



(19) INSTITUTO NACIONAL  
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL  
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 93959 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)

C07D275/06 A A61K031/425 B

C07D417/12 B A61K031/505 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) *Data de depósito:* 1990.05.04

(30) *Prioridade:* 1989.05.04 US 347125  
1989.05.04 US 347126

(43) *Data de publicação do pedido:*  
1991.01.08

(45) *Data e BPI da concessão:*  
08/96 1996.09.02

(73) *Titular(es):*

STERLING DRUG INC.  
90 PARK AVENUE NEW YORK, NOVA IORQUE  
100164 US

(72) *Inventor(es):*

(74) *Mandatário(s):*

VASCO MARQUES LEITE  
ARCO DA CONCEIÇÃO 3 1/AND. 1100 LISBOA  
PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE SACARINA ÚTEIS COMO INIBIDORES  
PROTEOLÍTICOS DE ENZIMA

(57) *Resumo:*

NOVOS; DERIVADOS; SACARINA 2-SUBSTITUÍDA; INIBIDORES;  
PROTEOLÍTICOS; ENZIMAS; DOENÇAS DEGENERATIVAS

[Fig.]

**MEMÓRIA DESCRITIVA**  
**DA**  
**PATENTE DE INVENÇÃO**

**Nº 93.959 T**

**NOME:** STERLING DRUG INC.

**EPÍGRAFE:** "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE SACARINA  
ÚTEIS COMO INIBIDORES PROTEOLÍTICOS DE ENZIMA"

**INVENTORES:** Richard Paul Dunlap ; Neil Warren Boaz; Albert  
Joseph Mura ; Dennis John Hlasta

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

1989/05/04 ; US ; Nº. 347.125

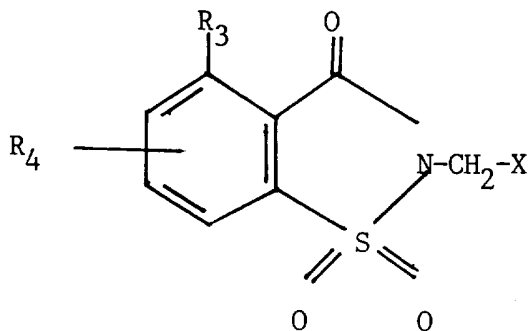
1989/05/04 ; US; Nº. 347.126

- 4. MAI. 1999  
*al*

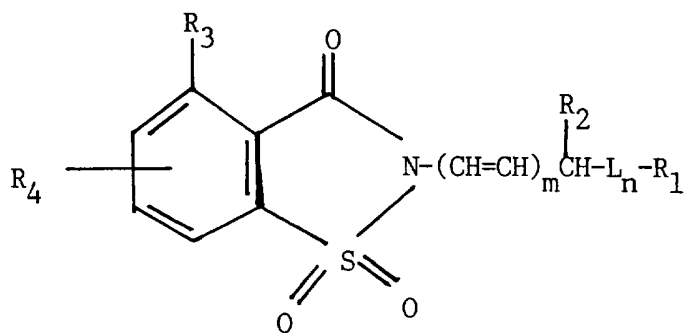
## - R E S U M O -

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE SACARINA ÚTEIS COMO INIBIDORES PROTEOLÍTICOS DE ENZIMA"

Descreve-se um processo para a preparação de novos derivados de sacarina 2-substituída, úteis como inibidores proteolíticos de enzimas para o tratamento de doenças degenerativas, caracterizado por se fazer reagir uma halometilsacarina 2-substituída da fórmula:



com um sal de metal alcalino de uma porção  $L_n R_1$  ou com uma porção  $L_n R_1$  na presença de um aceitante-ácido para se obter o composto da fórmula I



(I)

-4. MAI. 1981  
al. 9

1

5

O presente invento refere-se a um processo para a preparação de derivados de sacarina úteis inibidores proteolíticos de enzima.

10

A inibição dos enzimas proteolíticos por meio de reagentes não tóxicos é útil no tratamento das doenças degenerativas, tais como o enfisema, a artrite reumatóide e a pancreatite, nas quais a proteólise é um elemento importante.

15

Os inibidores da protease são largamente utilizados na investigação bio-médica. As proteases da serina são a classe mais largamente distribuída dos enzimas proteolíticos. Algumas proteases da serina caracterizam-se como tipo-quimotripsina ou tipo-elastase com base na especificidade do seu substrato.

20

As enzimas quimotripsina e tipo-quimotripsina clivam normalmente os vínculos péptidos nas proteínas, num ponto em que o resíduo amino ácido do lado carbonilo é tipicamente Trp, Tyr, Phe, Met Leu ou outro resíduo de amino ácido que contenha cadeias laterais alquila aromáticas ou grandes.

25

As enzimas elastase e tipo-elastase clivam normalmente os vínculos péptidos num ponto em que o resíduo amino ácido do lado carbonilo do vínculo é, tipicamente, Ala, Val, Ser, Leu ou outros ácidos amino inferiores semelhantes.

30

Tanto as enzimas tipo-quimotripsina como tipo-elastase são encontradas nos leucócitos, células mamárias e suco pancreático de organismos superiores e são segregadas por muitos tipos de bactérias, leveduras e parasitas.

35

São conhecidas várias classes de compostos que são inibidores da protease da serina. Por exemplo a Patente U.S. 4.659.855 de Powers descreve derivados de fluoreto de arilsulfonilo úteis como inibidores da elastase. As Patentes U.S. 4.547.371 e 4.623.645 de Doherty e al, descrevem sulfonas e sulfóxidos de cefalosporina, respectivamente,

- 4. MAI. 1990  
*[Handwritten signature]*

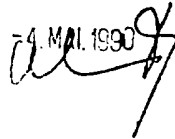
1 que são declarados como constituindo potentes inibidores da elastase  
uteis no tratamento de doenças inflamatórias, especialmente artrite e  
enfisema.

5 Teshima e al, J. Biol. Chem., 257(9), 5085-5091 (1982)  
descrevem os resultados de estudos sobre a protease da serina (elastase  
dos leucócitos humanos, elastase pancreática porcina, catepsina G e qui-  
motripsina A, bovina) com esteres 4-nitrofenilo e tio-esteres de N-tri-  
fluoracetilantranilatos, 2-substituídas-4H-3,1-benzoxasina-4-onas, 2-  
-substituídas-4-quinazolinonas e 2-substituídas-4-cloroquinazolinonas.

10 A Cha.Biochem Pharmacol, 24, 2177-2185 (1975) discute abor-  
dagens cinéticas ao estudo da ligação dos inibidores às macromoléculas,  
tais como enzimas, e processos para a determinação de parâmetros como  
sejam constantes de inibição, rácios de reacção e concentrações de enzi-  
ma ligada e não ligada.

15 Certos derivados 2-substituídos da sacarina são conhecidos  
por terem uma actividade inibitória da enzima do tipo protease. Por exem-  
plo, a Patente U.S. 4.195.023 descreve  $R_1$ -2- $R_2$ CO-1,2-benzisotiazol-3-  
-onas, em que  $R_1$  é halogénio, alcoxi, alquilamino, dialquilamino, alcoxi  
carbonil, amino, nitro ou hidrogénio no respectivo anel benzenoide e  $R_2$   
20 é hidrogénio, alquilo, alcenilo, alquinilo, cicloalquilo, halofenilo,  
hetero-arilo ou hetero-arilo substituído e  $R_1$ -2-A-CO-sacarinas, em que  
 $R_1$  tem o mesmo significado que os substituintes do anel benzenoide nas  
1,2-benzisotiazol-3-onas e A é alquilo, alcenilo, alquinilo, cicloalqui-  
lo, fluorofenilo, hetero-arilo ou hetero-arilo substituído. É dito que  
25 os compostos têm acticidade inibitória da elastase e são uteis no trata-  
mento do enfisema.

30 A Patente U.S. 4.276.298 de Jones e al., descreve 2-R-1,2-  
-benzisotiazolinona-1,1-dióxidos, em que R é fenilo substituído por fluo-  
ro, dinitro, trifluorometilo, ciano, alcoxi-carbonilo, alquilcarbonilo,  
carboxilo, carbamoilo, alquilacilamino, alquilsulfonilo, N,N-dialquilsul-  
famoilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, trifluorometilsulfonyl e  
trifluorometilsulfinilo, ou piridilo substituído da mesma forma que R,  
quando R é fenilo, com a excepção de o piridilo poder ser também mono-  
-nitro substituído. Os compostos são considerados como tendo actividade  
35 inibitória do enzima protease, especialmente actividade inibitória reu-  
matóide "e outras doenças inflamatórias".

4. MAI. 1990  


1 Powers, em Biochem., 24, 2048-2058 (1985) descreve estudos dosinibidores de quatro enzimas tipo quimotripsina, catepsina G, protease I e II da célula mamária de ratos, quimase da pele humana e quimotripsina  $A_{\alpha}$ , por meio de N-fluorilsacarina e N-(2,4-dicianofenil)sacarina.

5 Svoboda e al., Coll. Czech. Chem Commun., 51, 1133-1139 (1986) descrevem a preparação de 4.hidroxi-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxilatos por condensação intramoléculat de Dieckmann de 2H-1,2-benzisotiazol-3-ona-2-acetato-1,1-dióxido esteris.

As Patentes U.S. 4.463.393 Chen, Reczek e al., U.S. 4.350.752 e 4.363.865 e 4.410.618 de Vanmeter e al., referem-se a reagentes fotográficos (4.350.752 de Reczek e Vanmeter e al.), corantes fotográficos (Reczek 4.363.865) e "unidades de película e elementos fotográficos" (Chen) e descrevem várias 2-substituídas.sacarinas uteis para tais aplicações, por exemplo 2-aroilmetilsacarinas de Chen, "reagentes fotográficos" ligados através de um hetero-átomo a um grupo "bloqueador de imidometilo" (Reczek 4.350.752), "corantes fotográficos difundíveis por meio de veículo" ligados ao átomo de azoto de uma imida através de um grupo 1,1-alquilenos (Reczek 4.363.865) e N-acilmetilamidos que são descritos como "reagentes fotográficos bloqueados" e que têm um "resíduo de um reagente fotográfico orgânico que contém um hetero-átomo através do qual está ligado ao grupo bloqueador" (Vanneter). A Patente 4.350.752 de Reczek descreve especificamente, como "Composto 28", a espécie 2-(1-fenil-1H-tetrazol-5-iltiometil)sacarina e Vanmeter descreve especificamente um certo número de 2-(1-R'-1H-tetrazol-5-iltiometil)-sacarinas substituídas na função metileno por um grupo aroilo ou t-butilcarbonilo.

20 A Patente U.S. 3.314.960 de Freed, descreve 2-(1,1,3-trioxo-1,2-venzisotiazol-2-il)glutarimidos que são indicados como uteis como sedativos .

30 A Publicação de Patente Japonesa 72/00419 descreve um certo número de 2-RZ-metilsacarinas, que se diz terem uma forte actividade contra ferrugem do arroz. ferrugem das folhas do arroz, manchas do arroz devido ao "helminthosporium e doença bacteriológica de mirração da folha do arroz, em que RZ é alcoxi, inferior, butietoxi, etiltioetoxi, di-inferior-alquilaminoetoxi, eltiltio, 2-cloroetoxi, 1-(2-propeniloxi), 1-(2-propiniloxi), 2-sacarinilmetoxi, fenoxi(ou fenoxi substituído por coloro, metilo, azoto ou metiltio), acetoxi, dicloroacetoxi, benzoiloxi

- 4. MAI. 1960

1 (ou benzoiloxi substituído por cloro ou azoto), acetiltio, dicloroaceti-  
 loxi, clorobenzoiltio, metilo ou etilcarbamiloxi, dimetilcarbamoloxi,  
 fenilcarbamiloxi, etilcarbamiltio, fenilcarbamiltio, dimiltiocarbamo-  
 5 tiol, etiltiotioiltio, etoxicarboniltio, etoxitioltio e etiltiocarbonil-  
 tio.

A 2-clorometilsacarina é descrita na Patente Francesa  
 1.451.417 como um intermediário para a preparação de N-metilsacarina  
 d,1-trans-crisantemato, util como insecticida e a Patente U.S. 3.002.884  
 Lo, descreve 2-cloro, 2-bromo e 2-iodometilsacarinas, uteis como agentes  
 10 fungicidas.

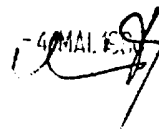
Numa composição com o aspecto em referência, o presente  
 invento refere-se a derivados de 2-substituída sacarina que têm activida  
 de inibitória da enzima protease e que são uteis no tratamento de doen-  
 15 ças degenerativas.

Numa composição com o aspecto em referência, o invento  
 refere-se a composições para o tratamento de doenças degenerativas que  
 compreendem um veículo farmacêutico e uma quantidade eficaz inibidora  
 da enzima proteolitica de um derivado de sacarina 2-substituída.

Num processo pbjecto, o invento refere-se a um processo  
 20 para a utilização das referidas sacarinas 2-substituídas no tratamento  
 de doenças degenerativas, que compreende a administração ao paciente que  
 tem necessidade de tal tratamento, de um medicamento contendo uma quan-  
 tidade inibidora da enzima proteolítica que seja eficaz, da referida sa-  
 carina 2-substituída.

Num processo objecto, o invento refere-se a um processo  
 25 para a preparação dos referidos derivados sa sacarina 2, que compreende  
 a reacção de uma 2-hamometilsacarina tanto com um sal de metal alcalino  
 como com uma porção  $L_n R_1$  ou com uma porção  $L_n R_1$  em presença de um acei-  
 tante ácido.

Noutros objectos do processo, o presente invento refere  
 30 -se a um processo para a preparação dos referidos derivados de sacarina  
 2, que compreende a reacção de um sal de metal alcalino ou tálico de  
 uma sacarina 2-insubstituída tanto com uma porção halo- $CHR_2-L_n R_1$  para  
 se obter o produto desejado como com uma espécie 3-cloro-3(feniltio)pro-  
 35 pil- $L_n R_1$ , seguida por oxidação do produto com um per ácido para se obter

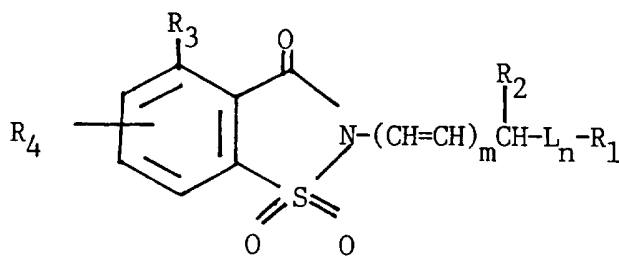
GOMAL EST  


1 uma 2-[1-(fenilsulfonil)propil- $L_n R_1$ ]sacarina e aquecimento desta última para se obter uma 2-[1-(2-propenil)- $L_n R_1$ ]sacarina.

Num outro processo objecto, o invento refere-se a um processo para a preparação de 4-primárias-inferior-alquil- $R_1$ -2-insubstituídas-sacarinas uteis como intermediários para a preparação dos correspondentes derivados de sacarina 2, que compreende a reacção de uma 4-metil- $R_4$ -2-insubstituída-sacarina com dois equivalentes molares de um litio alquil-inferior num solvente orgânico inerte e reacção do sal de litio assim produzido com um equivalente molar de um halogeneto de alquilo-inferior.

Num outro objecto processo, o invento refere-se a um processo para a preparação de 4-primárias- ou secundárias-inferior-alquil- $R_4$ -2-insubstituídas-sacarinas, uteis como intermediários para a preparação dos correspondentes derivados de sacarina 2, o qual compreende a reacção de uma 2-primária-inferior-alquil-N,N-di-inferior-alquilbenzamida com litio alquil-inferior num solvente orgânico inerte; reacção do sal de litio resultante com um haleto alquil-inferior; reacção da 2-primária ou secundária-inferior-alquil- $R_4$ -N,N-di-inferior-alquilbenzamida com um litio alquil-inferior; reacção do sal de litio resultante com dióxido de enxofre seguido por ácido hidróxilamino-sulfónico em presença de uma base; e aquecimento do produto num meio ácido.

Mais especificamente o presente invento refere-se a derivados de sacarina 2-substituída com a fórmula



I

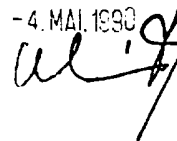
em que:

L é -O-, -S-, -SO- ou -SO<sub>2</sub><sup>-</sup>,

m e n são, cada um deles independentemente, 0 ou 1;

R<sub>1</sub> é halogénio, alcanoilo-inferior, 1-oxo-fenalenilo, fenilo

-4. MAI. 1990



1 (ou fenilo substituído por halogénio, alquil-inferior, alcoxi inferior,  
nitro, amino, alquilamino-inferior ou di-inferior-alquilamino) ou hete-  
rociclilo seleccionado de entre 1H-(5-tetrazolil), 5-oxo-1-tetrazolil,  
5-tioxo-1-tetrazolil (quando  $R_2$  conforme definido abaixo é diferente de  
5 feniltio), pirimidinilo, 2-benzoxazolilo, 2-benzotiazolilo, 2-ftalimidilo,  
2-(1,3,4-tiadiazolil), 5-(1,2,4-tiadiazolil), 5-tioxo-3-(1,2,4-tia-  
diazolil), 4-(5-oxo-1,3,4-tiadiazolil), 4-(5-tioxo-1,3,4-tiadiazolil),  
3-(1,2,4-triazolil), 4-(1,2,4-triazolil), (1,2,3-triazolil), 2-imidazo-  
lil ou 3-(1,2,4-triazolo[4,3-a]-piridinil), ou os grupos heterocicli-  
cos substituídos em qualquer átomo de azoto disponível por alquil-infe-  
rior, hidroxil-inferior-alquilo, cicloalquilo, 2-, 3-, ou 4-piridinilo,  
10 carboxi-inferior-alquilo, inferior-alcoxicarbonil-inferior-alquilo, ami-  
nocarbonil-inferior-alquilo, inferior-alquilaminocarbonil-inferior-al-  
quilo, di-inferior-alquilamino-carbonil-inferior-alquilo, amino-inferior-  
15 -alquilo, inferior-alquilamino-inferior-alquilo, di-inferior-alquilami-  
no-inferior-alquilo, 4-morfolinil-inferior-alquilo, 1-piperidinil-infe-  
rior-alquilo, 1-pirrolidinil-inferior-alquilo ou fenilo (ou fenilo subs-  
tituído por amino, inferior-alquil-amino, di-inferior-alquilamino, infe-  
rior-alcanamido, N-inferior-alquil-inferior-alcanamido, carboxi-inferior-  
20 -alcanamido, carboxi, carbo-inferior-alcoxi, inferior-alcoxi ou halogé-  
nio), ou tais grupos heterociclicos substituídos em qualquer átomo de  
carbono disponível por azoto, inferior-alquilo, amino, inferior-alquil-  
amino, di-inferior-alquilamino, cicloalquilamino, mercapto, inferior-al-  
quiltio, amino-inferior-alquiltio, inferior-alquilamino-inferior-alquiltio,  
25 di-inferior-alquilamino-inferior-alquiltio, 4-morfolinil-inferior-  
alquiltio, 1-piperidinil-inferior-alquiltio, 1-pirrolidinil-inferior-  
alquiltio, carbo-inferior-alcoxi ou fenilo (ou fenilo substituído por  
amino, inferior-alquilamino), di-inferior-alquilamino, inferior-alcana-  
mido, N-inferior-alquil-inferior-alcanamido, inferior-alquilo, inferior-  
30 -alcoxi ou halogénio) ;

$R_2$  é hidrogénio, carbo-inferior-alcoxi, fenil ou feniltio;

$R_3$  é hidrogénio, halogénio, inferior-alquilo primário ou se-  
cundário inferior-alcoxi, carbo-inferior-alcoxi, fenilo, fluoro-inferior-  
alquilo, inferior-alcenilo ou ciano;

35  $R_4$  é hidrogénio ou de um a dois substituintes seleccionados  
de entre halogénio, ciano, nitro, amino, amino, inferior-alcanamido, fe-

-4. MAI. 1993

1 nil-inferior-alcanamido, difenil-inferior-alcanamido, inferior-alquil-  
 -sulfonilamino, polifluoro-onferior-alquilsulfonilamino, aminosulfonilo,  
 inferior-alquilo, poli-halo-inferior, cicloalquilo, poli-halo-inferior-  
 5 -alcoxi, hidroxí, inferior-alcoxi, carboxi, hidroximetil, formilo, ami-  
 nometilo, inferior-alquilsulfonilo, poli-halo-inferior-alquil-sulfonili,  
 inferior-alquilsulfonilo-aminosulfonilo e inferior-alcoxipoli-inferior-  
 -alquilenoxi; e em que o grupo  $-CHR_2-$  está sempre apenso ou a um hetero  
 átomo da porção L conforme definido acima ou a um hetero átomo da porção  
 10  $R_1$ , com as seguintes condições (i) quando m e n sejam 0 e  $R_2$ ,  $R_3$  e  $R_4$  se-  
 jam todos hidrogénio,  $R_1$  não pode ser halogénio; (ii) quando m seja 0,  
 n seja 1, L seja  $-S-$  e  $R_2$ ,  $R_3$  e  $R_4$  sejam cada um deles hidrogénio,  $R_1$   
 não pode ser l-fenil-lH-(5-tetrazolil); (iii) quando m seja 0, n seja 1,  
 L seja  $-O-$  ou  $-S-$  e  $R_2$ ,  $R_3$  e  $R_4$  sejam todos hidrogénio,  $R_1$  não pode ser  
 15 inferior-alcanoil; (iv) quando m seja 0, n seja 1, L seja  $-O-$ ,  $-S-$  ou  
 $-SO-$ , e  $R_2$ ,  $R_3$  e  $R_4$  sejam todos hidrogénio, ou quando m seja 0, n seja  
 1, L seja  $-S-$ ,  $R_2$  e  $R_4$  sejam hidrogénio e  $R_3$  seja halogénio, ou quando  
 m seja 0, n seja 1, L seja  $-SO-$  ou  $-SO_2-$ ,  $R_2$  seja carbo-inferior-alcoxi  
 e  $R_3$  e  $R_4$  sejam ambos hidrogénio,  $R_1$  não pode ser fenilo ou fanilo subs-  
 tituído.

20 Compostos preferidos da fórmula I acima indicada são  
 aqueles em que:

L é  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$  ou  $-SO_2-$ ;

m e n são, cada um deles, independentemente 0 ou 1;

25  $R_1$  é halogéneo, inferior-alcanoilo, 1-oxo-6- ou 7-fenalenilo,  
 fenilo (ou fenilo substituído por halogéneo ou nitro) Ou heterociclilo  
 seleccionado de entre lH-(5-tetrazolil), 5-oxo-1-tetrazolil, 5-tioxo-1-  
 -tetrazolil (quando  $R_2$  conforme referido abaixo seja diferente de fenil-  
 tio) pirimidinilo, 2-benzoxazolilo, 2-benzotiazolilo, 2-ftalimidilo, 2-  
 30 -(1,3,4-tiadiazolilo), 5-(1,2,4-tiadiazolilo), 4-(5-oxo-1,3,4-tiadiazoli-  
 lo, 4-(5-tioxo-1,3,4-tiadiazolilo), 3-(1,2,4-triazolilo), 4-(1,2,3-tria-  
 zolilo), 2-imidazolilo ou 3-(1,2,4-triazolo[4,3-a]-piridinilo), ou tais  
 grupos heterociclicos substituídos em qualquer átomo de azoto disponível  
 por inferior-alquilo, hidroxí-inferior-alquilo, cicloalquilo, 3- ou 4-pi-  
 35 ridinilo, carboxi-inferior-alquilo, inferior-alcoxicarbonil-inferior-al-  
 quilo, di-inferior-alquilaminocarbonil-inferior-alquilo, 4-morfolinil-

-4 MAI 1960

1 -inferior-alquilo ou fenilo (ou fenilo substituído por amino, inferior-  
 -alcanamido, carboxi-inferior-alcanamido, carboxi ou carbo-inferior-alco-  
 xi), ou tais grupos heterociclicos substituídos em qualquer átomo de car-  
 bono disponível por nitro, inferior-alquilo, amino, cicloalquilamino,  
 5 mercapto, inferior-alquiltio, di-inferior-alquilamino-inferior-alquiltio,  
 4-morfolinil-inferior-alquiltio, 1-piperidinil-inferior-alquiltio, carbo-  
 -inferior-alcoxi ou fenilo (ou fenilo substituído por inferior-alcanami-  
 do);

$R_2$  é hidrogénio, carbo-inferior-alcoxi, fenilo ou feniltio;

10  $R_3$  é hidrogénio, halogéneo, inferior-alquilo primário ou se-  
 cundário, inferior-alcoxi, carbo-inferior-alcoxi, fenilo, fluoro-inferior-  
 -alquilo, inferior-alcenilo ou ciano; e

$R_4$  é hidrogénio, halogéneo, nitro, difenil-inferior-alcanami-  
 do, inferior-alquilo, hidroxil, inferior-alcoxi ou inferior-alcoxietoxie-  
 15 roxi.

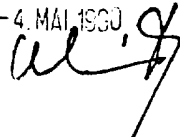
Outros compostos preferidos são os da Fórmula I acima em  
 que:

L é -S-, -SO- ou -SO<sub>2</sub>-;

m e n são, cada um deles, independentemente, 0 ou 1;

20  $R_1$  é 1-oxo-6 ou 7-fenalenilo ou heterociclico seleccionado de  
 entre 1H-(5-tetrazolil), 5-oxo-1-tetrazolil, 5-tioxo-1-tetrazolil (quan-  
 do  $R_2$  conforme definido abaixo é diferente de feniltio), pirimidinilo,  
 2-venzoxazolilo, 2-benzotiazolilo, 2-ftalimidilo, 2-(1,3,4-tiadiazolilo),  
 5-(1,2,4-tiadiazolilo), 4-(5-oxo-1,3,4-tiadiazolilo), 4-(5-tioxo-1,3,4-  
 25 -tiadiazolilo), 3-(1,2,4-triazolilo), 4-(1,2,3-triazolilo), 2-imidazolilo  
 ou 3-(1,2,4-triazolo[4,3-a]-piridinilo) ou tais grupos heterociclicos  
 substituídos em qualquer átomo de azoto disponível por inferior-alquilo,  
 hidroxil-inferior-alquilo, cicloalquilo, 3- ou 4-piridinilo, carboxi-infe-  
 30 rior-alquilo, inferior-alcoxicarbonil-inferior-alquilo, di-inferior-al-  
 quilaminocarbonil-inferior-alquilo, 4-morfolinil-inferior-alquilo ou fe-  
 nilo (ou fenilo substituído por amino, inferior-alcanamido, carboxi-infe-  
 rior-alcanamido, carboxi ou carboxi-inferior-alcoxi) ou tais grupos hete-  
 ro cíclicos substituídos em qualquer átomo de carbono disponível por ni-  
 tro, inferior-alquilo, amino, cicloalquilamino, mercapto, inferior-alquil-  
 35 tio, di-inferior-alquilamino-inferior-alquiltio, 4-morfolinilo-inferior-

-4. MAI. 1960



1 -alquiltio, 1-piperidinil-inferior-alquiltio, carbo-inferior-alcoxi ou fenilo (ou fenilo substituído por inferior-alcanamido);

$R_2$  é hidrogénio, carbo-inferior-alcoxi, fenilo ou feniltio;

5  $R_3$  é hidrogénio, halogéneo, inferior-alquilo primário ou secundário, inferior-alcoxi, carbo-inferior-alcoxi ou fenilo; e

$R_4$  é hidrogénio, halogéneo, nitro, difenil-inferior-alcanamido, inferior-alquilo, hidroxil, inferior-alcoxi ou inferior-alcoxi-toxi-toxi.

Compostos particularmente preferidos são os da fórmula I em que:

10  $m$  é 0 ou 1;  $n$  é 1;  $L$  é -S-;  $R_2$  é hidrogénio;  $R_3$  é halogéneo, inferior-alquilo primário ou secundário, inferior-alcoxi, carbo-inferior-alcoxi, ou fenilo; e  $R_1$  é 1H-(5-tetrazolil), 5-oxo-1-tetrazolil, 5-tioxo-1-tetrazolil ou 2-(1,3,4-tiadiazolil) ou tais grupos substituídos num  
15 anel de carbono ou átomo de azoto respectivos por substituintes conforme definidos acima.

Deverá entender-se que os compostos que tem a fórmula estrutural geral I são geralmente nomeados na literatura química como 1,2-benzisotiazol-(2-H)-3-ona-1,1-dióxidos. No entanto e no interesse da  
20 brevidade, tais compostos são frequentemente nomeados por derivados de sacarina e essa nomenclatura será utilizada daqui em diante na descrição dos compostos de acordo com o invento e das suas propriedades biológicas.

Conforme aqui utilizados os termos, inferior-alquilo, inferior-alcoxi e inferior-alcano significam radicais alifáticos monovalentes, incluindo radicais de cadeia ramificada de entre um e dez átomos  
25 de carbono. Assim a porção inferior-alquilo (ou inferior-alcano) de tais grupos inclui, por exemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, 2-metil-3-butilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, neopentilo, n-hexilo, 1-metilpentilo, 3-metilpentilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 1,1,3,3-tetrametilpentilo, 1,1-  
30 -dimetiloctil e semelhantes.

Conforme aqui utilizado o termo halogéneo (ou halo) significa fluor, cloro, bromo ou iodo.

Conforme aqui utilizado o termo cicloalquilo significa aneis carboxílicos com três a seis aneis de átomos de carbono, incluindo  
35 ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo e ciclohexilo que podem ser subs-

-4 MAI 1960  
al

1 tituídos em qualquer anel de átomos de carbono por um ou mais grupos inferior-alquilo.

Conforme aqui utilizado o termo inferior-alcenilo significa radicais monovalentes, insaturados, incluindo radicais de cadeia ramificada, de entre três e dez átomos de carbono e portanto inclui 1-(2-propenilo), 1-(2-butenilo), 1-(1-metil-2-peopenil), 1-(4-metil-2-pentenilo), 4,4,6-trimetil-2-heopenilo e semelhantes.

Os compostos do presente invento inibem a actividade das proteases da serina, especificamente elastase leucócita humana e enzimas do tipo quimotripsina e são por isso uteis para o tratamento de doenças degenerativas tais como enfisemas, artrite reumatóide e pancreatite. No processo de fixação e a inibição da actividade de uma enzima proteolítica, crê-se que os compostos do invento são clivados no vínculo entre o metileno ( $\text{CHR}_2$ ) e  $\text{L}_n\text{R}_1$  como funções e que o grupo  $\text{L}_n\text{R}_1$  é dividido sob a forma de um anião que pode assim ser descrito como um "grupo de partida". Crê-se que esta clivagem é facilitada pela presença de um "grupo de electrão em retirada", tal como ciano, halogéneo, nitro, carboxi, carbo-inferior-alcoxi, acilo ou fenilo, na funcionalidade  $\text{R}_1$  para assim aumentar a sua electro-negatividade, que pode ser expressa em termos dos valores pKa da forma ácida do "grupos de partida" que idealmente deverão ser inferiores a 7. Um grupo particularmente preferido de tais compostos são os de fórmula I em que  $\text{R}_3$  é diferente de hidrogénio.

Os compostos de fórmula I em que  $m$  é 0,  $\text{R}_2$  é hidrogénio e  $\text{L}$  é -O- ou -S- são preparados por meio da reacção de um derivado 2-haliometilsacarina da fórmula I em que  $\text{R}_1$  é halogéneo,  $\text{R}_2$  é hidrogénio,  $m$  e  $n$  são 0 e  $\text{R}_3$  e  $\text{R}_4$  têm os significados fornecidos acima, com uma porção  $\text{L}_n\text{R}_1$  apropriada. A reacção pode ser levada a efeito ou em presença de um aceitante ácido, tal como um carbonato de metal alcalino-inferior-alcóxido ou um hidreto de metal alcalino, ou alternativamente um sal de metal alcalino da porção  $\text{L}_n\text{R}_1$  pode ser também utilizado. A reacção é levada a efeito num solvente orgânico inerte sob as condições de reacção, por exemplo acetona, metil etil cetona (MEC), tetrahydrofurano (THF), dietil eter, dimetilformamida (DMF), metileno dicloreto (MDC) ou alcanóis inferiores, a uma temperatura situada entre a temperatura ambiente e o ponto de ebulição do solvente utilizado. Os compostos corres-

- 4. MAI. 1990

1    pondentes em que L e -SO- ou -SO<sub>2</sub>- são preparados por oxidação dos com-  
postos correspondentes de fórmula I em que L é -S- com um ou dois equi-  
valentes molares, conforme apropriado, de um perácido, tal como o ácido  
3-cloroperbenzoico.

5                    Alternativamente, os compostos da fórmula I em que m é 0  
podem ser preparados por reacção de sal de metal alcalino ou sacarina  
tálica (preparado por reacção de uma sacarina 4-R<sub>3</sub>-R<sub>4</sub>-2-insubstituída  
apropriada com um alcóxido de metal alcalino ou inferior-álcoxido tali-  
co) com uma porção halo-CHR<sub>2</sub>-L<sub>n</sub>R<sub>1</sub>, em que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, L e n têm os  
10    significados dados acima em relação à fórmula I. Um sal de talio pode  
ser usado quando R<sub>2</sub> tem todos os significados fornecidos acima, mas um  
sal de metal alcalino apenas pode ser usado quando R<sub>2</sub> é hidrogénio. A  
reacção é levada a efeito num solvente orgânico inerte, por exemplo um  
inferior-alcanol ou DMF, a temperatura entre o ponto de ebulição do sol-  
15    vente usado e 20°C.

Os compostos de fórmula I em que m é 1 e R<sub>2</sub> é hidrogénio  
são preparados por reacção de um composto 3-(feniltio)propil-L<sub>n</sub>R<sub>1</sub>, pre-  
parado pela reacção de um haleto de L<sub>n</sub>R<sub>1</sub>-propilo com sódio tiofenóxido  
em metil etil cetona (MEC), seguida da reacção do produto com N-cloro-  
20    succinamida para dar uma espécie 3-cloro-3-(feniltio)propil-L<sub>n</sub>R<sub>1</sub>. A  
reacção desta última com um sal de tálio de uma 4-R<sub>2</sub>-R<sub>4</sub>-sacarina apro-  
priada, utilizando-se as mesmas condições descritas acima para a prepa-  
ração dos compostos de fórmula I a partir de um sal de sacarina e de uma  
porção halo-CHR<sub>2</sub>-L<sub>n</sub>R<sub>1</sub>, fornece uma 2-[1-(feniltio)propil-L<sub>n</sub>R<sub>1</sub>]sacarina.  
25    A oxidação desta última para a correspondente 2-[1-(fenilsulfinil)propil-  
-L<sub>n</sub>R<sub>1</sub>]sacarina seguida pelo aquecimento do produto num alquilenoglicol  
eter, por exemplo etileno glicol dimetil eter, permite os compostos de  
fórmula I onde m é 1 e R<sub>2</sub> é hidrogénio.

30                    O composto de fórmula I, em que R<sub>1</sub> é inferior-alcanoilo,  
R<sub>2</sub> é hidrogénio, L é -O-, m é 0, n é 1 e R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> têm os significados  
fornecidos acima, são preparados por meio do tratamento da corresponden-  
te 2-hidroximetilsacarina com um anidrido ácido apropriado em presença  
de uma quantidade catalítica de um ácido mineral ou de um ácido orgâni-  
co forte, por exemplo ácido sulfúrico ou ácido p-toluenosulfónico.

35                    A 2-halometilsacarina de fórmula I em que R<sub>1</sub> é halogénio,

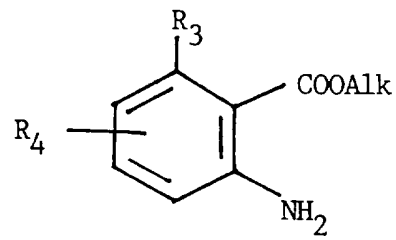
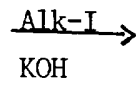
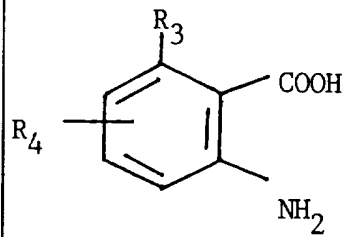
- 4 MAI 1969  
*al*

1 R<sub>2</sub> é hidrogénio, m e n são 0 e R<sub>3</sub> têm os significados indicados acima re  
lativamente à fórmula I e as correspondentes sacarinas 4-R<sub>3</sub>-R<sub>4</sub>-2-insubs-  
tituídas necessárias para a preparação dos compostos da fórmula I em que  
R<sub>1</sub>, L, m e n têm os outros significados dados acima, são preparadas pe-  
5 lo processo descrito por D'Alelio e al., J. Macromol. Sci-Chem., A3(5),  
941 (1969) e Saari e al., J. Het Chem, 23 , 1253 (1986). No processo des-  
crito por Saari, um metil ester de um ácido antranílico apropriado é pre-  
parado por meios convencionais a partir de ácido antranílico substituí-  
do e de ester diazotizado. O sal de diazónico é depois reagido com dióxi-  
10 do de enxofre e cloreto cuprico para produzir um sulfonil cloreto que é  
depois reagido com hidroxido de amónio concentrado para produzir os deri-  
vados substituídos de sacarina da fórmula II. Estes últimos, ao reagirem  
com formaldeído em solvente inferior-alcanol fornecem as 2--hidroxime-  
tilsacarinas da fórmula III, que, ao reagirem com um haleto de tionilo  
15 ou um tri-halogeneto de fósforo, fornecem os correspondentes derivados  
de 2-halometilsacarina. A abordagem é ilustrada como segue:

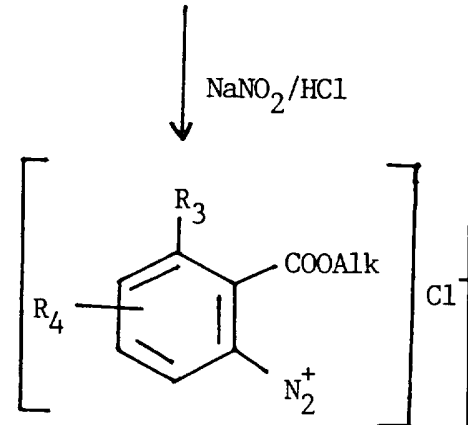
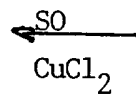
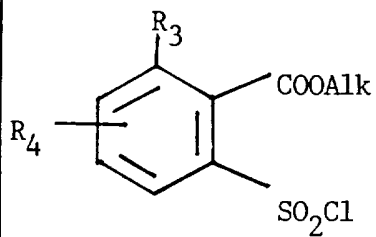
-4. MAI 1990  
*alif*

1

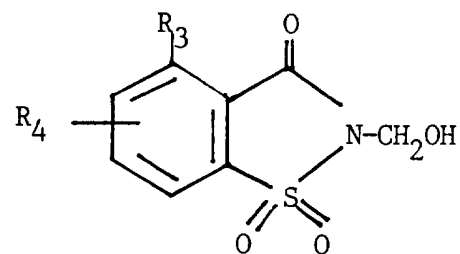
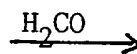
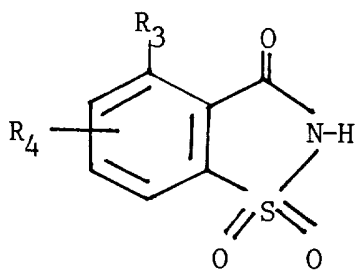
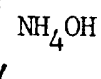
5



10



15

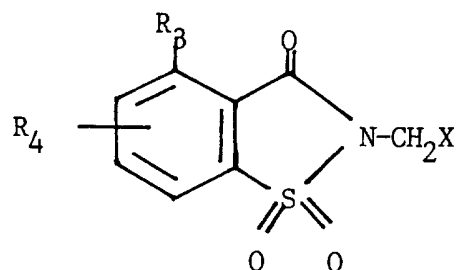
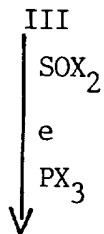


20

25

II

30



35

-4 MAL 1990  
*[Handwritten signature]*

1 em que  $R_3$  e  $R_4$  têm os significados fornecidos acima e X é halogênio.

5 As halometilsacarinas da fórmula I, em que  $R_1$  é halogênio,  $R_2$  é hidrogênio, m e n são 0 e  $R_3$  e  $R_4$  têm os significados dados acima em relação à fórmula I, podem também ser preparados por reacção de uma 2-feniltiometilsacarina correspondente com um haleto sulfurilo num solvente orgânico inerte, por exemplo MDC, dicloreto de etileno (EDC) ou carbono tetracloreto, a uma temperatura de entre cerca de 0°C para cerca de 30°C.

10 Os compostos de fórmula II onde  $R_3$  é inferior-alquilo primário ou secundário e que são uteis como intermediários para a preparação dos compostos de fórmula I acima descritos, são preparados por um de dois processos. Os compostos da fórmula II em que  $R_3$  é inferior-alquilo primário são preparados reagindo-se uma 4-metil- $R_4$ -2-insubstituída-sacarina com dois equivalentes de um litio alquil-inferior num solvente orgânico inerte, por exemplo THF, e reagindo-se o sal de litio resultante com um equivalente molar de um haleto inferior-alquilo, sendo ambas as reacções efectuadas a uma temperatura de entre -50°C a -80°C.

15 Os compostos da fórmula II em que  $R_3$  é inferior-alquilo tanto primário como secundário, são preparados por meio da reacção de uma 2-primária-inferior-alquil- $R_4$ -N,N-di-inferior-alquilbenzamida com um equivalente molar de um litio alquilo inferior em presença de uma tetra-inferior-alquiletilenodiamina num solvente orgânico inerte, por exemplo THF e reacção do sal de litio resultante com um equivalente molar de um haleto inferior-alquilo a uma temperatura de entre cerca de -50°C e -80°C. A 2-primária ou secundária-inferior-alquil- $R_4$ -N,N-di-inferior-alquil-benzamida é então reagida com um equivalente molar de um litio inferior-alquilo, em presença de uma tetra-inferior-alquilo-etilenodiamina num solvente orgânico inerte, por exemplo THF, e o sal de litio resultante é reagido com dióxido de enxofre a uma temperatura de entre 20 25 30 -50°C e -80°C, seguida por reacção do produto com ácido hidroxilaminossulfônico em presença de base. A 2-inferior-alquilo- $R_4$ -6-aminosulfonil-N,N-di-inferior-alquibenzamida e depois disso aquecida num meio ácido para efectuar a ciclização desta última para a desejada 4-primária ou secundária inferior-alquil- $R_4$ -2-insubstituída-sacarina da fórmula II. É preferido levar a efeito a ciclização em ácido acético glacial sob refluxo. 35

-4. MAI. 1959

1 Quando o grupo 2-inferior-alquilo no material de partida 2-inferior-al-  
quilo- $R_4$ -N,N-di-inferior-alquil-benzamida é metilo, a alquilação propor-  
ciona espécies em que o grupo 2-inferior-alquilo é de cadeia recta ou  
de cadeia ramificada, dependendo de se a cadeia direita ou ramificada  
5 está presente no haleto inferior-alquilo utilizado para a alquilação.  
Por outro lado, quando o grupo 2-inferior-alquilo do material de parti-  
da contem mais do que um átomo de carbono, a alquilação tem lugar no  
átomo de carbono adjacente ao anel de benzeno e proporciona produtos  
com um grupo sec -inferior-alquilo na posição 2.

10 A acesso a alguns dos intermediários necessários da  
fórmula II, requer, nalguns casos, o desenvolvimento dos dois aneis que  
constituem o núcleo da sacarina. Assim, para preparar compostos em que  
 $R_3$  é inferior-alcoxi e  $R_4$  é 7-hidroxi, converte-se ácido 3,3-ditiobis-  
propiónico no cloreto bis ácido por meio de reacção do ácido com cloreto  
15 de tionilo e o cloreto ácido é depois reagido com dois equivalentes  
molares de benzilamida para produzir a bis n-benzilamida. esta última,  
ao reagir com cloreto de sulfurilo num solvente orgânico, tal como MDC,  
EDC ou tetracloreto de carbono, proporciona 5-cloro-2-benzil-2H-isotiazol-3-ona,  
que é oxidada com um equivalente molar de um per ácido, como  
20 seja ácido perbenzoico ou ácido 3-cloroperbenzoico, para 5-cloro-2-ben-  
zil-2H-isotiazol-3-ona-1-óxido. Este último, ao ser aquecido sob pressão  
com um 2-inferior-alcoxifurano num solvente orgânico inerte, tal como  
benzeno, tolueno ou xileno, fornece um 4-inferior-alcoxi-7-hidroxi-2-  
-benzil-1,2-benzisotiazol-2H-3-ona-1-óxido. O grupo 7-hidroxi pode, se  
25 desejado, ser então reagido com um halogeneto inferior-alquilo ou um ha-  
leto inferior-alcoxipoli-inferior-alcoxi-inferior-alquilo para dar o  
correspondente 4,7-di-inferior-alcoxi ou 4-inferior-alcoxi-7-inferior-  
-alcoxipoli-inferior-alquilenoxi-2-benzil-1,2-benzisotiazol-2H-3-ona-1-  
-óxido. Posterior oxidação no produto com um equivalente molar de um  
30 perácido conforme descrito anteriormente, seguida por desbenzilação for-  
nece as correspondentes sacarinas 4-inferior-alcoxi-7- $R_4$ -2-insubstituí-  
das.

35 Outras transformações químicas simples que são conven-  
cionais e bem conhecidas dos técnicos químicos podem ser utilizadas pa-  
ra efectuar as modificações nos grupos funcionais dos compostos do inven-

- 4. MAI. 1990  
al

1 to. Por exemplo, a redução catalítica dos grupos nitro para produzir os  
compostos correspondentes amino substituídos, acilação das espécies ami-  
no substituídas para preparar as amidas correspondentes ou oxidação de  
5 sulfetos ou sulfóxidos para preparar os correspondentes, respectivamen-  
te, sulfóxidos ou sulfonas, conforme se desejar, podem ser executadas .

Em processos de ensaio biológico normalizados, os compostos  
de fórmula I revelaram possuir actividade inibitória da elastase leucó-  
cita humana (HLE) e da quimotripsina e são portanto uteis no tratamento  
de doenças degenerativas, tais como o enfisema, a artrite reumatóide ou  
10 a pancreatite.

Os compostos da fórmula I que têm funções básicas podem ser  
convertidos para a forma de sais por adição de ácido, por meio da interco-  
nversão da base com o ácido . De forma semelhante, a base livre pode ser  
regenerada da forma de sal por adição de ácido de maneira convencional,  
15 isto é, por meio do tratamento dos sais com bases aquosas frias, fracas,  
por exemplo carbonatos de metal alcalino e bicarbonatos de metal alcali-  
no. As bases assim regeneradas podem ser interaccionadas com o mesmo ou  
diferentes ácidos, para voltarem a dar o mesmo ou diferente sal de adi-  
ção de ácido. Assim, as bases e todos os seus sais por adição de ácidos,  
20 são facilmente inter-convertíveis.

Da mesma forma, determinados compostos de fórmula I com  
funções ácidas, isto é ácido carboxílico, podem ser convertidos para  
formas de sais respectivos por reacção do ácido com uma base, tal como  
hidróxidos de metal alcalino ou de amónio ou com bases orgânicas tais  
25 como alquil, dialquil ou trialquilaminas e os ácidos podem ser regenera-  
dos da forma de sais por tratamento dos sais com ácidos aquosos.

Deverá portanto apreciar-se que a fórmula I, não apenas re-  
presenta a configuração estrutural das bases e ácidos da fórmula I, co-  
mo também é representativa das entidades estruturais que são comuns a  
30 todos os compostos de fórmula I, seja sob a base livre, de ácidos livres  
ou sob a forma de sais das bases e dos ácidos. Verificou-se que, em vir-  
tude dessas entidades estruturais comuns, os compostos da fórmula I e  
os seus sais têm uma actividade farmacológica inerente de um tipo a ser  
mais completamente descrito abaixo. Esta actividade farmacológica ine-  
35 rente pode ser aproveitada de forma útil para fins farmacêuticos, por



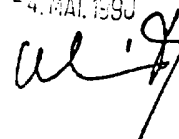
1 meio do emprego de bases livres ou ácidos livres por si próprios ou dos  
seus sais formados a partir de ácidos e bases farmacologicamente aceitá-  
veis, ou seja ácidos ou bases cujos aniões ou catiões sejam inócuos pa-  
5 ra o organismo animal em doses eficazes dos sais, de modo que as proprie-  
dades benéficas inerentes à entidade estrutural comum representada pe-  
las bases e ácidos livres não sejam viciadas por efeitos secundários  
atribuíveis aos aniões ou catiões.

Na utilização farmacológica da actividade dos sais, pre-  
fere-se, evidentemente, utilizar sais farmacologicamente aceitáveis. Em-  
10 bora a insolubilidade na água, elevada toxicidade ou falta de caracter  
cristalino possam tornar alguns sais particulares inadequados ou menos  
desejáveis para utilização como tal numa dada aplicação farmacológica, os  
sais insolúveis na água ou tóxicos podem ser convertidos para a sua ba-  
se correspondente farmacologicamente aceitável, por decomposição dos sa-  
15 is com base aquosa ou ácido aquoso, conforme explicado acima, ou alter-  
nativamente, podem ser convertidos para qualquer sal farmacologicamente  
aceitável desejado, por meio de reacções de dupla decomposição envolven-  
do o anião e o catião, por exemplo por meio de processos de troca de  
iões.

20 Além disso, independentemente da sua utilidade em apli-  
cações farmacêuticas, os sais são úteis como derivados caracterizadores  
ou identificadores das bases e ácidos livres, ou nos processos de isola-  
mento ou purificação. Como todos os sais, tais derivados de sais carac-  
terizadores ou purificadores podem, se desejado, ser utilizados para re-  
25 gerar os ácidos e bases livres farmacologicamente aceitáveis, por meio  
da reacção dos sais com base aquosa ou ácido aquoso ou, alternativamen-  
te, podem ser convertidos num sal farmacologicamente aceitável, por meio  
de, por exemplo, processos de troca de iões.

A característica nova dos compostos reside portanto no  
30 conceito das bases e das formas catiónica e aniónica das sacarinas 4-R<sub>3</sub>,  
R<sub>4</sub>-2-substituídas da fórmula I e não em qualquer porção ácido ou base  
particular ou anião ácido ou catião básico associados às formas de sal  
dos compostos; antes, as porções ácido ou base ou os aniões ou catiões  
que podem ser associados às formas de sal, não são, só por si, nem novas  
35 nem importantes e portanto qualquer anião ácido ou catião básico capaz  
de formar sais com as bases ou os ácidos.

-4. MAI. 1990



1 Os compostos da fórmula I do invento podem ser prepara-  
rados para uso farmacêutico por meio da respectiva incorporação em uni-  
dades de dosagem, como comprimidos ou cápsulas para administração oral,  
tanto isolados como em combinação com auxiliares adequados tais como car-  
5 bonato de cálcio, amido, lactose, talco, estearato de magnésio, goma de  
acácia e semelhantes. Mais ainda, os compostos podem ser formulados  
administração oral, parentérica ou aerosol de inalação, seja em solução  
aquosa de sais solúveis na água dos compostos, seja em soluções aquosas  
de álcool, glicol ou óleo ou emulsões óleo-água, da mesma forma que são  
10 preparadas as substâncias medicinais convencionais.

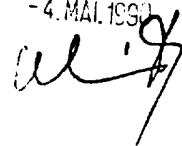
A percentagem de componente activo em tais composiçõ-  
es pode variar de forma que seja obtida uma dosagem adequada. A dosagem  
administrada a um determinado paciente é variável, dependendo da apre-  
ciação clínica que utiliza como critérios: a via de administração, a du-  
15 ração do tratamento, o tamanho e o estado físico do paciente, a potên-  
cia do componente activo e a resposta do paciente a ele. Uma quantidade  
eficaz de dosagem apenas pode portanto ser determinada pelo clínico de-  
pois de uma consideração de todos os critérios e utilizando o seu me-  
lhor julgamento a favor do paciente.

20 As estruturas moleculares dos compostos do invento fo-  
ram indicadas com base no estudo dos seus espectros infra-vermelhos e  
NMR. As estruturas foram confirmadas por correspondência entre os valo-  
res calculados e verificados por análise elementares de cada elemento.

25 Os exemplos seguintes ilustrarão melhor o invento,  
sem no entanto o limitarem a eles. Todos os pontos de fusão se apresen-  
tam sem correcção.

#### EXEMPLO 1

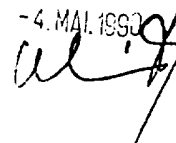
30 Hidróxido de potássio em pó (7,4 g; 132 mml; 2 equiv.)  
foi misturado com sulfóxido de dimetilo (DMSO) (100 ml) e a mistura foi  
agitada durante 5 minutos. Adicionou-se à mistura ácido 6-metil-antra-  
nílico (10,0 g; 66 mmol) e iodometano (4,52 ml; 73 mmol; 1,1 equiv.)  
gota a gota. A mistura de reacção foi agitada durante 30 minutos à tem-  
35 peratura ambiente, depois diluída com éter (250 ml), lavada com água  
(3 x 100 ml), seca ( $MgSO_4$ ) e concentrada. O produto bruto foi filtrado



1 através de uma almofada de evaporação de sílica gel (32-63) e eluído  
com 1:9 éter:hexano para fornecer 4,23 g (39 %) de metil-6-metilantrani-  
lato sob a forma de um óleo.  $^1\text{H}$  nmr (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.078 (1H, t,  
5 J=7.67 Hz); 6.529 (2H, d, J=7.79 Hz); 5.111 (2H, br s); 3.887 (3, s);  
2.424 (3H, s). IV (película limpa,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3480 (m), 3380 (m), 2950 (w),  
1690 (s); 1605 (s).

10 O metil 6-metilantranilato preparado em (a) (4,23 g; 25,6  
mmol) foi dissolvido em ácido acético (25 ml) e a solução arrefecida  
para 0°C. Ácido clorídrico concentrado (45 ml) foi adicionado para pro-  
duzir uma pasta escura. Uma solução de nitrito de sódio (1,89 g; 27,4  
mmol; 1,07 equiv.) em água (8 ml) foi adicionada gota a gota com agita-  
ção, a solução côr de laranja resultante foi agitada a 0°C durante 1  
15 hora e depois adicionada em 6 porções a uma mistura de di-hidrato de  
cloreto cúprico (2,18 g; 12,8 mmol; 0,5 equiv.) e dióxido de enxofre  
6,3 g; excesso) em ácido acético (33 ml) e água (6 ml) a 0°C. A solução  
verde-escura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite, verti-  
da em gelo-água (300 ml) e o sólido que se separou foi recolhido e seco  
por sucção para fornecer 1,11 g do cloreto de sulfonilo que foi imedia-  
20 tamente adicionado a hidróxido de amônio gelado (100 ml) e agitado à  
temperatura ambiente de um dia para o outro. A solução foi adicionada  
para pH 1 por meio de HCl concentrado e o precipitado resultante foi  
recolhido e secado ao ar para proporcionar 729 mg (12%) de 4-metilsaca-  
rina, p.f. 224-226°C.  $^1\text{H}$  nmr (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ): 9.5 (1H. br s); 7.782  
(2H, d, J=4.35 Hz); 7.644 (1H, t, J=4.20 Hz); 2.683 (3H, s). IV (KBr,  
25  $\text{cm}^{-1}$ ): 3400 (w); 3100 (s) 3000 (s); 1720 (s) 1580 (m). FDMS: m/e 197  
( $\text{M}^+$ ).

30 A 4-metilsacarina preparada em (b) (500 mg; 2,54 mmol) foi  
dissolvida em 2,53 ml de etanol morno (banho de vapor). Uma vez conse-  
quida uma mistura homogênea, adicionou-se formalina (37% em metanol;  
1,76 ml excesso) gota a gota. Deixou-se a solução arrefecer até à tem-  
peratura ambiente e depois foi esfriada até 0°C durante 4 dias. O sólido  
resultante foi recolhido e seco ao ar para fornecer 476 mg (82%) de  
2-hidroximetil-4-metilsacarina, p.f. 196-198°C.  $^1\text{H}$  nmr (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  
35 7.767 (1H, t, J=6.75Hz); 7.732 (1H, d, J=7.72 Hz); 7.600 (1H, d, J=6.64  
Hz); 5.361 (2H, d, J=8.00 Hz); 3.296 (1H, t, J=8.16 Hz); 2.793 (3H, s).  
IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3505 (s); 3070 (w); 1735 (s); 1580 (m).

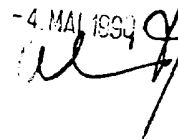


1 A 2-hidroximetil-4-metilsacarina produzida em (c) (76 mg;  
0,33 ml) foi misturada com anidrido acético (1 ml; excesso) e foram adi-  
cionadas 2 gotas de ácido sulfúrico concentrado. A mistura de reacção  
foi agitada durante 2 horas à temperatura ambiente, altura em que foi  
5 observada uma mancha não plar por análise cromatográfica de camada fina  
(tlc). A mistura de reacção foi diluída com MDC (50 ml) e lavada com bi-  
carbonato de sódio saturado (2 x 15 ml). Após secagem ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), o sol-  
vente foi removido para proporcionar 64 mg (72 %) de 2-acetoximetil-4-  
-matilsacarina p.f. 198-205°C (decomp.).  $^1\text{H}$  nmr (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  
10 7.8 (2H, m); 7.64 (1H, d, J=6.18 Hz); 5.84 (2H, s); 2.82 (3H, s); 2.15  
(3H, s). IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2920 (w); 1745 (s); 1735 (s); 1630 (w). FDMS:  
m/e 269 ( $\text{M}^+$ ).

#### EXEMPLO 2

15 Utilizando o processo acima descrito no Exemplo 1, ácido  
6-cloro-antranílico (5,00 g; 29,2 mmol) e iodometano (2,75 ml; 44 mmol;  
1,5 equiv.) foram reagidos em presença de hidróxido de potássio em pó  
(4,08 g; 72,7 mmol; 2,5 equiv) para darem 4,22 g (78%) de metil 6-cloro-  
antranilato sob a forma de um óleo.  $^1\text{H}$  nmr (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.077 (1H,  
20 t, J=8.06 Hz); 6.744 (1H, d, J=6.7 Hz); 6.575 (1H, d, J=8.25 Hz); 4.871  
(1H, br s); 3.929 (3H, s): IV (película limpa,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3400 (m); 3380 (m);  
2950 (w); 1705 (s); 1610 (s).

25 4-clorosacarina foi preparada pelo mesmo processo utili-  
zado para preparar 4-metilsacarina utilizando-se metil 6-cloroantrani-  
lato (4,22 g; 22,7 mmol) em ácido acético (22 ml) e HCl conc. (40 ml) e  
nitrito de sódio (1,68 g; 24,3 mmol) em água (7 ml) para preparar o sal  
de diazónio que foi adicionado a di-hidrato de cloreto cúprico (1,93 g;  
11,4 mmol; 0,5 equiv.) e dióxido de enxofre (6,5 g; excesso) em ácido  
acético (30 ml)/água (5 ml). O cloreto de sulfonilo resultante foi tra-  
30 tado com hidróxido de amónio (150 ml) conforme anteriormente descrito,  
para fornecer 3,07 g (62%) de 4-clorosacarina sob a forma de um sólido  
amarelo pálido, p.f. 245-246°C.  $^1\text{H}$  nmr (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ): 7.918 (1H, dd,  
J=7.39, 1.91 Hz); 7.865 (1H, t, J=7.52 Hz); 7.829 (1H, br d, J=7.30  
Hz). IV (KBr,  $\text{CM}^{-1}$ ): 3570 (s); 3520 (s); 2950 (s,b); 1735 (s); 1630 (m).  
35 FDMS: m/e 217 ( $\text{M}^+$ ).

-4. MAI 1994  


1                    2-hidroximetil-4-clorosacarina foi preparada da mesma  
forma que a 2-hidroximetil-4-metilsacarina, no Exemplo 1, a partir de  
4-clorosacarina (1,00 g; 4,60 mmol) e formalina (37%; 3,22 ml; excesso).  
Todas as tentativas para cristalizar o produto oleoso viscoso resultaram  
5 em decomposição do material de partida e o produto foi assim utilizado  
no passo seguintes, sem caracterização.

2-acetoximetil-4-clorosacarina foi preparada da mesma  
maneira que foi utilizada para a 2-acetoximetil-4-metilsacarina do Exem-  
plo 1, a partir de 2-hidroximetil-4-clorosacarina em bruto em bruto  
10 (0,34 g; 1,4 mmol) e anidrido acético (2,5 ml) com duas gotas de ácido  
sulfúrico. Neste caso, após o isolamento, o produto foi purificado por  
filtração através de uma almofada de sílica gel e eluição com 1:1 de  
éter:hexano para fornecer 2-acetoximetil-4-clorosacarina (35 mg, 95%  
de rendimento), sob a forma de um sólido branco, p.f. 138-142°C. <sup>1</sup>H nmr  
15 (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.921 (1H, dd, J=6.54, 2.63 Hz); 7.874 (1H, t, J=7.98  
Hz); 7.842 (1H, dd, J=6.70, 2.20 Hz); 5.869 (2H, s), 2.172 (3H, s). IV  
(KBr, CM<sup>-1</sup>): 1745 (s); 1735 (m, shoulder); 1575 (w). Comb. anal.:

C Teórico, 41,46; H, 2,78; N, 4,83;

C Verificado, 41,17; H, 2,81; N, 4,75

### EXEMPLO 3

                  2-hidroximetil-4-clorosacarina em bruto do Exemplo 2,  
(609 mg; 2,46 mmol max) foi misturada com dietil éter (5 ml) e cloreto  
de tionilo (3 ml; excesso) foi-lhe adicionado. A mistura resultante foi  
25 aquecida para se efectuar uma solução completa, agitada à temperatura  
ambiente de um dia para o outro, diluída com éter (20 ml) e filtrada  
através de uma almofada de celite tapada com areia e eluída com éter. A  
remoção do solvente proporcionou 430 mg de derivado de clorometilo bru-  
to. Uma porção (225 mg) foi removida para outras reacções. O restante  
30 (205 mg) foi cromatografado por evaporação em gel de sílica e eluído com  
éter/pentano a 40% para proporcionar 137 mg de 2-clorometil-4-clorosaca-  
rina, p. f. 135-136°C. <sup>1</sup>H nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.925 (1H, dd, J=6.62,  
2.26 Hz); 7.882 (1H, t, J=8.18 Hz); 7.846 (1H, dd, J=7.42, 2.36 Hz);  
5.561 (2H, s). IV (KBr, CM<sup>-1</sup>): 3090 (w); 3050 (w); 1750 (s); 1575 (m).  
35 FDMS: m/e 265 (M<sup>+</sup>).

74 MAR 1990  
EXEMPLO 4

O derivado de clorometilo preparado no Exemplo 3 (225 mg; 0,85 mmol) e sódio 1-fenil-5-mercaptop-1H-tetrazolo (200 mg; 1,01 mmol; 1,2 equiv.) foram dissolvidos em acetona (5 ml) para darem uma solução escura acatanhada- Passados cerca de 10 minutos observou-se um precipitado e após agitação de um dia para o outro à temperatura ambiente não se registou a presença de nenhuma 2-clorometil-4-clorosacarina na análise por tlc. A mistura de reacção foi vertida em água e extraída com MDC (3 x 25 ml). Os extractos combinados foram secos ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), concentrados e o resíduo cromatografado por evaporação sobre gel de sílica e eluído com 1:1 de éter-hexano. A mancha maior foi recolhida para proporcionar 122 mg de 4-cloro-2-(1-fenil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-sacarina sob a forma de sólido branco, p.f. 175-177°C.  $^1\text{H}$  nmr (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.813 (3H, m); 7.515 (5H, s); 5.710 (2H, s). IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3080 (w); 1740 (s); 1590 (w). FDMS: m/e 407 ( $\text{M}^+$ ); 230 ( $\text{M}^+$ -PMT); 178 (1%, PTM).

EXEMPLO 5

O derivado de clorometilo preparado conforme o Exemplo 3 (337 mg bruto; máximo 1,27 mmol) foi dissolvido (tanto quanto possível) em acetona (10 ml). Adicionou-se sódio 1-fenil-5-mercaptop-1H-tetrazolo (304 mg; 1,52 mmol; 1,2 equiv.) e a mistura de reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 3 dias. A mistura foi diluída com MDC (50 ml), lavada com água (3 x 25 ml), seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), concentrada e filtrada através de uma almofada de sílica gel (eluíção com 1:1 éter/hexano). O material assim obtido foi cromatografado por evaporação em sílica gel e eluída com 1:1 de éter:hexano para proporcionar 44 mg (8,5%) de 4-cloro-2-(4-fenil-5-tioxotetrazolin-1-ilmetil)-sacarina, p.f. 158-162°C.  $^1\text{H}$  nmr (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.981 (1H, d,  $J=7.12\text{Hz}$ ); 7.95 (2H, m); 7.887 (1H, t,  $J=6.74\text{ Hz}$ ); 7.864 (1H, d,  $J=7.32\text{Hz}$ ); 7.567 (3H, m); 6.393 (2H, s). IV (KBr,  $\text{CM}^{-1}$ ): 1745 (s); 1185 (s). FDMS: m/e 407 ( $\text{M}^+$ ): 230 ( $\text{M}^+$ -PMT).

EXEMPLO 6

Uma mistura de 2-(clorometil)sacarina (0,98 g, 4,2 mmol), 1-(3-acetamidofenil)-5-mercaptop-1H-tetrazolo (1 g, 4,2 mmol) e bicarbo-

74. MA. 1990  


1 nato de potássio (0,84 g, 6,4 mmol) em metil etil cetona (50 ml) foi  
 aquecida a 50°C sob azoto, de um dia para o outro. A mistura de reacção  
 foi arrefecida, vertida em HCl/água gelada diluídos (300 ml) e a água  
 foi decantada do semi-sólido que se solidificou em trituração com aceta-  
 5 to de etilo quente. O sólido branco resultante foi recristalizado a par-  
 tir de acetonitrilo (MeCN) com adsorção com carvão vegetal, para propor-  
 cionar 0,82 g de 2-[1-(3-acetamidofenil)-1H-tetrazol-5-iltiometil]saca-  
 rina sob a forma de pequenas agulhas brancas, p.f. 195-196°C. decomp.  
<sup>1</sup>H nmr (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.05 (3H, s); 5.65 (2H, s). FDMS: m/e 430 (M<sup>+</sup>).

10 C. Teor, 47,43; H, 3,28; N, 19,52

C. Verificado, 47,02; H, 3,27; N, 19,53.

#### EXEMPLO 7

15 Uma mistura de 2-(bromometil)sacarina (2,7 g, 9,8 mmol),  
 1-(3-heptanamidofenil)-5-mercapto-1H-tetrazolo (3 g, 9,8 mmol) e carbo-  
 nato de potássio (3,4 g, 24,5 mmol) foi aquecida sob refluxo em metil  
 etil cetona (50 ml) sob azoto durante 1 hora. A mistura foi arrefecida  
 e vertida numa solução de bicarbonato de sódio/gelo. A camada aquosa  
 foi decantada do semi-sólido branco resultante. O semi-sólido foi lava-  
 20 do com água, depois dissolvido em acetonitrilo quente, a solução foi tra-  
 tada com carvão vegetal activado e filtrada. O filtrado foi libertado  
 do solvente sob vácuo e o sólido resultante foi cromatografado . O óleo  
 foi cristalizado a partir de etanol quente para proporcionar 1,6 g de  
 25 2-[1-(3-heptanamidofenil)-1H-tetrazol-5-iltiometil]sacarina, sob a  
 forma de um sólido branco, p.f. 146-147,5°C. <sup>1</sup>H nmr (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  
 5.65 (2H, s). FDMS: m/e 500 (M<sup>+</sup>).

30 C. Teor , 52.79; H, 4.83; N, 16.79;

C. Verificado 52.44; H, 4.75; N, 16.64.

#### EXEMPLO 8

35 Uma mistura de 2-(brometil)sacarina (3g, 10,8 mmol) e o sal  
 de sódio de 5-mercapto-1-metil-1H-tetrazolo (1,49 g, 10,8 mmol) foi aque-  
 cida sob refluxo em metil etil cetona (75 ml) durante 2 horas. A mistu-  
 ra de reacção foi arrefecida, vertida numa solução de bicarbonato de só-

-4. MAI. 1989  


1 dio diluído/gelo e extraída com MDC (2 vezes). Os extractos orgânicos combinados foram secados ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e libertos do solvente sob vácuo. O produto bruto cromatografado (sílica gel-95:5  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : éter) e o óleo resultante foi cristalizado a partir de isopropanol quente para fornecer 2,7 g (80%) de 2-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)sacarina sob a forma de um sólido branco, p.f. 106-110°C.  $^1\text{H}$  nmr (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 5.55 (2H, s). FDMS: m/e 311 ( $\text{M}^+$ ).

C. Teor, 38.58; H, 2.91; N, 22.49;

C. Verificado, 38,53; H, 2.79; N, 22.60.

#### EXEMPLO 9

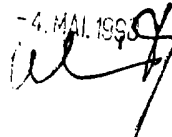
15 Uma mistura de 2-(clorometil)sacarina (3 g, 12,9 mmol), 1-ciclohexil-5-mercaptop-1H-tetrazolo (2,37 g, 12,9 mmol) e carbonato de potássio (4,45 g 32,2 mmol) foi aquecida sob refluxo de metil etil ceto na (50 ml) durante 1 hora. A mistura de reacção foi arrefecida, vertida numa solução de bicarbonato de sódio diluído/gelo e extraída duas vezes com acetato de etilo. Os extractos orgânicos combinados foram lavados com água, secos ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e libertos do solvente sob vácuo. A cromatografia (sílica gel; MDC) forneceu 2g de 2-(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-iltiometil)sacarina sob a forma de uma espuma branca que foi cristalizada a partir de ciclohexano quente, p.f. 103-105°C.  $^1\text{H}$  nmr (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 5.65 (2H, s). FDMS: m/e 379 ( $\text{M}^+$ ).

C. Teor, 47.48; H, 4.52; N, 18.46;

C. Verificado, 47.84; H, 4.61; N, 18.36.

#### EXEMPLO 10

30 Uma mistura de ácido m-cloroperbenzóico (0,43 g, 2,67 mmol) e 2-(1-fenil-1H-tetrazol-5-iltiometil)sacarina (1 g, 2,67 mmol) em MDC foi agitada à temperatura ambiente durante 24 horas a tlc (95:5  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : éter) revelou a presença de sulfeto de partida. Foi adicionado mais perácido (0,2 g) e a mistura foi agitada durante mais 2 dias. A mistura de reacção foi lavada com solução de bicarbonato de sódio, seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e libertada do solvente sob vácuo. A cromatografia (sílica gel-95:5  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :éter) forneceu uma espuma que foi cristalizada a partir de éter para fornecer 0,52 g de 2-(1-fenil-1H-tetrazol-5-ilsulfinilmetil)sacari-

-4. MAI. 1993  


1 na, sob a forma de um sólido branco, p.f. 161-162°C.  $^1\text{H}$  nmr (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 5.5-6.0 (2H,q). FDMS: m/e 196 ( $\text{M}^+$ -PMT), 398 ( $\text{M}^+$ ).

C. Teor, 46.27; H, 2.85; N, 17.98;

5 C. Verificado, 46.00; H, 2.83; N, 17.76.

#### EXEMPLO 11

10 Uma mistura de 2-bromometil-5-nitrosacarina (2 g, 6,2 mmol) e 1-fenil-5-mercapto-1H-tetrazolo, sal de sódio em metil etil cetona (40 ml)/DMF (10 ml) foi aquecida a refluxo durante 2 horas. A mistura de reação foi arrefecida e vertida numa solução de bicarbonato de sódio diluído/gelo. O sólido branco resultante, isolado por filtração, foi lavado com água e seco ao ar. O composto foi sonicado com 50:50 de MDC: acetona e filtrado para remoção de impurezas solúveis. O sólido que ficou foi recristalizado a partir de 2:1 de acetonitrilo:etanol para fornecer 1,5 g de 5-nitro-2-(1-fenil-1H-tetrazol-5-iltiometil)sacarina sob a forma de um sólido branco, p.f. 189.190°C.  $^1\text{H}$  nmr (90 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 5.75 (2H, s). FDMS: m/e 418 ( $\text{M}^+$ ).

15 C. Teor, 43.06; H, 2.41; N, 20.09;

20 C. Verificado, 42.29; H, 2.43; N, 20.13.

#### EXEMPLO 12

25 Uma mistura de ácido m-cloroperbenzóico (2,2 g, 12,8 mmol) e 2-(fenilsulfinilmetil)sacarina (3,75 g, 11,6 mmol) em MDC (50 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. Foi adicionada mais uma espátula de perácido e a agitação foi continuada durante mais uma hora. O ácido m-clorobenzóico foi removido por filtração e o sólido foi lavado com uma pequena quantidade de MDC. O filtrado foi lavado com solução de bicarbonato de sódio, seco ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e libertado do solvente sob vácuo. O sólido resultante foi recristalizado a partir de 50:50 de etanol: acetoneitrilo para fornecer 2-(fenilsulfonil-metil)-sacarina sob a forma de um sólido branco, p.f. 169-171°C.  $^1\text{H}$  nmr (90 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) 5.15 (2H, s). FDMS: m/e 196 ( $\text{M}^+$ -PMT).

30 C. Teor, 49.84; H, 3.29; N, 4.15;

35 C. Verificado, 49.92; H, 3.24; N, 4.13.

EXEMPLO 13

Uma mistura de ácido m-cloroperbenzóico (0,9 g, 5,37 mmol) e 2-(2-pirimidiltiometil)sacarina preparada por processos semelhantes aos dos Exemplos 9 e 11 (1,5 g, 4,8 mmol) em MDC (75 ml) foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura de reacção foi lavada com solução de bicarbonato de sódio, seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e libertada do solvente sob vácuo. Parte deste produto bruto (0,5 g) foi guardada para conversão directa para a sulfona; o material restante foi cromatografado (sílica gel-95:5  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :acetona). A recristalização a partir de etanol:acetonitrilo forneceu 0,95 g de 2-(2-pirimidil-sulfinilmetil)-sacarina, sob a forma de cristais brancos, p.f. 197-198°C decomp.  $^1\text{H}$  nmr (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 5.1-5.5 (2H, q).

C. Teor, 44.57; H, 2.81; N, 13.00;

C. Verificado, 44.67; H, 2.84; N, 12.97.

EXEMPLO 14

Uma mistura de ácido m-cloropenbenzóico (0,4 g, 2.3 mmol) e o sulfoxido preparado no Exemplo 13 (0,75 g, 2,3 mmol) em MDC (50 ml) foi agitada à temperatura ambiente com controlo por TLC (95:5 MDC:acetona). Passadas 2 horas, ainda se mantinha algum do sulfóxido de partida; foi adicionada mais uma espátula de perácido e a reacção foi agitada de um dia para o outro. Cloreto de metileno (100 ml) foi adicionado e a mistura foi lavada com solução de bicarbonato de sódio. A camada orgânica foi seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e o solvente foi removido sob vácuo. A recristalização do resíduo a partir de acetonitrilo:etanol forneceu 0,95 g de 2-(2-pirimidilsulfonilmetil)sacarina, sob a forma de um sólido branco, p.f. 225-227°C decomp.  $^1\text{H}$  nmr (90 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 5.78 (2H, s). FDMS: m/e 196 ( $\text{M}^+$  -PMT), 339 ( $\text{M}^+$ ).

C. Teor, 42.47; H, 2.67; N, 12.38;

C. Verificado, 42.20; H, 2.62; N, 12.46.

EXEMPLO 15

Uma mistura de 2-(clorometil)sacarina (3 g, 12,9 mmol) e sódio p-nitrofenoxido (2,55 g, 12,9 mmol) em THF (50 ml) foi aquecida de um dia para o outro a 50°C e depois aquecida a refluxo durante 45 minutos. A mistura de reacção foi arrefecida, vertida numa solução de bi-

-4. MAI. 1993



1 carbonato de sódio diluído/gelo e extraída duas vezes com etil acetato. Os extractos orgânicos combinados foram lavados com solução de bicarbonato de sódio e água, secos ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e levados até à secura no vácuo. A cromatografia (sílica gel;MDC) forneceu um óleo que foi cristalizado a  
5 partir de ciclohexano/éter quente. O sólido resultante foi recristalizado a partir de etanol para fornecer 0,92 g de 2-(4-nitrofenoximetil)sacarina sob a forma de plaquetas brilhantes brancas, p.f. 162-164°C.  $^1\text{H}$  nmr (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 5.95 (2H, s). FDMS m/e 334 ( $\text{M}^+$ ).

10 C. Teor, 50.30; H, 3.02; N, 8.38;

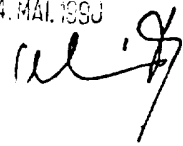
C. Verificado, 50.06; H, 2.91; N, 8.28.

#### EXEMPLO 16

15 5-Nitro-2-(1-fenil-1H-tetrazol-5-iltiometil)sacarina (4 g, 9,56 mmol) (Exemplo 11) foi dissolvido em THF (250 ml) e colocado num frasco agitador para duas espátulas de catalisador de paládio em carvão vegetal a 10% foram adicionadas sob azoto e a mistura foi agitada sob hidrogénio (55 psi) durante 2,5 dias. A mistura de reacção foi filtrada através de terra de diatomáceas Celite e o filtrado foi misturado com  
20 água e extraído com MDC. A camada orgânica foi seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), liberta do solvente sob vácuo e a espuma amarela resultante foi sonicada com etanol morno, arrefecida e filtrada. O desejado derivado de 5-aminosacarina, 0,5 g, foi isolado sob a forma de um sólido de cor creme FDMS: m/e 388 ( $\text{M}^+$ ).

25 Uma mistura do derivado de 5-aminosacarina acima indicado (0,5 g, 1,29 mmol) e cloreto de 3,3-difenilpropanoil (0,315 mmol) em acetonitrilo (50 ml) foi aquecida sob refluxo durante 2,5 horas. A análise por meio de TLC (85:5 cloreto de metileno:acetona) revelou a presença de alguma amina de partida. Uma pequena quantidade adicional de cloreto ácido foi acrescentada, o refluxo foi continuado durante mais 1,5 horas e  
30 a mistura de reacção foi arrefecida e vertida em água gelada (400 ml). Após 30 minutos, a mistura foi filtrada e o sólido de cor acastanhada resultante foi lavado com água e seco ao ar. A cromatografia em gel de sílica (95:5 MDC:éter) produziu uma espuma que foi cristalizada a partir  
35 de etanol quente para fornecer 0,68 g de 5-(3,3-difenilpropionamido)-2-

-4. MAI. 1990



1 -(1-fenil-1H-tetrazol-5-iltiometil)sacarina sob a forma de um sólido  
branco, p.f. 92-93°C decomp. FDMS: m/e 596 (M<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H nmr (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  
3.25 (1H, d); 4.8 (2H, t); 5.6 (2H, s); 6.9-8.2 (m.Ar). NMR revelou tam-  
bém aproximadamente duas moléculas de etanol de cristalização: 1,25 (t);  
5 3,7 (q). Anal comb:

Teor para C<sub>30</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> + 2C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH:

C, 59.28; H, 5.27; N, 12.2;

Verificado: C, 58.09; H, 5.15; N, 12.09.

#### 10 EXEMPLO 17

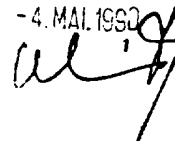
Metil-2-cloro-2-feniltioacetato foi preparado conforme des-  
crito na literatura: I Fleming e J. Iqbal, Tetra Lett, 24, 327 (1983); M.  
Campbell e al, Tetra Lett, 21, 3305 (1980).

15 Sacarina (10 g, 54,6 mmol) foi dissolvida em etanol (500 ml)  
com ligeiro aquecimento Etóxico tálico (13,6 g, 54,6 mmol) foi adiciona-  
do gota a gota e a mistura heterogénea resultante foi agitada à tempera-  
tura ambiente durante 2 horas, depois arrefecida, filtrada e o sólido la  
vado com etanol frio. O sólido cristalino branco acinzentado foi seco  
20 sob vácuo num secador para fornecer 19,4 g (92%) do sal de tálio de saca-  
rina.

Uma mistura do sal de tálio da sacarina (1,78 g, 4,6 mmol) e  
metil 2-cloro-2-feniltioacetato (1 g, 4,6 mmol) em DMF (25 ml) foi agita-  
da a 60°C durante 7 horas. A mistura foi arrefecida e vertida em água  
25 gelada (400 ml). Após 30 minutos, a mistura foi filtrada e o sólido foi  
lavado com água e secado ao ar. A cromatografia sobre gel de sílica  
(MDC) forneceu um óleo transparente que foi recristalizado a partir de  
etanol quente para fornecer 0,87 g (51%) de agulhas brancas de metil-2-  
-feniltio-2-(2-sacaril)acetato, p.f. 144-146°C. <sup>1</sup>H nmr (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  
3.8 (3H, s); 5.95 (1H, s); 7.2-8.15 (9H, m). FDMS: m/e 363 (M<sup>+</sup>).

30 Uma solução de metil 2-feniltio-2-(2-sacaril)acetato (2 g,  
5,5 mmol) e cloreto de sulfurilo (0,74 g, 5,5 mmol) em MDC (50 ml) foi  
agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. O solvente foi removido  
sob vácuo e o óleo amarelo foi recristalizado a partir de etanol morno  
35 para dar 0,94 g de produto. O NMR revelou mais de 50% de material de par-  
tida. Uma quantidade adicional de material de partida (1 g, 2,75 mmol)

-4. MAI. 1992



1 foi acrescentada ao produto bruto em mistura e este foi redissolvido em  
cloreto de metileno. Cloreto de sulfurilo (0,5 ml) foi de novo adiciona-  
do e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante cerca de 12 ho-  
ras. O desenvolvimento conforme acima forneceu 0,66 g de metil 2-cloro-2-  
5 -(2-sacarinil)acetato em bruto que foi usado imediatamente no passo se-  
guinte.

Uma mistura deste cloreto (0,66 g de mistura bruta) e 1-fe-  
nil-5-mercapto-1H-tetrazolo sob a forma de um sal de sódio (0,44 g, 2,2  
mmol) foi aquecida sob refluxo em metil etil cetona (25 ml) durante 4 ho-  
10 ras. Depois de agitação à temperatura ambiente durante 2 dias, a mistura  
de reacção foi vertida em água gelada. O sólido acastanhado isolado por  
filtração foi lavado com água e secado ao ar. A cromatografia sob gel de  
sílica (MDC) forneceu uma espuma esbranquiçada que foi recristalizada a  
partir de etanol para proporcionar 0,36 g de metil 2-(1-fenil-1H-tetrazol  
15 -5-iltio)-2-(2-sacarinil)acetato sob a forma de um sólido cristalino  
branco, p.f. 160.162°C.  $^1\text{H}$  nmr (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 3.8 (3H, s); 7.05 (1H,  
s6; 7.4-8.1 (9H, m). FDMS: m/e 431 ( $\text{M}^+$ ).

Teor para  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}_2$ :

C, 47.33; H, 3.04; N, 16.23;

Verificado: C, 47.15; H, 3.09; N, 16.30.

#### EXEMPLO 18

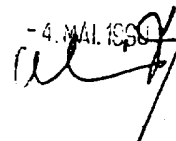
A uma suspensão de 6,0 g (0,03 mol) de iodeto cuproso em  
100 ml de THF foram adicionados 25 ml de sulfeto de dimetilo e a solução  
25 amarela resultante foi arrefecida para  $-78^\circ\text{C}$  e tratada gota a gota com  
uma solução de 23 ml (0,06 mol) de uma solução 3,0 M de brometo de fenil  
magnésio em dietil éter. A solução alaranjada pálida resultante foi agi-  
tada a  $-78^\circ\text{C}$  sob azoto, durante uma hora e depois tratada com 3,02 g  
(0,03 mol) de 2-ciclohexenona em 10 ml de THF. A mistura resultante foi  
30 deixada aquecer até  $0^\circ\text{C}$  ao longo de um período de duas horas. reesfriada  
para  $-78^\circ\text{C}$ , tratada com 15 ml de hexametil-fosforamida, agitada durante  
trinta minutos, tratada com 8,0 g (0,09 mol) de cianoformato de metilo  
e deixada aquecer, de um dia para o outro, até à temperatura ambiente. A  
mistura de reacção foi vertida em 100 ml de ácido clorídrico 2N e a fase  
35 orgânica foi separada e a fase aquosa voltada a extrair com MDC. Os ex-  
tractos orgânicos combinados foram levados até à secura no vácuo e o re-

1 síduo foi triturado com cloreto de amónio saturado, depois com água, de-  
pois com salmoura e levado até à secura uma vez mais para fornecer 3,2 g  
de metil 2-fenilciclohexan-6-ona-carboxilato sob a forma de um óleo.

5 Este último (3,0 g, 0,013 mol), 4,8 g (0,039 mol) de ben-  
zil mercaptan e 1,0 g de Amberlyst<sup>R</sup>-15 (resina) (Rohm & Hass) em cloro-  
fórmio, foi aquecido a refluxo durante vinte horas, a mistura tratada com  
mais 1,5 g da resina e aquecida durante mais quatro horas. A mistura foi  
então arrefecida até à temperatura ambiente, filtrada, o filtrado leva-  
do até à secura no vácuo, o resíduo triturado com hexano e o sólido re-  
10 colhido por filtração para dar 0,85 g (19%) de uma mistura de metil 2-ben-  
ziltio-6-fenilciclohex-2-eno-carboxilato e metil 2-benziltio-6-fenil-  
ciclohex-1-eno-carboxilato, 0,6 g (0,0018 mol) dos quais foram aqueci-  
dos com 2,0 g de 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona em 25 ml de tolueno  
com agitação sob azoto durante vinte e quatro horas. A mistura foi fil-  
15 trada através de uma almofada de gel de sílica, eluindo com 2:1 de MDC:  
hexano e o eluato foi levado até à secura para dar 0,3 g (67%) de metil  
2-benziltio-6-fenilbenzoato.

20 Os últimos 0,52 g (0,0016 mol) dissolvidos em 100 ml de  
MDC foram diluídos com 20 ml de ácido acético e 5 ml de água, a mistura  
arrefecida para -10°C e gás de cloro foi feito borbulhar através da mis-  
tura até que a reacção exotérmica ter acabado. A mistura foi depois agi-  
tada durante dez minutos e levada até à secura, no vácuo, para dar 0,41  
g (85%) de metil 2-clorosulfonil-6-fenilbenzoato que foi dissolvido  
em 10 ml de THF e adicionado a 25 ml de uma solução de hidróxido de amó-  
25 nio concentrado ao mesmo tempo que era arrefecida num banho de gelo/ace-  
tona. A mistura de reacção foi extraída com MDC, a fase orgânica foi re-  
tirada e a camada aquosa acidificada para pH 1 com ácido clorídrico con-  
centrado e extraída com MDC. Os extractos orgânicos, na lavagem com sal-  
moura, secagem e ecaporação até à secura, forneceram 0,33 g (97%) de  
30 4-fenil-sacarina.

35 Seguindo-se um processo semelhante ao descrito no Exem-  
plo 21, esta última (0,33 g, 0,0012 mol) foi reagida com 0,3 g (0,019  
mol) de sulfeto de clorometil fenilo em 15 ml de tolueno, em presença de  
0,08 g (0,0025 mol) de brometo de tetrabutylamónio e o produto, 2-fenil-  
tiometil-6-fenilsacarina (0,48 g, 100%), tratado com cloreto de sulfuri-  
lo em MDC para dar 0,36 g (95%) de 2-clorometil-4-fenilsacarina.

- 4. MAI. 1988  


1 EXEMPLO 19

5 Uma solução de 2,2 g (0,0071 mol) de 2-(fenilclorometil)sacarina e 1,4 g (0,0071 mol) de sal de sódio de 1-fenil-5-mercaptotetrazolo em 30 ml de DMF foi aquecida até 55°C durante três horas e meia, depois agitada à temperatura ambiente durante cerca de dezasseis horas e vertida em água gelada contendo bicarbonato de sódio diluído. O sólido que se separou foi recolhido, lavado com água, seco ao ar e cromatografado sobre gel de sílica, eluindo com 98:2 de MDC:dietil éter, para dar 10 2 g (63 %) de 2-(1-fenil-1H-tetrazol-5-iltiofenilmetil)sacarina, p. f. 192-193°C.

EXEMPLO 20

15 Uma solução de 4,53 g (0,022 mol) do sal de sódio de sacarina e 5 g (0,022 mol) de 1-fenil-4-clorometiltetrazolin-5-tiona em 50 ml de DMF foi aquecida a 130°C durante quatro horas, depois arrefecida e vertida em água gelada. O sólido foi separado, lavado com água, seco e cromatografado sobre gel de sílica, eluindo com MDC, para dar 4,8 g (58 %) de 2-(1-fenil-5-tioxotetrazol-4-ilmetil)sacarina, p.f. 140-142°C.

20 EXEMPLO 21

25 Uma mistura de 3,27 g (0,012 mol) de 4-bromosacarina [Patente Japonesa Publicada 58/79 034, publicada em 12 de Maio de 1983; C.A. 100, 7773w (1984)], 1,63 g (0,015 mol) de t-butóxido de potássio, 0,39 g (0,0012 mol) de brometo de tetrabutylamónio e 3,0 ml (0,022 mol) de sulfeto de clorometil fenilo em 100 ml de tolueno, foi aquecida sob refluxo numa atmosfera de azoto, durante oito horas e depois à temperatura ambiente durante cerca de dezasseis horas. A mistura de reacção foi então arrefecida, diluída com acetato de etilo e a camada orgânica lavada com bicarbonato, água e salmoura e depois seca sobre sulfato de magnésio e levada até à secura no vácuo. O sólido residual foi recristalizado a partir de tolueno-hexano para dar 3,86 g (84%) de 4-bromo-2-feniltio-  
30 metilsacarina, p.f. 174,5-178°C.

35 A uma solução desta última (3,27 g, 0,0085 mol) em 85 ml de MDC foi adicionado 1,02 ml (0,0127 mol) de cloreto de sulfurilo. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante hora e meia, concentrada

4. MAI. 1980  
*[Handwritten signature]*

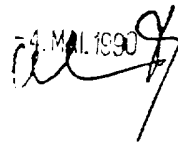
1 no vácuo e o resíduo triturado com hexano e filtrado para dar 2,61 g de um produto bruto que foi recristalizado a partir de tolueno-hexano para dar 2,24 g (85%) de 2-clorometil-4-bromosacarina, p.f. 157-159°C.

5 EXEMPLO 22A

A uma solução de 8,0 ml (0,053 mol) de tetrametiletilenodiamina (TMEDA) em 350 ml de THF a -70°C foram adicionados 42 ml (0,055 mol) de uma solução 1,3 M de s-butil litio em hexano e a mistura foi agitada durante quinze minutos. À solução foi adicionada gota a gota, com agitação, uma solução de 10,36 g (0,050 mol) de 2-metoxi-N,N-dietilbenzamida em 150 ml de THF enquanto se mantinha a temperatura a -60°C ou menos e então borbulhou-se dióxido de enxofre para a mistura de reacção, mantendo-se a temperatura da reacção abaixo de -50°C até a mistura de reacção ficar ácida ao papel tornassol humido. A mistura foi então agitada à temperatura ambiente durante duas horas, diluída com 450 ml de hexano e o material sólido que se tinha separado foi recolhido, dissolvido em 200 ml de água e a mistura tratada com 65 g de acetato de sódio e 21,5 g (0,19 mol) de ácido hidroxilamino-0-sulfónico foram adicionados, em porções, com agitação. O sólido branco que se separou foi recolhido e seco para dar 7,04 g (49%) de 2-aminosulfonil-6-metoxi-N,N-dietilbenzamida, p.f. 190-194°C.

Uma mistura do produto (4,3 g, 0,015 mol) em 75 ml de dioxano e 25 ml de ácido clorídrico concentrado foi aquecida num banho de vapor durante 70 horas, depois arrefecida, concentrada no vácuo, diluída com água e gelo e tornada fortemente básica com hidróxido de sódio concentrado. A extracção da mistura com MDC e o isolamento do produto dos extractos orgânicos forneceu 1,29 g (40%) de 4-metoxisacarina. Numa alternativa e procedimento preferidos, a ciclização de 2-aminosulfonil-6-metoxi-N,N-dietilbenzamida para 4-metoxisacarina com um rendimento de 65% foi levada a efeito em ácido acético glacial durante seis horas e meia.

Seguindo-se um procedimento semelhante ao descrito no Exemplo 21 acima, 1,14 g (0,0053 mol) daquela última foram reagidos com 1,31 ml (0,0097 mol) de sulfeto de clorometil fenil em tolueno, na presença de 0,72 g (0,0064 mol) de t-butóxido de potássio e 174 mg (0,00054 mol)

74. MAR. 1990  


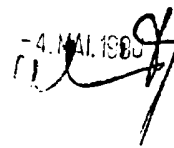
1 de brometo de tetrabutylamônio para dar 1,23 g (69%) de 4-metoxi-2-fenil-  
tiometilsacarina, p.f. 152,5-154,5°C (de etil acetato hexano), 1,02 g  
(0,003 mol) do qual foram tratados com 0,36 ml (0,0045 mol) de cloreto  
de sulfurilo em MDC para dar 282 mg (36%) de 2-clorometil-4-metoxisaca-  
5 rina, p.f. 169-174°C.

EXEMPLO 22B

A uma solução de 4,74 ml (0,031 mol) de tetrametiletileno-  
diamina em 300 ml de THF (passado através de alumina antes da utiliza-  
10 ção) foram adicionados 5,8 g (0,03 mol) de 2-etil-N,N-dietilbenzamida.  
A solução foi arrefecida para -78°C e tratada com uma solução de 34,9 ml  
(0,031 mol) de uma solução a 0,9 M de s-butil litio em ciclohexano. Quan-  
do a adição se completou, a mistura foi agitada durante vinte minutos e  
depois tratada com uma solução de 3,2 ml (0,04 mol) de iodeto de etilo  
15 enquanto se mantinha a temperatura a -78°C. A temperatura foi então dei-  
xada subir até à temperatura ambiente e a mistura agitada durante cerca  
de dezasseis horas e depois vertida em água. O óleo resultante foi sepa-  
rado e cromatografado em sílica gel, eluindo com 10% de etil acetato/he-  
xano para dar 2,86 g (43%) de 2-sec-butil-N,N-dietilbenzamida sob a for-  
20 ma de um óleo amarelo.

Seguindo-se um procedimento semelhante ao descrito no Exem-  
plo 22A acima, este último (10,45 g, 0,045 mol), dissolvido em 70 ml de  
THF, foi adicionado a uma solução de 39,2 ml (0,047 mol) de uma solução  
1,2 m de s-butil litio em ciclohexano e 7,1 ml (0,047 mol) de tetrameti-  
25 lenodiamina em 250 ml de THF enquanto se mantinha a temperatura a -78°C.  
Quando a adição ficou completa a mistura foi agitada durante mais meia  
hora a -78°C e depois tratada com dióxido de enxofre a -70°C e depois dei-  
xada aquecer até à temperatura ambiente. A mistura foi levada à secura  
no vácuo e o resíduo foi dissolvido em água e adicionado com agitação a  
30 uma solução fria de 15,2 g (0,134 mol) de ácido hidroxilaminosulfónico e  
15,4 ml (0,134 mol) de hidróxido de sódio a 35% para dar 10,1 g (72%)  
de 2-aminosulfonil-6-sec-butil-N,N-dietilbenzamida.

Esta última (6,38 g 0,22 mol) foi dissolvida em 100 ml de  
ácido acético glacial e a solução aquecida sob refluxo durante treze ho-  
35 ras e depois levada até à secura. O resíduo foi triturado com dietil éter

4. MAI. 1983  


1 e recolhido por filtração para dar 5,7 g (83%) do sal de dietilamônio da 4-sec-butilsacarina.

Esta última (3,0 g, 0,0096 mol), na reacção com 1,13 ml (0,012 mol) de sulfeto de clorometil fenil em tolueno, forneceu 3,47 g  
5 (100 %) de 2-feniltiometil-4-sec-butilsacarina.

A reacção desta última (3,2 g, 0,0097 mol) com 2,3 ml (0,029 mol) de cloreto de sulfurilo em 20 ml de MDC forneceu 2,4 g (87%) de 2-clorometil-4-sec-butilsacarina.

#### 10 EXEMPLO 22C

A uma solução de 9,3 ml (0,058 mol) de tetrametiletileno-  
diamina em 340 ml de THF a -78°C foram adicionados 52 ml de uma solução  
1,1 M (0,057 mol) de s-butil litio em THF. A solução foi depois tratada  
com uma solução de 11,37 g (0,052 mol) de 2-propil-N,N-dietilbenzamida  
15 em 75 ml de THF a -78°C e a solução foi agitada durante quinze minutos  
e depois tratada com uma solução de 8,3 ml (0,104 mol) de iodeto de etilo  
em THF. A solução foi agitada durante uma hora e meia a -78°C e depois  
apagada por meio da adição de cloreto de amônio saturado adicionado  
gota a gota a -78°C. A mistura foi então deixada aquecer até à temperatu-  
20 ra ambiente, diluída com dietil éter, lavada, primeiro com bicarbonato  
de sódio saturado e depois com salmoura, seca e depois levada até à se-  
cura para fornecer 12,91 g de produto bruto que foi cromatografado sobre  
gel de sílica, eluindo com 10% etil acetato/hexano para dar 3,23 g (25%)  
de 2-(3-pentil)-N,N-dietilbenzamida sob a forma de um óleo amarelo.

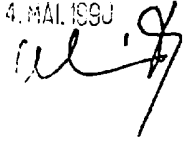
25 Seguindo-se um procedimento semelhante ao descrito no  
Exemplo 22A acima, aquele último (3,05 g, 0,0115 mol) em THF foi reagido  
com 10,5 ml (0,126 mol) de uma solução 1,1 M de s-butil litio em THF, em  
presença de 2,1 ml (0,014 mol) de tetrametiletilenodiamina. O sal de lí-  
tio resultante foi depois reagido, primeiro com dióxido de enxofre e de-  
30 pois com hidroxilaminosulfonato de sódio para dar 1,97 g (52%) de 2-ami-  
no-sulfonil-6-(3-pentil)-N,N-dietilbenzamida sob a forma de cristais  
amarelo pálidos, p.f. 118-120°C (amolecimento 102°), 1,84 g (0,0056 mol)  
dos quais foram ciclicizados em 22 ml de ácido acético glacial refluxado  
para darem 1,28 g (70%) de sal de dietilamônio de 4-(3-pentil)sacarina,  
35 p.f. 107,5-109,6°C.

-4. MAI. 1988  


1           Esta última (0,0037 mol), na reacção com 0,74 ml (0,0055  
mol) de sulfeto de clorometil fenilo em presença de 116 mg (0,0004 mol)  
de brometo de tetrabutylamónio em 45 ml de tolueno, forneceu 1,93 g de  
5           2-feniltiometil-4-(4-pentil)-sacarina sob a forma de um óleo amarelo  
pálido, 1,93 g (0,0037 mol) do qual, ao reagirem com 0,59 ml (0,0073 mol)  
de cloreto de sulfurilo em 37 ml de MDC, forneceram 1,2 g de 2-clorome-  
            til-4-(3-pentil)-sacarina sob a forma de um óleo amarelo pálido.

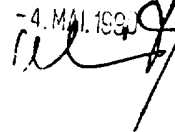
10           EXEMPLO 22D - 22N

10           Seguindo-se um processo semelhante ao descrito acima no  
Exemplo 22A, substituindo-se a 2-metoxi-N,N-dietilbenzamida aí utilizada  
por uma 2-R<sub>3</sub>-R<sub>4</sub>-substituída-N,N-dietilbenzamida, foram preparadas as se-  
15           guintes 2-halometil-4-R<sub>3</sub>-R<sub>4</sub>-substituídas sacarinas listadas no Quadro A,  
preparadas por meio das correspondentes 2-feniltiometilsacarinas. Sempre  
que possível, são fornecidos o ponto de fusão, o solvente de recristali-  
zação e o rendimento, para cada uma das sacarinas 2-insubstituídas, as  
2-feniltiometilsacarinas e as 2-clorometilsacarinas nas colunas com os  
20           cabeçalhos "pf/Solv" e "Rendimento". Em todos os casos, as 2-feniltiome-  
tilsacarinas intermediárias foram usadas directamente no passo seguinte,  
sem mais nenhuma caracterização ou purificação.



## QUADRO A

Ex.	R <sub>3</sub> /R <sub>4</sub>	Saca.		2-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> SCH <sub>2</sub> Saca.		2-ClCH <sub>2</sub> -Saca.	
		pf/Solv.	Rendimento	pf/Solv.	Rendimento	pf/Solv.	Rendimento
22D	H 7-Cl	260-262	93	--	100	158.0-160.0	41
22E	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> H	177.0-178.0 MeOH	88	--	100	i-PrOH 96.0-98.0	20
22F	CH <sub>3</sub> O 5-CH <sub>3</sub> O	(a)	64	--	100	i-PrOH-Cyc. hex. 190.0-192.0	76
22G	COOCH <sub>3</sub> H	(b) EtOAc-hex.	76	--	65	186.0-187.0	
22H	CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O H	(a)	96	--	95	139.0-140.0	97
22I	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHO H		87	--	75	142.5-143.5	94
22J	CH <sub>3</sub> O 6-CH <sub>3</sub> O	(a)	94	--	89		
22K	CH(CH <sub>3</sub> )- (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) H		83	--	100	--	87
22L	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> 5,7-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub>	i-PrOH	67	--	52	--	99
22M	CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	107.5-109.5	70	--	100	--	100

-4. MAI. 1993  


35 30 25 20 15 10 5 1

QUADRO A (Continuado)

<u>Ex.</u>	<u>R<sub>3</sub>/R<sub>4</sub></u>	<u>Saca.</u>		<u>Rendimento</u>	<u>pf/Solv.</u>	<u>Rendimento</u>	<u>pf/Solv.</u>	<u>Rendimento</u>
		<u>pf/Solv.</u>	<u>2-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>SCH<sub>2</sub>-Saca.</u>					
		Me t-Bu						
		éter:hex.						
22N	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	(c)	--	100	--	--	100	100
	H							

- (a) Isolado e usado no passo seguinte como o sal de dietilamônio
- (b) A sacarina-2-insubstituída foi preparada por ciclização de dimetil 3-aminosulfonilftalato em meta-nol, em presença de um equivalente molar de metóxido de sódio. O éster de ftalato foi preparado por diazotização do dimetil 3-aminofalato, decomposição do sal de diazônio com dióxido de enxofre em presença de cloreto cúprico e eracção do dimetil 2-clorosulfonilftalato com amônio (84% de rendimento geral).
- (c) Ver Exemplo 21B para a preparação de sacarina-2-insubstituída.

-4 MAI. 1990  
*[Handwritten signature]*

1 EXEMPLO 23

5 Seguindo-se um procedimento semelhante ao descrito no Exem-  
plo 1, a reacção de 18,3 g (0,1 mol) de sacarina com 70 ml de formalina  
a 37% em etanol, forneceu 3,58 g (70%) com 2-hidroximetilsacarina, 25 g  
(0,117 mol) da qual foram reagidas com 63,3 g (0,234 mol) de tribrometo  
fosforoso em dietil éter, para dar 29,8 g (92 %) de 2-bromometilsacarina  
p.f. 155-157°C.

10 EXEMPLO 24

15 A uma solução de 4 g (0,0175 mol) de 6-nitrosacarina em 240  
ml de etanol, foram adicionados 4,4 g (0,0175 mol) de etóxido de tálico  
e a mistura foi deixada repousar à temperatura ambiente durante uma hora  
arrefecida durante cerca de 16 horas e o precipitado sólido recolhido e  
seco para dar 7,6 g (100%) de sal de tálio de 6-nitrosacarina. O produ-  
to foi suspenso em 50 ml de DMF e a mistura tratada com 3,07 g (0,0194  
mol) de sulfeto de clorometil fenilo, a mistura aqueceu até cerca de 63°C  
durante cinco horas, deixou-se repousar à temperatura ambiente durante  
cerca de 16 horas e depois foi vertida em água gelada. O produto bruto,  
obtido por filtração, foi agitado em DMC e filtrado para remoção de sais  
de tálio. O filtrado foi libertado de solvente e o sólido amarelo pálido  
resultante foi sonicado com etanol morno e de novo recolhido e seco para  
dar 4,6 g (75%) de 6-nitro-2-feniltio-metilsacarina, p.f. 161.1630C. Es-  
ta última, ao reagir com cloreto de sulfurilo em MDC utilizando-se o  
processo acima descrito no Exemplo 17, forneceu 3,7 g de 2-clorometil-6-  
25 -nitrosacarina.

30 EXEMPLO 25A

35 Uma solução de 49,8 g (0,199 mol) de 2-hidroxi-5-(1,1,3,3-  
tetrametilbutil)benzóico ácido em 200 ml de metanol, foi aquecida até  
50°C e depois tratada gota a gota com cerca de 80 g de ácido sulfúrico  
a um ritmo suficiente para manter a reacção sob refluxo. A mistura de  
reacção foi aquecida sob refluxo durante mais 11 horas, depois arrefeci-  
da e repartida entre água e etil acetato. A camada orgânica foi lavada  
com bicarbonato de sódio saturado, depois com salmoura, seca sobre sul-  
fato de sódio e levada à secura para dar 48,6 g (92%) de metil 2-hidroxi-

4. MAI. 1993  
*[Handwritten signature]*

1 -5-(1,1,3,3,-tetrametilbutil)benzoato.

Este último dissolvente em 250 ml de DMF e foi tratado, primeiro com 40,4 g (0,36 mol) de 1,4-diazabicciclo[2,2,2]octano, seguido por 33,4 g (0,27 mol) de cloreto de dimetil tiocarbamoilo e 100 ml de DMF. A mistura de reacção foi aquecida a 45°C durante cerca de oito horas, arrefecida, vertida em gelo/água e ácido cloridrilo concentrado e depois extraída com acetato de etilo. Os extractos orgânicos combinados foram lavados com ácido clorídrico diluído, depois com bicarbonato de sódio e depois com salmoura, secos e levados à secura para darem 48,2 g (76%) de metil 2-(N,N-dimetiltiocarbamiloxi)-5-(1,1,3,3-tetrametilbutil)benzoato que foi aquecido a 220°C durante 15 horas, depois arrefecido, dissolvido em tolueno e cromatografado sobre sílica, eluindo com 1:9 de etil acetato:tolueno, para dar 3.6 g (14%) de metil 2-(N,N-dimetilcarbamiltio)-5-(1,1,3,3,-tetrametilbutil)benzoato.

15 Uma solução deste último (0,025 mol) em 40 ml de MDC foi tratada, com agitação, por meio de 80 ml de ácido acético glacial, seguido de 16 ml de água. A mistura de eracção foi arrefecida para 0°C e borbulhou-se cloro através dela durante cerca de cinco minutos, enquanto se mantinha a temperatura entre 5 e 24°C. A reacção foi agitada durante mais 30 minutos, concentrada no vácuo e o resto da solução vertido em água gelada. A extracção da mistura com etil acetato e o isolamento do produto dos extractos orgânicos combinados, forneceu 6,8 g (78%) de metil 2-clorosulfonil-5-(1,1,3,3,-tetrametilbutil)benzoato.

25 O produto (9,0 g, 0,026 mol) foi dissolvido em THF e adicionado a 100 ml de hidróxido de amónio concentrado com arrefecimento num banho de gelo. A solução resultante foi agitada durante cerca de 16 horas, depois concentrada no vácuo e a solução concentrada acidificada para pH 3 com ácido clorídrico concentrado. A mistura foi agitada durante diversas horas e o separado sólido foi recolhido, lavado com água e seco para fornecer 9,0 g de 5-(1,1,3,3,-tetrametilbutil)sacarina, p.f. 213-215°C.

35 Seguindo-se um procedimento semelhante ao descrito no Exemplo 17, 9,0 g (0,30 mol) do produto foram reagidos com etóxido de tálio em etanol e o sal de tálio resultante eragiu com 3,33 g (0,021 mol) de sulfeto de clorometil fenilo em DMF para dar 5,76 g (66%) de 2-fenil-

19. M. 1990



1 tiometil-5-(1,1,3,3,-tetrametilbutil)sacarina, 3,3 g (0,007 mol) da qual  
foram tratados com 0,944 g de cloreto de sulfurilo em DMC para dar 1 g  
(41 %) de 2-clorometil-5-(1,1,3,3,-tetrametilbutil)sacarina.

5 EXEMPLO 25B

Seguindo-se um procedimento semelhante ao descrito para o  
Exemplo 25A acima, 15, 5 g (0,086 mol) de etil 2-hidroxi-6-metilbenzoa-  
to foram reagidos com 15,9 g (0,129 mol) de N,N-dimetilclorotiocarbamato  
em presença de 19,3 g (0,172 mol) de 1,4-diazabiblo [2,2,2] octano em  
10 DMF para dar 22,1 g (96%) de etil 2-(N,N-dimetiltiocarbamiloxi)-6-metil-  
benzoato que foi aquecido a 220°C durante cerca de 10 horas. O produto  
foi purificado por meio de cromatografia em gel de sílica com MDC para  
dar etil 2-(N,N-dimetilcarbamiltio)-6-metilbenzoato, sob a forma de um  
óleo vermelho-acastanhado.

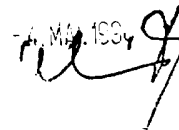
15 Uma solução deste último (22,6 g, 0,0844 mol) em 170 ml de  
MDC foi tratada com 34 ml de ácido acético glacial e 68 ml de água, en-  
quanto arrefecia num banho de gelo/acetona e borbulhou-se cloro através  
da mistura de reacção durante 10-15 minutos. O vaso de reacção foi eva-  
cuado para se remover o excesso de cloro e MDC e a mistura foi vertida  
20 em água e repartida entre MDC e água. A camada orgânica, na secagem e  
evaporação até à secura, forneceu 19 g de etil 2-clorosulfonil-6-metil-  
benzoato, 5g (0,019 mol) do qual foram reagidas com hidróxido de amónio  
concentrado em THF para dar 6,1 g (67%) de 4-metilsacarina.

25 Seguindo-se um processo semelhante ao descrito no Exemplo 17  
acima, o produto (10,1 g, 0,0512 mol) foi convertido no sal de tálio por  
reacção com 12,8 g (0,0512 mol) de etóxido de tálio em etanol e o sal de  
tálio reagido com 6,7 g (0,0427 mol) de sulfeto de clorometil fenil em  
DMF para dar 6,65 g (50%) de 2-feniltiometil-4-metilsacarina.

30 A reacção desta última (6,7 g, 0,021 mol) com cloreto de  
sulfurilo em DMC forneceu 4,9 g (95%) de 2-clorometil-4-metilsacarina.

EXEMPLO 26A

35 Uma mistura de 75 g (0,36 mol) de 3,3-ditiobispropiónico  
ácido, 102 ml de cloreto de tionilo e uma quantidade catalítica de piri-  
dina, foi agitada durante cerca de 24 horas e depois evaporada até à se-

7. MA. 1994  



1 cura no vácuo. O resíduo foi tratado com MDC e evaporado até à secura de  
novo, para se remover os cloreto de tionilo e piridina residuais para dar  
87 g (98%) do correspondente bis ácido cloreto, 44,8 g (0,18 mol) do  
5 qual foram dissolvidos em THF e adicionados gota a gota a uma solução de  
77,16 g (0,72 mol) de benzilamina em THF. A mistura foi agitada durante  
duas horas a 40-45°C, arrefecida e o precipitado sólido recolhido, lava-  
do com água e seco para dar 59 g (84%) de 3,3-ditiobis-propiónico ácido-  
-N,N-dibenzilcarboxamida, p.f. 162-165°C.

10 A reacção de 7,0 g (0,018 mol) desta última com 10,25  
g (0,076 mol) de cloreto de sulfurilo em MDC deu uma mistura de 2-benzil-  
-2H-isotiazol-3-ona e 5-cloro-2-benzil-2H-isotiazol-3-ona, que foram lar-  
gamente separadas uma da outra por meio de sonicação em MDC (que solubi-  
lizou a maior parte da primeira). O material insolúvel foi recolhido por  
15 filtração e cromatografado sobre gel de sílica com MDC. Foi assim obtida  
5-cloro-2-benzil-2H-isotiazol-3-ona, p.f. 58-68°C.

20 Uma solução de 10 g (0,044 mol) desta última em MDC  
foi arrefecida para 0°C e a solução tratada com 7,6 g (0,044 mol) de áci-  
do 3-cloroperbenzóico, a mistura agitada durante 10 minutos e depois tra-  
tada com uma segunda porção de 7,6 g do ácido perbenzóico. A mistura de  
25 reacção foi filtrada, o filtrado lavado com bicarbonato de sódio satura-  
do e o filtro lavado com MDC, sendo o filtrado lavado depois com salmou-  
ra, seco sobre sulfato de sódio e levado até à secura e o resíduo cromatografado em MDC sobre gel de sílica, sendo o produto eluído com 50:50  
de hexano:MDC, para dar 7,15 g (46%) de 5-cloro-2-benzil-2H-isotiazol-3-  
-ona-1-óxido.

30 Uma solução de 1,1 g (0,0045 mol) deste último em 8  
ml de benzeno foi tratado com 0,55 g (0,0051 ml) de 2-metoxifurano e a  
solução aquecida num frasco de pressão a 70°C durante 1 1/2 horas e depo-  
is arrefecida e o sólido recolhido, lavado com benzeno e seco para dar  
2-benzil-7-hidroxi-4-metoxibenzisotiazol-3-ona-1-óxido, p.f. 235-237°C.

35 Uma mistura do produto (1,85 g, 0,006 mol), 2,48 g  
(0,018 mol) de carbonato de potássio e 1,70 g (0,012 mol) de iodeto de  
metilo em acetona, foi aquecida sob refluxo durante 1 1/2 horas e depois  
arrefecida e vertida em água. O sólido que se separou foi recolhido por  
filtração, lavado com água e seco para dar 1,70 g (89%) de 2-benzil-4.7-

-4. MAI. 1989  


1 -dimetoxi-benzisotiazol-3-ona-1-óxido, 1,13 g (0,0035 mol) da qual foram oxidados com 1,20 g (0,007 mol) de ácido 3-cloroperbenzóico em MDC utilizando-se o procedimento descrito acima para dar 1,03 g (88%) de 2-benzil-4,7-dimetoxisacarina.

5 Uma mistura de 2,07 g (0,0062 mol) do produto, 1,37 g (0,02 mol) de formato de amónio e 1,5 g de paládio a 10% em catalisador de carvão vegetal em 80 ml de metanol foi aquecido sob refluxo durante uma hora, depois arrefecido e filtrado e p filtrado levado até à secura para dar 0,92 g (57%) de sal de amónio de 4,7-dimetoxisacarina.

10 A uma solução de 1,11 g (0,0042 mol) do sal de amónio foi dissolvida em DMF, 0,67 g (0,0042 mol) de sulfeto de clorometil fenilo foram adicionados e a solução aquecida sob refluxo durante oito horas e depois arrefecida e vertida em água gelada. O sólido que se separou foi recolhido, lavado com água e seco para dar 0,50 g (33%) de 2-feniltiometil-4,7-dimetoxisacarina.

15 A reacção desta última (0,5 g, 0,0013 mol) com cloreto de sulfurilo em DMC utilizando o processo descrito acima no Exemplo 17, proporcionou 0,22 g (58%) de 2-clorometil-4,7-dimetoxisacarina.

#### 20 EXEMPLO 26B e 26C

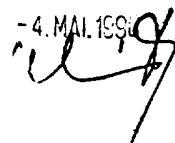
Seguindo-se um procedimento semelhante ao descrito no Exemplo 26A, foram preparados outros derivados de 2-clorometilsacarina como segue:

#### 25 EXEMPLO 26B

25 Reacção de 5,8 g (0,024 mol) de 5-cloro-2-benzil-2H-isotiazol-3-ona com 3,76 g (0,0335 mol) de 2-etoxifurano, forneceu 3,05 g (40%) de 2-benzil-4-etoxi-7-hidroxibenzisotiazol-3-ona-1-óxido, 5,7 g do qual foram reagidos com 3,6 g (0,0187 mol) de 2-[2-metoxietoxi]etil brometo na presença de 4,95 g (0,0358 mol) de carbonato de potássio em 30 125 ml de metil etil cetona e 25 ml de DMF para dar 7,0 g (93%) de 2-benzil-4-etoxi-7-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]benzisotiazol-3-ona-1-óxido, que foi oxidizado como anteriormente com ácido 3-cloroperbenzóico em MDC para dar 2-benzil-4-etoxi-7-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]sacarina. A desbenzilação de 6,6 g (0,015 mol) da última com 3,34 g (0,053 mol) de formato de amónio em presença de 6,4 f de 10% de paládio em catalisador de carvão vegetal em metanol, forneceu o sal de amónio de 4-etoxi-7-[2-(2-

35

- 4. MAI. 1991



1 -metoxietoxi)-etoxi ]sacarina, que foi reagida com 2,38 g (0,015 mol) de sulfeto de clorometil fenilo em 100 ml de DMF para dar 1,46 g (21%) de 2-feniltio-metil-4-etoxi-7-[2-(2-metoxietoxi)etoxi ]sacarina, p.f. 73-75°C (a partir do isopropanol)- O tratamento de 1,4 g (0,0029 mol) do  
5 produto com 0,4 g (0,0029 mol) de cloreto de sulfurilo em DMC forneceu 1,16 g (100%) de 2-clorometil-4-etoxi-7-[2-(2-metoxietoxi)etoxi ]sacarina.

#### EXEMPLO 26C

10 A reacção de 3,03 g (0,01 mol) de 2-benzil-7-hidroxi-4-metoxibenzisotiazol-3-ona-1-óxido (Exemplo 26A) com 2,01 g (0,011 mol) de 2-(2-metoxietoxi)etil brometo de metil etil cetona, em presença de 2 g (0,015 mol) de carvão de potássio proporcionou 2,58 g (64%) de 2-benzil-4-metoxi-7-[2-(2-metoxietoxi)etoxi ]benzisotiazol-3-ona-1-óxido  
15 que, na oxidação com 1,1 g (0,0063 mol) de ácido 3-cloroperbenzoico em MDC, deu 2-benzil-4-metoxi-7-[2-(2-metoxietoxi)etoxi ]sacarina. Desbenzilação de 0,25 g (0,0006 mol) do produto com 0,13 g (0,0021 mol) de formato de amónio em metanol com a presença de 0,25 g de paládio a 10% em carvão vegetal, deu 0,21 g (100%) do sal de amónio de 4-metoxi-7-[2-(2-  
20 -metoxietoxi)etoxi ]sacarina. A reacção de 1,4 g (0,004 mol) do sal de amónia com 0,63 g (0,004 mol) de sulfeto de clorometil fenilo em DMF forneceu 2-feniltio-metil-4-metoxi-7-[2-(2-metoxietoxi)etoxi ]sacarina,  
que, por reacção com cloreto de sulfurilo em DMC forneceu 0,53 g (35%) de 2-clorometil-4-metoxi-7-[2-(2-metoxietoxi)etoxi ]sacarina.

#### EXEMPLO 27

25 Uma solução de 1,89 g (0,011 mol) de dietilamino enxofre trifluoreto (DAST) em 20 ml de MDC foi adicionada a uma suspensão de 2,13 g (0,01 mol) de 2-hidroximetilsacarina em 25 ml de MDC, enquanto se  
30 mantinha a mistura de reacção a -78°C.

A mistura de reacção foi agitada a -78°C durante uma hora, a temperatura foi depois deixada subir lentamente para a temperatura ambiente e a mistura foi agitada durante 16 horas e depois vertida em água gelada. A camada orgânica foi separada e lavada com água, seca sobre sulfato de magnésio e levada à secura para dar 2,2 g de produto que foi re-  
35 cristalizado a partir de etil acetato para dar 1,6 g (74 %) de 2-fluo-

- 4. MAI. 1994  
*alig*

1 rometilsacarina, p.f. 96-98°C.

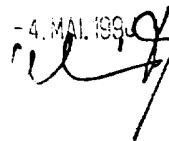
EXEMPLO 28A

5 A uma solução de 0,5 g (0,0025 mol) de 4-metilsacarina em THF arrefecida para -78°C por meio de um banho de gelo seco/acetona foi adicionada, gota a gota com agitação, uma solução de 5,2 ml de uma solução 1,3 M de 3-butil litio em THF. A mistura foi adicionada mais uma hora a -78°C e depois tratada com 0,16 ml (0,025 mol) de iodeto de metilo ao longo de um período de 1 1/2 horas. A mistura foi agitada durante uma  
10 hora e 45 minutos, extinta em 25 ml de ácido clorídrico 1N, a mistura de reacção foi tornada básica, a mistura aquosa extraída com clorofórmio e depois acidificada e extraída com acetato de etilo. Os extractos orgânicos combinados foram lavados com tiosulfato de sódio a 10%, depois com salmoura, secados sobre sulfato de sódio e levados à secura para fornecerem um produto, cujo espectro PMR indicava uma mistura constituída por  
15 74% de 4-etilsacarina e 21% de 4,7-dimetilsacarina.

Seguindo-se um processo semelhante ao descrito no Exemplo 17 acima, o material bruto (0,47 g, 0,022 mol) foi reagido com 0,24 mol (0,0028 mol) de sulfeto de clorometil fenilo em tolueno, em presença de  
20 brometo de tetrabutylamónio e o produto cromatografado sobre gel de sílica, eluindo com MDC, sendo recolhidas fracções de 5 ml . Os primeiros 420 ml de eluato foram rejeitados. As 20 fracções seguintes, aquando da evaporação, forneceram 0,07 g de material, predominantemente a 4,7-dimetilsacarina, que foi posta de lado. As seguintes 25 fracções forneceram  
25 0,37 g de 2-feniltiometil-4-etilsacarina, que foi reagida com cloreto de sulfurilo em MDC para dar 0,19 g (66%) de 2-clorometil-4-etilsacarina.

EXEMPLO 28B

30 Seguindo-se um procedimento semelhante ao descrito no Exemplo 28A 10g de (0,051 mol) de 4-metilsacarina foram reagidos com 86 ml (0,10 mol) de uma solução 1,18 M de s-butil litio em THF e a solução tratada resultante com 4,5 ml (0,050 mol) de iodeto de etilo para dar 10,15 g (89%) de 4-propilsacarina, a qual ao reagir com 5,32 ml (0,056 mol) de sulfeto de clorometil fenilo em tolueno em presença de tetrabutylamónio brometo forneceu um rendimento de 65% de 2-feniltiometil-4-propilsacari-  
35



1 na sob a forma de um óleo, 1,8 g (0,0052 mol) do qual, ao reagir com  
1,25 ml (0,016 mol) de cloreto de sulfurilo em MDC forneceu 0,94 g (66%)  
de 2-clorometil-4-propilsacarina.

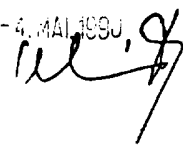
5 EXEMPLO 29

A amostra de 0,07 g do material obtido nas primeiras frac-  
ções da separação cromatográfica descrita acima no Exemplo 28A, foi rea-  
gida com 0,05 ml de cloreto de sulfurilo em MDC e o produto recristaliza-  
do a partir de ciclohexano-etil acetato para dar 20 mg (51%) de 2-cloro-  
10 metil-4,7-dimetilsacarina, p.f. 107-108°C.

EXEMPLO 30A -30K

Seguindo-se um procedimento semelhante ao descrito no Exem-  
plo 4 acima, substituindo-se a 2-clorometil-4-clorosacarina e o sal de  
15 sódio 1-feniltetrazola ali usado, por quantidades molares equivalentes  
de uma respectiva sacarina 2-halometil-4-R<sub>3</sub>-R<sub>4</sub>-substituída e uma porção  
L<sub>n</sub>R<sub>1</sub> apropriadas, foram preparados os seguintes compostos da fórmula I  
constantes do Quadro B abaixo. As identidades da porção halogénio na 2-  
-halometilsacarina e da base usada para catalisar a reacção, isto é, sal  
20 de sódio ou de tálio do reagente L<sub>n</sub>R<sub>1</sub> ou o catalisador básico adicionado,  
isto é, carbonato de potássio, trietilamina (TEA), etildi-isopropilamina  
(EDIPA) ou metóxido de sódio, são fornecidas na coluna com o cabeçalho  
"X/Base". O solvente da reacção utilizado (DMF, THF, DMC, MEK, ou aceto-  
na) é indicado na coluna com o cabeçalho "Sol" e o ponto de fusão (p.f.)  
25 e o solvente utilizado para a recristalização são fornecidos na coluna  
com o cabeçalho "p f /De". No Quadro B e nos outros quadros que se se-  
guem, diversos grupos heterocíclicos ou outros grupos R<sub>1</sub> estão abrevia-  
dos como segue:

Tet	tetrazolilo
triaz.	triazolilo
mor.	morfolinilo
tiadiaz	tiadiazolilo
imidaz	imidazolilo
benztiaz.	benzotiazolilo
benzoxaz	benzoxazolilo

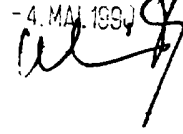
14. MAI 1990  


## QUADRO B

Ex.	$\frac{R_1/R_2}{R_3/R_4}$	n/L	X/Base	Solv.	p.f./De	Rendimento
30A	$\frac{H}{1-C_6H_5-5-tet.}$	1	Cl	DMF	168-179	67
30B	$\frac{H}{4-Mor.SO_2C_6H_4}$	S	Na Sal			
30C	$\frac{H}{1-(3-NH_2C_6H_4)-5-tet.}$	1	Br	THF	EtOH	
30D	$\frac{H}{1-(4-HOOC_6H_4)-5-tet.}$	0	TEA		pf semesumas	
30E	$\frac{H}{1-2,5-(MeOOC)_2-C_6H_3-5-tet.}$	1	Br	DMF	187-189	66
30F	$\frac{H}{2-pirimidino}$	S	TEA			
30G	$\frac{H}{6-(1-oxotenaeniI)}$	1	Cl	MDC	EtOH-CH <sub>3</sub> CN	14
30H	$\frac{H}{1-C_6H_5-5-tet.}$	S	TEA			
30I	$\frac{H}{1-(C_6H_5-2-(1,3,4-triaz.))}$	1	Cl	MEL/DMF	126-129	42
		S	TEA		i-ProH-CH <sub>3</sub> CN	
		1	Cl		170-172	40
		S	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MEK	EtOH-CH <sub>3</sub> CN	
		1	Br		233-234	15
		S	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMF	EtOH-CH <sub>3</sub> CN	
		1	Br		162-164	89
		0	TIOEt			
		1	Cl	Acet.		
		S	Na Sal	MDC		
		1	Br	DMF		
		S	TIOEt			

## QUADRO B (Continuação)

Ex.	R <sub>1</sub> /R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub> /R <sub>4</sub>	n/L	X/Base	Solv.	p.f./De	Rendimento
30J	1-(4-Mor.CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> )-5-tet-	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1	Cl	MDC	Oleo	
30K	H 1-(4-Mor.CH-CH <sub>2</sub> )-5-tet.	H	S	TEA			
30L	H 1-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -5-tet.	H	S	TEA			
30M	H 1-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -5-tet.	7-CH <sub>3</sub> (OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O	S	Na Sal	MEK	94-96	74
30N	H 3-(pirido- [2,1-c J-s-triaz.	CH <sub>3</sub> 7-CH <sub>3</sub> (OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O	S	Na Sal	MEK	104-106	
30-O	H 4-(3-HOOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )- 5-tioxo-1-tet.	H	S	Br	DMF	198-200	66
30P	H 5-(CiclohexNH)- 2-(1,3,4-tiadiaz.)	H	0	TEA		EtOH-CH <sub>3</sub> CN Dec. 110	
30Q	H 1-(3-piridil)- 5-tet.	H	S	TEA		i-PrOH	
	H	H	1	Br	DMF	188.5-190.5	61
	H	H	1	Br	DMF	EtOH	
	H	H	1	Br	DMF	149.0-150.0	53
	H	H	S	TEA		EtOH-CH <sub>3</sub> CN	

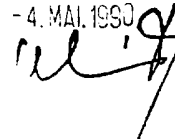
-4. MAI. 1999  


## QUADRO B (Continuação)

Ex.	R <sub>1</sub> /R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub> /R <sub>4</sub>	n/L	X/Base	Solv.	p.f./De	Rendimento
30R	4-(3-piridil)- 5-tioxo-1-tet.	H	0	Br	DMF	108.0-110.0	8
30S	H 4-(3-CH <sub>3</sub> CONH- C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )-5-triaz.	CH <sub>3</sub>	1	Cl	DMF	225-227	42
30T	H 1-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -5-tet.	H	S	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMF/MEK	CH <sub>3</sub> CN 192-193	
30U	H 1-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -5-tet.	7-CH <sub>3</sub> O CH <sub>3</sub> O	1	Cl	DMF	164-165	73
30V	H 1-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -5-tet-	H	S	Na Sal	DMF	EtOH-CH <sub>3</sub> CN 185.5-188.0	69
30W	H 2-Me-5-tioxo- 1-tet.	Br	1	Cl	DMF	EtOH-CH <sub>3</sub> CN 133.5.135.0	15
30X	H 2-Me-5-tet.	H	--	NaOMe	DMF	EtOAc-hex 182.0-183.0	17
30Y	H 1-(3-piridil)- 5-tet.	H	S	NaOMe	CH <sub>3</sub> OH	EtOAc-hex 138.5-140.5	39
30Z	H 4-(3-piridil)- 5-tioxo-1-tet.	H	S	TEA	DMF	EtOH 157.0-159	11
	H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	0	Cl	DMF	EtOH	
	H	H	--	TEA	DMF	EtOH	

- 4. MAI. 1968  


- 4. MAI. 1990



## QUADRO B (Continuação)

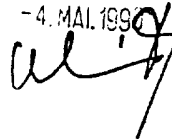
Ex.	$\frac{R_1/R_2}{R_3/R_4}$	$\frac{R_3/R_4}{(C_2H_5)_2CH}$	n/L	X/Base	Solv.	p.f/De	Rendimento
30AA	$\frac{1-C_6H_5-5-tet.}{H}$	H	1	Cl	DMF	88.0-90.0	52
30AB	$\frac{5-Me-2-(1,3,4-tiadiaz.)}{H}$	H	1	Br	DMF	Et <sub>2</sub> O-hex 114-116	75
30AC	$\frac{1-Me-2-(1,3,4-triaz.)}{H}$	H	S	TEA		i-PrOH	
30AD	$\frac{2-MeS-5-tioxo-4-(1,3,4-tiadiaz.)}{H}$	H	1	Br	DMF	187-189	28
30AE	$\frac{1-C_6H_5-5-tet.}{H}$	H	S	TEA		EtOH	
30AF	$\frac{4-C_6H_5-2-(1,3,4-tiadiaz.)}{H}$	H	0	Br	DMF	132-134	68
30AG	$\frac{1-C_6H_5-5-tet.}{H}$	$C_2H_5$	--	TEA		EtOAc-hex	
30AH	$\frac{5-HS-2-(1,3,4-tiadiaz.)}{H}$	H	1	Cl	DMF	180.0-182.0	43
30AI	$\frac{1-C_6H_5-5-tet.}{H}$	H	S	Na Sal		EtOAc-CHCl <sub>3</sub>	
		7-Cl	1	Br	DMF	117.0-119.0	33
		H	S	TEA		i-PrOH	
		H	1	Cl	DMF	166.0-168.0	30
		H	S	Na Sal		CH <sub>3</sub> CN	
		H	1	Br	EtOH	201.0-203.0	32
		H	S	NaOMe		EtOH	
		CH <sub>3</sub> O	1	Cl	DMF	158.0-160.0	
		5-CH <sub>3</sub> O	S	Na Sal		EtOH	

-4. MAL. ISSU  
*[Handwritten Signature]*

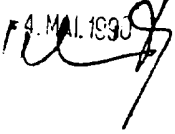
## QUADRO B (Continuação)

Ex.	$\frac{R_1/R_2}{R_3/R_4}$	$\frac{R_3/R_4}{R_3/R_4}$	n/L	X/Base	Solv.	p.f./De	Rendimento
30AJ	$\frac{4-C_6H_5-5-tet.}{tioxo-1-tet.}$	$(CH_3)_2CH$	0	Cl	DMF	178.0-179.5	16
30AK	$\frac{H}{1-C_6H_5-5-tet.}$	$(CH_3)_2CH$	1	Na Sal Cl	DMF	EtOH 140.0-141.0	
30AL	$\frac{H}{1-C_6H_5-5-tet.}$	$n-C_3H_7$	1	Na Sal Cl	DMF	EtOH 109.0-111.0	24
30AM	$\frac{H}{5-CH_3-2-(1,3,4-tiadiaz.)}$	$(CH_3)_2CH$	1	Na Sal Cl	DMF	EtOH-CH <sub>3</sub> CN 72-74	74
30AN	$\frac{H}{1-C_6H_5-5-tet.}$	$(CH_3)_2CH$	1	TEA Cl	DMF	137.0-139.0	51
30AO	$\frac{H}{1-C_6H_5-5-tet.}$	$CH_3CHC_2H_5$	1	TEA Cl	DMF	EtOH-H <sub>2</sub> O 120.0-122.0	52
30AP	$\frac{H}{1-EtO_2CCH_2-5-tet.}$	$CH_3CHC_2H_5$	1	Na Sal Br	DMF	EtOAc-nex 142.0-143.0	29
30AQ	$\frac{H}{1-(HOCH_2CH_2)-5-tet.}$	$CH_3CHC_2H_5$	1	TEA Br	MDC	MDC-hex 148.0-150.0	88
30AR	$\frac{H}{1-C_6H_5-4-COO-CH_3-2-imidaz.}$	$CH_3CHC_2H_5$	1	EDIPA Br	MDC	138.0-139.0	76

-4. MAI. 1993

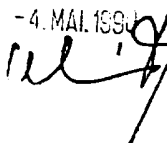


Ex.	R <sub>1</sub> /R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub> /R <sub>4</sub>	n/L	X/Base	Solv.	p.f./De	Rendimento
QUADRO B (Continuação)							
30AS	H 1-Me <sub>2</sub> NCOCH <sub>2</sub> - 5-tet.	H H	S 1	EDIPA Br	MDC	178.5-179.5	70
30AT	H 1-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -5-tet.	H C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	S 1	EDIPA Cl	DMF	139.5-140.5	62
30AU	H 1-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -5-tet.	H (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHO	S 1	Na Sal Cl	DMF	124.5-125.5	94
30AV	H 1-Me <sub>2</sub> NCOCH <sub>2</sub> - 5-tet.	H C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	S 1	Na Sal Cl	MDC	146.5-148	80
30AW	H 1-Me <sub>2</sub> NCOCH <sub>2</sub> - 5-tet.	H (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	S 1	EDIPA Cl	MDC	180.0-181.5	73
30AX	H 1-Me <sub>2</sub> NCOCH <sub>2</sub> - 5-tet.	H C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	S 1	EDIPA Cl	MDC	146.0-147.0	72
30AY	H 1-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -5-tet.	H CH <sub>3</sub> O 6-CH <sub>3</sub> O	S 1 S	TEA Cl Na Sal	DMF		
30AZ	H 5-NH <sub>2</sub> -2-(1,3,- 4-tiadiaz.)	H	S 1	Br	EtOH	164.0-165.0	46
	H	H	S	NaOMe		CH <sub>3</sub> CN	

14. MAI. 1990  


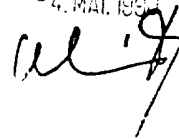
## QUADRO B (Continuação)

Ex.	$\frac{R_1/R_2}{1-oxo-7-pen-alenil}$	$\frac{R_3/R_4}{(CH_3)_2CH}$	n/L	X/Base	Solv.	p.f./De	Rendimento
30BA			1	Cl	DMF	224.0-226.0	51
30BB	H 2,6-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	0	Tl Sal		EtOAc	
	H	H	1	Br	DMF	175.0-177.0	70
	H	H	0	Tl Sal			
30BC	H 1-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -5-tet.	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1	Cl	DMF	170.0-172.0	87
	H	H	S	Na Sal			
30BD	H 6-NO <sub>2</sub> -2- benziaz.	H	1	Br	MEK	185-186	
	H	H	S	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub> CN	
30BE	H 6-NO <sub>2</sub> -2- benzoxaz.	H	1	Br	DMF	161-163	28
	H	H	S	Tl Sal		CH <sub>3</sub> CN	
30BF	H 2-talimidilo	H	0	Br	DMF		33
	H	H	--	K Sal		EtOH-CH <sub>3</sub> CN	
30BG	H 1-(4-Mor.CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> )-5-tet.	H	1	Br	MDC	110-113	74
	H	H	S	TEA		EtOH	
30BH	H 4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -5-oxo- 1-tet.	H	0	Br	MEK	153-155	74
	H	H	--	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>		EtOH	

- 4. MAI. 1990  


Ex.	$\frac{R_1/R_2}{R_3/R_4}$	n/L	X/Base	Solv.	p.f./De	Rendimento
30BI	1-(4-Mor.CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> )-5-tet.	1	Cl	MDC		85
30BJ	H 2-pirimidinilo	S	TEA	MEK	170-172	40
30BK	H 1-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -5-tet.	S	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMF	EtOH-CH <sub>3</sub> CN 162-164	74
	H 5,6-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub>	1	Cl		EtOH-H <sub>2</sub> O	
		S	Na Sal			

- 4. MAI. 1993

1 EXEMPLO 31A - 31C

Seguindo-se um procedimento semelhante ao descrito acima no Exemplo 17, substituindo-se a sacarina e o metil 2-cloro-2-feniltioacetato aí utilizado por quantidades equivalentes molares de uma respecti-  
5 va 4-R<sub>3</sub>-R<sub>4</sub>-sacarina substituída apropriada e uma porção Cl-CHR<sub>2</sub>-S-R<sub>1</sub> apropriada, os compostos seguintes da fórmula 1, apresentados no Quadro C foram preparados de forma semelhante, onde, em cada caso, n é 1 e L é  
10 -S-. Em cada um dos casos, o sal de tálio do derivado de sacarina foi utilizado e as reacções foram efectuadas em DMF.

15


20

25

30

35

- 4. MAI. 1990



1

5

10

15

20

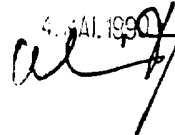
25

30

35

QUADRO C

<u>Ex.</u>	$\frac{R_1/R_2}{\text{---}}$	$\frac{R_3/R_4}{\text{---}}$	$\frac{\text{p. f. / De}}{\text{---}}$	$\frac{\text{Rendimento}}{\text{---}}$
31A	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COOMe	H H	144-146 EtOH	51
31B	1-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -5-tet. C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> S	H H	130-132 EtOH	44
31C	1-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -5-tet. H	H 6-NO <sub>2</sub>	177-179 EtOH/CH <sub>3</sub> CN	34

4. AIL 1990  
1 EXEMPLO 32A

Uma solução de 0,28 g (0,00067 mol) de 2-(2,6-diclorofenil-tiometil)sacarina em 5 ml de MDC, foi tratada com cerca de 0,3 g (0,00017 mol) de 3-cloroperbenzóico ácido com agitação e a mistura foi agitada durante cerca de 16 horas e extinta com solução aquosa de bisulfito de sódio a 10%. A mistura de reacção foi diluída com MDC, as camadas separadas e a camada orgânica lavada sequencialmente com água, bicarbonato de sódio saturado e cloreto de amónio saturado, seca sobre sulfato de sódio e evaporada até à secura no vácuo e o resíduo foi cromatografado sobre gel de sílica com 10:1 de MDC:dietil éter. Obteve-se assim 0,1 g (10%) de 2-(2,6-diclorofenilsulfonilmetil)sacarina, p.f. 201,0-203,0°C.

15 EXEMPLO 32B

Seguindo-se um procedimento semelhante ao descrito no Exemplo 32A, 0,75 g (0,0023 mol) de 2-(2-pirimidinilsulfonilmetil)sacarina foram oxidados com 0,4 g (0,0023 mol) de 3-cloroperbenzóico ácido em 50 ml de MDC e o produto foi recristalizado a partir de 75:25 de acetonitrilo:etanol para dar 2-(2-pirimidinilsulfonilmetil)sacarina, p.f. 225-227°C.

20 EXEMPLO 33A

A uma solução de 0,345 g (0,001 mol) de 2-(5-mercapto-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)sacarina e 0,46 ml (0,003 mol) de trietilamina em 2 ml de DMF foram adicionados 0,37 g (0,002 mol) de 4-(2-cloroetil)-morfolina hidrocloreto. A mistura de reacção foi agitada à temperatura ambiente durante cerca de 24 horas, extinta por meio do despejamento em água e extraída com etil acetato. A camada orgânica foi lavada com água, depois com salmoura e levada à secura para dar um óleo amarelo que foi tomado em clorofórmio e cromatografado sobre gel de sílica, eluindo com etil acetato. Obtiveram-se assim 0,225 g (49%) de 2-(5-[2-(4-morfolinil)etiltio]-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)sacarina, p.f. 129-131°C.

30 EXEMPLO 33B

Seguindo-se um procedimento semelhante ao descrito no Exemplo 33A acima, 1,72 g (0,005 mol) de 2-(5-mercapto-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)sacarina foram reagidos com 1,44 g (0,01 mol) de 2-dimetilamino-

4. MAI. 1980



1 etil cloreto de hidrocloreto em 10 ml de DMF, na presença de 1,72 g  
(0,017 mol) de trietilamina para dar 1,2 g (58%) de 2-(5-[2-N,Ndimetilami  
no)etiltiol 7-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)sacarina p.f. 90,5-91,5°C  
(a partir de etil acetato)

5 EXEMPLO 33C

Segundo-se um procedimento semelhante ao descrito acima no  
Exemplo 33A, 0,69 g (0,002 mol) de 2-(5-mercaptop-1,3,4-tiadiazol-2-iltio-  
metil)sacarina foram reagidos com 0,74 g (0,004 mol) de 1-(2-cloroetil)-  
10 piperidina hidrocloreto de 4 ml de DMF na presença de 0,4 g de trietila-  
mina para dar 0,55 g (60%) de 2-(5-[2-(1-piperidinil)-etil-tiol 7-1,3,4-  
tiadiazol-2-iltiometil)sacarina, p.f. 100,0-101,0°C (a partir de etil  
acetato).

15 EXEMPLO 33D

Segundo-se um procedimento semelhante ao descrito no Exem-  
plo 33A 2-(5-mercaptop-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)sacarina foi reagida  
com hidrocloreto de 2-cloroetildietilamina em DMF, na presença de trieti-  
lamina, para dar 2-(5-[2-(dietilamino)etiltio 7-1,3,4-tiadiazol-2-iltio-  
20 metil)sacarina, p.f. 93,0-94,5°C (a partir de ciclohexano:etil acetato).

EXEMPLO 33E

Segundo-se um procedimento semelhante ao descrito no Exem-  
plo 33A, 1,72 g (0,005 mol) de 2-(5-mercaptop-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)  
25 sacarina foram reagidos com 1,84 g (0,01 mol) de 1-(2-cloroetil)piperidi-  
na hidrocloreto em 10 ml de DMF, na presença de 2,4 ml de trietilamina  
para dar 1,08 g (47%) de 2-(5-[2-(1-piperidinil)etiltio 7-2-tioxo-1,3,4-  
tiadiazol-3-ilmetil)sacarina, p.f. 89,0-92,0°C, onde o grupo 1,3,4-tia-  
diazol-2iltiometil sofreu um rearranjo durante a reacção.

30 EXEMPLO 34

A uma solução de 0,44 g (0,0013 mol) de 2-[1-(2-hidroxietil)]  
1H-tetrazol-5-iltiometil 7sacarina em 10 ml de acetona foi adicionado  
ácido crómico preparado a partir de ácido sulfúrico diluído e sódio dicro-  
35 mato di-hidrato (reagente de Jones) enquanto se mantinha a mistura de  
reacção a 0°C até uma côr castanho-alaranjada persistente se manter na

- 4. MAI. 1990  
*al*

1 solução. A mistura foi agitada durante 1 hora a 0°C, depois à temperatu-  
ra ambiente durante cerca de 6 horas, diluída com água e extraída com  
etil acetato. Os extractos orgânicos combinados foram lavados com água,  
depois com salmoura, secos e evaporados até à secura e o resíduo cromatografado sobre gel de sílica, eluindo com 5-15% de metanol-MDC, para fornecer 0,29 g (63%) de 2- $\Delta$ -(2-carboximetil)-1H-tetrazol-5-iltiometil ]sacarina p.f. 173-175°C.

#### EXEMPLO 35

10 Uma solução de 1 g (0,0026 mol) de 2- $\Delta$ -(3-aminofenil)-1H-tetrazol-5-iltiometil ]sacarina e 0,26 g (0,0026 mol) de anidrido succínico em 50 ml de dioxano, foi agitada à temperatura ambiente durante duas horas, aquecida sob refluxo durante seis horas, agitada à temperatura ambiente durante dois dias, depois novamente aquecida a refluxo sendo-lhe  
15 adicionadas mais algumas pequenas quantidades de anidrido succínico durante um período de algumas horas até a análise de TLC indicar a ausência de material de partida na mistura de reacção. A reacção foi arrefecida vertida em ácido clorídrico siluído e água gelada e o sólido que se separou foi ercolhido, seco e recristalizado a partir de 50:50 de etanol:acetoneitrilo para dar 0,5 g (39%) de 2- $\Delta$ -(3-succinoilamoçofenil)-1H-tetrazol-5-iltiometil ]sacarina, p.f. 197-199°C.

#### EXEMPLO 36

25 5-nitro-2-(1-fenil-1H-tetrazol-5-iltiometil)sacarina (1 g, 0,0024 mol) foi reduzida sobre 3 espátulas de níquel de Rainey (lavado com THF antes da utilização) em 150 ml de THF sob uma pressão de hidrogénio de 50 psi. Quando a redução ficou completa (em cerca de 5 horas) a mistura de reacção foi filtrada, a almofada de filtro lavada com THF e o filtrado evaporado até à secura para dar um óleo turvo, amarelo claro que  
30 foi tomado em etanol quente e filtrado. Ao arrefecer, o produto separou-se e foi recolhido para dar 0,4 g (43%) de 5-amino-2-(1-fenil-1H-tetrazol-5-iltiometil)sacarina, sob a forma de cristais amarelos.

#### EXEMPLO 37

35 Uma suspensão de 0,4 g de 5-amino-2-(1-fenil-1H-tetrazol-5-iltiometil)sacarina em 25 ml de acetoneitrilo foi tratada com 0,08 g

19. MAR. 1990  


1 (0,001 mol) de acetil cloreto, a mistura foi aquecida sob refluxo durante  
30 minutos, tratada com mais uma gota de acetil cloreto e o refluxo con-  
2 tinuado durante mais 30 minutos. A evaporação da mistura até à secura  
proporcionou uma espuma branca que foi cromatografada sobre gel de síli-  
5 ca com 95:5 de MDC:etil acetato para dar 200 mg (43%) de 5-acetilamino-2-  
-(1-fenil-1H-tetrazol-5-iltiometil)sacarina.

EXEMPLO 38

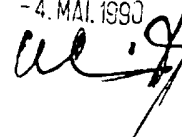
10 Uma solução de 5 g (0,025 mol) do sal de sódio de 1-fenil-5-  
-mercaptotetrazolo em 50 ml de metil etil cetona foi adicionada gota a  
gota, com agitação, a uma solução morna de 3-cloro-1-iodopropano em 300  
ml de MEK. A mistura foi agitada a 40°C durante seis horas, deixada re-  
pousar à temperatura ambiente durante cerca de dois dias e a mistura de  
15 reacção foi levada até à secura no vácuo. O resíduo foi dissolvido em MDC  
a solução lavada com água e os enxaguamentos aquosos de novo extraídos  
com MDC. Os extractos orgânicos combinados foram secos e lavados até à  
secura para darem um óleo amarelo, que foi cromatografado sobre gel de  
sílica, eluindo com MDC. Obteve-se assim 3,6 g (57%) de 1-fenil-5-(3-clo-  
20 ropropiltio)-1H-tetrazolo sob a forma de um óleo amarelo claro. (Numa  
outra vez, o mesmo material foi obtido sob a forma de um sólido cristali-  
no branco, p.f. 33-34°C).

O produto (3,5 g, 0,014 mol) foi dissolvido em 100 ml de MEK,  
1,7 g (0,014 mol) do sal de sódio de tiofenol, a mistura foi aquecida a  
40°C durante três horas, vertida em solução de bicarbonato de potássio e  
25 extraída com MDC. Os extractos orgânicos combinados, ao secarem e serem  
evaporados até à secura, forneceram um óleo amarelo claro que foi roma-  
tografado sobre gel de sílica com MDC para dar 3,85 g (86%) de 1-fenil-5-  
-[3-(feniltio)propiltio]-1H-tetrazolo. (De outra vez, o mesmo material  
foi obtido sob a forma de cristais brancos, p.f. 57-59°C).

30 Uma solução de 3,8 g (0,012 mol) do produto em 100 ml de tetra-  
cloreto de carbono, foi tratada com 1,5 g (0,012 mol) de N-clorosuccina-  
mida, a mistura foi deixada repousar à temperatura ambiente durante uma  
hora, depois filtrada e o filtrado evaporado até à secura para dar 4,3 g  
de 1-fenil-5-[3-cloro-3-(feniltio)propiltio]-1H-tetrazolo.

35 O produto (0,012 mol) e 4,58 g (0,12 mol) do sal de tálio da

-4. MAI. 1990



1 sacarina dissolvido em 75 ml de DMF, foi aquecido a 50°C durante três  
horas, deixado repousar à temperatura ambiente durante duas horas, filtra  
do e a almofada do filtro lavada com DMF. O filtrado combinado foi verti-  
do em água, a mistura extraída com MDC e os extractos orgânicos combina-  
5 dos foram lavados com salmoura e concentrados até à secura para darem um  
óleo amarelo claro que foi cromatografado sobre gel de sílica com MDC,  
para dar 2,45 g (41%) de 2-[1-feniltio-3-(1-fenil-1H-tetrazol-5-iltio)-  
propil ]sacarina.

10 O produto (1 g, 0,002 mol) foi dissolvido em MDC e oxida-  
do com 0,34 g (0,002 mol) de ácido 3-cloroperbenzóico de acordo com pro-  
cedimento descrito no Exemplo 32A acima. Obteve-se assim 0,8 g (76%) de  
2-[1-fenilsulfinil-3-(1-fenil-1H-tetrazol-5-iltio)propil ]sacarina.

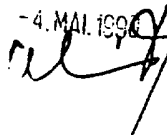
15 O produto (1,6 g, 0,003 mol) foi aquecido em 130 ml de  
dietileno glicol dimetil éter a 120°C durante 45 minutos e a mistura ar-  
refecida e vertida em água. O sólido que se separou foi recolhido, seco  
e dissolvido em MDC e a solução cromatografada sobre gel de sílica em  
MDC. Obteve-se assim 1,2 g de trans-2-[3-(1-fenil-1H-tetrazol-5-iltio)-1-  
-propenil ]sacarina, p.f. 191-193°C.

#### 20 EXEMPLO 39

Outras sacarinas 2-insubstituídas da fórmula II úteis co-  
mo intermediários para a preparação dos compostos da fórmula I, podem  
ser preparadas como segue.

25 Reacção de ácido 3-trifluorometilbenzóico com cloreto de  
tionilo fornece cloreto de 3-trifluorometilbenzóico que, em reacção com  
a dietilamina, proporciona 3-trifluorometil-N,N-dietilbenzamida. Seguin-  
do-se um procedimento semelhante ao descrito no Exemplo 22A, a reacção  
daquela última com s-butil lítio e a reacção do sal de lítio resultante  
com dióxido de enxofre seguido por hidroxilaminosulfonato de sódio, for-  
30 nece 3-trifluorometil-2-aminosulfonyl-N,N-dietilbenzamida que, ao ser  
aquecida com ácido acético glacial, fornece 7-trifluorometil sacarina.

35 De forma semelhante, a reacção de ácido 4-ciclohexilben-  
zóico com cloreto de tionilo, proporciona cloreto de 4-ciclohexilbenzóí-  
lo, que ao reagir com a dietilamina, fornece 4-ciclohexil-N,N-dietilben-  
zamida. Seguindo-se um procedimento semelhante ao descrito no Exemplo

-4. MAI. 1996  


1 22A, acima a reacção daquela última com s-butil lítio e a reacção do sal  
de lítio resultante com dióxido de enxofre seguida por hidroxilaminosul-  
fonato de sódio, fornece 4-ciclohexil-2-aminosulfonil-N,N-dietilbenzami-  
da, que, ao ser aquecida com ácido acético glacial, dá 6-ciclohexil-sa-  
5 carina.

A reacção de 6-aminosacarina com cloreto de metanosulfoni-  
lo ou cloreto de trifluorometilsulfonilo em MDC, em presença de piridina  
fornece, respectivamente, 6-metilsulfonilaminosacarina ou 6-trifluoro-  
10 metilsulfonilaminosacarina.

A diazotização da 6-aminosacarina com ácido nitroso num  
meio ácido e a decomposição do sal diazónio resultante em presença de  
cianeto cúprico ou cloreto cúprico e dióxido de enxofre, ou cloreto cú-  
prico e um sal de metal alcalino de metil mercaptano ou trifluorometil  
mercaptano fornece, respectivamente, 6-cianosacarina, 6-clorosulfonilsa-  
15 carina, 6-metiltiosacarina ou 6-trifluorometilsacarina. A reacção da  
6-clorosulfonilsacarina in situ com amónia ou metanosulfonilamida for-  
nece respectivamente, 6-aminosulfonilsacarina e 6-metanosulfonilaminosul-  
20 fonilsacarina. A oxidação de 6-metilsacarina e 6-trifluorometiltiosaca-  
carina com dois equivalente molares de ácido 3-cloroperbenzóico fornece  
6-metilsulfonilsacarina e 6-trifluorometilsulfonilsacarina, respectiva-  
mente.

A hidrólise da 6-cianosacarina por meio de aquecimento com  
hidróxido de sódio aquoso fornece sacarina-6-carboxílico ácido. A reac-  
ção da 6-cianosacarina por meio de aquecimento com uma quantidade catali-  
25 tica de ácido sulfurico em solução de etanol, fornece etil sacarina-6-  
-carboxilato, que, na redução com borohidreto de lítio, dá 6-hidroximetil  
sacarina. A oxidação desta última com piridina:trióxido de crómio (2:1)  
complexo que constitui o reagente de Collins em MDC, dá 6-formilsacarina,  
que na aminação redutora com amónia e carbohidreto de sódio, dá 6-amino  
30 metilsacarina.

A reacção de cada uma das sacarinas 2-insubstituídas assim  
preparadas com sulfeto de clorometil fenilo em presença de t-butóxido de  
potássio e brometo de tetrabutylamónio e a reacção das 2-feniltiometil-  
sacarinas com cloreto de sulfurilo em MDC proporciona as sacarinas  $R_4$ -2-  
35 -insubstituídas da fórmula I, listadas no Quadro D, onde, em cada um  
dos casos, m e n são 0,  $R_1$  é Cl e  $R_2$  e  $R_3$  são ambos hidrogénio.

-4. MAI. 1954  
alig

1

QUADRO D

	<u>Exemplo</u>	<u>R<sub>4</sub></u>
5	39A	7-CF <sub>3</sub>
	39B	6-ciclohexilo
	39C	6-CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> NH
	39D	6-CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> NH
	39E	6-CN
10	39F	6-NH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub>
	39G	6-CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub>
	39H	6-CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>
	39I	6-CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>
	39J	6-HOOC
15	39K	6-HOCH <sub>2</sub>
	39L	6-OHC
	39M	6-NH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>

EXEMPLO 40

20

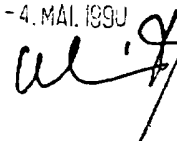
Seguindo-se um procedimento semelhante ao descrito no Exemplo 4 acima, substituindo-se os 2-clorometil-4-clorosacarina e sal de sódio l-feniltetrazolo aí utilizados por quantidades equivalentes molares de uma respectiva e apropriada 2-clorometil-R<sub>4</sub>-sacarina descrita no Quadro D acima e uma porção apropriada L<sub>n</sub>R<sub>1</sub>, os seguintes compostos listados no Quadro E, onde, R<sub>3</sub> é, em cada caso e amenos que indicado de outro modo, hidrogénio, são preparados.

25

30

35

-4. MAI. 1990



1

QUADRO E

<u>Exemplo</u>	<u>n</u>	<u>L</u>	<u>R<sub>1</sub></u>	<u>R<sub>4</sub></u>
5 40A	1	S	1-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -5-tet.	7-CF <sub>3</sub>
40B	1	S	1-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -2-(1,3,4-triaz.)	6-ciclohexilo
40C	1	S	1-(4-Mor.CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )-5-tet.	6-CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> NH
40D	1	S	3-(piridil)-5-tet.	6-CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> NH
40E	0	-	4-(3-piridil)-5-tioxo-1-tet.	6-CH
10 40F	0	-	2-Me-5-tioxo-1-tet.	6-NH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub>
40G	1	S	2-Me-5-tet.	6-CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub>
40H	1	S	5-Me-2-(1,3,4-tiadiaz.)	6-CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>
40I	1	S	1-Me-2-(1,3,4-triaz.)	6-CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>
40J	1	S	4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -2-(1,3,5-tiadiaz.)	6-HOOC
15 40K	1	S	5-HS-2-(1,3,4-tiadiaz.)	6-HOCH <sub>2</sub>
40L	0	1	4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -5-tioxo-1-tet.	6-OHC
40M	1	S	5-CH <sub>3</sub> -2-(1,3,4-tiadiaz.)	6-NH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
40N	1	S	1-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -5-tet.	5-CH <sub>3</sub> O(a)

- 20 (a) R<sub>3</sub> é isopropilo. Preparado por reacção de cloreto de N,N-dietil-carbamilo com o sal de lítio do 2-bromo-5-metoxi-isopropilbenzeno: reacção da N,N-dietil-2-isopropil-4-metoxibenzamida (79%) resultante com s-butil lítio seguido por dióxido de enxofre e sulfonato de sódio hidroxilamina; aquecimento da N,N-dietil-2-aminosulfonil-4-metoxi-6-isopropil-
- 25 benzamida (56%) resultante em ácido acético glacial; reacção do sal de dietilamónio resultante (100%) de 4-isopropil-6-metoxisacarina com sulfeto de clorometil fenilo; reacção da 2-feniltiometil-4-isopropil-6-metoxi-sacarina (88%) resultante com cloreto de sulfurilo e reacção da 2-clorometil-4-isopropil-6-metoxisacarina (88%) resultante com o sal de sódio
- 30 do 1-fenil-5-mercaptopotetrazolo.

RESULTADOS DO ENSAIO BIOLÓGICO

35 A medição da constante de inibição, K<sub>i</sub>, de um complexo inibidor HLE foi descrita para "constantes de inibição verdadeiramente reversíveis", geralmente em referência a inibidores competitivos /Cha Biochem Pharmacol, 24, 2177-2185 (1975) /. Os compostos do presente invento não formam, no entanto, complexos inibidores verdadeiramente reversíveis, an-

-4. MAI. 1990



tes são consumidos, até certo ponto, pela enzima. Assim, em vez de se medir uma  $K_i$ , calcula-se uma  $K_i^*$ , a qual é definida como o rácio  $K_-/K_+$ , o rácio de reactivação da enzima para o rácio de inactivação da enzima. Os valores de  $K_-$  e  $K_+$  são medidos e a  $K_i^*$  é calculada.

O rácio de inactivação,  $K_+$  da actividade enzimática foi determinado para os compostos ensaiados, por meio da medição da actividade da enzima de uma aliquota da enzima respectiva, em função do tempo decorrido depois da adição do composto de ensaio. Ao traçar-se o registo da actividade da enzima em relação ao tempo, obtém-se um rácio observado de inactivação,  $K_{obs}$ , que pode ser representado como  $K_{obs} = \ln 2 / t_{1/2}$  em que  $t_{1/2}$  é o tempo necessário para a enzima ter a sua actividade reduzida para 50%. O rácio de inactivação é portanto igual a

$$K_+ = \frac{K_{obs}}{[I]}$$

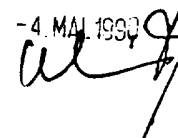
em que  $[I]$  é a concentração do composto inibidor.

A constante de reactivação,  $K_-$ , é determinada de forma semelhante e a constante de inibição,  $K_i^*$ , é então calculada como

$$K_i^* = K_-/K_+$$

Os valores obtidos para  $K_+$  e  $K_i^*$  para os derivados de sacarina substituídos específicos estão representados no Quadro F, estando os compostos identificados pelos números dos Exemplos acima em que as respectivas preparações são descritas.

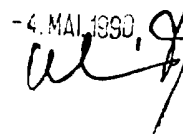
-4. MAI 1993



1

QUADRO F

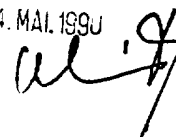
Exemplo	Elastase		-quimotripsina	
	$10^{-3} \times K_+$ ( $M^{-1} \text{ sec}^{-1}$ )	$K_i^*$ (nM)	$10^{-3} \times K_+$ ( $M^{-1} \text{ sec}^{-1}$ )	$K_i^*$ (nM)
1	0.63	102	1.1	917
2	4.9	45	2.9	51
3	450	0.5	5.8	26
4	20	12		
5	44	6	6.0	25
6	5.5	15	3.7	300
7	5.2	15		
8	1.0	81	2.1	523
9	2.5	32		
10	7.0	11	7.0	157
11	4.6			
12	0.97	82	1.1	1000
13	0.3	285	2.6	423
14	0.6	138	2.8	392
15	3.2	69		
16		2,600		
17	2.9	270		
18	1.0	100	0.21	620
19		8,500		
21	950	0.5		
22A	12.4	6.0		
22B	2.4	90		
22C	105	0.4		
22D	75.8	1.3		
22E	4.7	91		
22F	20	6.5		
22G	3.0	50		
22H	25	1.2		
23A	30	9		
23B	50	4.4		



## QUADRO F (Continuação)

Exemplo	Elastase		quimotripsina	
	$10^{-3} \times K_+$ ( $M^{-1} \text{ sec}^{-1}$ )	$K_i^*$ (nM)	$10^{-3} \times K_+$ ( $M^{-1} \text{ sec}^{-1}$ )	$K_i^*$ (nM)
27	7.5	13		
28	50.7	2.5		
29	1.1	120		
30A		10,500		
30C	2.5	17		
30D	0.8	85		
30E	7.3	12.7		
30F		>>85,000		
30G	9.3	7.7		
30H	3.2			
30I	0.45	650		
30J	14.0	10		
30L	6.5	7.6		
30M	1.0	10		
30N	0.25	220		
30-O	0.03	2,000		
30Q	1.38	70.4		
30R	2.3	36		
30S	1.81	40.4		
30T	1.1	14.5		
30U	5.6	13.6		
30V	24	15		
30W	1.5	80		
30X	0.55	143		
30Z	70	0.5		
30AB	2.8	23		
30AC	0.19	246		
30AD	7.0	11.6		
30AE	63.2	2.0		
30AF	4.2	12.5		

-4. MAI. 199J



## QUADRO F (Continuação)

Exemplo	Elastase		quimotripsina	
	$10^{-3} \times K_+$ ( $M^{-1} \text{ sec}^{-1}$ )	$K_i^*$ (nM)	$10^{-3} \times K_+$ ( $M^{-1} \text{ sec}^{-1}$ )	$K_i^*$ (nM)
30AG		>1,000		
30AH	1.1	60		
30AI	53.8	2		
30AJ	1.8	15.5		
30AK	94	0.3		
30AL	100	0.7		
30AM	12.3	4.5		
30AN	19	30		
30AP	1.3	51		
30AQ	0.9	260		
30AR	0.3	153		
30AS	1.7	40		
30AT	45.3	3		
30AU	8.9	17.5		
30AV	7.6	15		
30AW	30	1		
30AX	7.5	16		
30AY	49	0.6		
30BA	42	0.8		
30BB		>500		
30BC	5.8	80		
30BD	11.7	8		
30BE	7.4	250		
30BF	0.02	40,000		
30BG	1.7	50		
30BH		>10,000		
30BI	39	0.5		
31C	3.4	300		
32A	0.6	145		

- MALLESO, G

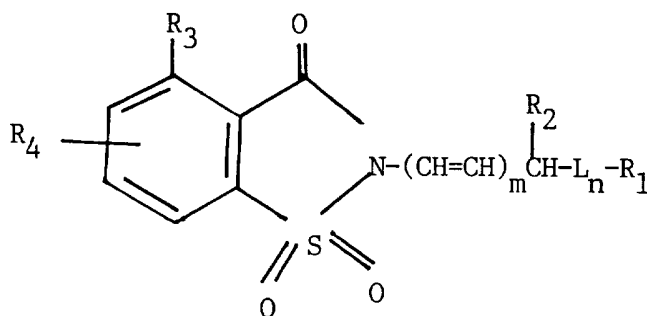
## QUADRO F (Continuação)

Exemplo	Elastase		quimotripsina	
	$10^{-3} \times K_+$	$K_i^*$	$10^{-3} \times K_+$	$K_i^*$
	( $M^{-1} \text{ sec}^{-1}$ )	(nM)	( $M^{-1} \text{ sec}^{-1}$ )	(nM)
33	3.6	12		
33B	4.0	18		
33C	0.2	350		
34	0.4	256		
35	3.6	22		
37		90,000		
38	43	2		

## - REIVINDICAÇÕES -

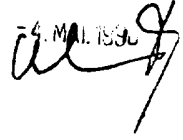
1ª. - Processo para a preparação de um composto da fórmula

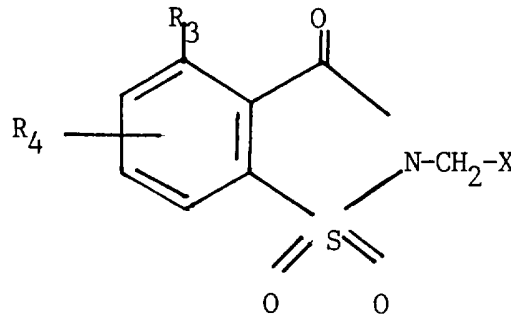
I.



I

caracterizado pelo facto de compreender a reacção de halometilsacarina 2-substituída da fórmula:

4. MAR. 1994  




com sal de metal alcalino de uma porção  $L_n R_1$  ou com uma porção  $L_n R_1$  na presença de um aceitante-ácido, onde X é halogéneo, n é 0 ou 1;

L é -O-, -S-, -SO- ou -SO<sub>2</sub>-;

$R_1$  é alcalino-inferior, 1-oxo-fenalenilo, fenilo (ou fenilo substituído por halogéneo, alquilo-inferior, alcoxi-inferior, nitro, amino, alquilamino-inferior ou di-alquilamino-inferior) ou heterocíclico escolhido de 1H-(5-tetrazolo), 5-oxo-1-tetrazolo, 5-tioxo-1-tetrazolilo (quando  $R_2$  como definido abaixo é diferente de feniltio), pirimidinilo, 2-benzoxazolilo, 2-benzotiazolilo, 2-ftalimidilo, 2-(1,3,4-tiadiazolil), 5-(1,2,4-tiadiazolil, 5-tioxo-3-(1,2,4-tiadiazolilo), 4-(5-oxo-1,3,4-tiadiazolilo), 4-(5-tioxo-1,3,4-tiadiazolil), 3-(1,2,4-triazolilo), 4-(1,2,4-triazolilo, (1,2,3-triazolilo), 2-imidazolilo ou 3-(1,2,4-triazolo[4,3-a]-piridinilo, ou tais grupos heterocíclicos substituídos em qualquer átomo de azoto disponível por alquilo-inferior, hidroxi-alquilo-inferior, cicloalquilo, 2-, 3- ou 4- piridinilo, carboxi-alquilo-inferior, alcoxi carbonilo-inferior-alquilo-inferior, aminocarbonil-alquilo-inferior, alquilamino carbonil-inferior-alquilo-inferior, di-alquilamino-inferior-carbonilalquilo-inferior, aminoalquilo-inferior, alquilamino-inferior-alquilo-inferior, di-alquilo amino-inferior-alquilo-inferior, 4-morfolinil-alquilo-inferior, 1-piperidinil-alquilo-inferior, 1-pirrolidinil-alquilo inferior ou fenilo (ou fenilo substituído por amino, alquilamino-inferior, di-alquilamino-inferior, alcanamido-inferior, N-alquilo-inferior-alcanamido-inferior, carboxi-alcanamido-inferior. carboxi, carboalcoxi-inferior, alcoxi-inferior ou halogéneo) ou tais grupos heterocíclicos substituídos em qualquer átomo de carbono disponível por nitro, alquilo-inferior, amino, alquilamino-inferior, di-alquilamino-inferior, cicloalquilamino, mercapto, alquiltio-inferior, amino-alquiltio-inferior, alquila-

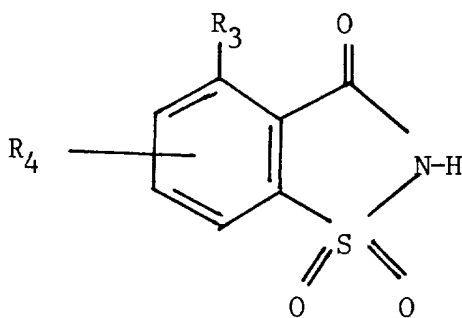
4. MAI 1969

1 mino-inferior-alquiltio-inferior, di-alquilamino-inferior-alquiltio-in-  
 5 ferior, 4-morfolinil-alquiltio-inferior, 1-piperidinil-alquiltio-inferi-  
 or, 1-pirrolidinil-alquiltio-inferior, carbo-alcoxi-inferior ou fenilo  
 (ou fenilo substituído por amino, alquilamino-inferior, di-alquilamino-  
 -inferior, alcanamido-inferior, N-alquil-inferior-alcanamido-inferior,  
 alquilo-inferior, alcoxi-inferior ou halogéneo);

$R_3$  é hidrogénio, halogéneo, alquilo-inferior primário ou secundário  
 alcoxi-inferior, carboalcoxi-inferior, fenilo, fluoro-alquilo-in-  
 ferior, alcenilo-inferior ou ciano

10  $R_4$  é hidrogénio ou de um a dois substituintes de halogéneo,  
 ciano, nitro, amino, alcanamido-inferior, fenil-alcanamido-inferior, di-  
 fenil-alcanamido-inferior, alquilosulfonilamino-inferior, polifluoro-  
 -alquilsulfonilamino-inferior, aminosulfonilo, alquilo-inferior, poli-ha-  
 15 lo-alquilo-inferior, cicloalquilo, polihalo-alcoxi-inferior, hidroxí,  
 alcoxi-inferior, carboxi, hidroximetilo, formilo, aminometilo, alquilsul-  
 fonilo-inferior, poli-halo-alquilsulfonilo-inferior, alquilsulfonilo ami-  
 no sulfonilo-inferior e alcoxipoli-inferior -alquilenoxi-inferior.

20 2ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, pa-  
 ra a preparação de um composto da Fórmula (I) em que m é 0, caracteriza-  
 do pelo facto de compreender a reacção de um sal de metal alcalino ou  
 25 tálico de um sacarina 2-não-substituída da fórmula:



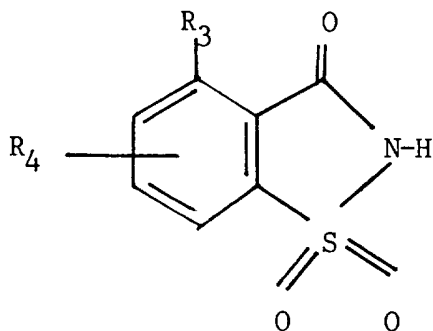
30 com uma porção halo-CHR<sub>2</sub>-L<sub>n</sub>R<sub>1</sub> em que R<sub>2</sub> é hidrogénio, carbo-alcoxi-infe-  
 rior, fenilo ou feniltio e n, L, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> têm os significados dados  
 para a fórmula I.

35 3ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, pa-  
 ra a preparação de um composto da fórmula (I), em que m é 1, caracteriza-  
 do pelo facto de compreender a reacção de um sal de metal alcalino ou  
 tálico de sacarina 2-não-substituída da fórmula:

74 MA 1998  


1

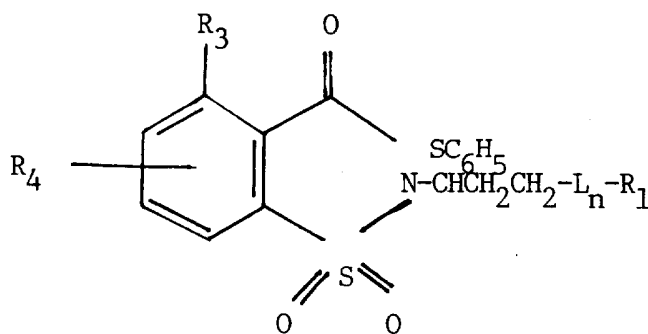
5



10

com uma espécie 3-cloro-3-(feniltio)propil- $L_n R_1$  seguida de oxidação do produto:

15



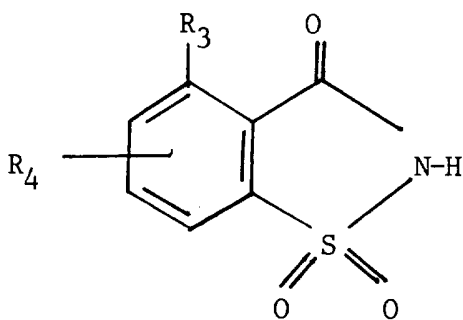
20

com um per ácido, para se obter uma 2- $\{1-[1-(\text{fenilsulfinil})-3-L_n R_1\text{-propil}]\}$  sacarina e aquecimento desta última para se obter um composto de fórmula (I) em que m é 1 e n,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  e  $R_4$  têm os significados dados nas reivindicações 1 e 2.

25


4ª. - Processo de acordo com a reivindicação 2, para a preparação de um composto com a fórmula:

30



35

em que:

4 Mil. 199  


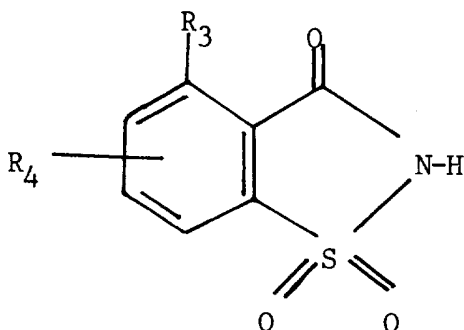
1  $R_3$  é um grupo alquilo inferior primário possuindo entre dois e dez átomos de carbono; e

5  $R_4$  é hidrogénio ou de um a dois substituintes seleccionados de entre halogéneo, ciano, nitro, amino, alcanamido inferior fenilo alcanamido-inferior difenilo-alcanamido-inferior, alquilsulfonilamino inferior, polifluor-alquilsulfonilamino inferior, aminosulfonilo, alquilo inferior, poli-halo-alquilo inferior, poli-halo-alcoxi, inferior, hidroxi, alcoxi-inferior, carboxi, hidroximetilo, formilo, aminometilo, sulfonilo-alquilo-inferior, poli-halo-alquilsulfonilo-inferior, alquilsulfonil aminosulfonil inferior e alcoxipoli-inferior alquilenoxi-inferior, caracterizado por compreender a reacção de um composto correspondente em que  $R_3$  é metilo com dois equivalentes molares de um alquil-lítio inferior num solvente orgânico inerte e a reacção do sal de lítio resultante com um halogeneto de alquilo inferior a uma temperatura situada

10

15 entre  $-50^{\circ}\text{C}$  e  $-80^{\circ}\text{C}$ .

5<sup>a</sup>. - Processo de acordo com a reivindicação 4, para a preparação de um composto com a fórmula:



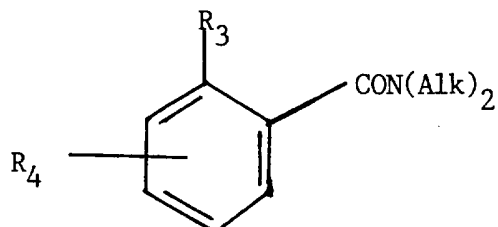
em que:

$R_3$  é alquilo-inferior primário ou secundário; e

30  $R_4$  é hidrogénio ou de um a dois substituintes seleccionados de entre halogéneo, ciano, nitro, amino, alcanamido inferior, fenilo alcanamido-inferior, difenil alcanamido-inferior, alquilsulfonilamino-inferior, polifluoro alquil-sulfonilamino-inferior, aminosulfonilo, alquilo inferior, poli-halo-alquilo-inferior, cicloalquilo, poli-halo-alcoxi-inferior, hidroxi, alcoxi-inferior, carboxi, hidroximetilo, formilo, aminometilo, alquil-sulfonilo-inferior, poli-halo-alquilsulfonilo-inferior,

35

1 alquilsulfonilaminosulfonilo-inferior e alcoxipoli-inferior-alquilenoxi-  
-inferior, caracterizado por compreender a reacção de um composto da  
fórmula:



10 em que:

R<sub>3</sub> é alquilo inferior primário;

Alk é alquilo inferior e R<sub>4</sub> tem os significados dados anteriormente, com um equivalente molar de um lítio de alquilo inferior num  
15 solvente orgânico inerte a uma temperatura situada entre -50°C e -80°C; a reacção do sal de lítio resultante com um halogeneto de alquilo inferior; a reacção da (2-alquilo inferior primário ou secundário)-N,N-di-  
-alquilbenzamida-inferior resultante com um equivalente molar de um lítio de alquilo inferior num solvente orgânico inerte a uma temperatura  
20 situada entre -50°C e -80°C; a reacção do sal de lítio resultante com dióxido de enxofre seguido de um sal de metal alcalino de ácido hidroxilaminosulfónico; e o aquecimento da 2-aminosulfonil-6-(alquilo inferior primário ou secundário)-N,N-di-alquilbenzamida inferior resultante, num meio ácido.

25 Lisboa, -4 MAI 1990

Por STERLING DRUG INC.,

O AGENTE OFICIAL

30

VASCO MARQUES LEITE  
Agente Oficial  
da Propriedade Industrial  
Cartório - Arco da Condição, 3, 1.º-1100 LISBOA

35