado contendo, para administração unitárias, por exemplo de 50 a 500 mg em peso de ingrediente activo para administração oral, de 50 a 200 mg de ingrediente activo para administração rectal e de 50 a 150 mg do ingrediente activo para administração parenteral.

12ª. - Processo de acordo com as reivindicações anteriores caracterizado por se preparar 2-Isopropil-3-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propiloxi}benzenossulfonil]indolizina e seus N-óxido e sais farmacêuticamente aceitáveis.

13ª. - Processo de acordo com as reivindicações anteriores caracterizado por se preparar 2-Isopropil-3-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propiloxi}benzenossulfonil]benzofurano e os seus N-óxido e sais farmacêuticamente aceitáveis.

14ª. - Processo de acordo com as reivindicações anteriores caracterizado por se preparar 2-n-Propil-3-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propiloxi}benzenossulfonil]benzofurano e os seus N-óxido e sais farmacêuticamente aceitáveis.

15ª. - Processo de acordo com as reivindicações anteriores caracterizado por se preparar 2-n-Propil-3-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]pro-

piloxi} benzenossulfonil]benzotiofeno e os seus N-óxido e sais farmacêuticamente aceitáveis.

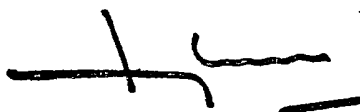
16ª. - Processo de acordo com as reivindicações anteriores caracterizado por se preparar 2-n-Butil-3-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propiloxi} benzenossulfonil]benzofurano e os seus N-óxido e sais farmacêuticamente aceitáveis.

17ª. - Processo de acordo com as reivindicações anteriores caracterizado por se preparar 2-Isopropil-3-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propiloxi} benzenossulfonil]quinolina e os seus N-óxidos e sais farmacêuticamente aceitáveis.

18ª. - Processo de acordo com as reivindicações anteriores caracterizado por se preparar 2-Isopropil-3-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propiloxi} benzenossulfonil]pirazolo[1,5-a]piridina e os seus N-óxidos e sais farmacêuticamente aceitáveis.

19ª. - Processo de acordo com as reivindicações anteriores caracterizado por se preparar 5-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propiloxi}-benzenossulfonil]-6-isopropil-pirrolo[1,2-b]piridazina e os seus N-óxido e sais farmacêuticamente aceitáveis.

20ª. - Processo de acordo com as reivindicações anteriores por se preparar 2-Isopropil-3-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propiloxi} benzenossulfonil]-4,5-dihidrofurano e os seus N-óxidos e sais far-



macêuticamente aceitáveis.

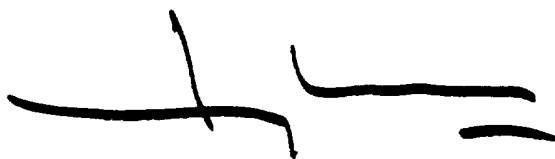
21ª. - Processo de acordo com as reivindicações anteriores caracterizado por se preparar 2-Isopropil-3-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propiloxi}benzenossulfonil]furano e os seus N-óxido e sais farmacêuticamente aceitáveis.

22ª. - Processo de acordo com as reivindicações anteriores caracterizado por se preparar 2-Isopropil-3-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propiloxi}benzenossulfonil]indole e os seus N-óxidos e sais farmacêuticamente aceitáveis.

23ª. - Processo de acordo com as reivindicações anteriores caracterizado por se preparar 2-Isopropil-3-[4-{3-[N-metil-N-(3,4-dimetoxi-β-fenetil)amino]propiloxi}benzenossulfonil]-1-metil-indole e os seus N-óxido e sais farmacêuticamente aceitáveis.

24^a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um derivado aminoalcoxifenilo em que R₁ e R₂ são cada um deles hidrogénio.

Lisboa, 3 de Agosto de 1988



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