

P. 2. n. 187. 680

4.

A. H. ROBINS COMPANY, INC.

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE N-(ARIL-, ARILOXI-,
ARILTIO-, ARILSULFINIL-OU ARILSULFONIL-)ALQUIL-
-N,N'(OU N',N')-ALQUILAMINO/ALQUILUREIAS OU
CIANO GUANIDINAS E DE COMPOSIÇÕES FARMA-
CÊUTICAS QUE AS CONTÊM"

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

1) Campo da Invenção:

A presente invenção diz respeito a determinadas N-(aril-, ariloxi-, ariltio-, arilsulfinil- ou arilsulfonil-)alquil-N,N' (ou N',N')-alquilaminoalquil-ureias, tioureias e cianoguanidinas e a seus hidratos e sais de adição ácidos, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, e a processos e composições farmacêuticas para administração das mesmas a corpos animais, devido ao seu efeito anti-arrítmico cardíaco.

2) Informação detalhada da invenção:

O cloridrato de procaínamida (monocloridrato de 4-amino-N- γ 2-, (dietilamino)-etil γ -benzamida) tem-se utilizado na técnica de suprimir determinadas arritmias cardíacas.

Recentemente, Protina, M. et al. revelaram na patente de invenção checoslovaca Nº 146,873/C.A., 29, 42205 g γ compostos tais como $m\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, úteis para baixar os níveis de açúcar no sangue nos ratos.

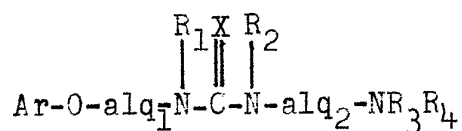
Joullié M. et al., na patente de invenção norte-americana Nº 4.252.804, descreveram derivados de 3,4,5-trimetoxibenzeno

que possuem a fórmula geral: $(CH_3O)_3-C_6H_2-X-(CH_2)_m-Y-(CH_2)_m-NR_1R_2$, na qual; o símbolo X representa um átomo de oxigénio ou um grupo $-NR_3$ (no qual, o símbolo R_3 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo benzilo ou morfolinoetilo) ; os símbolo Y representa um dos grupos divalentes: CO, CONH, COO ou SO₂ e os símbolos NR_1R_2 são escolhidos de uma lista de possíveis valores entre os quais estão os grupos dimetilaminopropilamino e N-metil-N-dimetilaminopropilamino. Estes compostos são descritos como úteis miorelaxantes, anti-convulsivos e tranqüilizantes.

Koelzer, P. P. e Wehr, K. H. em *Arzneim. Forsch* 9, 113-120 (1959) referiram dois compostos fenoxi-ureicos, não-substituídos ; nomeadamente, N'-[2-(dietilamino)-etil]-N-metil-N-[2-(fenoxi)-etil]-ureia e N-metil-N-[2-(fenoxi)-etil]-N'-[2-(pirrolidinil)-etil]-ureia.

Descobriu-se actividade anestésica nos animais, mas a utilização clínica destas ureias foi considerada improvável. Não há descrição de compostos de tioureia.

Determinadas N-(ariloxialquil)-N'-(aminoalquil)-ureias e tioureias estão descritas nas patentes de invenção norte-americanas N^{os}. 4.500.529 e 4.553.155, por possuírem propriedades anti arrítmicas e possuem a fórmula geral

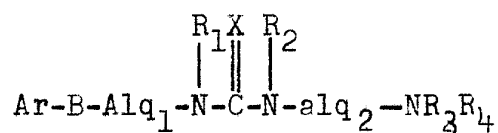


na qual:

os símbolos R_1 e R_2 são escolhidos entre um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior, cicloalquilo, fenilo, fenilo substituído por um átomo de halogéneo, alquilo inferior ou alcoxi inferior ou fenil-alquilo (inferior) ou alcoxi inferior; os símbo

los R_3 e R_4 são escolhidos entre um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior, alcoxi inferior e fenil-alquilo (inferior), em que o grupo fenilo pode substituir-se por um átomo de halogéneo ou um grupo alquilo inferior ou alcoxi inferior e os símbolos R_3 e R_4 considerados conjuntamente com o átomo de azoto adjacente formam um grupo heterocíclico; o símbolo X representa um átomo de oxigénio ou de enxofre; o símbolo Ar representa um grupo 1- e 2-naftilo; 2,3-dihidro-1H-inden-4- (ou 5)ilo, 3-piridinilo, fenilo ou fenilo substituído e os símbolos alq_1 e alq_2 representam, cada um, um grupo alquilenos inferior ou um grupo (alquil-alquilenos)inferior).

Determinadas N-(ariltioalquil)-N'-(aminoalquil)ureias e tioureias estão descritas na patente de invenção norte-americana Nº 4.597.902, por possuírem um alto grau de actividade cardíaca nos animais, cujos compostos possuem a estrutura seguinte:

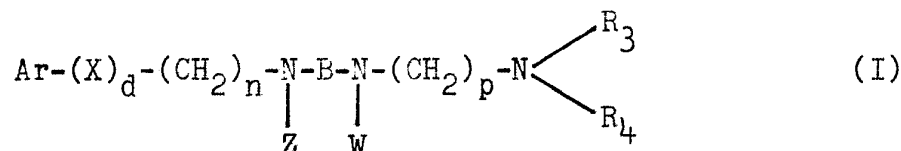


em que, o símbolo B representa um grupo tio, sulfinilo ou sulfonilo; os símbolos R_1 e R_2 representam um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior, cicloalquilo, 2-furanilo, fenilo, fenil-alquilo (inferior) e fenilo substituído; os símbolos R_3 e R_4 representam um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior, fenilo, fenil-alquilo (inferior) ou fenilo substituído e os símbolos R_3 e R_4 , considerados conjuntamente com o átomo de azoto adjacente, formam um grupo heterocíclico.

OBJECTIVOS E RESUMO DA INVENÇÃO:

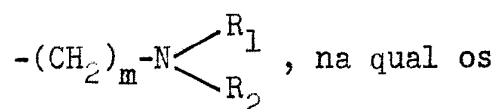
A presente invenção diz respeito a novas N-(aril-, aril-

tio-, arilsulfinil- e arilsulfonil-)alquil-N,N'-(ou N',N')alquilaminoalquilureias, tioureias e cianoguanidinas e à sua utilização no tratamento de arritmias cardíacas nos mamíferos que necessitem delas. Estes compostos possuem a fórmula geral:



na qual,

- o símbolo Ar representa um grupo 1- ou 2-naftilo; 2,3-di-hidro-1H-indenil-4-(ou 5); 2-furanilmetilo; 2-piridinilo ou fenilo tendo, eventualmente, um a três substituintes, iguais ou diferentes, escolhidos entre átomos de halogéneo ou grupos alquilo inferior, alcoxi inferior, di-alquil(inferior)-amino, ciano, alquil(inferior)-tio, alquil(inferior)-sulfinilo, alquil(inferior)-sulfonilo, acilo, acilamino, aminocarbonilo, di-alquil(inferior)-amino-alcoxi inferior, trifluorometilo ou nitro;
- o símbolo X representa um átomo de oxigénio ou um grupo tio, sulfinilo ou sulfonilo;
- o símbolo d representa zero ou o número 1;
- o símbolo B representa um grupo carbonilo, tioxometilo ou ciano-imino-metilo;
- os símbolos n, m e p, iguais, ou diferentes, representam cada um, um número inteiro de 2 a 6 inclusive;
- os símbolos Z e W representam, cada um, um grupo representado pelo símbolo R ou um grupo de fórmula geral:



símbolos m , R_1 e R_2 têm os significados, definidos antes, com a condição do símbolo W representar um grupo de fórmula geral:

$-(CH_2)_m-NR_1R_2$, citados antes quando o símbolo Z representar um grupo representado pelo símbolo R e o símbolo W representar um grupo representado pelo símbolo R quando o símbolo Z representar um grupo de fórmula geral: $-(CH_2)_m-NR_1R_2$;

Os símbolos R , R_1 , R_2 , R_3 e R_4 , iguais ou diferentes, representam cada um, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior, cicloalquilo, fenilo ou fenil-alquilo(inferior), tendo o grupo fenilo, eventualmente, um a três substituintes, iguais ou diferentes, escolhidos entre átomos de halogéneo ou grupos alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, trifluorometilo ou nitro;

cada símbolo R_1 e R_2 , e, R_3 e R_4 , considerados conjuntamente com o átomo de azoto adjacente, formam um grupo heterocíclico 1-homopiperidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 1-pirrolidinilo ou 1-piperazinilo, eventualmente substituído na posição 4; com a condição adicional dos símbolos R_1 , R_2 , R_3 e R_4 não representarem um átomo de hidrogénio ou formarem, conjuntamente com o átomo de azoto adjacente, o grupo heterocíclico 1-piperazinilo, quando o símbolo B representar um grupo dioxometilo; ou os símbolos R_1 e R_2 , R_3 e R_4 não representarem um átomo de hidrogénio ou formarem conjuntamente com o átomo de azoto adjacente, o grupo heterocíclico 1-piperazinilo;

e quando o símbolo B representar um grupo carbonilo o símbolo $(X)d$ representar um grupo tio ou sulfínico ou o símbolo Ar representar um grupo fenilo tendo como substituinte, um grupo alquil(inferior)-tio ou alquil(inferior)-sulfínico, então os símbolos R_1 , R_2 , R_3 e R_4 não representam um átomo de hidrogénio ou formam conjuntamente,

4.

com o átomo de azoto adjacente, o grupo heterocíclico 1-piperazinilo; e quando o símbolo B representar um grupo cianoiminometilo e o símbolo Z representar um grupo de fórmula geral : $-(CH_2)_m-NR_1R_2$, na qual os símbolos m, R_1 e R_2 têm os significados definidos antes e o símbolo (X)_d representar um grupo tio ou sulfinilo ou o símbolo Ar representar um grupo fenilo tendo como substituínte, um grupo alquil(inferior)-tio, ou alquil(inferior)-sulfinilo, então os símbolos R_1 e R_2 , não representam um átomo de hidrogénio ou formam conjuntamente com o átomo de azoto adjacente, o grupo heterocíclico 1-piperazinilo; quando o símbolo B representar um grupo cianoiminometilo e o símbolo W representar um grupo de fórmula geral: $-(CH_2)_m-NR_1R_2$, na qual os símbolos m, R_1 e R_2 têm os significados definidos antes, o símbolo (X)_d representar um grupo tio ou sulfinilo ou o símbolo Ar representar um grupo fenilo tendo como substituínte, um grupo alquil(inferior)-tio ou alquil(inferior)-sulfinilo, então R_1 , R_2 , R_3 e R_4 não representam hidrogénio ou formam com o átomo de azoto adjacente um grupo heterocíclico 1-piperazinilo,

e aos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

Na definição adicional dos símbolos nas suas fórmulas e onde aparecem em qualquer parte da presente memória descritiva e das reivindicações, os termos têm a significação seguinte:

O termo "alquilo inferior", aqui utilizado, inclui grupos de cadeia simples e ramificada com mais de 8 átomos de carbono inclusive e exemplifica-se por meio dos grupos: metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec.-butilo, t-butilo, amilo, isoamilo, hexilo, heptilo, octilo e similares. O termo "alcoxi infe-

rior" tem a fórmula -O-alquilo inferior.

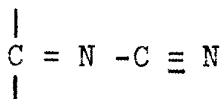
O termo "carbonilo", aqui utilizado, tem a fórmula:



O termo "tioxometilo", aqui utilizado, tem a fórmula:



O termo "cianoiminometilo", aqui utilizado, tem a fórmula:



Os termos "halogéneo", "halogenado" e "halogeneto", aqui utilizados incluem: flúor, cloro, bromo e iodo, de preferência flúor, cloro e bromo.

O termo "grupo de estrutura heterocíclica" ou "grupo heterocíclico", aqui utilizado, inclui: 1-pirrolidinilo, 1-piperidini-
lo, 4-morfolinilo, 1-piperazinilo, 1-piperazinilo substituído na
posição 4 e 1-homopiperidini-
lo.

O termo "1-piperazinilo substituído na posição 4" da fórmula gera (I), sob a definição de grupo heterocíclico, refere-se à piperazina substituída na posição 4 por meio de radicais comuns na técnica farmacêutica que incluem o radical alquilo inferior, fenilo substituído por 1 ou 2 radicais, tais como halogenado, alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluorometilo, nitro, ciano e similares e piridilo.

Podem utilizar-se radicais protectores, tais como fenilmetiloxycarbonilo, β , β , β -tricloro-etoxycarbonilo, butoxycarbonilo e similares, na preparação de compostos piperazínicos

não-substituídos. Ver I. F. W. Mc Omie no compêndio "Protective Groups in Organic Chemistry", publicado por Plenum Press, 1973, cap. 2, págs. 43-93, para utilização de radicais protectores de animais e sua desprotecção. Geralmente, nos métodos das preparações, piperazina substituída na posição 4, deverá proteger-se o azoto durante a síntese. Se a piperazina tem um substituinte do azoto na posição 4, não se terá de o proteger, por exemplo, fenilo, etc.

"Sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico" incluem sais de adição ácidos, hidratos, alcoolatos, e sais quaternários dos compostos de fórmula geral (I), que são compatíveis, sob o ponto de vista fisiológico, nos mamíferos. Os sais de adição ácidos podem formar-se por meio de ácidos fortes a fracos. Representantes de ácidos fortes são: ácido clorídrico, ácido sulfúrico e ácido fosfórico. Representantes de ácidos fracos são: ácido fumárico, succínico, oxálico, cítrico, tartárico, hexênico e similares, Sais quaternários apropriados incluem os halogenetos de alquilo inferior e os sulfatos alquílico inferior.

Por "base livre", subentende-se um composto na sua forma não salina.

O termo "ciclo-alquilo", aqui utilizado, inclui radicais, primariamente cíclicos, que contêm 3 a 9 átomos de carbono inclusive e inclui os grupos: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metil-ciclohexilo, ciclo-heptilo e similares.

O termo "fenilo substituído", aqui utilizado, refere-se principalmente ao fenilo substituído por 1 a 3 radicais que podem ser iguais ou diferentes e são escolhidos entre átomos de halogéneo ou grupos alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, triflu-

orometilo ou nitro.

Os compostos da presente invenção mostram actividade anti-arrítmica, nos cães quando a arritmia é induzida por um método de ligação da artéria coronária; o método está descrito mais adiante, de modo mais completo, sob o aspecto farmacológico.

E, por conseguinte, um objectivo da presente invenção preparar determinadas novas N-(aril-, ariloxi-, ariltio-, arilsulfinil- e arilsulfonil-)alquil-N,N' (ou N',N')-alquilaminoalquil-ureias, tioureias e cianoguanidinas e seu hidratos e sais.

Outro objectivo da presente invenção é fornecer métodos e composições para tratamento de arritmias cardíacas nos corpos de animais, utilizando-se determinadas N-(aril-, ariloxi-, ariltio-, arilsulfinil- e arilsulfonil-)alquil-N,N' (ou N',N')-alquilaminoalquil-ureias, tioureias ou cianoguanidinas.

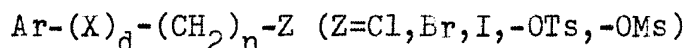
Objectivos adicionais tornar-se-ão evidentes para os entendidos na matéria e, ainda, outros objectivos tornar-se-ão evidentes, mais adiante.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO:

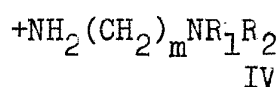
O método de tratamento nas arritmias nos animais, compreende a administração de N-(aril-, ariloxi-, ariltio-, arilsulfinil- e arilsulfonil-)alquil-N,N' (ou N',N')-alquilaminoalquil-ureias, tioureias e cianoguanidinas e derivados, citados antes sob a fórmula geral (I), sob a forma de composições farmacêuticas, a animais durante um período de arritmia cardíaca numa quantidade eficaz para controlar a arritmia. Os compostos de fórmula geral (I), na qual o símbolo B representa um grupo carbonilo ou tioxometilo, preparam-se por meio de um dos quatro métodos A, B, C, e D. Os compostos, nos quais o símbolo B representa

um grupo ciano iminometilo, preparem-se por meio de um dos dois métodos E e F.

Método A - Este método representa-se por intermédio das seguintes equações:



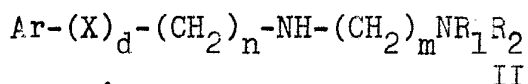
Fórmula V



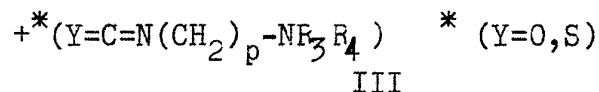
IV

+acetonitrilo

+ base, temperatura ambiente ou de refluxo

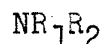
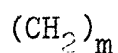
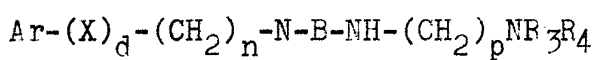


II

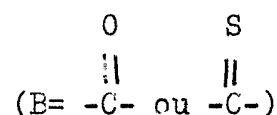


III

+acetonitrilo, temperatura ambiente ou de refluxo



Fórmula Ia



na qual:

os símbolos: Ar, X, d, n, m e p têm os significados definidos antes, na fórmula geral (I) e, neste método o símbolo B representa um grupo carbonilo ou tioxometilo e nunca um grupo cianoiminometilo, e os símbolos R_1 , R_2 , R_3 e R_4 são escolhidos entre os grupos alquilo inferior, cicloalquilo, fenilo, fenil-alquilo (inferior), ou considerados conjuntamente com o átomo de azoto adjacente formam um grupo heterocíclico. Neste método os símbolos R_1 , R_2 , R_3 e R_4 nunca representam um átomo de hidrogénio, ou

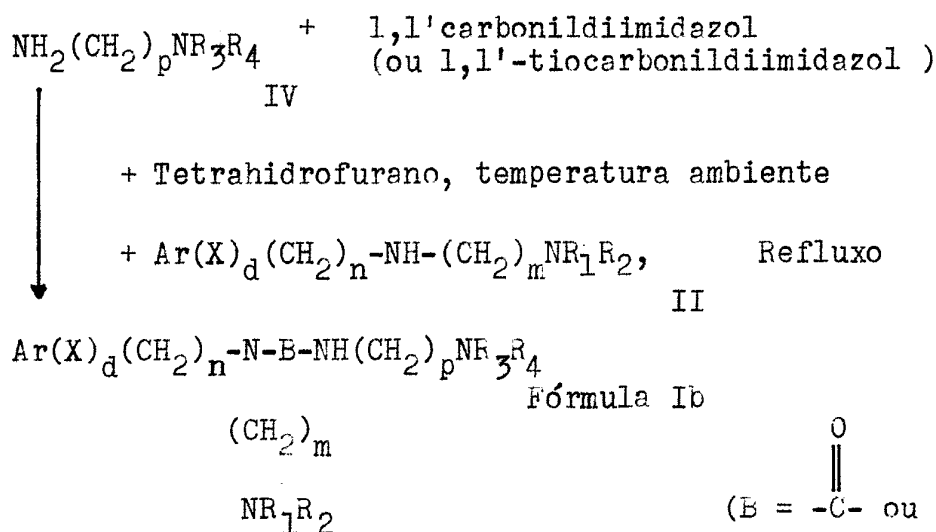


considerados conjuntamente com o átomo de azoto adjacente formam o grupo heterocíclico 1-piperazinilo. Como se reconhecerá, neste método, o símbolo $Z = -(CH_2)_m-NR_1R_2$ e o símbolo $W = R = H$ hidrogénio. A fórmula (Ia) está incluída na fórmula geral (I).

Geralmente, no Método A, um (aril-, ariloxi-, ou ariltio)-alquil(halogeneto, -tosilato, ou -mesilato) de fórmula geral (V) reage com uma alquildiamina de fórmula geral (IV) na presença de um solvente orgânico apropriado (por exemplo, acetonitrilo) e depois, reage com um isocianato aminoalquílico di-substituído ou isotiocianato aminoalquílico di-substituído) de fórmula geral (III), no seio de um solvente orgânico apropriado (por exemplo, acetonitrilo). Arrefece-se a mistura reaccional em água e extrai-se com um solvente apropriado (por exemplo, cloreto de metileno) ou evapora-se a mistura até à secura e divide-se o resíduo entre água e um solvente orgânico apropriado. Seca-se a camada orgânica, em qualquer caso, e evapora-se para originar a base livre que, eventualmente, cristaliza. Depois, podem preparar-se sais de adição ácidos, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, por meio de reacção com um ácido apropriado. O Método A está ilustrado, mais completamente, no Exemplo 12.

Método B - Este método está representado por intermédio da seguinte série de equações:

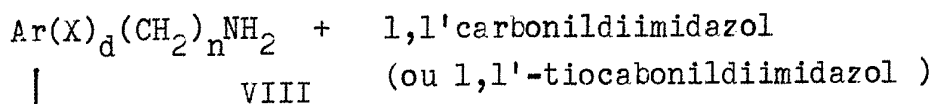
...



na qual, os símbolos: Ar, X, d, n, m, p, B, R₁, R₂, R₃, R₄, Z e W têm os significados definidos, na fórmula geral (Ia). A fórmula (Ib) está incluída na fórmula geral (I).

Geralmente, no Método B, uma alquildiamina de fórmula geral (VI) reage, em primeiro lugar, com 1,1'-carbonildiimidazol (ou 1,1'-tiocarbonildiimidazol), no seio de um solvente apropriado (por exemplo, tetrahidrofurano) e depois, com uma N-[(aril-, ariloxi-, ou ariltio-)alquil]alquildiamina de fórmula geral (II). Arrefece-se a mistura reaccional em água e extrai-se com solvente apropriado (por exemplo, cloreto de metileno) ou evapora-se a mistura reaccional até à secura e divide-se o resíduo entre água e divide-se o resíduo entre água e um dissolvente orgânico apropriado. Seca-se a camada orgânica, em qualquer caso, e evapora-se para se obter a base livre que pode, eventualmente cristalizar. Depois, podendo preparar-se sais de adição de ácido, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, com um ácido apropriado. O Método B está ilustrado, mais completamente, no Exemplo 1.

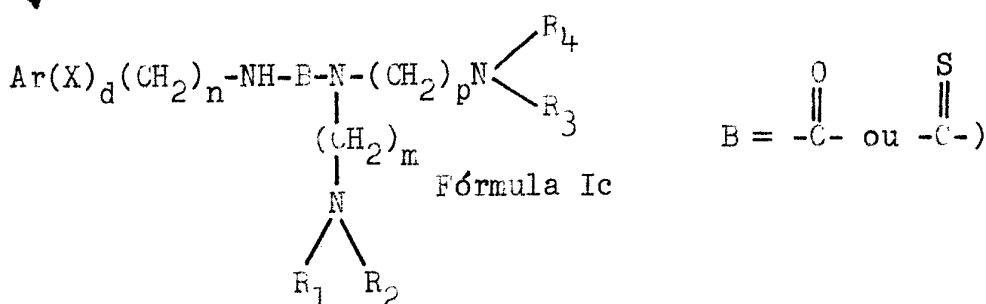
Método C - Este método está representado por intermédio da seguinte série de equações:



+ Tetrahidrofurano, temperatura ambiente

+ $\text{R}_1\text{R}_2\text{N}(\text{CH}_2)_m\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NR}_3\text{R}_4$, Refluxo

Fórmula VII

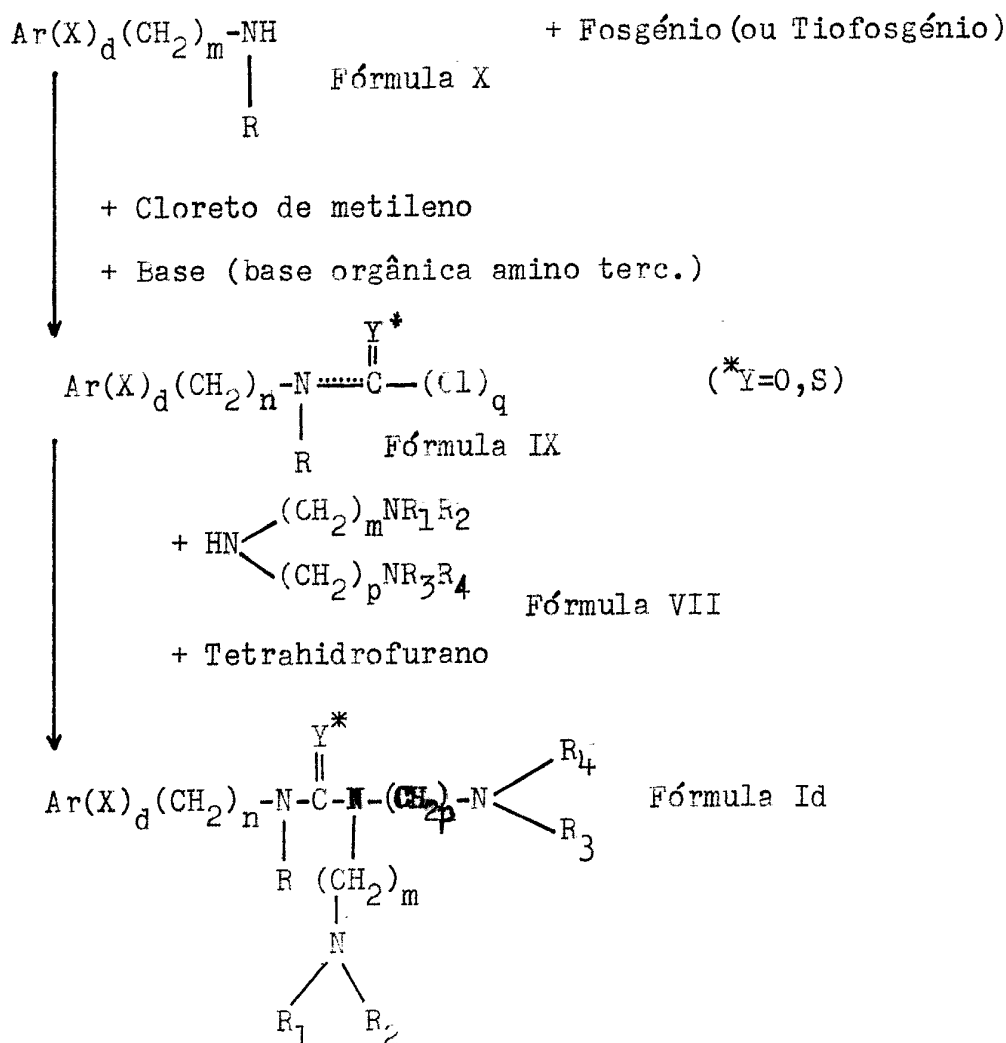


na qual, os símbolos: Ar, X, d, n, m, p, B, R_1 , R_2 , R_3 e R_4 têm os significados definidos na fórmula geral (Ia). Como se reconhecerá $\text{Z} = \text{R} = \text{hidrogénio}$ e $\text{W} = -(\text{CH}_2)_m\text{-NR}_1\text{R}_2$, neste método. A fórmula (Ic) está incluída na fórmula geral (I).

Geralmente, no Método C, uma (aril-, ariloxi-, ou aril-tio-)alquilamina de fórmula geral (VIII) reage com 1,1'-carbonildiimidazol (ou 1,1'-tiocarbonildiimidazol) no seio de um solvente apropriado (por exemplo, tetrahidrofurano) e depois, com um composto de fórmula geral (VII). Eliminam-se os solventes da mistura reaccional até à secura) e divide-se o resíduo entre um solvente apropriado (por exemplo, cloreto de metileno) e a água. Obtém-se a base livre por meio de evaporação da camada orgânica. Depois, podem preparar-se sais de adição de ácido, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, com um ácido apropriado. O

Método C está ilustrado, mais completamente, no Exemplo 34.

Método D - Este método está representado por intermédio da seguinte série de equações:



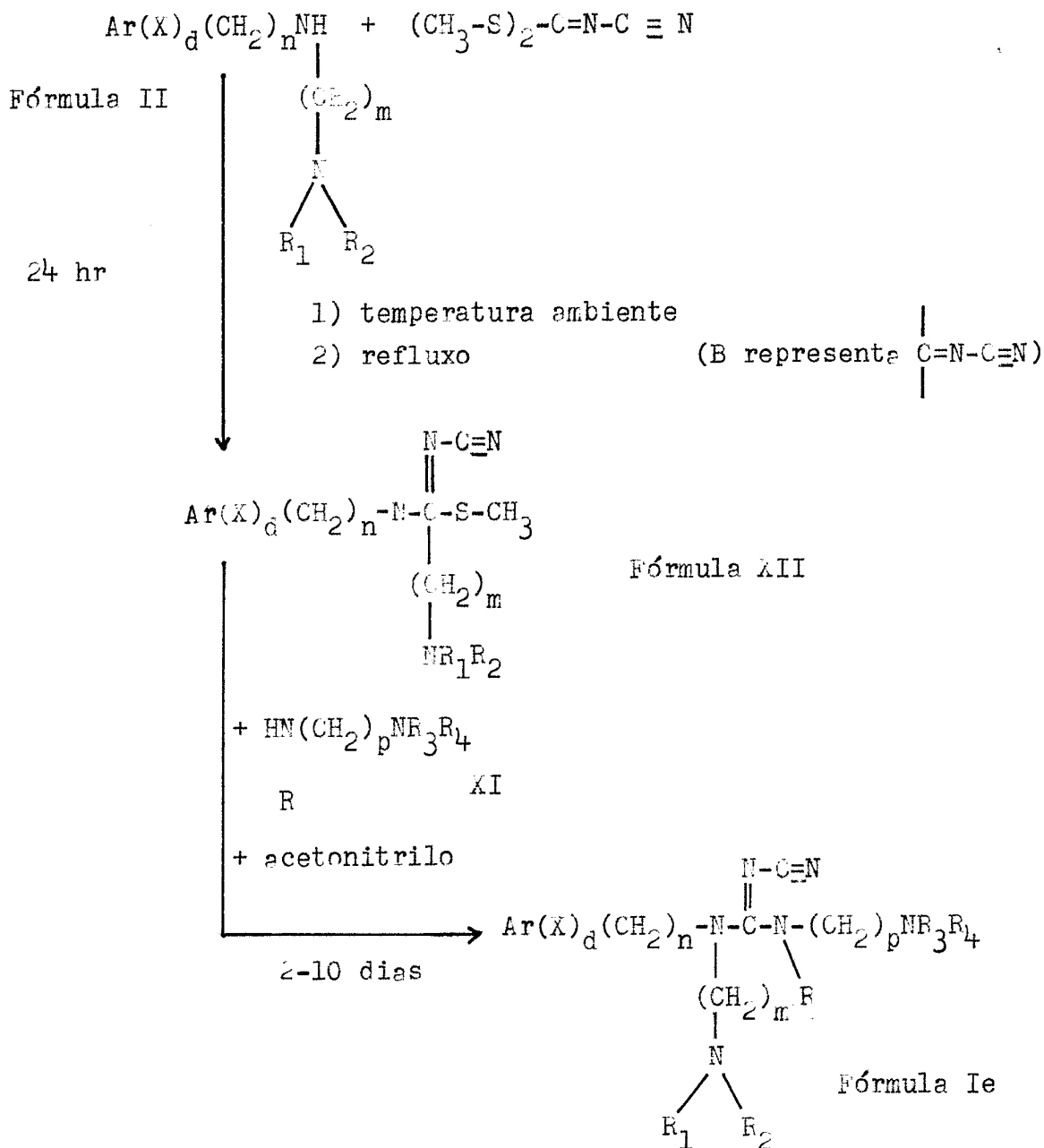
na qual, os símbolos: Ar, X, d, n, m, p, R₁, R₂, R₃ e R₄ têm os significados definidos antes, na fórmula geral (Ia). O símbolo R é escolhido entre átomos de hidrogénio e grupos alquilo inferior, cicloalquilo, fenilo, fenil-alquilo(inferior), fenilo substituído e fenil-alquilo (inferior) substituído. Como se reconhece, neste método, o símbolo Z = R e o símbolo W = $-(\text{CH}_2)_m\text{-NR}_1\text{R}_2$. Quando o símbolo R representa um átomo de hidrogénio, o símbolo

q representa zero e a linha pontuada representa uma ligação dupla que forma um isocianato e um isotiocianato; de outra forma, a linha pontuada não tem significado. A fórmula (Id) está incluída na fórmula geral (I).

Geralmente, no método D, uma (aril-, ariloxi-, ariltio- ou arilsulfonilo)-alquilamina de fórmula geral (X), reage com o fosgênio (ou tiofosgênio) no seio de um solvente orgânico apropriado (por exemplo, cloreto de metileno), mais uma base orgânica t.-amina, tal como trietilamina, ou protão Sponge[®] que se compõe de 1,8-bis-(dimetilamino)naftaleno, a que se segue a extracção (lavagem) com ácido sulfúrico diluído e seca-se a camada orgânica e evapora-se para se obter um resíduo oleoso de fórmula geral (IX) que, eventualmente, se pode isolar. Dissolve-se o óleo num solvente orgânico apropriado (por exemplo, tetrahydrofurano) e faz-se reagir com um composto apropriado de fórmula geral (VII). Eliminam-se os solventes da mistura reaccional (até à secura) e divide-se o resíduo entre um solvente apropriado (por exemplo, cloreto de metileno) e água, e evapora-se a camada orgânica para se obter a base livre. Depois, podem preparar-se os sais de adição de ácido, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, com um ácido apropriado. O método D está ilustrado, mais completamente, no Exemplo 19.

Método E - Este método está representado por intermédio da seguinte série de equações:

4.



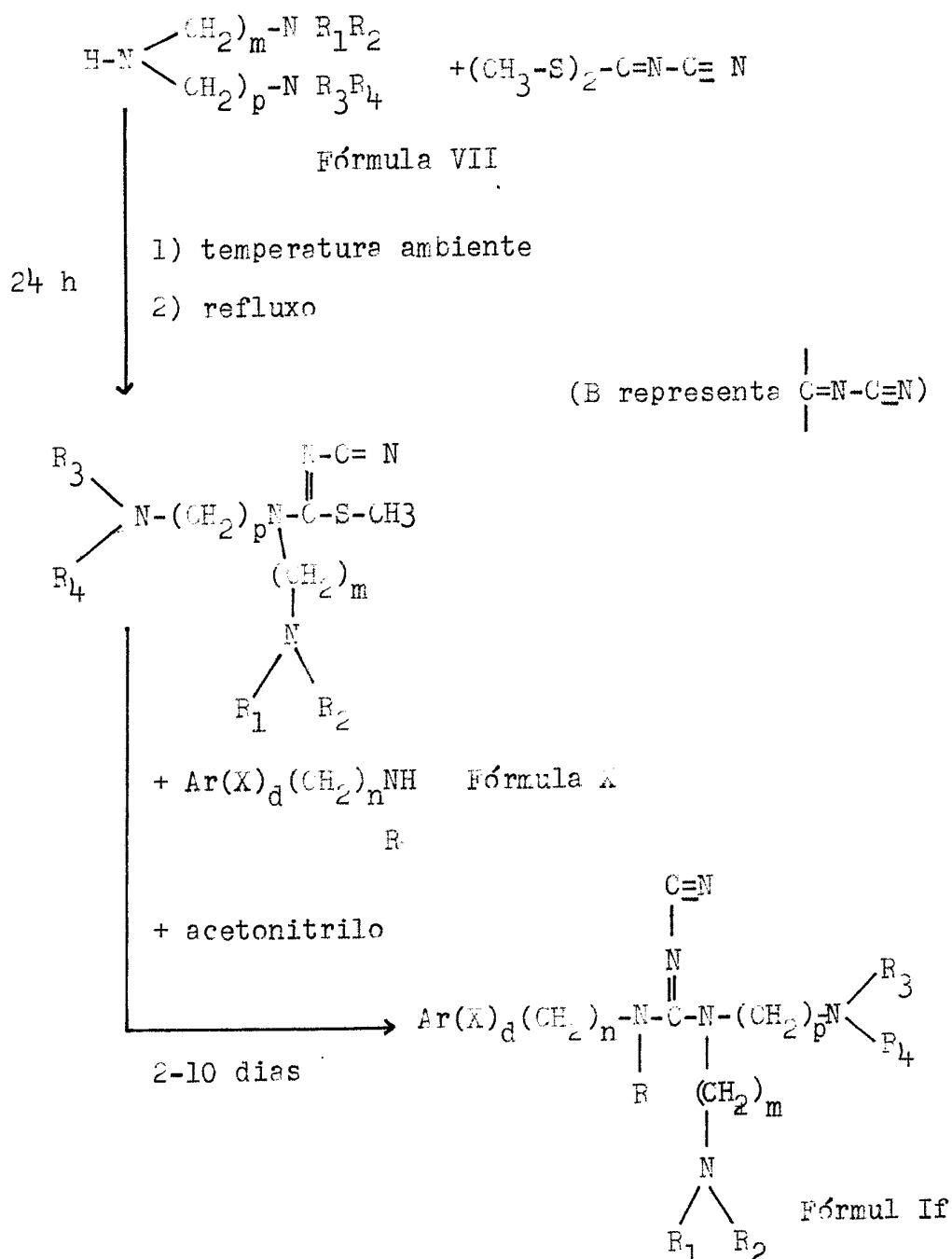
na qual, os símbolos: Ar, X, d, n, m, p, R₁ e R₂ têm os significados definidos antes, na fórmula geral (Ia). Neste método os símbolos R, R₃ e R₄ são escolhidos entre átomos de hidrogénio ou grupos alquilo inferior, cicloalquilo, fenilo, fenil-alquilo(inferior), fenilo, substituído, fenil-alquilo(inferior) substituído e os símbolos R₃ e R₄ podem formar uma amina heterocíclica, em conjunto com o átomo de azoto adjacente, com a condição de que,

4.

quando o símbolo B não representa um átomo de hidrogénio, ou os símbolos R e R₃ são iguais e o símbolo R₄ representa um átomo de hidrogénio, ou os símbolos R₃ e R₄ não formam o grupo heterocíclico 1-piperazinilo. Como se reconhecerá, neste método, o símbolo B representa um grupo cianoiminometilo, o símbolo Z = $-(CH_2)_m-$ NR₁R₂ e o símbolo W=R. A fórmula (Ie) está incluída na fórmula geral (I).

Geralmente, no Método E, uma N- $\angle$ (aril-, ariloxi-, ariltio- ou arilsulfonil-)alquil $\angle$ -alquildiamina de fórmula geral (II) reage com o N-cianoditioiminocarbonato- de dimetil, no seio de um solvente orgânico apropriado (por exemplo, álcool etílico absoluto), durante 24 horas, aproximadamente. Depois, evapora-se o solvente para se obter um resíduo e divide-se este resíduo entre água e um solvente orgânico apropriado (por exemplo, cloreto de metileno). A evaporação da camada orgânica origina um composto de fórmula geral (XII), sob a forma de base livre, que cristaliza eventualmente. Depois, dissolve-se a base livre do composto de fórmula geral (XII) no seio de um solvente orgânico apropriado (por exemplo, acetonitrilo) e faz-se reagir com uma alquildiamina de fórmula geral (XI), durante 2 a 10 dias. A evaporação do solvente origina um resíduo oleoso que se divide, depois, entre um solvente apropriado (por exemplo, cloreto de metileno) e água; a evaporação da camada orgânica, em qualquer caso, origina a base livre do composto de fórmula geral (Ie), sob a forma de um óleo, que eventualmente cristaliza. Depois, podem preparar-se sais de adição de ácido, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, com um ácido apropriado. O Método E está ilustrado, mais completamente, na Preparação 45 e no Exemplo 49.

Método F - Este método está representado por intermédio da seguinte série de equações:



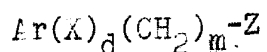
na qual, os símbolos Ar, X, d, n, m, p, R₁, R₂, R₃ e R₄ têm os significados definidos antes, na fórmula geral (Ia).

Neste método o símbolo R é escolhido entre átomos de hidrogénio ou grupos alquilo inferior, cicloalquilo, fenilo, fenil-alquilo-

(inferior) substituído. Como se reconhecerá neste método, o símbolo B representa um grupo cianoiminometilo, o símbolo Z=R e o símbolo W= $-(CH_2)_n-NR_1R_2$. A fórmula (If) está incluída na fórmula geral (I).

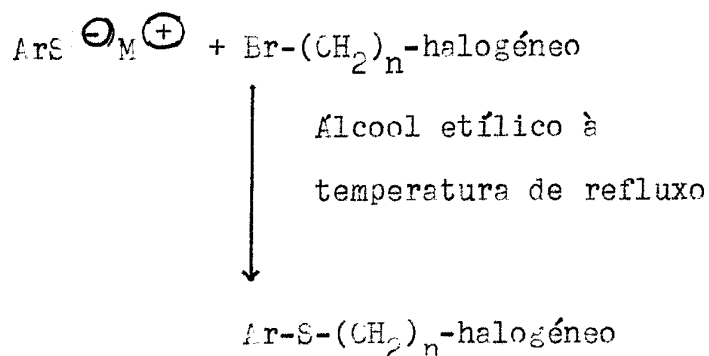
Geralmente, no Método F, um composto de fórmula geral VII reage com o N-cianoditioiminocarbonato de dimetilo, no seio de um solvente orgânico apropriado (por exemplo, álcool etílico absoluto) durante 24 horas aproximadamente, depois evapora-se o solvente para se obter um resíduo e divide-se este resíduo entre água e um solvente orgânico apropriado (por exemplo, cloreto de metileno). A evaporação da camada orgânica origina um composto de fórmula geral (XIII), sob a forma de uma base livre que, eventualmente, cristaliza. Dissolve-se a base livre do composto de fórmula geral (XIII) no seio de um solvente orgânico apropriado (por exemplo, acetonitrilo) e faz-se reagir com uma (aril-, ariloxi, ou ariltio-)-alquilamina de fórmula geral (X), durante 2 a 10 dias. A evaporação do solvente origina um resíduo oleoso que, depois, se divide entre um solvente orgânico (por exemplo, cloreto de metileno) e água; a evaporação da camada orgânica, em qualquer caso, origina a base livre do composto de fórmula geral (If), sob a forma de um óleo, que eventualmente cristaliza. Podem preparar-se sais de adição de ácido, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, com um ácido apropriado. O Método F está ilustrado, mais completamente, no Exemplo 52.

Alguns dos compostos iniciais de fórmula geral:

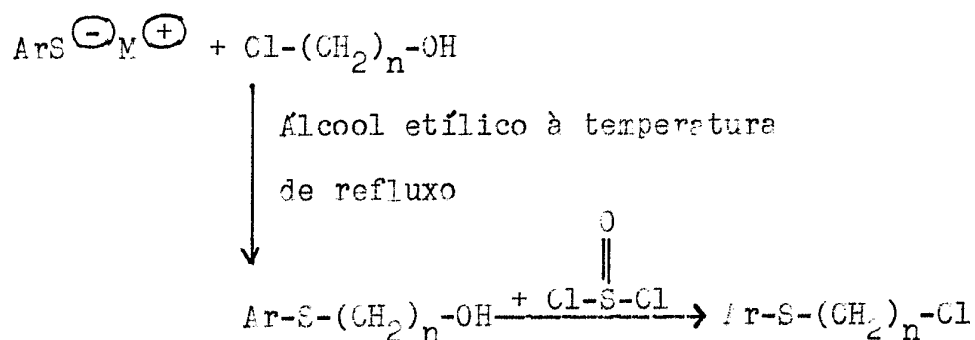


Fórmula (V)

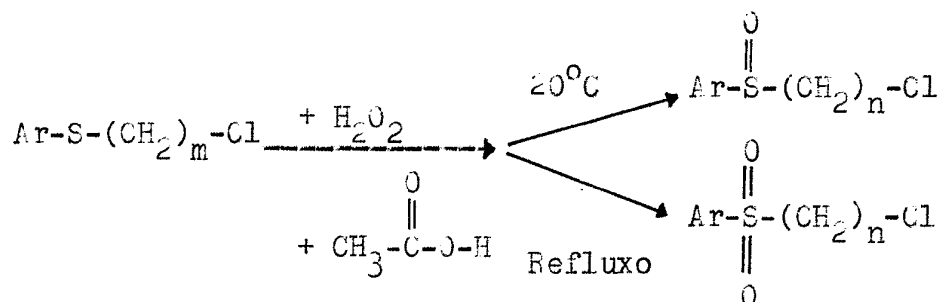
estão disponíveis no comércio. Alguns destes, nos quais o símbolo (X)_a representa um átomo de enxôfre, foram preparados a partir de sais metálicos de aril-sulfatos e compostos alquílicos α,ω-di-halogenados, no seio de álcool à temperatura de refluxo, como se representa por meio da fórmula seguinte:



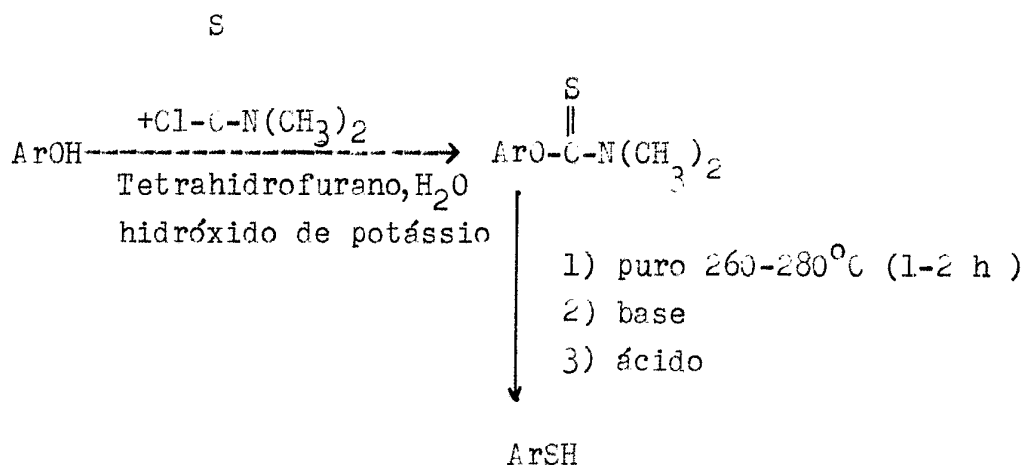
como alternativa, os análogos iniciais de cloro foram preparados a partir de aril-sulfatos e o grupo Cl-(CH₂)_n-OH, seguidos da reacção com cloreto de tionilo, como se representa por meio das equações seguintes:



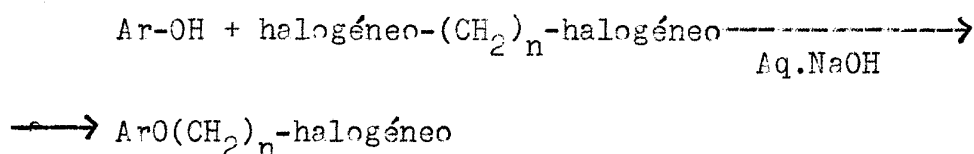
Os compostos iniciais sulfinilo e sulfonilo de fórmula geral (V) obtêm-se por meio de oxidação com peróxido de hidrogénio em ácido acético, da seguinte maneira:



Os aril-sulfetos precursores dos compostos de fórmula geral (V) podem comprar-se ou preparar-se como se ilustra por meio da equação seguinte, Method of Organic Synthesis 51, 139-142:

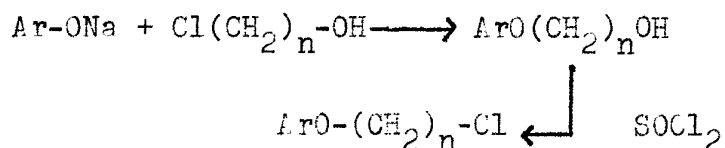


Os compostos de fórmula geral (V), na qual o símbolo (X)_d representa um átomo de oxigênio, podem preparar-se a partir de compostos arílicos substituídos (hidroxi) e compostos alquílicos α,ω-di-halogenados em hidróxido de sódio, como se representa na equação seguinte:

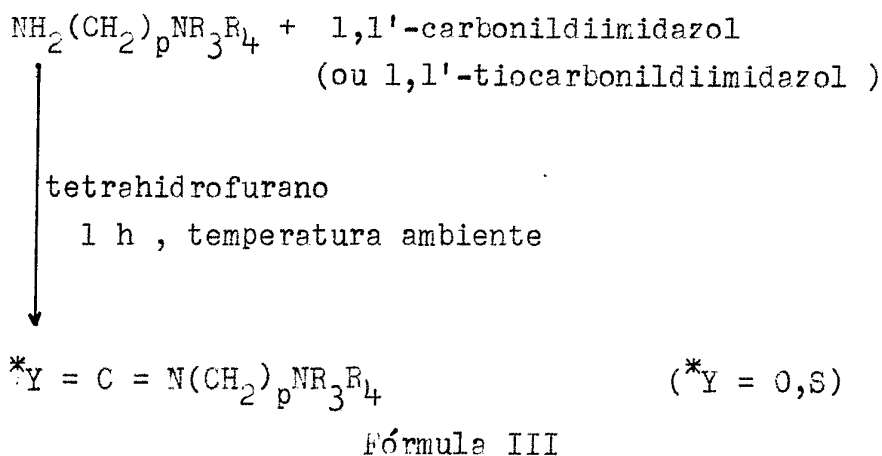


ou como alternativa, por meio de um arilóxido de sódio apropriado com um ω-cloroálcool apropriado, seguidos da reacção com clo

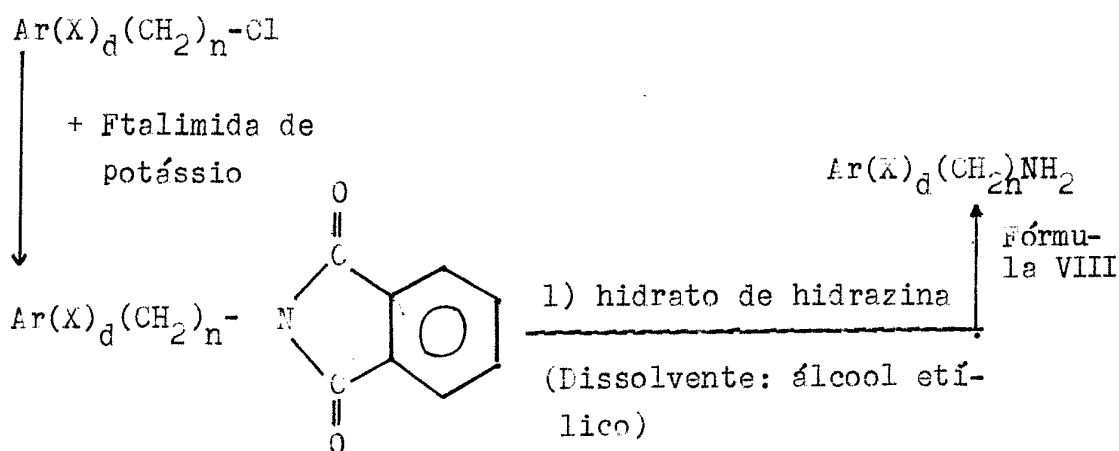
reto de tionilo, como se representa na equação seguinte:



Os compostos iniciais de fórmula geral (III) estão disponíveis no comércio ou podem preparar-se como se ilustra por meio da equação seguinte:



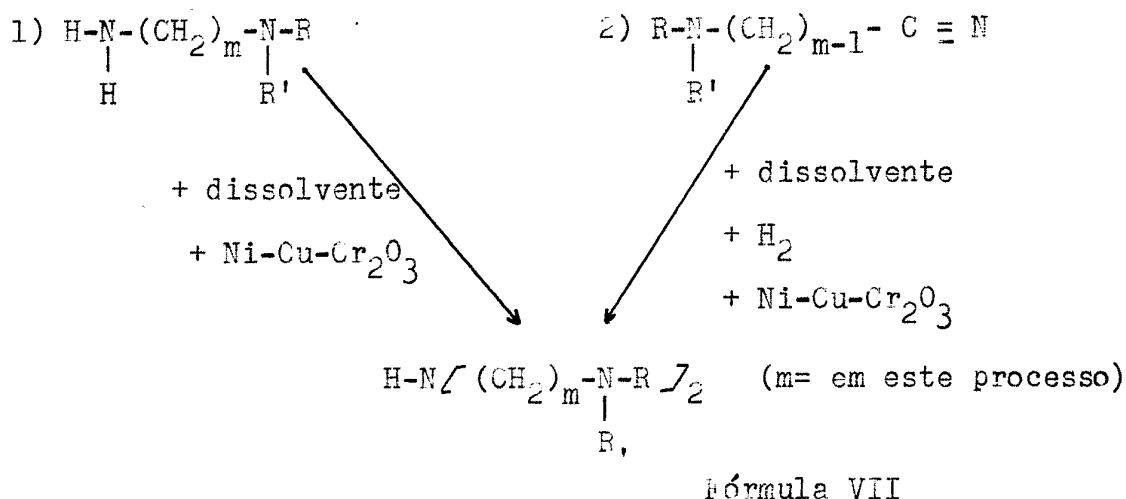
Os compostos iniciais de fórmula geral (VIII) podem preparar-se como se ilustra por meio das equações seguintes:



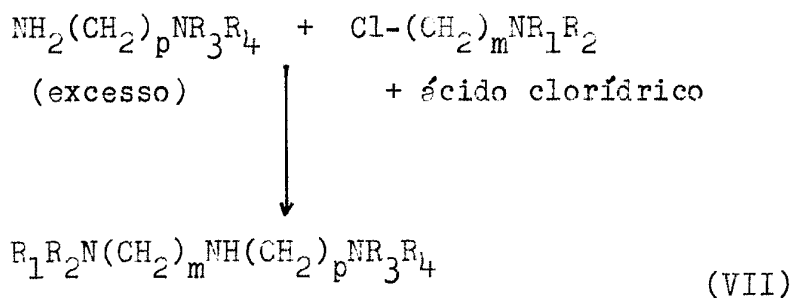
Os compostos iniciais de fórmula geral (VII) podem preparar-se por meio do método de Yeakey, E. L. et al., como se pu

4.

blica em Ger. Offen, 3,048,832. O processo está descrito por meio da seguinte série de equações que mostram a desidrogenação da alquildiamina apropriada ou a hidrogenação do nitrilo apropriado:



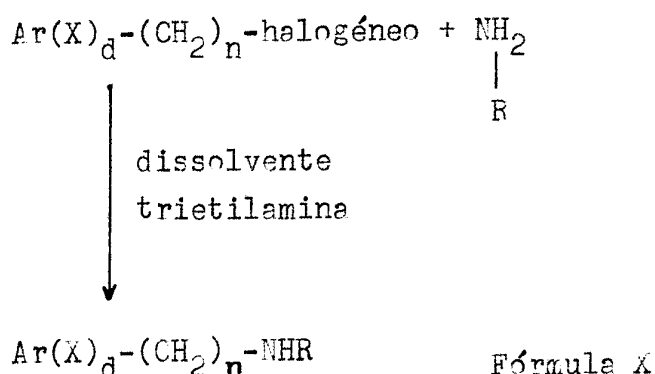
Como alternativa, os compostos iniciais de fórmula geral (VII) podem preparar-se como se ilustra por meio da equação seguinte:



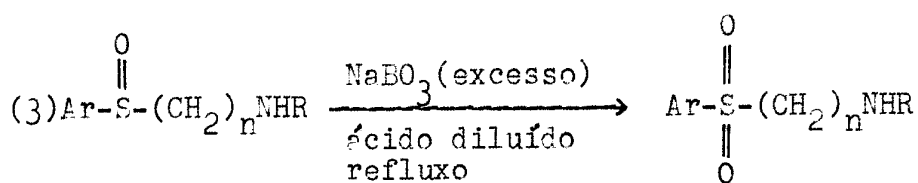
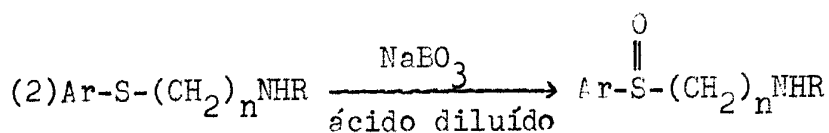
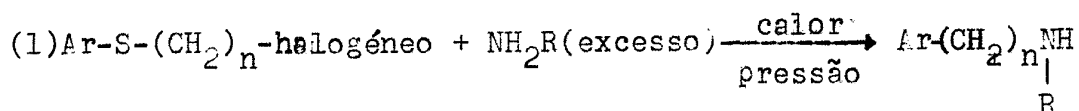
na qual, os símbolos $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3$ e R_4 têm os significados definidos antes, na fórmula geral (I), excepto o hidrogénio, e os símbolos m e p têm os significados definidos na fórmula geral (I).

Os compostos iniciais de fórmula geral (A) podem preparar-se como se ilustra por meio da equação seguinte:

4.



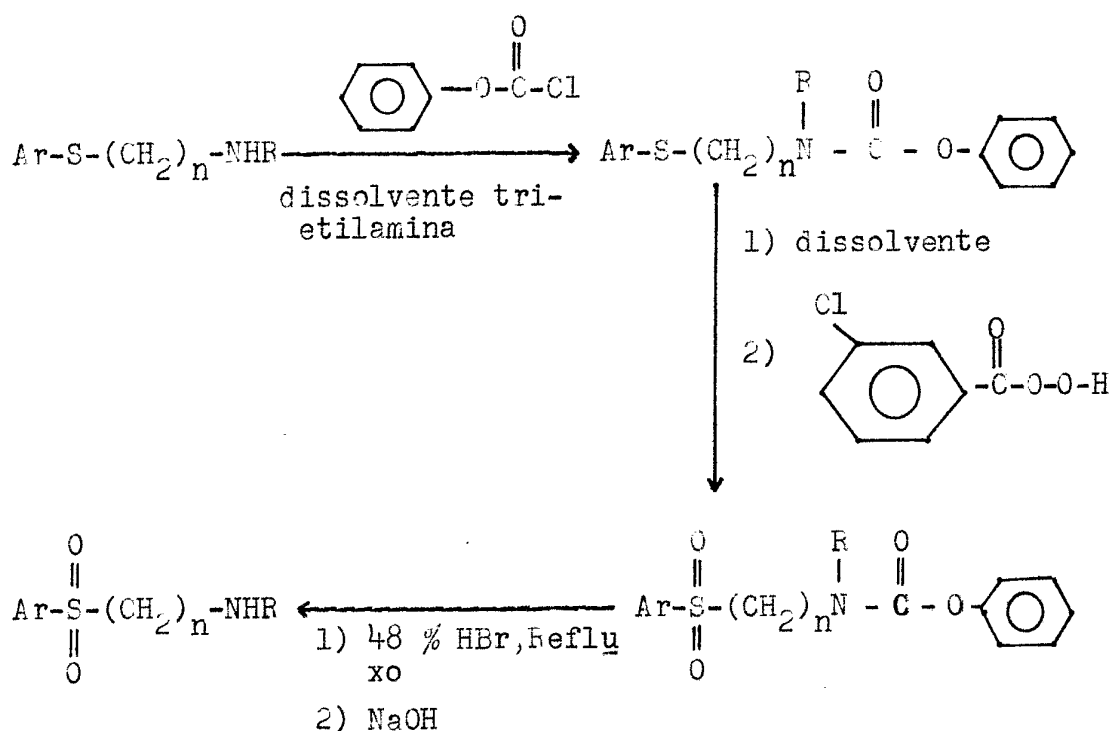
Como alternativa, os compostos iniciais sulfinilo e sulfonilo de fórmula geral (X) podem preparar-se por meio da reacção de um composto ariltioalquilo halogenado de fórmula geral (V) com uma amina apropriada e, depois, por reacção com perborato de sódio, como se ilustra por meio das equações seguintes:



nas quais, os símbolos Ar, R e n têm os significados definidos na fórmula geral (I). A reacção (1) efectua-se por meio de aquecimento dos reagentes num contentor fechado, tal como uma bomba. A reacção (2) efectua-se à temperatura ambiente e a reacção (3) é conduzida à temperatura de refluxo. A reacção (2), como uma fase, pode omitir-se, atingindo-se directamente ao excesso de perborato de sódio, à temperatura de refluxo.

4.

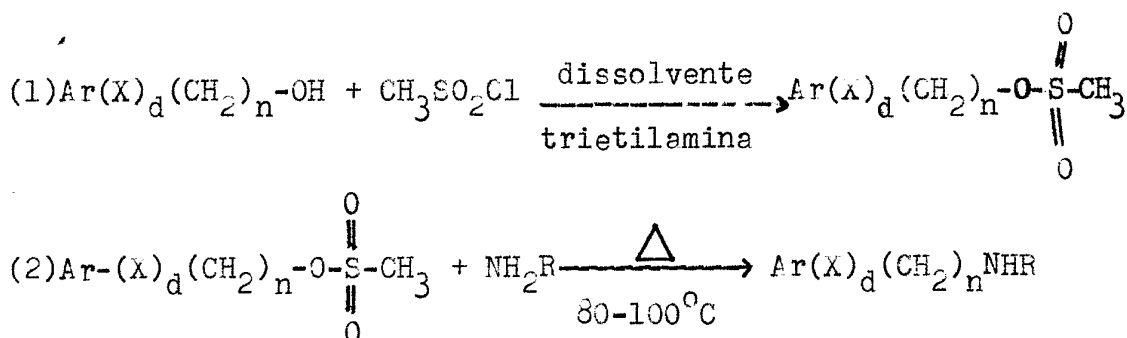
Os compostos iniciais de fórmula geral (X), na qual o símbolo $(X)_d$ representa um grupo sulfonilo, podem preparar-se, também, por meio da reacção de uma ariltioalquilamina apropriada com cloroformato de fenilo, e depois, por reacção com ácido m-cloroperpoxibenóico e hidrólise com ácido bromídrico. As equações são as seguintes:



Neste método, os compostos iniciais de fórmula geral (X), na qual o símbolo $(X)_d$ representa um átomo de oxigénio ou um grupo tio ou sulfonilo, ou quando o símbolo d representa zero, podem preparar-se por meio de derivados de mesilo, como se ilustra por meio das equações seguintes:

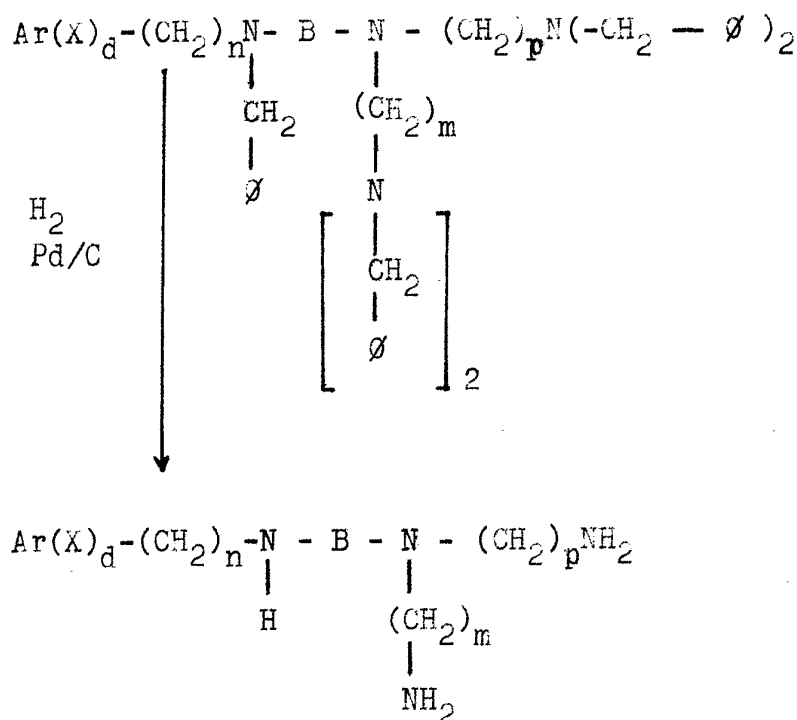
...

4.



nas quais, os símbolos Ar, X, d e n têm os significados definidos na fórmula geral (I), excepto o símbolo X que não representa o grupo sulfinilo,

Opcionalmente, os compostos de fórmula geral (I), na qual o azoto é substituído pelo benzilo (por exemplo, $-\text{CH}_2\text{-fenil}$), podem hidrogenar-se sobre paládio; por exemplo,

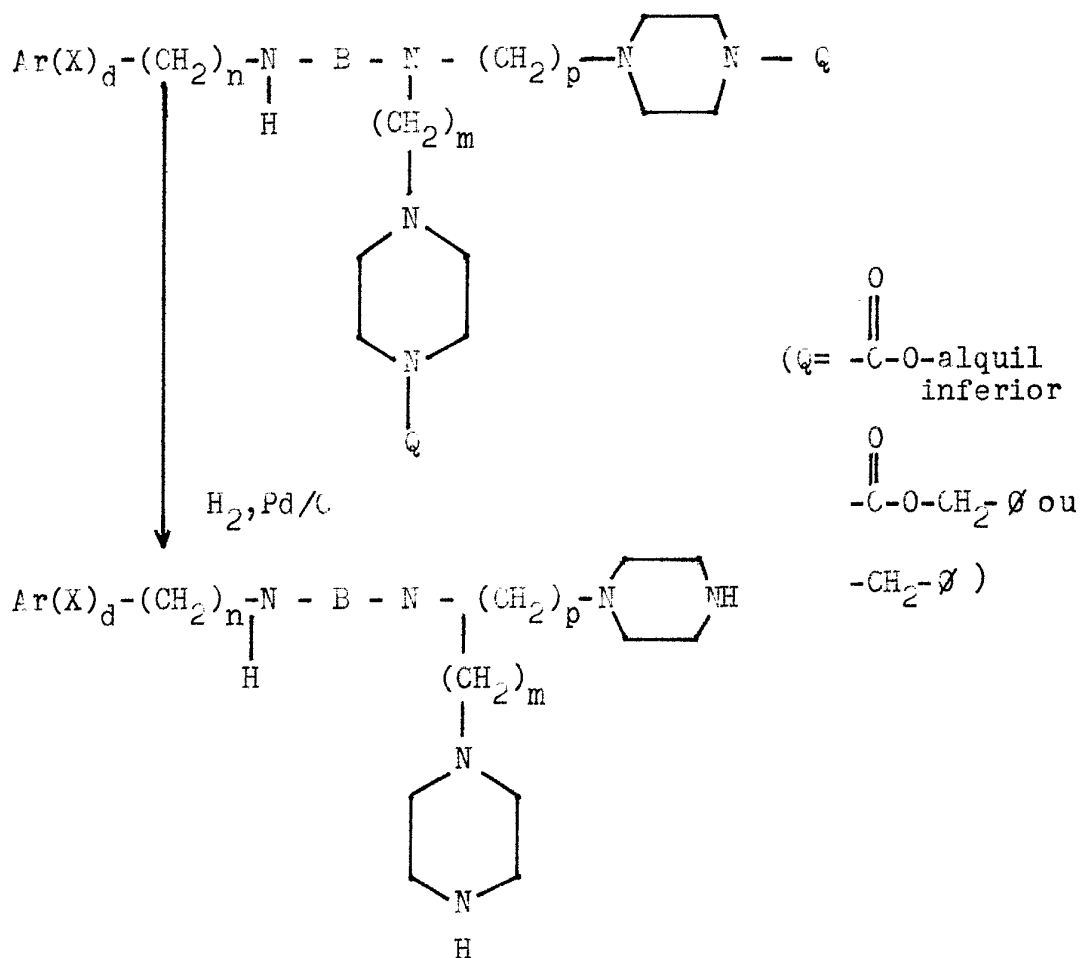


com as condições de o símbolo (X)_d não representar os grupos tio ou sulfinilo e o símbolo B não representar o grupo tioxometilo e o símbolo Ar não representar o grupo fenilo substi

4.

tuído pelo grupo alquil(inferior)-tio ou grupo alquil(inferior)-sulfínio.

Opcionalmente, os compostos de fórmula geral (I), na qual, os grupos: $-NR_1R_2$ e $-NR_3R_4$ formam um grupo heterocíclico escolhido entre : 4-alcóxi(inferior)-carbonil-1-piperazinilo, 4-fenilmetiloxycarbonil-1-piperazinilo ou 4-benzil-1-piperazinilo, podem hidrogenar-se sobre paládio sobre carvão, por exemplo,



com as condições de o símbolo $(X)_d$ não representar os grupos tio ou sulfínio, o símbolo B não representar o grupo ti-oxometilo e o símbolo Ar não representar o grupo fenilo substituído pelo grupo alquil(inferior)-tio ou grupo alquil(inferior)-sulfínio.

A preparação dos compostos intermédios químicos está ilustrada nas seguintes preparações (1-50). Os exemplos (1-64) ilustram os métodos sintéticos de preparação dos compostos de fórmula geral (I). O âmbito da presente invenção não está limitado, contudo, pelos métodos descritivos e processos de preparações e exemplos .

Preparação 1

Cloridrato de N,N-dietil-N'-[2-(fenilsulfonil)etil]-1,3-
-propanodiamina [2:1]

Prepara-se uma solução de 50,0 g (0,244 mole) de [2-(2-cloroetil)sulfonil]benzeno em 500 ml de acetonitrilo. A esta solução adicionaram-se 24,6 g (0,244 mole) de trietilamina. Arrefeceu-se a solução num banho de gelo e adicionou-se uma solução de 31,8 g (0,244 mole) de N,N-dietil-1,3-propanodiamina em acetonitrilo. Agitou-se a solução, resultante, durante a noite, à temperatura ambiente. Filtrou-se a mistura reaccional e evaporou-se até à secura. Dissolveu-se o óleo resultante em cloreto de metileno e extraiu-se o solvente com água. ** Extraiu-se a camada de cloreto de metileno com ácido sulfúrico 1N e alcalinizou-se a camada ácida e extraiu-se com cloreto de metileno. Evaporou-se o cloreto de metileno e dividiu-se o óleo resultante (6 vezes) entre éter dietílico e água. Converteu-se o óleo obtido, após remoção do éter dietílico, no sal dicloridrato que se recristalizou com metanol-éter dietílico para se obterem 4,69 g (5,2 %) ** do composto cristalino, branco; P. F.: 149-154°C.

Análise:

	C	H	N
Calculado para $C_{15}H_{28}N_2O_2SCl_2$:	48,51	7,60	7,54
Encontrado:	48,48	7,60	7,44

** O baixo rendimento deve-se à alta solubilidade do composto na água.

Preparação 2

Maleato de N,N-dietil-N'-[2-(fenilsulfonil)etil]-1,2-
-etanodiamina [2:1]

Agitou-se à temperatura ambiente, durante 44 horas, uma solução de 52,29 g (0,256 mole) de [2-(2-cloroetil)sulfonil]-benzeno e 35 g (0,302 mole) de dietilamino-etilamina numa mistura de 30 ml de trietilamina e 800 ml de acetonitrilo. Eliminou-se o solvente, sob vácuo, e dividiu-se o resíduo entre cloreto de metileno e hidróxido de sódio diluído. Extraíu-se a solução de cloreto de metileno com água e secou-se sobre sulfato de magnésio. Eliminou-se o solvente, sob vácuo para se obter a base livre do composto em epígrafe, sob a forma de um óleo. Converteu-se este no sal dimaleato que se recristalizou com metanol/éter dietílico para se obterem 114,51 g (86,7 %), do composto em epígrafe, sob a forma sólida, cristalina, branca; P. F.: 144,5-145°C.

Análise:

	C	H	N
Calculado para $C_{22}H_{32}N_2SO_{10}$:	51,15	6,24	5,42
Encontrado:	50,98	6,24	5,36

Preparação 3

Maleato de N,N-dimetil-N'-[2-(fenilsulfonil)etil]-1,2-
-etanodiamina [2:1]

Agitou-se à temperatura ambiente, durante a noite, uma mistura de 34,62 g (0,169 mole) de [2-(2-cloroetil)-sulfonil]-benzeno, 17,96 g (0,204 mole) de N,N-dimetiletilenodiamina e 20,0 g (0,198 mole) de trietilamina em 600 ml de acetonitrilo. Eliminou-se o solvente sob vácuo e dividiu-se o resíduo entre cloreto de metileno e hidróxido de sódio diluído. Secou-se a solução de cloreto de metileno sobre sulfato de magnésio e eliminou-se o solvente sob vácuo. Dissolveu-se o resíduo em 1 litro de metanol e adicionou-se uma solução de 39,44 g (0,34 mole) de ácido maleico em 200 ml de metanol quente. Recolheu-se um precipitado branco, à temperatura ambiente, que originou 63,72 g (77,2 %) do composto em epígrafe, sob a forma sólida, cristalina, branca; P. F.: 158-159°C.

Análise:

	C	H	N
Calculado para $C_{20}H_{28}N_2O_{10}S$:	49,17	5,78	5,73
Encontrado:	49,19	5,72	5,83

Preparação 4

Maleato de N-[2-(fenilsulfonil)etil]-1-pirrolidinoeta-
mina [2:1]

Agitou-se à temperatura ambiente, durante 16 horas, uma

mistura de 35,00 g (0,171 mole) de $\text{[(2-cloroetil)sulfonil]benzeno}$, 19,8 g (0,173 mole) de $\text{N-(2-aminoetil)pírrrolidina}$ e 20,0 g (0,198 mole) de trietilamina em 800 ml de acetonitrilo. Eliminou-se o solvente sob vácuo e, dividiu-se o resíduo entre cloreto de metileno e hidróxido de sódio diluído. Secou-se a solução de cloreto de metileno sobre sulfato de magnésio e eliminou-se o solvente sob vácuo para se obter um óleo. Dissolveu-se este em 1 litro de metanol, adicionou-se uma solução de 40 g (0,345 mole) de ácido maleico em 800 ml de metanol e um precipitado formado à temperatura ambiente, originou 43,21 g (49,1%) do composto em epígrafe, sob a forma sólida, cristalina, branca; P.F.: 149-151°C.

Análise:

	C	H	N
Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{S}$:	51,35	5,88	5,44
Encontrado:	51,62	5,80	5,54

Preparação 5

Maleato de N-[2-(fenilsulfonil)etil]-1-piperidinoetanamina [2:1]

Agitou-se à temperatura ambiente, durante a noite, uma mistura de 40,94 g (0,20 mole) de $\text{[(2-cloroetil)-sulfonil]benzeno}$, 27,85 g (0,217 mole) de $\text{N-(2-aminoetil)piperidina}$ e 28,0 g (0,277 mole) de trietilamina em 800 ml de acetonitrilo. Eliminou-se o solvente sob vácuo e dividiu-se o resíduo entre cloreto de metileno e hidróxido de sódio diluído. Secou-se a solução de cloreto de metileno sobre sulfato de magnésio e eliminou-se o solvente sob vácuo. Dissolveu-se o resíduo em metanol, adicionou-se uma solução de 2 equivalentes de ácido maleico em metanol e o

composto cristalizado obtido, à temperatura ambiente, originou 64,35 g (60,78 %) do composto em epígrafe, sob a forma sólida, cristalina, branca; P. F.: 154-155,5°C.

Análise:

	C	H	N
Calculado para $C_{23}H_{32}N_2O_{10}S$:	52,26	6,10	5,30
Encontrado:	52,46	6,05	5,39

Preparação 6

Maleato de N-[2-(fenilsulfonil)etil]-4-morfolinoetana-
mina [2:1]

Agitou-se à temperatura ambiente, durante 18 horas, uma solução de 53,20 g (0,260 mole) de [2-(2-cloroetil)sulfonil]benzeno, 36,56 g (0,281 mole) de N-(2-aminoetil)morfolino e 31 g (0,30 mole) de trietilamina em 800 ml de acetonitrilo. Eliminou-se o solvente sob vácuo e dividiu-se o resíduo entre cloreto de metileno e hidróxido de sódio diluído. Eliminou-se o solvente da solução de cloreto de metileno e dissolveu-se o resíduo em éter dietílico. Extraíu-se a solução de éter dietílico com água. Extraíu-se o extracto aquoso com cloreto de metileno. Secou-se o extracto de cloreto de metileno sobre sulfato de magnésio e eliminou-se o solvente sob vácuo para se obterem 59,6 g da base livre do composto em epígrafe, sob a forma de um óleo. Converteu-se este no sal di-maleato que se cristalizou com metanol para se obterem 92,88 g (67,3 %) do composto em epígrafe sob a forma sólida, cristalina, branca; P. F. 172-173°C, com decomposição.

análise:

4.

	C	H	N
Calculado para $C_{22}H_{30}N_2O_{11}S$:	49,81	5,70	5,28
Encontrado:	50,02	5,70	5,28

Preparação 7

Maleato de N-[2-(fenilsulfonil)etil]-1-homopiperidino- etanamina 2:1

Agitou-se à temperatura ambiente, durante 18 horas, uma mistura de 20,06 g (0,098 mole) de [2-(2-cloroetil)sulfonil]benzeno, 15,44 g (0,109 mole) de N-(2-aminoetil)homopiperidina e 15,0 g (0,149 mole) de trietilamina em 800 ml de acetonitrilo. Eliminou-se o solvente sob vácuo e dividiu-se o resíduo entre cloreto de metileno e água. Secou-se a solução de cloreto de metileno sobre sulfato de magnésio e eliminou-se o solvente sob vácuo para se obter um óleo. Dissolveu-se este em metanol, e tratou-se a solução com uma solução de 2 equivalentes de ácido maleico (25,52 g, 0,22 mole) em metanol. Um sólido branco precipitou à temperatura ambiente para se obterem 32,3 g (60,7 %) do composto em epígrafe, sob a forma de um sólido branco; P.F.: 144-146°.

Análise:

	C	H	N
Calculado para $C_{24}H_{34}N_2O_{10}S$:	53,13	6,32	5,16
Encontrado:	52,98	6,26	5,14

Preparação 8

Maleato de N-metil-N-fenil-N'-[2-(fenilsulfonil)etil]- -1,2-etanodiamina 1:1

Agitou-se à temperatura ambiente, durante 18 horas, uma solução de 34,7 g (0,170 mole) de γ -(2-cloroetil)sulfonil γ -benzeno, 25,0 g (0,167 mole) de N-(2-aminoetil)-N-metilanilina e 22,0 g (0,22 mole) de trietilamina em 800 ml de acetonitrilo. Eliminouse o solvente sob vácuo e dividiu-se o resíduo entre cloreto de metileno e hidróxido de sódio diluído. Extraíu-se a solução de cloreto de metileno com ácido sulfúrico diluído e recolheu-se um precipitado branco. Alcalinizou-se o extracto ácido com um excesso de hidróxido de sódio e extraíu-se a solução básica com cloreto de metileno. Secou-se a solução de cloreto de metileno sobre sulfato de magnésio e eliminou-se o solvente sob vácuo para se obterem 15,45 g (28,7 %) da base livre do composto em epígrafe, sob a forma de um óleo.

Tratou-se o sólido branco, anterior, com um excesso de uma solução de hidróxido de sódio diluído e extraíu-se a mistura aquosa com cloreto de metileno. Secou-se a solução de cloreto de metileno sobre sulfato de magnésio e eliminou-se o solvente sob vácuo para se obterem 14,26 g (26,9 %) da base livre do composto em epígrafe sob a forma de um óleo.

Recolheram-se as duas amostras da base livre do composto em epígrafe e converteu-se o material no sal maleato. Recristalizou-se o sal com metanol-éter para se obterem 37,3 g (51,5 %) do composto em epígrafe, sob a forma sólida, cristalina, branca; P. F.: 149,5- 151°C.

Análise:

	C	H	N
Calculado para $C_{21}H_{26}N_2O_6S$:	58,05	6,03	6,45
Encontrado:	57,81	6,03	6,35

4.

Preparação 9Maleato de N,N-dietil-N'-(2-fenoxietil)-1,2-etanodiami-
na [2:1]

Aqueceu-se à temperatura de refluxo, durante 20 horas, uma mistura de 141,56 g (0,704 mole) de β -bromofenetol e 115,8g (0,998 mole) de N,N-dietiletilenodiamina em 1 litro de acetoni-trilo. Eliminou-se o solvente sob vácuo e dividiu-se o resíduo entre cloreto de metileno e hidróxido de sódio diluído. Secou-se a solução de cloreto de metileno sobre sulfato de magnésio e eliminou-se o solvente sob vácuo para se obterem 143,95 g (89,7 %) da base livre do composto em epígrafe, sob a forma de um líquido castanho claro. converteu-se parte deste no sal di-maleato que se recristalizou com metanol-éter para se obter o composto em epígrafe, sob a forma de um sólido cristalino, bran-co; P. F.: 129,5-131°C.

Análise:

	C	H	N
Calculado para $C_{22}H_{32}N_2O_9$:	56,40	6,89	5,98
Encontrado:	56,12	6,96	6,00

Preparação 10Maleato de N,N-dietil-N'-(2-(feniltio)etil)-1,2-etano-
diamina [2:1]

Aqueceu-se à temperatura de refluxo, durante 16 horas, uma mistura de 60,24 g (0,350 mole) de 2-(2-cloroetil)tiofen-zeno, 84 g (0,72 mole) de N,N-dietiletilenodiamina e 80,0 g

(0,75 mole) de carbonato de sódio em 1,5 litros de acetonitrilo. Eliminou-se o solvente sob vácuo, e dividiu-se o resíduo entre cloreto de metileno e hidróxido de sódio diluído. Secou-se a solução de cloreto de metileno sobre sulfato de sódio e eliminou-se o solvente sob vácuo, para se obter um óleo. Dissolveu-se este em 800 ml de metanol. Adicionou-se uma solução de, aproximadamente, 2 equivalentes de ácido maleico em metanol, e depois adicionou-se éter dietílico anidro até a solução se tornar ligeiramente turva. Um sólido branco precipitou à temperatura de -5°C para se obterem 73,15 g (43,2 %) do composto em título, sob a forma de um sólido cristalino, branco; P.F.: $131-133^{\circ}\text{C}$.

Análise:

	C	H	N
Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_8$:	54,53	6,66	5,71
Encontrado:	54,27	6,68	5,73

Preparação 11

Hidrato de oxalato de N,N-dietil-N'-(3-fenilpropil)-1,2-
-etanodiamina [0,5:2:1]

Aqueceu-se à temperatura de refluxo, durante 16 horas, uma mistura de 71,5 g (0,359 mole) de 3-bromo-1-fenilpropano, 82,0 g (0,707 mole) de N,N-dietiletenodiamina e carbonato de sódio em excesso num litro de acetonitrilo. Eliminou-se o solvente sob vácuo e dividiu-se o resíduo entre cloreto de metileno e uma solução de hidróxido de sódio diluído. Secou-se a solução de cloreto de metileno sobre sulfato de sódio e eliminou-se o solvente sob vácuo para se obter um óleo. Dissolveu-se

este em 1,5 litros de metanol e adicionou-se uma solução de 67,5g (0,75 mole) de ácido oxálico em metanol. Um sólido branco precipitou à temperatura ambiente para se obterem 103,88 g (71,6 %) do composto em epígrafe, sob a forma de um sólido cristalino, branco; P. F.: 209-211°C com decomposição.

Análise:

	C	H	N
Calculado para $C_{19}H_{31}N_2O_{8,5}$:	53,89	7,38	6,62
Encontrado:	54,23	7,36	6,89

Preparação 12

Maleato de N,N-dietil-N'-[2-(fenilsulfinil)etil]-1,2-etanodiamina 2:1

Aqueceu-se à temperatura de refluxo, durante 16 horas, uma mistura de 20,0 g (0,106 mole) de [2-(2-cloroetil)sulfinil]-benzeno, 30,0 g (0,259 mole) de N,N-dietiletenodiamina e carbonato de sódio em excesso em 600 ml de acetonitrilo. Filtrou-se a solução da mistura reaccional e eliminou-se o solvente sob vácuo. Dividiu-se o resíduo entre cloreto de metileno e hidróxido de sódio diluído. Secou-se a solução de cloreto de metileno sobre sulfato de sódio e eliminou-se o solvente sob vácuo para se obter um óleo. Dissolveu-se este em metanol e adicionou-se uma solução de 2 equivalentes de ácido maleico em metanol. Adicionou-se éter dietílico e o sólido branco obtido precipitou para se obterem 26,7 g (50,3 %) do composto em epígrafe sob a forma de um sólido cristalino, branco; P. F.: 111-112,5°C.

...

Análise:

	C	H	N
Calculado para $C_{22}H_{32}N_2O_9S$:	52,79	6,44	5,60
Encontrado:	52,48	6,49	5,57

Preparação 13

Hidrato de oxalato de N,N-dietil-N'-[2-(fenilsulfonyl)-
etil 7-1,4-butanodiamine 70,5:2:1 7

Agitou-se à temperatura ambiente, durante 16 horas, uma mistura de 28,2 g (0,138 mole) de [2-(2-cloroetil)sulfonyl]benzeno e 20,0 g (0,139 mole) de 4-(N,N-dietilamino)-1-butanamina em 700 ml de acetonitrilo. Eliminou-se o solvente sob vácuo e dividiu-se o resíduo entre cloreto de metileno e hidróxido de sódio diluído. Secou-se a solução de cloreto de metileno sobre sulfato de magnésio e eliminou-se o solvente sob vácuo. Dissolveu-se o resíduo em metanol, adicionou-se uma solução de 25,0g (0,278 mole) de ácido oxálico e recolheu-se um precipitado do qual se obtiveram 47,69 g (68,9 %) do composto em epígrafe, sob a forma de um sólido cristalino, branco: P. F.: 158-165°C com decomposição.

Análise:

	C	H	N
Calculado para $C_{20}H_{33}N_2O_{10},5S$:	47,90	6,63	5,59
Encontrado:	48,09	6,44	5,49

Preparação 14

Cloridrato de 1-metil-N-[2-(2-naftaleniltio)etil]zeta-
namina [1:1]

Preparou-se 2-naftalenotiol por meio do método de Org. Syn. 51, PP 139-142.

Preparou-se uma solução do sal de potássio de 2-naftalenotiol por meio da reacção de 50,89 g (0,32 mole) de 2-naftalenotiol e 17,92 g (0,32 mole) de hidróxido de potássio em 500 ml de etanol. À solução adicionaram-se 297,6 g (1,6 mole) de 1,2-dibromoetano. Aqueceu-se a solução à temperatura de refluxo, durante a noite, evaporou-se até à secura e dissolveu-se o resíduo em clorofórmio. Extraiu-se a camada de clorofórmio com água e hidróxido de sódio a 10 %. Evaporou-se a camada de clorofórmio e obteve-se um resíduo, sob a forma de um óleo castanho escuro, que continha cerca de 20 % de um dímero não pretendido: 1,2-bis-naftaleniltioetano. Agitou-se a mistura impura, durante a noite, com 100 ml de isopropilamina. Evaporou-se a mistura reaccional até à secura e dividiu-se o resíduo entre clorofórmio e água. A evaporação da camada de clorofórmio originou um óleo. Triturou-se o óleo com metanol e arrefeceu-se e filtrou-se o precipitado obtido que se verificou ser o dímero: 1,2-bis-(2-tio-naftileno)etano. Tratou-se o filtrado com ácido clorídrico etéreo para se obter o sal em título, sob a forma de cristais brancos com o peso de 10,2 g (11,3 %); P. F.: 137,5-138,5°C.

Análise:

...

40
2

	C	H	N
Calculado para $C_{15}H_{20}NSCl$:	63,92	7,15	4,97
Encontrado:	63,99	7,20	5,10

Preparação 15

N- γ 2- γ (2,3-dihidro-1H-indenil-4)sulfonil γ etil γ -1-me-
tiletanamina e N- γ 2- γ (2,3-dihidro-1H-indenil-5)sulfo-
nil γ etil γ -1-metiletanamina

2-(2,3-dihidro-1H-indenil-4)-tiol e 2-(2,3-dihidro-1H-indenil-5)-tiol preparam-se, em primeiro lugar, por meio do método de Org. Syn. 51, pp 139-142, utilizado para a preparação do 2-naftalenotiol.

A partir destes tióis preparam-se:

1-metil-N- γ 2-(4-indanotio)etil γ etanamina e 1-metil-N- γ 2-(5-indanotio)etil γ etanamina, utilizando-se o método da Preparação 14. Os compostos em epígrafe preparam-se por meio de oxidação quente com perborato de sódio, na qual os compostos estão em soluções ácidas diluídas e são aquecidos à temperatura de refluxo com perborato de sódio em excesso, durante aproximadamente 6 a 12 horas. Depois, arrefecem-se as misturas reacionais em gelo e alcalinizam-se com hidróxido de sódio e extraem-se com um solvente orgânico apropriado (por exemplo, clorofórmio). A evaporação do solvente orgânico origina os compostos em epígrafe sob a forma de bases livres.

Pre-

Preparação 16

1-Metil-N- γ 2- γ (4-nitrofenil)sulfonil γ etil γ etanamina

Agita-se à temperatura ambiente, durante cerca de 72 horas, uma solução de 2-cloroetil-4-nitrofenilsulfona em isopropilamina. Elimina-se a isopropilamina por meio de evaporação e dissolve-se o resíduo com agitação numa mistura de cloreto de metileno e hidróxido de sódio diluído. Extrai-se a camada de cloreto de metileno com hidróxido de sódio diluído e seca-se sobre sulfato de magnésio. Elimina-se o solvente por meio de evaporação para se obter a 1-metil-N- γ 2- γ (4-nitrofenil)sulfonil γ -etil γ etanamina, sob a forma de um óleo.

Preparação 17

Cloridrato de 1-metil-N- γ 2- γ (4-metilfenil)tio γ etil γ etanamina γ 1:1 γ

Aqueceu-se à temperatura de 100°C, durante a noite, em uma bomba, uma solução de 10 g (0,035 mole) de 1-p-tiocresil-2-metano-sulfoniletano em 50 ml de isopropilamina. Arrefeceu-se a mistura reaccional à temperatura ambiente e evaporou-se até à secura. Dissolveu-se o resíduo oleoso resultante em clorofórmio e extraiu-se a solução com ácido sulfúrico 1N. Alcalinizou-se, cuidadosamente, a camada ácida com hidróxido de sódio aquoso a 50 % e extraíu-se com clorofórmio. A evaporação do clorofórmio originou um óleo, a base livre do composto em epígrafe. O óleo reagiu com o ácido clorídrico etéreo e recristalizou-se o

4.

sal obtido, com metanol-éter dietílico para se obterem 4,5 g (53,1 %) de um óleo cristalino branco; P. F. 146-147°C.

Análise:

	C	H	N
Calculado para $C_{12}H_{20}SNC1$:	58,64	8,20	5,70
Encontrado:	58,64	8,29	5,71

Preparação 18

Cloridrato de N- γ -2- γ -(2-furanilmetil)tio γ etil γ -2-propa- namina

Agita-se, durante 8 a 12 horas, uma solução de sulfeto de 2-cloroetil-2-furanilmetilo em isopropilamina, em uma bomba de aço puro, à temperatura de 30°C. Depois, evapora-se a mistura reaccional até à secura e divide-se o resíduo entre água e clorofórmio. Extrai-se a camada de clorofórmio com ácido sulfúrico 1N, em consequência do que se obtém duas camadas: uma fase aquosa (camada superior) e uma fase clorofórmica (camada inferior). Alcaliniza-se a fase aquosa e extrai-se com clorofórmio. A evaporação da camada orgânica origina a base livre do composto em epígrafe que reage com ácido clorídrico etéreo para se obter o sal cloridrato que, depois, recristaliza com metanol/éter dietílico.

Preparação 19

N- γ -2- γ -(2-furanilmetil)sulfonil γ etil γ -2-propenamina

Agita-se à temperatura ambiente, durante cerca de 72 h

ras, uma solução de 2-cloroetil-2-furanilmetilsulfona em isopropilamina. Elimina-se a isopropilamina por meio de evaporação e dissolve-se o resíduo com agitação numa mistura de cloreto de metileno e hidróxido de sódio diluído. Extrai-se a camada de cloreto de metileno com hidróxido de sódio diluído e seca-se sobre sulfato de magnésio. Elimina-se o solvente por meio de evaporação para se obter a base livre do composto em epígrafe que se converte no sal cloridrato e, depois, se recristaliza com metanol-éter dietílico.

Preparação 20

N- γ -2- γ -(2-furanilmetil)sulfinil γ -etil γ -2-propanamina

Agita-se à temperatura ambiente, durante cerca de 18 horas, uma solução de N- γ -(2-furanilmetil)tio γ -etil γ -2-propanamina e perborato de sódio em ácido sulfúrico 1M. Alcalinizou-se a solução com hidróxido de sódio a 50 % e extrai-se a solução básica com cloreto de metileno. Seca-se a camada de cloreto de metileno com sulfato de magnésio e elimina-se o solvente sob vácuo para se obter um sólido que, depois, se recristaliza com éter-hexano para originar a base livre do composto em epígrafe.

Preparação 21

Cloridrato de 1-metil-N- γ -2-(fenilsulfonyl)etil γ -etanamina γ 1:1 γ

Agitou-se à temperatura ambiente, durante cerca de 20 horas, uma solução de 49,63 g (0,24 mole) de 2-cloroetilfenilsul

44
C.

fone em 300 ml de isopropilamina. Eliminou-se a isopropilamina sob vácuo e dissolveu-se o resíduo com agitação numa mistura de cloreto de metileno e hidróxido de sódio diluído. Extraiu-se a camada de cloreto de metileno, várias vezes, com hidróxido de sódio diluído e secou-se sobre sulfato de magnésio. Eliminou-se o solvente sob vácuo para se obterem 55,1 g de um óleo, a base livre do composto em epígrafe. Converteu-se uma porção do óleo no sal cloridrato, com ácido clorídrico etéreo e recristalizou-se com metanol-éter dietílico para se obterem cristais brancos; P. F.: 151-152,5°C.

Análise:

	C	H	N
Calculado para $C_{11}H_{18}NO_2SCl$:	50,09	6,88	5,31
Encontrado:	50,12	6,91	5,31

Preparação 22

N-2-(4-dimetilaminofenil)sulfonil 2-etil 2-propana-
mina

2-cloroetil 4-dimetilaminofenil-sulfona reage, como na Preparação 19, com isopropilamina para se obter o composto em epígrafe.

Preparação 23

Cloridrato de N-2-(4-clorofenil)sulfonil 2-etil 2-metiletanamina 1:1

Agitou-se à temperatura ambiente, durante cerca de 72 ho

ras, uma solução de 51,51 g (0,216 mole) de 2-cloroetil p-clorofenilsulfona em 400 ml de isopropilamina. Eliminou-se a isopropilamina sob vácuo e dissolveu-se o resíduo com agitação numa mistura de cloreto de metileno e hidróxido de sódio diluído. Extraiu-se a camada de cloreto de metileno, várias vezes, com hidróxido de sódio diluído e secou-se sobre sulfato de magnésio. Eliminou-se o solvente sob vácuo para se obterem 53,5 g de um óleo, a base livre do composto em epígrafe. Converteu-se uma porção do óleo no sal cloridrato que se recristalizou com metanol-éter dietílico para se obter um sólido cristalino, branco; P. F.: 169-170°C.

Análise:

	C	H	N
Calculado para $C_{11}H_{17}NO_2SCl$:	44,30	5,75	4,70
Encontrado:	44,37	5,81	4,73

Preparação 24

Cloridrato de N- γ -2-(4-etoxifenil)sulfonil γ -etil γ -2-propenamina γ 1:1 γ

A uma suspensão de 6,6 g de uma dispersão de hidreto de sódio a 60 % em óleo (0,165 mole) em 300 moles de dimetilsulfóxido, adicionaram-se 7,5 g (0,163 mole) de etanol absoluto. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente, durante 0,5 horas, e adicionaram-se 20,8 g (0,080 mole) de cloridrato de N- γ -2-(4-clorofenilsulfonil)etil γ -2-propenamina (obtida na Preparação 23), sob a forma de um sólido. Aqueceu-se a mistura à temperatura de 120-140°C, durante 1 hora, e eliminou-se o solvente sob vácuo. Dividiu-se o resíduo entre cloreto de metileno e hidró-

xido de sódio diluído. Secou-se a solução de cloreto de metile no sobre sulfato de magnésio e eliminou-se o solvente sob vácuo. Dissolveu-se o resíduo em metanol, adicionou-se ácido clorídrico etéreo em excesso e adicionou-se éter. Um sólido branco precipitou na quantidade de 14,92 g (69,2 %); P. F.: 168-170°C.

Análise:

	C	H	N
Calculado para $C_{13}H_{22}NO_3SCl$:	50,72	7,20	4,55
Encontrado:	50,73	7,31	4,59

Preparação 25

Cloridrato de N-[2-(4-metoxifenil)sulfonil]etil 2-
-propanamina 1.1

Aqueceu-se à temperatura de 95°C, durante 2 horas, com agitação, uma solução de 16,46 g (0,055 mole) de cloridrato de N-[2-(4-clorofenil)sulfonil]etil 2-1-metiletanamina (obtida na Preparação 23) e 16,2 g (0,3 mole) de metilato de sódio em 500 ml de dimetilsulfóxido. Eliminou-se o solvente sobre um evaporador rotativo, a pressão reduzida, e dividiu-se o resíduo entre água e clorofórmio. Alcalinizou-se fortemente a fase aquosa com hidróxido de sódio a 50 % e extraiu-se com clorofórmio. Reuniram-se as camadas de clorofórmio e evaporaram-se para originar um óleo. O óleo reagiu com ácido clorídrico etéreo. A recristalização do sal com metanol-éter dietílico originou 9,11 g (56,4 %) do composto cristalino, branco; P. F.: 142-145°C.

Aná-

Análise:

	C	H	N
Calculado para $C_{12}H_{20}NO_3SCl$:	49,06	6,86	4,77
Encontrado:	48,98	6,91	4,80

Preparação 26

Cloridrato de N-[2-(3,4-diclorofenoxy)etil]-N-1-metil-
etanamina [1:1]

Aqueceu-se à temperatura de refluxo, durante 72 horas, uma solução de 36,18 g (0,135 mole) de éter 2-bromoetil-3,4-diclorofenílico e 31,8g (0,54 mole) de isopropilamina em 200 ml de clorofórmio. Eliminou-se o solvente num evaporador rotativo e dividiu-se o resíduo entre água e clorofórmio. Extraíu-se a camada de clorofórmio com ácido sulfúrico 1N. Alcalinizou-se a fase aquosa, que continha um sólido branco em dispersão, com hidróxido de sódio aquoso a 10 % e extraiu-se com clorofórmio. Concentrou-se a camada de clorofórmio, sob vácuo, até se obter um óleo, a base livre. Dissolveu-se uma porção do óleo em metanol e tratou-se a solução com ácido clorídrico etéreo. O precipitado obtido recristalizou com metanol-éter dietílico. O rendimento total do composto cristalino, branco, foi de 62,4 % de teoria baseada na proporção tomada. O ponto de fusão foi de: 186-187°C.

Análise:

	C	H	N
Calculado para $C_{11}H_{15}NOCl_3$:	46,42	5,67	4,92
Encontrado:	46,53	5,69	5,00

Pre-

Preparação 27Parte AÉster do ácido 2-(3,4-diclorofenil)tio 7etil 7metano-
-sulfônico

Preparou-se uma solução de 117,97 g (0,53 mole) de 2-(3,4-diclorofenil)tio 7etanol, obtido a partir de 3,4-diclorotiofenol e 2-cloroetanol, em 500 ml de benzeno com 53,5 g (0,53 mole) de trietilamina. A esta solução adicionou-se, gota a gota, uma solução benzênica de 60,9 g (0,53 mole) de cloreto de metano-sulfonilo, durante 1 hora (num banho de gelo). Agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente, durante a noite, e depois, filtrou-se. Eliminou-se o solvente por meio de evaporação para se obter um óleo que cristalizou. Recristalizou-se uma porção de 5 g com éter isopropílico para se obterem 4,61 g (rendimento de 47,9 % baseado na alíquota) de um sólido cristalino, branco; P. F.: 53-55°C.

Análise:

	C	H
Calculado para $C_9H_{10}S_2O_3Cl_2$:	35,89	3,35
Encontrado:	35,81	3,43

Parte BCloridrato de N-2-(3,4-diclorofenil)tio 7etil 7-2-pro-
panamina 1:1

Aqueceu-se, durante a noite, numa bomba, à temperatura de 100°C, uma solução do éster do ácido 2-(3,4-diclorofenil)tio 7etil 7metano-sulfônico (obtido na Parte A de esta preparação,

4.

151,46 g; (0,548 mole) em 100 ml de isopropilamina. Eliminou-se a isopropilamina por meio de evaporação rotativa e dividiu-se o resíduo entre clorofórmio e hidróxido de sódio a 5 %.

Eliminou-se o clorofórmio por meio de evaporação rotativa para se obter um óleo claro. Dissolveu-se o óleo em metanol e converteu-se no sal cloridrato. A recristalização com metanol-éter dietílico originou 101,53 g (0,3376 mole ; 61,6 % de rendimento) do composto cristalino, branco; P. F.: 132-133,5°C.

Análise:

	C	H	N
Calculado para $C_{11}H_{16}NSCl_3$:	43,94	5,36	4,66
Encontrado:	44,09	5,34	4,79

Preparação 28

Cloridrato de 2-piridinoetanamina [2:1]

Verteram-se lentamente, 16,50 ml (0,20 mole) de ácido clorídrico concentrado dentro de uma solução agitada de 12,22 g (0,10 mole) de 2-(2-aminoetil)piridina em 200 ml de etanol absoluto. Concentrou-se a mistura até à secura e o sólido residual recristalizou com 600 ml de etanol absoluto. Recolheu-se o sólido cor de rosa e ligeiramente alaranjado que rendeu 8,48 g; P. F.: 187-189°C (lit₁: 186-189°C).

Análise:

	C	H	N
Calculado para $C_7H_{12}N_2Cl_2$:	43,10	6,20	14,36
Encontrado:	43,05	6,24	14,30

...

Referências:

1 J. Am. Chem. Soc. 74, 614. Estão referidos vários valores em literatura adicional; J. Org. Chem. 14, 388-93; P. F. 189°C. J. Am. Chem. Soc. 72, 2811-14; P. F.: 182-188°C. J. Am. Chem. Soc. 82, 441; P.F.: 206-207°C. J. Am. Chem. Soc. 63, P.F.: 185-189°C.

Preparação 29

Cloridrato de N-(3-fenoxipropil)benzenoetanamina [1:1]

Aqueceu-se à temperatura de refluxo, durante 18 horas, uma mistura de 30 g (0,14 mole) de brometo de 3-fenoxipropilo e 16,82 g (0,139 mole) de fenetilemina em 500 ml de etanol absoluto e na presença de de trietilamina em excesso. Eliminou-se o solvente sob vácuo e dividiu-se o resíduo entre cloreto de metileno e hidróxido de sódio diluído. Secou-se a solução de cloreto de metileno sobre sulfato de magnésio e eliminou-se o solvente sob vácuo para se obter um óleo. Dissolveu-se este numa mistura de éter e cloreto de metileno e, depois, com hidróxido de sódio diluído. Tratou-se a solução orgânica com um excesso de ácido clorídrico etéreo e 12,43 g (30,68 %) do composto precipitaram, sob a forma de um sólido cristalino branco; P.F.: 196-197°C. Análise:

	C	H	N
Calculado para C ₁₇ H ₂₂ NOCl:	69,97	7,60	4,80
Encontrado:	70,01	7,69	4,82

Preparação 302-(4-acetilfenoxi)-N-(1-metiletil)etanamina

4-Hidroxifenilmetilcetona reage com 1,2-dibromoetano na presença de uma base. O produto de esta reacção, éter 2-bromoetil-4-acetilfenílico reage, depois, com isopropilamina, como na Preparação 26, para se obter o composto em título.

Preparação 31Cloridrato de N-(1-metiletil)-2-(4-nitrofenoxi)etanamina[1:1]

p-Nitrofenol reagiu com 1,2-dibromoetano na presença de hidróxido de sódio para se obterem 15,9 g do éter 2-bromoetil-4-nitrofenílico, impuro. Dissolveu-se o éter em 150 ml de isopropilamina e agitou-se a mistura à temperatura ambiente, durante 21 horas; Eliminou-se o solvente sob vácuo e dividiu-se o resíduo entre cloreto de metileno e hidróxido de sódio diluído. Depois, extraiu-se o cloreto de metileno com várias porções de ácido sulfúrico diluído. Alcalinizou-se o extracto ácido com hidróxido de sódio a 50 % e extraiu-se a solução básica com cloreto de metileno. Secou-se o extracto de cloreto de metileno sobre sulfato de magnésio e eliminou-se o solvente sob vácuo para se obter um óleo, a base livre do composto em epígrafe. Dissolveu-se a base livre em metanol e tratou-se a solução com um excesso de ácido clorídrico etéreo. Obteve-se um composto cristalino, branco (9,68 g); P. F.: 204-205°C.

Análise:

	C	H	N
Calculado para $C_{11}H_{17}N_2O_3Cl$:	50,68	6,57	10,75
Encontrado:	50,70	6,63	10,74

Preparação 32

Seguindo o processo da Preparação 23, substituindo o seguinte por 2-cloroetil-p-clorofenilsulfona:

- a) 2-cloroetil 3,5-diclorofenilsulfona,
- b) 2-cloroetil 3,4,5-trimetoxifenilsulfona,
- c) 2-cloroetil 4-trifluorometilfenilsulfona,
- d) 2-cloroetil 4-cianofenilsulfona e
- e) 2-cloroetil 4-nitrofenilsulfona,

obtêm-se:

- a) N- γ 2- γ (3,5-diclorofenil)sulfonil γ etil γ -1-metiletanamina,
- b) N- γ 2- γ (3,4,5-trimetoxifenil)sulfonil γ etil γ -1-metiletanamina,
- c) 1-metil-N- γ 2-(4-trifluorometilfenil)sulfonil γ etil γ -etanamina,
- d) N- γ 2- γ (4-cianofenil)sulfonil γ etil γ -1-metiletanamina e
- e) 1-metil-N- γ 2- γ (4-nitrofenil)sulfonil γ etil γ -etanamina.

Preparação 33

Cloridrato de 1-metil-N- γ 2-(1-naftaleniltio)etil γ etanamina γ 1:1 γ

A uma solução de 143,7 g (0,898 mole) de 1-naftaleno-
tiol e 50,3 g (0,898 mole) de hidróxido de potássio em 1 litro
de etanol a 95 %, que se tinha agitado durante 10 minutos à tem-
peratura ambiente, adicionaram-se 1,343.5 g (4,49 moles) de di-
bromoetano. Aqueceu-se a solução resultante, durante a noite à tem-
peratura de refluxo suave, filtrou-se e evaporou-se até à secura.
Dissolveu-se o resíduo em clorofórmio e extraiu-se com hidróxido
de sódio a 10 %. Evaporou-se a camada de clorofórmio e obteve-
-se um resíduo, sob a forma de um óleo castanho escuro. Colo-
cou-se o óleo numa bomba com 200 ml de isopropilamina e agitou-
-se durante a noite, à temperatura de 100°C. Evaporou-se a mis-
tura para se obter um óleo que se extraiu com água e uma solução
de hidróxido de sódio aquoso a 10 %. Depois, extraiu-se a camada
de clorofórmio com uma solução de ácido sulfúrico 1N. Alcalini-
zou-se a camada ácida como hidróxido de sódio a 50 % e extraiu-
-se com clorofórmio. A evaporação da camada de clorofórmio ori-
ginou um óleo castanho escuro, a base livre do composto em epí-
grafe. O óleo reagiu com ácido clorídrico etéreo e o sal obtido
foi recristalizado com metanol-éter dietílico para se obterem
44,3 g (17,3 %) do composto cristalino, branco; P.F.: 121-122,5°C.
Análise:

	C	H	N
Calculado para $C_{15}H_{20}NOCl$:	63,92	7,15	4,97
Encontrado:	63,67	7,17	4,87

Preparação 34

Maleato de N-[2-[4-(2-dimetilamino)etoxi]fenil]-
-sulfonil]etil]-2-propenamina [2:1]

Agitou-se à temperatura ambiente e sob uma atmosfera de azoto, durante aproximadamente 0,5 horas, uma mistura de 0,124 mole) de hidreto de sódio (4,96 g de uma dispersão a 60 % em óleo; lavagem com hexano) e 13 g (0,146 mole) de 2-(N,N-dimetilamino)-etanol em 400 ml de sulfoxido dimetílico. A esta solução adicionaram-se 15,40 (0,0519 mole) de cloridrato de N-[2-[4-(4-clorofenil)]sulfonil]etil]-1-metiletanamina [1:1] (da Preparação 23) e agitou-se a mistura à temperatura de 80-100°C, durante aproximadamente 2 horas. Eliminou-se o solvente sob vácuo e dividiu-se o resíduo entre cloreto de metileno e hidróxido de sódio diluído. Secou-se a solução de cloreto de metileno sobre sulfato de magnésio e eliminou-se o solvente sob vácuo para se obter um líquido. Tratou-se este com, aproximadamente, 0,1 mole de ácido maleico e recristalizou-se o sal resultante com metanol-éter dietílico para se obterem 22,83 g (80,6 %) do composto, sob a forma de um sólido cristalino, branco; P. F.: 177,5-178,5°C.

Análise:

	C	H	N
Calculado para $C_{23}H_{34}N_2O_{11}S$:	50,54	6,27	5,13
Encontrado:	50,53	6,33	5,05

Preparação 35

2-[4-(metiltio)fenoxi]etano

Aqueceu-se à temperatura de refluxo, durante a noite,

4.

uma mistura de 105,46 g (0,753 mole) de 4-(metiltio)fenol, 62,0 g (0,772 mole) de 2-cloroetanol e 105 g (0,761 mole) de carbonato de potássio em, aproximadamente, 1 litro de acetonitrilo. Filtrou-se a mistura arrefecida e eliminou-se o solvente sob vácuo para se obter um sólido. Recristalizou-se este com éter dietílico-hexano para se obterem 39,59 g (23,6 %) do composto, sob a forma de um sólido cristalino, branco; P. F.: 55-56°C.

Análise:

	C	H
Calculado para $C_9H_{12}O_2S$:	58,67	6,56
Encontrado:	58,75	6,60.

Preparação 36

2-[4-(metilsulfonil)fenoxi]etanol

Agitou-se à temperatura ambiente, durante a noite, uma solução de 14,1 (0,77 mole) de 2-[4-(metiltio)fenoxi]etanol (de Preparação 35) e 31,2 g (0,18 mole) de ácido m-clorofenilbenzóico em 800 ml de cloreto de metileno. Adicionaram-se 300 ml de uma solução aquosa, saturada, de bissulfito de sódio e agitou-se a mistura à temperatura ambiente, durante 0,5 horas. Separaram-se as fases, secou-se a solução de cloreto de metileno sobre sulfato de magnésio e reduziu-se o volume a, aproximadamente, 100 ml sob vácuo. Adicionou-se n-hexano até a solução se tornar turva e obtiveram-se 9,40 g (56,8 %) do composto que precipitaram, sob a forma de um sólido cristalino, branco; P. F.: 96-98°C.

Ané-

Análise:

	C	H
Calculado para $C_9H_{12}O_4S$:	49,99	5,59
Encontrado:	49,82	5,58

Preparação 37

Cloridrato de N- γ -2- γ -4-(metilsulfonil)fenoxi γ -etil γ -2-
-propanamina γ 1:1 γ

A uma solução de 20,5 g (0,095 mole) de 2- γ -4-metil-sulfonil)fenoxi γ -etanol (da Preparação 36) e 12,25 g (0,12 mole) de trietilamina numa mistura de 200 ml de benzeno e 500 ml de cloreto de metileno, adicionou-se lentamente, uma solução de 14,31 g (0,125 moles) de cloreto de mesilo em cloreto de metileno e agitou-se a solução à temperatura ambiente, durante 2 horas, Eliminou-se o solvente sob vácuo e dividiu-se o resíduo entre cloreto de metileno e hidróxido de sódio diluído. Secou-se a solução de cloreto de metileno sobre sulfato de magnésio, eliminou-se o solvente sob vácuo e dividiu-se o resíduo entre cloreto de metileno e hidróxido de sódio diluído. Extraíu-se a fase de cloreto de metileno como ácido sulfúrico diluído. Alcalinizou-se o extracto ácido com hidróxido de sódio a 50 % e extraíu-se a solução básica com cloreto de metileno. Secou-se a solução de cloreto de metileno sobre sulfato de magnésio e eliminou-se o solvente sob vácuo para se obterem 17,45 g (62,7 %) da base livre do composto, sob a forma de um sólido. Converteu-se parte deste no sal cloridrato que se recristalizou com metanol/éter dietílico para se obter o composto, sob a forma de um sólido cristalino, bran

co; P. F.: 182-184°C.

Análise:

	C	H	N
Calculado para $C_{12}H_{20}NO_3SCl$:	49,06	6,80	4,77
Encontrado:	49,00	6,92	4,76

Preparação 38

Cloridrato de N- γ -2- γ -4-(metiltio)fenoxi γ -etil γ -2-propa-
namina γ 1:1 γ

Agitou-se à temperatura ambiente, durante 2 horas, uma solução de 22,2 g (0,121 mole) de 2- γ -4-(metiltio)fenoxi γ -etanol (da Preparação 35), 16,41 g (0,143 mole) de cloreto de metila e um excesso de trietilamina em 300 ml de benzeno. Extrauiu-se a mistura com água e, depois, com hidróxido de sódio diluído. Secou-se a solução de benzeno sobre sulfato de magnésio e eliminou-se o solvente sob vácuo. Dissolveu-se o resíduo em 300 ml de isopropilamina e agitou-se a mistura à temperatura ambiente, durante a noite. Eliminou-se o solvente sob vácuo e dissolveu-se o resíduo em cloreto de metileno. Extrauiu-se a solução de cloreto de metileno com hidróxido de sódio diluído e, depois, com ácido sulfúrico diluído. Alcalinizou-se o extracto ácido com hidróxido de sódio a 50 % e extrauiu-se a solução básica com cloreto de metileno. Secou-se a solução de cloreto de metileno sobre sulfato de magnésio e eliminou-se o solvente sob vácuo para se obter a base livre do composto, sob a forma de um óleo. Converteu-se a base livre no sal cloridrato que se recristalizava com metanol-éter dietílico para se obterem 23,9 g (76 %) do composto, sob a

forma de um sólido cristalino, branco: P. F.: 183,5-185°C.

Análise:

	C	H	N
Calculado para $C_{12}H_{20}NO_2Cl$:	55,95	7,70	5,35
Encontrado:	54,99	7,72	5,34

Preparação 39

Oxalato de N- γ -2- γ -4-(metilsulfinil)fenoxi γ -etil γ -2-propanamina γ 1:1 γ

Agitou-se à temperatura ambiente, durante 1,9 horas, uma solução de 10,11 g (0,0386 mole) de cloridrato de N- γ -2- γ -4-(metiltio)fenoxi γ -etil γ -2-propanamina γ 1:1 γ (da Preparação 38) e 8,46 g (0,055 mole) de perborato de sódio em 500 ml de ácido sulfúrico 2M. Vertere-se a mistura reaccional sobre gelo e alcalinizou-se com hidróxido de sódio a 50 %. Extraiu-se a mistura básica com cloreto de metileno, secou-se a solução de cloreto de metileno sobre sulfato de magnésio e eliminou-se o solvente sob vácuo para se obter a base livre do composto, sob a forma de um óleo. Converteu-se a base livre no sal cloridrato que se recristalizou com metanol-éter dietílico para se obterem 11,66 g (91,2 %) do composto, sob a forma de um sólido cristalino, branco; P. F.: 137-139°C.

Análise:

	C	H	N
Calculado para $C_{14}H_{21}NO_6$:	50,74	6,39	4,23
Encontrado:	50,63	6,40	4,19



Preparação 40

N-4-(3-cloropropoxi)fenil acetamida

Aqueceu-se à temperatura de refluxo, durante a noite, uma mistura de 4-acetamidofenol (113,2 g; 1,2 moles), 157,4 g (1,0 mole) de bromocloropropano e 145,0 g (1,05 moles) de carbonato de potássio, em 700 ml de acetona. A solução de acetona forma cristais brancos, depois de ser colocada num refrigerador, durante a noite. Filtrou-se a solução e lavaram-se os cristais com acetona. Evaporou-se o filtrado até à secura e dissolveu-se o resíduo em clorofórmio e extraiu-se com uma solução de hidróxido de sódio a 5 %. A eliminação do clorofórmio originou um óleo. Os cristais brancos, obtidos mais cedo, dissolveram-se também em clorofórmio e extraíram-se com uma solução de hidróxido de sódio a 5 %. A eliminação do clorofórmio originou um sólido branco. Combinaram-se o sólido branco e o óleo, com acetona e colocaram-se num refrigerador; obtiveram-se cristais brancos. Recristalizou-se uma amostra de 5 g do sólido branco com acetona, uma segunda vez, para originar 1,76 g após secagem sob vácuo, durante a noite, à temperatura de 80°C do composto cristalino, branco; P. F.: 125-127°C. Análise:

	C	H	N
Calculado para $C_{11}H_{14}NO_2Cl$:	58,03	6,20	6,15
Encontrado:	58,21	6,28	6,15

Preparação 41

1-4-(4-bromobutoxi)-3-metoxifenil etanona

A uma solução quente de 12,7 g (0,55 mole) de metal só-

dio em 500 ml de etanol absoluto, adicionou-se uma pasta de 83,1 g (0,5 mole) de acetovanilona em 250 ml de etanol absoluto. Todos os sólidos se dissolveram e, depois, obteve-se um precipitado sólido. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente, durante 1 hora, e depois adicionou-se, durante um período de 3 horas, a uma solução à temperatura de refluxo de 177 g (0,82 mole) de 1,4-dibromobutano em 500 ml de etanol absoluto. Quando se completou a adição, aqueceu-se a mistura à temperatura de refluxo, durante a noite. Concentrou-se a mistura sob pressão reduzida e dividiu-se o resíduo entre 1,5 litros de benzeno e 1 litro de água. Filtrou-se a mistura para eliminar algum material insolúvel. Separaram-se as camadas filtradas, lavou-se a camada orgânica com 4 porções de 300 ml de uma solução de hidróxido de sódio a 5 %, uma vez com água e uma vez com uma solução concentrada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de sódio e concentrou-se sob pressão reduzida para se obterem 138 g de um resíduo, sob a forma de um sólido gomoso. Purificou-se este sólido por meio de uma coluna cromatográfica sobre 1 kg de gel de sílica e eluiu-se com acetato de etilo a 2 % em benzeno para se obterem 69,6 g (46 %) do composto em título, sob a forma de um sólido esbranquiçado; P.F. 52-54°C (éter isopropílico).

Análise:

	C	H
Calculado para $C_{13}H_{17}BrO_3$:	51,84	5,69
Encontrado:	52,03	5,76

Preparação 42

4-(3-Cloropropoxi)benzamida

Aqueceu-se à temperatura de refluxo, durante 20 horas,

uma mistura de 50 g (0,365 mole) de 4-hidroxibenzamida, 114,8 g (0,729 mole) de 1-bromo-3-cloropropano e 151,3 g (1,1 moles) de carbonato de potássio anidro em 1 litro de acetona. Concentrou-se a mistura sob pressão reduzida e agitou-se o resíduo com 1,2 litros de água para eliminar os sólidos inorgânicos. Filtrou-se a mistura e lavou-se o "bolo" filtrado com água e éter de petróleo e secou-se para se obterem 75,5 g (97 %) do composto em epígrafe, sob a forma de um sólido branco. Recristalizou-se uma amostra analítica com acetato de etilo; P. F.: 142-143°C.

Análise:

	C	H	N
Calculado para $C_{10}H_{12}ClNO_2$:	56,22	5,66	6,56
Encontrado:	55,92	5,61	6,56

Preparação 43

Seguindo o processo da Preparação 2 e substituindo o seguinte por / (2-cloroetil)sulfonil /benzeno:

- N- / 4-(3-cloropropoxi)fenil /acetamida (obtida na Preparação 40),
- 1- / 4-(4-bromobutoxi)-3-metoxifenil /etanona (obtida na Preparação 41) e
- 4-(3-cloropropoxi)benzamida (obtida na Preparação 42),
obtêm-se:
- N- / 4- / 3- / 2-(dietilamino)etil /amino /propoxi /fenil /acetamida,
- 1- / 4- / 3- / 2-(dietilamino)etil /amino /propil /3-metoxifenoxi /etanona, e
- 4- / 4- / 2-(dietilamino)etil /amino /butoxi /benza-

mida.

Preparação 44

No solvente metanol e com desidrogenação sobre um catalisador de níquel/cobre/crômio, como no método de Yeakey et al., em Ger Offen. 3,048,832, dos compostos seguintes:

- a) 2-(dimetilamino)etanamina,
- b) 2-dietilamino)etanamina
- c) 2-(dipropilamino)etanamina,
- d) 3-(dimetilamino)propanamina,
- e) 3-(dietilamino)propanamina,
- f) 3-(piropilamino)propanamina.
- g) 2-(4-morfolinil)etanamina,
- h) 3-(4-morfolinil)propanamina,
- i) 2- / 1- / (4-fenil)piperazinil / / etanamina,
- j) 3- / 1- / (4-fenil)piperazinil / / propanamina,
- k) 2- / 1- (4-metil)piperazinil / etanamina,
- l) 3- / 1- (4-metil)piperazinil / propanamina,
- m) 2-(1-pirrolidinil)etanamina, e
- n) 3-(1-pirrolidinil)propanamina,

obtêm-se:

- a) N'- / 2-(dimetilamino)etil / -N-dimetil-1,2-etanodiamina,
- b) N'- / 2-(dietilamino)etil / -N,N-dietil-1,2-etanamina,
- c) N'- / 2-(dipropilamino)etil / -N,N-dipropil-1,2-etanodiamina,
- d) N'- / 3-(dimetilamino)propil / -N,N-dimetil-1,3-propanodiamina,
- e) N'- / 3-(dietilamino)propil / -N,N-dietil-1,3-propanodiamina,
- f) N'- / 3-(dipropilamino)propil / -N,N-dipropil-1,3-propanodiamina,

- g) 2-(4-morfolinil)-N- $\nearrow$ 2-(4-morfolinil)etil $\nearrow$ etanamina,
h) 3-(4-morfolinil)-N- $\nearrow$ 3-(4-morfolinil)propil $\nearrow$ -1-propanamina,
i) 2- $\nearrow$ 1-(4-fenil)piperazinil $\nearrow$ -N- $\nearrow$ 2- $\nearrow$ 1-(4-fenil)piperazinil/
etil $\nearrow$ etanamina,
j) 3- $\nearrow$ 1-(4-fenil)piperazinil $\nearrow$ -N- $\nearrow$ 3- $\nearrow$ 1-(4-fenil)piperazinil $\nearrow$ -
propil-1-propanamina,
k) 2- $\nearrow$ 1-(4-metil)piperazinil $\nearrow$ -N- $\nearrow$ 2- $\nearrow$ 1-(4-metil)piperazinil $\nearrow$ -
etil $\nearrow$ etanamina,
l) 3- $\nearrow$ 1-(4-metil)piperazinil $\nearrow$ -N- $\nearrow$ 3- $\nearrow$ 1-(4-metil)piperazinil $\nearrow$ -
propil $\nearrow$ propanamina,
m) 2-(1-pirrolidinil)-N- $\nearrow$ 2-(1-pirrolidinil)etil $\nearrow$ etanamina, e
n) 3-(1-pirrolidinil)-N- $\nearrow$ 3-(1-pirrolidinil)propil $\nearrow$ -1-propana-
mina.

Preparação 45

Oxalato do éster metílico do ácido N'-ciano-N- $\nearrow$ 3-(dietil-
amino)propil $\nearrow$ -N- $\nearrow$ 2-(fenilsulfonil)etil $\nearrow$ carbamidotióico

Agitou-se à temperatura ambiente, durante 16 horas, e depois, à temperatura de refluxo, durante 3 horas, uma mistura de 17,88 g (0,060 mole) de N,N-dietil-N'- $\nearrow$ 2-(fenilsulfonil)etil $\nearrow$ -1,3-propanodiamina (óleo obtido na Preparação 1) e 12,78 g (0,088 mole) de N-cianoditioiminocarbonato dimetílico em 500 ml de etanol absoluto. Eliminou-se o solvente sob vácuo e dissolveu-se o resíduo em éter dietílico. Tratou-se esta solução com uma solução de ácido oxálico em metanol para se obter um precipitado branco. Recristalizou-se este com metanol-éter para se obterem 18,13 g (62,1 %) do composto em epígrafe sob a forma de um sólido cristalino, branco; P. F.: 105-107°C (com decomposição).

Análise:

	C	H	N
Calculado para $C_{20}H_{30}N_4O_6S$:	49,37	6,21	11,51
Encontrado:	49,03	6,32	11,40

Preparação 46

Seguindo o processo da Preparação 45 e substituindo o seguinte por N,N-dietil-N'-/2-(fenilsulfonil)etil /-1,3-propandiamina:

- N,N-dietil-N'-/2-(fenilsulfonil)etil /-1,2-etanodiamina (óleo obtido na Preparação 12),
 - N,N-dietil-N'-(3-fenilpropil)-1,2-etanodiamina (óleo obtido na Preparação 11),
 - N,N-dietil-N'-/2-feniltio)etil /-1,2-etanodiamina (óleo obtido na Preparação 10), e
 - N,N-dietil-N'-(2-fenoxietil)-1,2-etanodiamina (base livre obtida na Preparação 9),
obtêm-se.
-
- Oxalato do éster metílico de ácido N'-ciano-N-/2-(dietil-amino)etil /-N-/2-(fenilsulfinil)etil /-carbamimidotiólico,
 - Oxalato do éster metílico do ácido N'-ciano-N-/2-(dietil-amino)etil /-N-(3-fenilpropil)carbamimidotiólico,
 - Oxalato do éster metílico do ácido N'-ciano-N-/2-(dietil-amino)etil /-N-/2-(feniltio)etil /-carbamimidotiólico, e
 - Oxalato do éster metílico do ácido N'-ciano-N-/2-(dietil-amino)etil /-N-(2-fenoxietil)carbamimidotiólico.

4.

Preparação 47

Seguindo o processo da Preparação 29 e substituindo o seguinte por fenetilamina:

- a) 4-aminotolueno,
- b) 3-bromoanilina,
- c) 2,4,6-tribromoanilina,
- d) 4-metoxianilina,
- e) 4-nitroanilina
- f) 4-aminobenzotrifloreto e
- g) 4-aminobenzonitrilo

obtêm-se:

- a) 4-metil-N-(3-fenoxipropil)benzenoamina,
- b) 3-bromo-N-(3-fenoxipropil)benzenoamina,
- c) 2,4,6-tribromo-N-(3-fenoxipropil)benzenoamina,
- d) 4-metoxi-N-(3-fenoxipropil)benzenoamina,
- e) 4-nitro-N-(3-fenoxipropil)benzenoamina,
- f) N-(3-fenoxipropil)-3-(trifluorometil)benzenoamina, e
- g) 4- / (3-fenoxipropil)amino / benzonitrilo.

Preparação 48Cloridrato de 2-(fenilsulfonil)etanamina / 1:1 /

Aqueceu-se à temperatura de refluxo, durante 6 horas, uma solução de 32,3 g (0,102 mole) de 2- / 2-(fenilsulfonil)-etil / 1H-iso-indol-1,3-(2H)-diona e 11,3 g (0,2 mole) de hidreto de hidrazina a 85 % em 500 ml de etanol absoluto. Arrefeceu-se a mistura reaccional à temperatura ambiente, filtrou-se

e concentrou-se. Dissolveu-se o concentrado em clorofórmio e extraiu-se com uma solução de hidróxido de sódio a 5 %. Secou-se a camada de clorofórmio e evaporou-se para se obter um óleo claro. O óleo (a base livre do composto em título) reagiu com ácido clorídrico etéreo. A recristalização do sal precipitado com metanol-éter dietílico originou um composto cristalino, branco (40,5 %) de rendimento); P. F.: 151-154°C.

Análise:

	C	H	N
Calculado para $C_8H_{12}NO_2Scl$:	43,34	5,46	6,32
Encontrado:	43,09	5,44	6,42

Preparação 49

Cloreto (1-metiletil) / 2-(fenilsulfonil)etil / carbâmico

Preparou-se uma solução de fosgênio em benzeno (60 ml; 1,9M; 12,5 % em benzeno) em 350 ml de cloreto de metileno. A esta solução adicionou-se uma solução de cloreto de metileno, de 1-metil-N- / 2-(fenilsulfonil)etil / etanamina (base livre da Preparação 21; 10,13 g; 0,045 mole) e 9,55 g (0,045 mole) de 1,8-bis-(dimetilamino)naftil, durante 0,5 horas. Agitou-se a solução resultante, durante 2 horas, à temperatura ambiente e extraiu-se com ácido sulfúrico 1N. Secou-se a solução de cloreto de metileno sobre carbonato de potássio anidro, filtrou-se e eliminou-se o solvente para se obter um óleo azul. Triturou-se o óleo com éter dietílico e obteve-se um sólido branco que cristalizou em cerca de 2 minutos. Secou-se o sólido, durante a noite, so
vácuo, à temperatura de 80°C; este produziu 9,57 g (73,4 % de ren

dimento) de um sólido cristalino, branco; P. F. 79-81°C.

Análise:

	C	H	N
Calculado para $C_{12}H_{16}NO_3SCl$:	49,74	5,56	4,83
Encontrado:	49,89	5,62	4,86

Preparação 50

Maleato de N'-[2-(dietilamino)etil]-N,N-dietil-1,2-etanodiamina [3:1]

Agitou-se à temperatura ambiente, durante 40 horas, uma mistura de 69,16 g (0,402 mole) de cloridrato de N-(2-cloroetil)-N,N-dietilamina e 300 ml de N,N-dietiletilenodiamina. Adicionaram-se 150 g de carbonato de potássio sólido e agitou-se a mistura, durante várias horas. Filtrou-se a mistura e destilou-se o filtrado, sob alto vácuo. Recolheu-se a porção efervescente (0,6 mm Hg) à temperatura de 73°C-75°C, para se obterem 34,9g (40,4 %) de forma não-salina do composto em título, sob a forma de um líquido. Converteu-se uma porção deste no sal maleato que se recristalizou com metanol-éter para se obter o composto em epígrafe, sob a forma de um sólido cristalino, branco; P. F.: 183-184,5°C.

Análise:

	C	H	N
Calculado para $C_{24}H_{41}N_3O_2$:	51,15	7,33	7,46
Encontrado:	51,11	7,40	7,43

Exem-

Exemplo 1

Oxalato de N'-[2-(dietilamino)etil]-N-[3-(dietilamino)-
propil]-N-[2-(fenilsulfonyl)etil]-ureia [2:1]

Agitou-se à temperatura de 25°C, durante 1 hora, uma mistura de 4,59 g (0,0283 mole) de 1,1'-carbonildiimidazol e 3,018g (0,0260 mole) de dietilaminoetilamina em 200 ml de tetrahidrofurano. Adicionou-se uma solução de 6,71 g (0,0225 mole) de N,N'-dietil-N'-[2-(fenilsulfonyl)etil]-1,3-propanodiamina em 200 ml de tetrahidrofurano e aqueceu-se a solução à temperatura de refluxo, durante 16 horas. Eliminou-se o solvente, sob vácuo e dividiu-se o resíduo entre cloreto de metileno sobre sulfato de magnésio e eliminou-se o solvente, sob vácuo para se obter a base livre do composto em epígrafe, sob a forma de um óleo. Converteu-se este no sal dioxalato que se recristalizou com metanol-éter para se obterem 9,95 g (71,3 %) do composto em epígrafe, sob a forma de um sólido cristalino, branco; P. F. 119-120°C, com decomposição.

Análise:

	C	H	N
Calculado para C ₂₆ H ₄₄ N ₄ O ₁₁ S:	50,31	7,15	9,03
Encontrado:	50,05	7,18	8,94

Exemplo 2

Oxalato de N,N'-bis[2-(dietilamino)etil]-N-[2-(fenil-
sulfonyl)etil]-ureia [2:1]

Agitou-se, durante 50 minutos, à temperatura ambiente, uma solução de 5,59 g (0,0345 mole) de 1,1'-carbonildiimidazol e 3,71 g (0,032 mole) de dietilaminoetilamina em 400 ml de tetrahidrofuranô. Adicionou-se uma solução de 7,92 g (0,0279 mole) de N,N-dietil-N'-[2-(fenilsulfonil)etil]-1,2-etanodiamina em 100 ml de tetrahidrofurano e aqueceu-se a mistura à temperatura de refluxo, durante 16 horas. Eliminou-se o solvente sob vácuo e dividiu-se o resíduo entre cloreto de metileno e água. Secou-se a solução de cloreto de metileno sobre sulfato de sódio e eliminou-se o solvente sob vácuo para se obter a base livre do composto em epígrafe. Covertiu-se este no sal dioxalato que se recristalizou com metanol-éter para se obterem 13,03 g (62,3 %) do composto em epígrafe, sob a forma de um sólido cristalino, branco; P. F.: 95-97°C

Análise:

	C	H	N
Calculado para $C_{25}H_{42}N_4O_{11}S$:	49,49	6,98	9,24
Encontrado:	49,16	6,98	9,36

Exemplo 3

Hidrato de oxalato de N'-[2-(dietilamino)etil]-N-[2-(4-morfolinil)etil]-N-[2-(fenilsulfonil)etil]-ureia [1:2:1]

Agitou-se à temperatura ambiente, durante 1 hora, uma mistura de 4,70 g (0,029 mole) de 1,1'-carbonildiimidazol e 3,14 g (0,027 mole) de N,N-dietiletilenodiamina em 40 ml de tetrahidrofurano. Adicionou-se uma solução de 7,28 g (0,0244 mole) de N-[2-(fenilsulfonil)etil]-4-morfolinoetanamina em 50 ml de te-

, tetrahydrofurano e aqueceu-se a mistura à temperatura de refluxo, durante 16 horas. Eliminou-se o solvente sob vácuo e dividiu-se o resíduo entre cloro de metileno e água. Secou-se a fase de cloro de metileno sobre sulfato de magnésio e eliminou-se o solvente sob vácuo para se obter um óleo. Dissolveu-se o óleo em metanol, adicionaram-se 2 equivalentes de ácido oxálico e adicionou-se éter dietílico. Obteve-se um sólido branco que precipitou para originar 10,33 g (66,3 %) do composto em epígrafe, sob a forma de um sólido cristalino, branco; P. F.: 98-100°C.

Análise:

	C	H	N
Calculado para $C_{25}H_{42}N_4O_{13}S$:	47,01	6,63	8,77
Encontrado	46,87	6,47	8,83

Exemplo

Hidrato de oxalato de N'-[2-(dietilamino)etil]-N-[2-(fenilsulfonil)etil]-N-[2-(1-pirrolidinil)etil]ureia 0,5:2:1

Agitou-se à temperatura ambiente, durante 1 hora, uma mistura de 4,22 g (0,026 mole) de 1,1'-carbonildiimidazol e 2,78 g (0,024 mole) de N,N-dietilenodiamina em 400 ml de tetrahydrofurano. Adicionou-se uma solução de 5,60 g (0,0199 mole) de N-[2-(fenilsulfonil)etil]-1-pirrolidinoetanamina em 50 ml de tetrahydrofurano e aqueceu-se a mistura à temperatura de refluxo durante 24 horas. Eliminou-se o solvente sob vácuo e dividiu-se o resíduo entre cloro de metileno e água. Secou-se a solução de cloro de metileno sobre sulfato de magnésio e eliminou-se o solvente sob vácuo e dividiu-se o resíduo entre cloro de meti-

leno e água. Secou-se a solução de cloreto de metileno sobre sulfato de magnésio e eliminou-se o solvente sob vácuo para se obter um óleo. Dissolveu-se este óleo em metanol, adicionaram-se 2 equivalentes de ácido oxálico e adicionou-se éter dietílico. Forma-se um precipitado branco que originou 7,67 g do composto impuro. Recristalizou-se este com metanol-éter dietílico para se obterem 2,94 g (24,01 %) do composto em epígrafe, sob a forma de um sólido cristalino, branco; P. F. 132-133,5°C.

Análise:

	C	H	N
Calculado para $C_{25}H_{41}N_4O_{11,5}S$:	48,93	6,73	9,13
Encontrado:	48,82	6,64	9,29

Isolou-se um adicional de 3,31 g (27,1 %) do composto em epígrafe, a partir do filtrado, sob a forma de um sólido cristalino, branco; P. F.: 132-133°C.

Exemplo 5

Fumarato de N- γ -(dietilamino)etil γ -N'- γ -(metilfenil-amino)etil γ -N- γ -(fenilsulfonil)etil ureia 1:1 γ

Agitou-se à temperatura ambiente, durante 1 hora, uma mistura de 4,21 g (0,026 mole) de 1,1'-carbonildiimidazol e 3,600 g (0,024 mole) de N-(2-aminoetil)-N-metilanilina em 400 ml de tetrahidrofurano. Adicionou-se uma solução de 6,56 g (0,0231 mole) de N,N-dietil-N'- γ -(fenilsulfonil)etil γ -1,2-etanodiamina em 50 ml de tetrahidrofurano e aqueceu-se a mistura à temperatura de refluxo de refluxo, durante 16 horas. Eliminou-se o solvente sob vácuo e dividiu-se o resíduo entre cloreto de metileno e uma so-

4.

lução de hidróxido de sódio diluído. Secou-se a solução de cloreto de metileno sobre sulfato de magnésio e eliminou-se o solvente sob vácuo para se obter a base livre do composto em epígrafe, sob a forma de um óleo. Dissolveu-se este numa mistura de metanol e éter, adicionou-se uma solução de ácido fumárico em metanol e adicionou-se éter dietílico. Recolheu-se um precipitado branco que originou 8,51 g (63,9 %) do composto em epígrafe, sob a forma de um sólido cristalino, branco; P. F.: 133-135°C. Análise:

	C	H	N
Calculado para $C_{28}H_{40}N_4O_7S$:	58,32	6,99	9,72
Encontrado:	58,35	7,03	9,65

Exemplo 6

Hidrato de oxalato de N'-[2-(dietilamino)etil]-N-[2-(1-homopiperidinil)etil]-N-[2-(fenilsulfonil)etil]-ureia 0,5:2:1

Agitou-se à temperatura ambiente, durante 1 hora, uma mistura de 3,89 g (0,024 mole) de 1,1'-carbonildiimidazol e 2,67 g (0,023 mole) de N,N-dietiletilenodiamina em 400 ml de tetrahydrofurano. Adicionou-se uma solução de 5,95 g (0,0192 mole) de N-[2-(fenilsulfonil)etil]-homopiperidinoetanamina em 50 ml de tetrahydrofurano e aqueceu-se a mistura à temperatura de refluxo, durante 16 horas. Eliminou-se o solvente sob vácuo e dividiu-se o resíduo entre cloreto de metileno e água. Reduziu-se o volume da solução de cloreto de metileno a ~ 400 ml, sob vácuo e adicionaram-se 300 ml de éter dietílico. Extrauiu-se a so-

lução orgânica com 3 porções de água e secou-se sobre sulfato de magnésio. Eliminou-se a solvente sob vácuo para se obter a base livre do composto em epígrafe, sob a forma de um óleo. Converteu-se a base livre no sal oxalato, que se recrystalizou com metanol/éter dietílico para se obterem 8,86 g (72,9 %) do composto em epígrafe, sob a forma de um sólido cristalino, branco; P. F.: 95-98°C.

Análise:

	C	H	N
Calculado para $C_{27}H_{45}N_4O_{11,5}S$:	50,53	7,07	8,73
Encontrado:	50,47	6,91	8,77

Exemplo 7

Hidrato de oxalato de N- γ -2-(dietilamino)etil γ -N'- γ -3-
-(dietilamino)propil γ -N- γ -2-(fenilsulfonil)etil γ ureia
 γ 0,5:2:1 γ

Agitou-se à temperatura ambiente, durante 1 hora, uma mistura de 3,00 g (0,023 mole) de 3-dietilaminopropilamina e 3,90 g (0,0241 mole) de 1,1-carbonildimidazol em 400 ml de tetrahydrofurano. Adicionou-se uma solução de 5,54 g (0,0195 mole) de N,N-dietil-N'- γ -2-(fenilsulfonil)etil γ -1,2-etanofiamina em 50 ml de tetrahydrofurano e aqueceu-se a mistura à temperatura de refluxo, durante 24 horas. Eliminou-se o solvente sob vácuo e dissolveu-se o resíduo numa mistura de 300 ml de cloreto de metileno e 500 ml de éter dietílico. Extraiu-se a solução com água e seca-se sobre sulfato de magnésio. Eliminou-se o solvente sob vácuo para se obter um óleo. Converteu-se este no sal dioxalato

74
C.

que se recristalizou com metanol-éter dietílico para se obterem 7,57 g (61,6 %) do composto em epígrafe, sob a forma de um sólido; P. F.: 57-62°C.

Análise:

	C	H	N
Calculado para $C_{26}H_{45}N_4O_{11,5}S$:	49,59	7,20	8,90
Encontrado:	49,49	7,17	8,84

Exemplo 8

Oxalato de N'-[2-(dietilamino)etil]-N-[2-(metilfenilamino)-etil]-N-[2-(fenilsulfonil)etil]-ureia [1:1:0,5]

Agitou-se à temperatura ambiente, durante 1 hora, uma mistura de 4,70 g (0,029 mole) de 1,1'-carbonildiimidazol e 3,13 g (0,027 mole) de N,N-dietiletilenodiamina em 400 ml de tetrahidrofurano. Adicionou-se uma solução de 5,85 g (0,0184 mole) de N-metil-N-fenil-N'-[2-(fenilsulfonil)etil]-1,2-etanodiamina em 50 ml de tetrahidrofurano e aqueceu-se a solução à temperatura de refluxo, durante 16 horas. Eliminou-se o solvente sob vácuo e dividiu-se o resíduo entre éter dietílico e água. Secou-se a solução de éter dietílico sobre sulfato de magnésio e eliminou-se o solvente sob vácuo para se obter a base livre do composto em epígrafe, sob a forma de um óleo. Converte-se este no sal oxalato que se recristalizou com metanol-éter dietílico para se obterem 8,64 g, 85,9 %) do composto em epígrafe, sob a forma de um sólido cristalino, branco; P. F.: 154,5-155,5°C.

Aná-

Análise:

	C	H	N
Calculado para $C_{26}H_{39}N_4O_{7,5}S$:	55,80	7,02	10,01
Encontrado:	56,13	6,93	10,12

Exemplo 9

Hidrato de oxalato de N'-[2-(dietilamino)etil]-N-[2-(fenilsulfonil)etil]-N-[2-(1-piperidinil)etil]ureia
[1:2:1]

Agitou-se à temperatura ambiente, durante 1 hora, uma mistura de 3,39 g (0,024 moles) de 1,1-carbonildiimidazol e 2,55 g (0,022 mole) de N,N-dietiletilenodiamina em 400 ml de tetrahydrofurano. Adicionou-se uma solução de 5,65 g (0,0191 mole) de N-[2-(fenilsulfonil)etil]-1-piperidinoetanamina em 50 ml de tetrahydrofurano e aqueceu-se a solução à temperatura de refluxo, durante 16 horas. Eliminou-se o solvente sob vácuo e dividiu-se o resíduo entre cloreto de metileno e água. Secou-se a solução de cloreto de metileno sobre sulfato de magnésio e eliminou-se o solvente sob vácuo para se obter a base livre do composto em epígrafe, sob a forma de um óleo. Converteu-se este no sal dioxalato que se recristalizou com metanol-éster dietílico para se obterem 9,37 g do composto em epígrafe. Recristalizou-se este, outra vez, para se obterem 7,71 g (63,4 %) do composto em epígrafe, sob a forma de um sólido cristalino, branco; P. F. 112-115°C.

Análise:

	C	H	N
Calculado para $C_{26}H_{44}N_4O_{12}S$:	49,05	6,97	8,80
Encontrado:	48,65	6,93	8,94

Exemplo 10

Hidrato de oxalato de N'-[2-(dietilamino)etil]-N-[2-
-(dimetilamino)etil]-N-[2-(fenilsulfonil)etil]ureia
[0,5:2:1]

Agitou-se à temperatura ambiente, durante 1 hora, uma mistura de 2,78 g (0,024 mole) de N,N-dietiletilenodiamina e 4,22 g (0,026 mole) de 1,1'-carbonildiimidazol em 400 ml de tetrahidrofureno. Adicionou-se uma solução de 5,20 g (0,020 mole) de N,N-dimetil-N'-[2-(fenilsulfonil)etil]-1,2-etanodiamina em 50 ml de tetrahidrofurano e aqueceu-se a solução à temperatura de refluxo, durante 20 horas. Eliminou-se o solvente sob vácuo e dividiu-se o resíduo entre cloreto de metileno e água. Secou-se a solução de cloreto de metileno sobre sulfato de magnésio e eliminou-se o solvente sob vácuo para se obter a base livre do composto em epígrafe, sob a forma um óleo. Converteu-se este no sal oxalato que se recristalizou com metanol-éter dietílico para se obterem 8,39 g (70,3 %) do composto em epígrafe, sob a forma de um sal cristalino, branco;
 P. F.: 116-118°C.

Análise:

	C	H	N
Calculado para $C_{23}H_{39}N_4O_{11,5}S$:	47,01	6,69	9,53
Encontrado:	47,27	6,64	9,74

Exemplo 11

Citrato de N-[2-(dietilamino)etil]-N-[2-(fenilsulfo-
nil)etil]-N-[2-(1-piperidínil)etil]ureia [2:1]

Agitou-se à temperatura ambiente, durante 1 hora, uma mistura de 3,89 g (0,024 mole) de 1,1'-carbonildiimidazol e N-(2-aminoetil)piperidina em 400 ml de tetrahidrofurano. Adicionou-se uma solução de 5,58 g (0,0197 mole) de N,N-dietil-N'-[2-(fenilsulfonil)etil]-1,2-etanodiamina em 50 ml de tetrahidrofurano e aqueceu-se a solução à temperatura de refluxo, durante 16 horas. Eliminou-se o solvente sob vácuo e dividiu-se o resíduo entre uma mistura de éter dietílico-cloreto de metileno (60/40) e água. Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio e eliminou-se o solvente sob vácuo para se obter a base livre do composto em epígrafe, sob a forma de um óleo. Converteu-se este no sal dicitrato que se recristalizou com metanol-éter dietílico para se obterem 6,93 g (42,78 %) do composto em epígrafe, sob a forma de um sólido cristalino, branco; P.F.: 86-90°C. Análise:

	C	H	N
Calculado para $C_{34}H_{54}N_4O_{17}S$:	49,63	6,62	6,81
Encontrado:	49,34	6,70	6,70

Exemplo 12

Oxalato de N-[2-(dietilamino)etil]-N'-[3-(dietilamino)-propil]-N-[2-(fenilsulfonil)etil]-tioureia [2:1]

Aqueceu-se à temperatura de refluxo, durante 16 horas, uma mistura de 5,51 g (0,0194 mole) de N,N-dietil-N'-[2-(fenilsulfonil)etil]-1,2-etanodiamina e 3,50 g (0,0203 mole) de isotiocianato de 3-(dietilamino)propilo em 500 ml de acetonitrilo. Eliminou-se o solvente sob vácuo e dividiu-se o resíduo en-

tre cloreto de metileno sobre sulfato de magnésio e eliminou-se o solvente sob vácuo para se obter um óleo. Converteu-se este no sal dioxalato que se recristalizou com metanol-éter dietílico para se obterem 10,2 g (83,3 %) do composto em epígrafe, sob a forma de um sólido cristalino, branco; P. F.: 105-107°C, com decomposição.

Análise:

	C	H	N
Calculado para $C_{26}H_{44}N_4O_{10}S_2$:	49,04	6,97	8,80
Encontrado:	48,72	6,94	8,73

Exemplo 13

Citrato de N,N'-bis[2-(dietilamino)etil]-N-(2-fenoxietil)ureia 2:1

Agitou-se à temperatura ambiente, durante 1 hora, uma mistura de 2,72 g (0,0235 mole) de N,N-dietiletilenodiamina e 4,37 g (0,027 mole) de 1,1-carbonildiimidazol em 400 ml de tetrahidrofurano. Adicionou-se uma solução de 5,11 g (0,0216 mole) de N,N-dietil-N'-(2-fenoxietil)-1,2-etanodiamina em 50 ml de tetrahidrofurano e aqueceu-se a solução à temperatura de refluxo, durante 20 horas. Eliminou-se o solvente sob vácuo e dissolveu-se o resíduo numa mistura de 250 ml de éter dietílico e 250 ml de cloreto de metileno. Extraíu-se a solução com várias porções de água e secou-se o solvente sob vácuo para se obter um óleo. Tratou-se uma solução do óleo em metanol com um excesso duplo de ácido cítrico, adicionou-se éter dietílico e 12,22 g (74,2 %) do composto em epígrafe, obtidos, cristalizaram

sob a forma de um sólido cristalino, branco; P. F. : 80-85°C.

Análise:

	C	H	N
Calculado para $C_{33}H_{54}N_4O_{16}$:	51,96	7,14	7,35
Encontrado:	51,71	7,16	7,28

Exemplo 14

Citrato de N,N'-bis[2-(dietilamino)etil]-N-[2-(feniltio)etil]ureia [2:1]

Agitou-se um solução de 8,75 g (0,054 mole) de 1,1'-carbonildiimidazol e 5,68 g (0,049 mole) de N,N-dietiletilenodiamina em 400 ml de tetrahydrofurano, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Adicionou-se uma solução de 11,44 g (0,0454 mole) de N,N-dietil-N'-[2-(feniltio)etil]-1,2-etanodiamina em 100 ml de tetrahydrofurano e aqueceu-se a solução à temperatura de refluxo, durante 16 horas. Eliminou-se o solvente sob vácuo e dividiu-se o resíduo entre cloreto de metileno e água. Secou-se a solução de cloreto de metileno sobre sulfato de magnésio e eliminou-se o solvente sob vácuo para se obter a base livre do composto em epígrafe, sob a forma de um óleo. Converteu-se este no sal dicitrato que se recristalizou com metanol-éter dietílico para se obterem 29,75 g (84,98 %) do composto em epígrafe, sob a forma de um sal cristalino, branco; P. F.: 106-109°C.

Análise:

	C	H	N
Calculado para $C_{33}H_{54}N_4O_{15}S$:	50,89	6,99	7,19
Encontrado:	50,62	7,09	7,22

Exemplo 15

Hidrato de citrato de N,N'-bis[2-(dietilamino)etil]-N-(3-fenilpropil)ureia [0,5:2:1]

Agitou-se à temperatura ambiente, uma solução de 8,70 g (0,053 mole) de 1,1'-carbonildiimidazol e 5,59 g (0,048 mole) de N,N-dietiletilenodiamina em 400 ml de tetrahidrofurano. Adicionou-se uma solução de 11,00 g (0,047 mole) de N,N-dietil-N'-(3-fenilpropil)-1,2-etanodiamina e aqueceu-se a solução à temperatura de refluxo, durante 16 horas. Eliminou-se o solvente sob vácuo e dividiu-se o resíduo entre cloreto de metileno e água. Secou-se a solução de cloreto de metileno sobre sulfato de magnésio e eliminou-se o solvente sob vácuo para se obter a base livre do composto em epígrafe, sob a forma de um óleo. Converteu-se este no sal dicitrato que se recristalizou com metanol-éter dietílico para se obterem 29,88 g (80,4 %) do composto em epígrafe, sob a forma de um sólido cristalino, branco; P. F.: 93-95°C.

Análise:

	C	H	N
Calculado para $C_{34}H_{57}N_4O_{15,5}$:	53,05	7,46	7,28
Encontrado:	52,94	7,43	7,34

Exemplo 16

Hidrato de citrato de N,N'-bis[2-(dietilamino)etil]-N-[2-(fenilsulfonil)etil]ureia [0,5:2:1]

Agitou-se à temperatura ambiente, durante 1 hora, uma

solução de 5,35 g (0,033 mole) de 1,1'-carbonildiimidazol e 3,53 g (0,030 mole) de dietiletilenodiamina em 400 ml de tetra hidrofurano. Adicionou-se uma solução de 6,48 G (0,028 mole) de N,N-dietil-N'-[2-(fenilsulfonil)etil]-1,2-etanodiamina em 100ml de tetrahidrofurano e aqueceu-se a solução à temperatura de re- fluxo, durante 16 horas . Eliminou-se o solvente sob vácuo e di- vidiu-se o resíduo entre cloreto de metileno e água. Secou-se o solvente sob vácuo para se obter a base livre do composto em epí- grafe, sob a forma de um óleo. Converteu-se este no sal dicitra- to que se recristalizou com metanol-éter dietílico para se obte- rem 16,21 g (72,0 %) do composto em epígrafe, sob a forma de só- lido branco, brilhante; P. F. 70-75°C.

Análise:

	C	H	N
Calculado para $C_{33}H_{55}N_4O_{16,5}S$:	49,31	6,90	6,97
Encontrado:	49,39	7,12	7,05

Exemplo 17

Hidrato de citrato de N,N'-bis[2-(dietilamino)propil]-
-N'-[2-(fenilsulfonil)etil]-ureia [0,5:2:1]

Agitou-se à temperatura ambiente, durante 1 hora, uma mistura de 8,42 g (0,052 mole) de 1,1'-carbonildiimidazol e N,N-dietil -1,3-propanodiamina em 400 ml de tetrahidrofurano. Adicionou-se uma solução de 12,5 g (0,042 mole) de N,N-dietil- -N'-[2-(fenilsulfonil)etil]-1,3-propanodiamina em 50 ml de te- trahidrofurano e aqueceu-se a mistura à temperatura de refluxo, durante 16 horas. Eliminou-se o solvente sob vácuo e dividiu-se

o resíduo entre cloreto de metileno e água. Secou-se a solução de cloreto de metileno sobre sulfato de sódio. Eliminou-se o solvente sob vácuo para se obter a base livre do composto em epígrafe, sob a forma de um óleo. Converteu-se este óleo no sal dicitrato que se recristalizou com metanol-éter dietílico para se obterem 23,63 g (66,4 %) do composto em epígrafe, sob a forma de um sólido cristalino, branco; P. F.: 88-92°C.

Análise:

	C	H	N
Calculado para $C_{35}H_{59}N_4O_{17,5}S$:	49,58	7,01	6,61
Encontrado:	49,48	7,04	6,60

Exemplo 18

Hidrato do citrato de N-[4-(dietilamino)butil]-N'-[2-(dietilamino)etil]-N-[2-(fenilsulfonil)etil]-ureia
[0,5:2:1]

Agitou-se à temperatura ambiente, durante 1 hora, uma mistura de 5,90 g (0,036 mole) de 1,1'-carbonildiimidazol e 3,48 g (0,030 mole) de N,N-dietiletilenodiamina em 400 ml de tetrahydrofurano. Adicionou-se uma solução de 8,83 g (0,0283 mole) de N,N-dietil-N'-[2-(fenilsulfonil)etil]-1,4-butanodiamina em 50 ml de tetrahydrofurano e aqueceu-se a mistura à temperatura de refluxo, durante 16 horas. Eliminou-se o solvente sob vácuo e dividiu-se o resíduo entre cloreto de metileno e água. Secou-se a solução de cloreto de metileno sobre sulfato de sódio e eliminou-se o solvente sob vácuo para se obter a base livre do composto em epígrafe. Converteu-se esta no sal dicitrato que se re-

cristalizou com metanol-éter dietílico para se obterem 20,88 g (89,5 %) do composto em epígrafe sob a forma de um sólido cristalino, branco; P. F.: 98-101°C.

Análise:

	C	H	N
Calculado para $C_{35}H_{59}N_4O_{17,5}S$:	49,58	7,01	6,61
Encontrado:	49,48	6,95	6,63

Exemplo 19

Citrato de N,N-bis[2-(dimetilamino)etil]-N'-(1-metil-
etil)-N'-[2-(2-naftaleniltio)etil]-ureia

Preparou-se este composto em epígrafe, utilizando-se o processo do Método D. O composto 1-metil-N-[2-(2-naftaleniltio)etil]-etanamina (óleo na Preparação 14) e fosgênio em excesso reagem em cloreto de metileno, mais Protão Sponge^(R). Após se ter extraído (lavagem) com ácido sulfúrico diluído, seca-se a camada orgânica e evapora-se para se obter um óleo. Dissolve-se o óleo em tetrahidrofurano e faz-se reagir com N'-[2-(dimetilamino)etil]-N,N-dimetil-1,2-etanodiamina (excesso). Evapora-se a mistura reaccional até à secura e divide-se o resíduo entre água e cloreto de metileno. A evaporação do solvente origina um óleo que, eventualmente, cristaliza. O tratamento com ácido cítrico, seguido de recristalização com metanol/éter dietílico, origina o composto em epígrafe.

Exemplo 20

Maleato de N,N-bis[2-(dietilamino)etil]-N'-(1-metil-
etil)-N'-[2-(4-nitrofenil)sulfonyl]etilureia

Preparou-se o composto em epígrafe por intermédio do Método D e do processo do Exemplo 19, por meio de reacção na sequência:

1-metil-N-[2-(4-nitrofenil)sulfonyl]etil-etanamina (óleo na Preparação 16), fosgénio (excesso), Protão Sponge[®], N'-[2-(dietilamino)etil]-N,N-dietil-1,2-etanodiamina (excesso) e tratamento com ácido málico.

Exemplo 21

Citrato de N,N-bis[2-(dipropilamino)-etil]-N'-(1-metil-
etiletil)-N'-[2-(4-metilfenil)tio]etil-ureia

Preparou-se o composto em epígrafe por meio do Método D e do processo do Exemplo 19, por meio de reacção na sequência: 1-metil-N-[2-(4-metilfenil)tio]etil-etanamina (óleo obtido na Preparação 17), fosgénio (excesso), Protão Sponge[®], N'-[2-(dipropilamino)etil]-N,N-dipropil-1,2-etanodiamina (excesso) e tratamento com ácido cítrico.

Exemplo 22

Oxalato de N,N-bis[3-(dimetilamino)propil]-N'-[2-(2-furanilmetil)tio]etil-N'-(1-metiletil)ureia

Preparou-se o composto em epígrafe por intermédio do Método D e do processo do Exemplo 19, por meio de reacção na sequência:

N- γ -2- γ -(2-furanilmetil)tio γ -etil γ -2-propanamina, fosgénio (excesso), Protão Sponge^(R), N'- γ -3-(dimetilamino) propil γ -N,N-dimetil-1,3-propanodiamina (excesso) e tratamento com ácido oxálico.

Exemplo 23

Oxalato de N,N-bis γ -3-(dimetilamino)propil γ -N'- γ -2-
 γ -(2-furanilmetil)sulfonyl γ -etil γ -N'-(1-metiletil)ureia

Preparou-se o composto em epígrafe por intermédio do Método D e do processo do Exemplo 19, por meio de reacção na sequência:

N- γ -2- γ -(2-furanilmetil)sulfonyl γ -etil γ -2-propanamina, fosgénio (excesso), Protão Sponge^(R), N'- γ -3-(dimetilamino)propil γ -N,N-dimetil-1,3-propanodiamina (excesso) e tratamento com ácido oxálico.

Exemplo 24

Oxalato de N,N-bis γ -3-(dimetilamino)propil γ -N'- γ -2- γ -(2-
 γ -furanilmetil)sulfinil γ -etil γ -N-(1-metiletil)ureia

Preparou-se o composto em epígrafe por intermédio do Método D e do processo do Exemplo 19, por meio de reacção na sequência:

N- γ -2- γ -(2-furanilmetil)sulfinil γ -etil γ -2-propanamina, fosgé-

4.

nio (excesso), Protão Sponge[®], N'-[3-(dimetilamino)propil]-N,N-dimetil-1,3-propanodiamina (excesso) e tratamento com ácido oxálico.

Exemplo 25

Fumarato de N,N-bis[3-(dietilamino)propil]-N'-(1-metil-etil)-N-[2-(fenilsulfonyl)etil]ureia

Preparou-se o composto em epígrafe por intermédio do Método D e do processo do Exemplo 19, por meio da reacção na sequência: 1-metil-N-[2-(fenilsulfonyl)etil]etanamina (óleo obtido na Preparação 21), fosgénio (excesso), Protão Sponge[®], N'-[3-(dietilamino)propil]-N,N-dietil-1,3-propanodiamina (excesso) e tratamento com ácido fumárico.

Exemplo 26

Cloridrato de N-[2-[[4-(dietilamino)fenil]sulfonyl]etil]-N'N'-bis[3-(dipropilamino)propil]-N-(1-metiletil)ureia

Preparou-se o composto em epígrafe por intermédio do Método D e do processo do Exemplo 19, por meio de reacção na sequência:

N-[2-[(4-dimetilaminofenil)sulfonyl]etil]-2-propanamina, fosgénio (excesso), Protão Sponge[®], N'-[3-(dipropilamino)-propil]-N,N-dipropil-1,3-propanodiamina (excesso) e tratamento com ácido clorídrico.

Exemplo 27

Oxalato de N- / 2- / (4-clorofenil)sulfonil / etil / -N-me-
tiletil)-N,N'-bis / 2-(4-morfolinil)etil / ureia

Preparou-se o composto em epígrafe por intermédio do Método D e do processo do Exemplo 19, por meio da reacção na sequência:

N- / 2- / (4-clorofenil)sulfonil / etil / -1-metiletanamina (óleo obtido na Preparação 23), fosgénio (excesso), Protão Sponge[®], 1-(4-morfolinil)-N- / 2-(4-morfolinil)etil / etanamina, carbonato de sódio e tratamento com ácido oxálico.

Exemplo 28

Maleato de N- / 2- / (2,3-dihidro-1H-inden-4-il)sulfonil / -
etil / -N-(1-metiletel)-N',N'-bis / 3-(4-morfolinil)pro-
pil / ureia

Preparou-se o composto em epígrafe por intermédio do Método D e do processo do Exemplo 19, por meio de reacção de sequência:

N- / 2- / (2,3-dihidro-1H-indenil-4)sulfonil / etil / -1-metil-etanamina, fosgénio (excesso), Protão Sponge[®], 1-(4-morfolinil)-N- / 3-(4-morfolinil)propil / propanamina, carbonato de sódio e tratamento com ácido málico.

Exemplo 29

Citrato de N-2-(2,3-dihidro-1H-indenil-5)sulfonil 7-etil 7-N-(1-metiletil)-N',N'-bis2-(4-fenil-1-piperazinil)etil 7ureia

Preparou-se o composto em epígrafe por intermédio do Método D e do processo do Exemplo 19, por meio de reacção na sequência:

N-2-(2,3-dihidro-1H-indenil-5)sulfonil 7etil 7-1-metiletanamina, fosgénio (excesso), Protão Sponge^(R), 2-1-(4-fenil)piperazinil 7-N-2-1-(4-fenil)piperazinil 7etil 7etanamina (excesso) e tratamento com ácido cítrico.

Exemplo 30

Fumarato de N-2-(4-etoxifenil)sulfonil 7etil 7-N-(1-metiletil)-N',N'-bis3-(4-fenil-1-piperazinil)propil 7ureia

Preparou-se o composto em epígrafe por intermédio do Método D e do processo do Exemplo 19, por meio de reacção na sequência:

N-2-(4-etoxifenil)sulfonil 7etil 7-2-propanamina (óleo obtido na Preparação 24), fosgénio (excesso), Protão Sponge^(R), 3-1-(4-fenil)piperazinil 7-N-3-1-(4-fenil)piperazinil 7propil 7-1-propanamina (excesso) e tratamento com ácido fumárico.

Exemplo 31

Oxalato de N-2-(4-metoxifenil)sulfonil 7etil 7-N-metil-
etil)-N',N'-bis2-(4-metil-1-piperazinil)etil 7ureia

Preparou-se o composto em epígrafe por intermédio do Método D e do processo do Exemplo 19, por meio de reacção na sequência:

N-2-(4-metoxifenil)sulfonil 7etil 7-2-propanamina (óleo obtido na Preparação 25), fosgénio (excesso), Protão Sponge^(R), 2-1-(4-metil)piperazinil 7-N-2-1-(4-metil)piperazinil 7etil 7-etanamina, carbonato de sódio e tratamento com ácido oxálico.

Exemplo 32

Maleato de N-2-(3,4-diclorofenoxi)etil 7-N-(1-metil-
etil)-N',N'-3-(4-metil-1-piperazinil)propil 7ureia

Preparou-se o composto em epígrafe por intermédio do Método D e do processo do Exemplo 19, por meio de reacção na sequência:

N-2-(3,4-diclorofenoxi)etil 7-N-1-metiletanamina (óleo obtido na Preparação 26), fosgénio (excesso), Protão Sponge^(R), 3-1-(4-metil)piperazinil 7-N-3-1-(4-metil)piperazinil 7propil 7-1-propanamina, carbonato de sódio e tratamento com ácido oxálico.

Exemplo 33

Citrato de N- γ -2- γ -(3,4-diclorofenil)tio γ -etil γ -N-(1-metiletíl)-N',N'-bis γ -2-(1-pirrolidinil)etil γ -ureia

Preparou-se o composto em epígrafe por intermédio do Método D e do processo do Exemplo 19, por meio de reacção na sequência:

N- γ -2- γ -(3,4-diclorofenil)tio γ -etil γ -2-propanamina (óleo puro obtido na Preparação 27, Parte B), fosgénio (excesso) Protão Sponge ^(R), 2-(1-pirrolidinil)-N- γ -2-(1-pirrolidinil)etil γ -etanamina, carbonato de sódio e tratamento com ácido cítrico.

Exemplo 34

Oxalato de N'- γ -2-(2-piridinil)etil γ -N,N-bis γ -2-(1-pirrolidinil)etil γ -tioureia

Preparou-se o composto em epígrafe, utilizando-se o processo do Método C. Os compostos 2-(2-aminoetil)-piridina (composto inicial na Preparação 28) e 1,1-tiocarbonildiimidazol, reagiram no seio do solvente tetrahidrofurano, à temperatura ambiente, durante aproximadamente 1 hora. À solução anterior adicionou-se 2-(1-pirrolidinil)-N- γ -2-(1-pirrolidinil)etil γ -etanamina em um solvente tetrahidrofurano e aqueceu-se a mistura à temperatura de refluxo, durante aproximadamente 16 horas. Eliminou-se o solvente por meio de evaporação e dividiu-se o resíduo entre cloreto de metileno e água. Depois, secou-se a camada de cloreto de metileno sobre sulfato de magnésio e eli-

minou-se o solvente por meio de evaporação e dividiu-se o resíduo entre cloreto de metileno e água. Depois secou-se a camada de cloreto de metileno sobre sulfato de magnésio e eliminou-se o solvente por meio de evaporação para se obter a base livre do composto em epígrafe. O tratamento com ácido oxálico, seguido de recristalização com metanol/éter dietílico, originou o composto em epígrafe.

Exemplo 35

Citrato de N-(2-fenoxietil)-N-(2-fenilêtil)-N',N'-bis[2-(1-pirrolidinil)etil]ureia

Preparou-se o composto em epígrafe por intermédio do Método D e do processo do Exemplo 19, por meio de reacção na sequência:

N-(3-fenoxipropil)benzenoetanamina (óleo obtido na Preparação 29), fosgénio (excesso), Protão Sponge[®], 2-(1-pirrolidinil)-N-[2-(1-pirrolidinil)etil]etanamina, carbonato de sódio e tratamento com ácido citríco.

Exemplo 36

Maleato de N-[2-(4-acetilfenoxi)etil]-N-(1-metiletil)-N',N'-bis[3-(1-pirrolidinil)propil]ureia

Preparou-se o composto em epígrafe por intermédio do Método D e do processo do Exemplo 19, por meio de reacção na sequência:

2-(4-acetilfenoxi)-N-(1-metiletil)etanamina, fosgénio (excesso),

Protão Sponge[®], 3-(1-pirrolidinil)-N- / 3-(1-pirrolidinil)-propil /-1-propanamina, carbonato de sódio e tratamento com ácido málico.

Exemplo 37

Fumarato de N,N-bis / 2-(dimetilamino)etil /-N'-(1-metiletil)-N'- / 2-(4-nitrofenoxi)-etil /ureia

Preparou-se o composto em epígrafe por intermédio do Método D e do processo do Exemplo 19, por meio de reacção na sequência:

N-(1-metiletil)-2-(4-nitrofenoxi)etanamina (óleo obtido na Preparação 31), fosgénio (excesso), Protão Sponge[®], N'- / 2-(dimetilamino)etil /-N,N-dimetil-1,2-etanodiamina (excesso) e tratamento com ácido fumárico.

Exemplo 38

Cloridrato de N- / 2- / (3,5-diclorofenil)sulfonil /etil /-N-(1-metiletil)-N',N'-bis / 2-(4-morfolinil)etil /ureia

Preparou-se o composto em epígrafe por intermédio do Método D e do processo do Exemplo 19, por meio de reacção na sequência:

N- / 2- / (3,5-diclorofenil)sulfonil /etil /-1-metiletanamina, fosgénio (excesso), Protão Sponge[®], 2-(4-morfolinil)-N- / 2-(4-morfolinil)etil /etanamina, carbonato de sódio e tratamento com ácido clorídrico.

Exem-

Exemplo 39

Citrato de N-(1-metiletil)-N',N'-bis[2-(4-morfolinil)-
etil 7-N-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)sulfonil 7etil 7-
ureia

Preparou-se o composto em epígrafe por intermédio do Método D e do processo do Exemplo 19, por meio de reacção na sequência:

N-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)sulfonil 7etil 7-1-metiletanamina, fosgénio (excesso), Protão Sponge[®], 2-(4-morfolinil)-N-[2-(4-morfolinil)etil 7etanamina, carbonato de sódio e tratamento com ácido cítrico.

Exemplo 40

Oxalato de N-(1-metiletil)-N',N'-bis[2-(4-morfolinil)-
etil 7-N-[2-(4-(trifluorometil)fenil 7sulfonil 7-
etil 7ureia

Preparou-se o composto em epígrafe por intermédio do Método D e do processo do Exemplo 19, por meio de reacção na sequência:

1-metil-N-[2-(4-trifluorometilfenil)sulfonil 7etil 7etanamina, fosgénio (excesso), Protão Sponge[®], 2-(4-morfolinil)-N-[2-(1-morfolinil)etil 7etanamina, carbonato de sódio e tratamento com ácido oxálico.

Exemplo 41

Cloridrato de N-2-(4-cianofenil)sulfonil 7etil 7-N-
-1-metiletil)-N',N'-bis 2-(4-morfolinil)etil 7ureia

Preparou-se o composto em epígrafe por intermédio do Método D e do processo do Exemplo 19, por meio de reacção na sequência:

N-2-(4-cianofenil)sulfonil 7etil 7-1-metiletanamina, fosgénio (excesso), Protão Sponge^(R), 2-(4-morfolinil)-N-2-(4-morfolinil)etil 7etanamina, carbonato de sódio e tratamento com ácido clorídrico.

Exemplo 42

Maleato de N-(1-metiletil)-N',N'-bis 2-(4-morfolinil)etil 7-
-N-2-(4-nitrofenil)sulfonil 7etilureia

Preparou-se o composto em epígrafe por intermédio do Método D e do processo do Exemplo 19, por meio de reacção na sequência:

1-metil-N-2-(4-nitrofenil)sulfonil 7etil 7etanamina, fosgénio (excesso), Protão Sponge^(R), 2-(4-morfolinil)-N-2-(4-morfolinil)-N-2-(4-morfolinil)etil 7etanamina, carbonato de sódio e tratamento com ácido málico.

Exemplo 43

Oxalato de N,N-bis[2-(dietilamino)etil]-N'-(1-metil-
etil)-N'-[2-(1-naftaleniltio)etil]-tioureia

Preparou-se o composto em epígrafe por intermédio do Método D e do processo do Exemplo 19, por meio de reacção na sequência:

1-metil-N-[2-(1-naftaleniltio)etil]-etanamina (óleo obtido na Preparação 33), fosgénio (excesso), Protão Sponge^(R), N'-[2-(dietilamino)etil]-N,N-dietil-1,2-etanodiamina (excesso) e tratamento com ácido oxálico.

Exemplo 44

Oxalato de N-[2-[4-/(dimetilamino)etoxi]-fenilsulfo-
nil]-etil]-N-(1-metiletil)-N',N'-bis[2-(dipropilamino)-
etil]-ureia

Preparou-se o composto em epígrafe por intermédio do Método D e do processo do Exemplo 19, por meio de reacção na sequência:

N-[2-[4-[2-(dimetilamino)etoxi]-fenil]-sulfonil]-etil]-2-propanamina (líquido obtido na Preparação 34), fosgénio (excesso), Protão Sponge^(R), N'-[2-(dipropilamino)etil]-N,N-dipropil-1,2-etanodiamina (excesso) e tratamento com ácido oxálico.

4.

Exemplo 45

Fumarato de N,N-bis[3-(dimetilamino)propil]-N'-(1-metil-
etiletil)-N'-[2-[4-(metilsulfonil)fenoxi]etil]ureia

Preparou-se o composto em epígrafe por intermédio do Método D e do processo do Exemplo 19, por meio de reacção na sequência:

N-[2-[4-(metilsulfonil)fenoxi]etil]-2-propanamina (base livre obtida na Preparação 37), fosgénio (excesso), Protão Sponge^(R), N'-[3-(dimetilamino)propil]-N,N-dimetil-1,3-propanodiamina (excesso) e tratamento com ácido fumárico.

Exemplo 46

Citrato de N,N-bis[3-(dietilamino)propil]-N'-(1-metil-
etiletil)-N'-[2-[4-(metiltio)fenoxi]etil]ureia

Preparou-se o composto em epígrafe por intermédio do Método D e do processo do Exemplo 19, por meio de reacção na sequência:

N-[2-[4-metiltio)fenoxi]etil]-2-propanamina (óleo obtido na Preparação 38), fosgénio (excesso), Protão Sponge^(R), N'-[3-(dietilamino)propil]-N,N-dietil-1,3-propanodiamina (excesso) e tratamento com ácido cítrico.

Exemplo 47

Citrato de N,N-bis[3-(dipropilamino)propil]-N'-(1-metiletil)-N-[2-[4-(metilsulfinil)fenoxi]-etil]-tio-
ureia

Preparou-se o composto em epígrafe por intermédio do Método D e do processo do Exemplo 19, por meio de reacção na sequência:

N-[2-[4-(metilsulfinil)fenoxi]-2-propanamina (óleo obtido na Preparação 39), tiofosgénio (excesso), Protão Sponge^(R), N'-[3-(dipropilamino)propil]-N,N-(dipropil)-1,3-propanodiamina (excesso) e tratamento com ácido cítrico.

Exemplo 48

Seguindo o processo do Exemplo 2 e substituindo o seguinte por N,N-dietil-N'-[2-(fenilsulfonil)etil]-1,2-etanodiamina:

- a) N-[4-[3-[2-(dietilamino)etil]-amino]-propoxi]-fenil]-acetamida,
- b) 1-[4-[3-[2-(dietilamino)etil]-amino]-propoxi]-3-metoxifenil]-etanona, e
- c) 4-[4-[2-(dietilamino)etil]-amino]-propoxi]-benzamida,

obtêm-se:

- a) Oxalato de N-[3-[4-(acetilamino)fenoxi]-propil]-N,N'-bis[2-(dietilamino)etil]-ureia,



b) Oxalato de N- γ -3- γ -4-(4-acetil-2-metoxifenoxi)propil γ -N,N'-bis γ -2-(dietilamino)etil γ -ureia, e

c) Oxalato de N- γ -4-(4-aminocarbonilfenoxi)butil γ -N,N'-bis γ -2-(dietilamino)etil γ -ureia.

Exemplo 49

Hidrato de citrato de N''-ciano-N'- γ -2-(dietilamino)etil γ -
-N- γ -3-(dietilamino)propil γ -N- γ -2-(fenilsulfonil)etil γ -
guanidina γ 0,5-2:1 γ

Aqueceu-se à temperatura de refluxo, durante 10 dias, uma solução de 8,05 (0,0203 mole) de éter metílico do ácido N''-ciano-N'- γ -3-(dietilamino)propil γ -N- γ -2-(fenilsulfonil)etil γ -carbamimidotióico (base livre na Preparação 45) e 2,67 g (0,0230 mole) de N,N-dietil-etilenodiamina em 500 ml de acetonitrilo. Eliminou-se o solvente sob vácuo e dividiu-se o resíduo entre cloreto de metileno e água. Secou-se a solução de cloreto de metileno sobre sulfato de magnésio e eliminou-se o solvente sob vácuo para se obter um óleo. Submeteu-se este a cromatografia rápida (gel de sílica, eluição com metanol e, depois, gradualmente, eluição com metanol-hidróxido de amônio) para se obterem 4,77 g de um óleo. Dissolveu-se este em metanol, adicionaram-se 2 equivalente de ácido cítrico e adicionou-se éter dietílico anidro até a solução se tornar ligeiramente turva. Recolheu-se um precipitado branco que originou 7,03 g (40,4 %) do composto em epígrafe, sob a forma de um sólido cristalino, branco; P. F. 102-105°C, com decomposição.

Análise:

	C	H	N
Calculado para $C_{35}H_{57}N_6O_{16,5}S$:	49,00	6,70	9,80
Encontrado:	49,34	6,81	9,46

Exemplo 50

Seguindo o processo do Exemplo 36 e substituindo o seguinte por 2-(4-acetilfenoxi)-N-(1-metiletil)etanamina:

- 4-metil-N-(3-fenoxipropil)benzenoamina,
- 3-bromo-N-(3-fenoxipropil)benzenoamina,
- 2,4,6-tribromo-N-(3-fenoxipropil)benzenoamina,
- 4-metoxi-N-(3-fenoxipropil)benzenoamina,
- 4-nitro-N-(3-fenoxipropil)benzenoamina,
- N-(3-fenoxipropil)-3-(trifluorometil)benzenoamina, e
- 4-[(3-fenoxipropil)amino]benzonitrilo

obtêm-se:

- Maleato de N-(4-metilfenil)-N-(3-fenoxipropil)-N', N'-bis[3-(1-pirrolidinil)propil]ureia,
- Maleato de N-(3-bromofenil)-N-(3-fenoxipropil)-N', N'-bis[3-(1-pirrolidinil)propil]ureia,
- Maleato de N-(3-fenoxipropil)-N', N'-bis[3-(1-pirrolidinil)propil]-N-(2,4,6-tribromofenil)ureia,
- N-(4-metoxifenil)-N-(3-fenoxipropil)-N', N'-bis[3-(1-pirrolidinil)propil]ureia,
- Maleato de N-(4-nitrofenil)-N-(3-fenoxipropil)-N', N'-bis[3-(1-pirrolidinil)propil]ureia,
- Maleato de N-(3-fenoxipropil)-N', N'-bis[3-(1-pirrolidinil)propil]-N-[3-trifluorometil]fenil]ureia, e

g) Maleato de N-(4-cianofenil)-N-(3-fenoxipropil)-N', N'-bis{ 3-(1-pirrolidinil)propil }ureia.

Exemplo 51

Seguindo o processo do Exemplo 19, e substituindo o seguinte por 1-metil-N- / 2-(2-naftaleniltio)etil / etanamina:

- a) 2-(fenilsulfonil)etanamina, e
 - b) 1-metil-N- / 2-fenilsulfonil)etil / etanamina,
- obtêm-se:

- a) Citrato de N,N-bis / 2-(dimetilamino)etil / -N'- / 2-fenilsulfonil)etil / ureia e
- b) Citrato de N,N-bis / 2-(dimetilamino)etil / -N'-(1-metiletil)-N'- / 2-(fenilsulfonil)etil / ureia.

Exemplo 52

Citrato de N"-ciano-N',N'-bis / 2-(dimetilamino)etil / -N-(1-metiletil)-N- / 2-(fenilsulfonil)etil / guanidina

Preparou-se o composto em epígrafe, utilizando-se o processo do Método F. N'- / 2-(dimetilamino)etil / -N,N-dimetil-1,2-etanodiamina reagiu com N-cianoditioiminocarbonato de dimetilo no seio do solvente etanol absoluto. Após agitação à temperatura ambiente, durante 16 a 20 horas e aquecimento à temperatura de refluxo, durante 4 a 8 horas, eliminou-se o solvente sob vácuo para se obter um resíduo oleoso. Depois, dividiu-se este resíduo entre água e cloreto de metileno, evaporou-se a camada de cloreto de metileno até à secura sobre sulfato de magnésio e

eliminou-se o solvente sob vácuo para se obter um óleo que, depois, reagiu com N- γ -2-(fenilsulfonil)etil γ -2-propenamina no seio do solvente acetonitrilo e aqueceu-se à temperatura de refluxo, durante 2 a 10 dias. Eliminou-se o solvente sob vácuo e dividiu-se o resíduo entre cloreto de metileno e água. Secou-se a solução de cloreto de metileno sobre sulfato de magnésio e eliminou-se o solvente sob vácuo para se obter um óleo. Depois, submeteu-se o óleo a cromatografia rápida e recolheu-se a fração desejada. A dissolução do óleo em metanol e o tratamento com ácido cítrico, seguidos da recristalização, originaram o composto em epígrafe.

Exemplo 53

Seguindo o processo do Exemplo 49 e substituindo os composto seguintes por: éster metílico do ácido N'-ciano-N- γ -3-(di-
etilamino)propil γ -N- γ -2-(fenilsulfonil)etil γ -carbamimidotiólico:

a) Éster metílico do ácido N'-ciano-N- γ -2-(dietilamino)-
etil γ -N- γ -2-(fenilsulfonil)etil γ -carbamimidotiólico,

b) Éster metílico do ácido N'-ciano-N- γ -2-(dietilamino)-
etil γ -N-(3-fenilpropil)carbamimidotiólico,

c) Éster metílico do ácido N'-ciano-N- γ -2-(dietilamino)-
etil γ -N- γ -2-(feniltio)etil γ -carbamimidotiólico, e

d) Éster metílico do ácido N'-ciano-N- γ -2-(dietilamino)-
etil γ -N-(2-fenoxietil)carbamimidotiólico

obtêm-se:

a) Citrato de N"-ciano-N,N'-bis γ -2-(dietilamino)etil γ -
-N- γ -2-(fenilsulfinil)-etil γ -guanidina,

b) Citrato de N"-ciano-N,N'-bis γ -2-(dietilamino)etil γ -

-N-(3-fenilpropil)guanidina,

c) Citrato de N"-ciano-N,N'-bis[2-(dietilamino)etil]-N-[2-(feniltio)etil]guanidina, e

d) N"-ciano-N,N'-bis[2-(dietilamino)etil]-N-(2-fenoxietil)-guanidina.

Exemplo 54

Seguindo o processo do Exemplo 52 e substituindo os compostos seguintes por: N-[2-(fenilsulfonil)etil]-2-propanamina:

a) 1-metil-N-[2-[4-metilfenil]tio]etil]etanamina (óleo obtido na Preparação 17),

b) N-[2-[2-furanilmetil]sulfinil]etil]-2-propanamina,

c) 2-(2-aminoetil)piridina (composto inicial na Preparação 28),

e d) N-(1-metiletil)-2-(4-nitrofenoxi)etanamina (óleo obtido na Preparação 31)..

Obtêm-se:

a) Citrato de N"-ciano-N',N'-bis[2-(dimetilamino)etil]-N-(1-metiletil)-N-[2-[4-metilfenil]tio]etil]guanidina,

b) Citrato de N"-ciano-N',N'-bis[2-(dimetilamino)etil]-N-[2-[2-furanilmetil]sulfinil]etil]-N-(1-metiletil)guanidina,

c) Citrato de N"-ciano-N',N'-bis[2-(dimetilamino)etil]-N-[2-(2-piridinil)etil]guanidina, e

d) Citrato de N"-ciano-N',N'-bis[2-(dimetilamino)etil]-N-[2-(4-nitrofenoxi)etil]-N-(1-metiletil)guanidina.

Exem-

Exemplo 55

Citrato de N'-/ 2-(dietilamino)etil /-N-/ 3-(dietilami-
no)propil /-N-/ 2-(fenilsulfonil)etil /tioureia

Preparou-se o composto em epígrafe por intermédio do Método B e do processo do Exemplo 1 por meio de reacção na sequência:

1,1'-tiocarbenildiimidazol , N,N-dietilamino-etilamina e N,N-di-etil-N'-/ 2-(fenilsulfonil)etil /-1,3-propanodiamina para originar a base livre do composto em epígrafe que, depois, reagiu com ácido cítrico para se obter o composto em epígrafe

Exemplo 56

Citrato de N,N'-bis/ 2-(dietilamino)etil /-N-(2-fenoxi-
etil)tioureia

Preparou-se o composto em epígrafe por intermédio do Método B e do processo do Exemplo 13, por meio de reacção na sequência:

1,1'-tiocarbonildiimidazol , N,N-dietilamino-etilamina e N,N-di-etil-N'-2-(fenoxietil)-1,2-etanodiamina para se obter a base livre do composto em epígrafe que, depois, reagiu com ácido cítrico para se obter o composto em epígrafe.

Exem-

Exemplo 57

Citrato de N,N'-bis[2-(dietilamino)etil]-N-[2-(feniltio)etil]-tioureia

Preparou-se o composto em epígrafe por intermédio do Método B e do processo do Exemplo 14, por meio de reacção na sequência:

1,1'-tiocarbonildiimidazol, N,N-dietilamino-etilamina e N,N-di-etil-N'-[2-(feniltio)etil]-1,2-etanodiamina

para se obter a base livre do composto em epígrafe que, depois, reagiu com ácido cítrico para se obter o composto em epígrafe.

Exemplo 58

Citrato de N,N'-bis[2-(dietilamino)etil]-N-(3-fenilpropil)-tioureia

Preparou-se o composto em epígrafe por intermédio do Método B e do processo do exemplo 15, por meio de reacção na sequência:

1,1'-tiocarbonildiimidazol, N,N-dietilamino-etilamina e N,N-di-etil-N'-[3-(fenilpropil)-1,2-etanodiamina para se obter a base livre do composto em epígrafe que, depois, reagiu com ácido cítrico para se obter o composto em epígrafe.

4.

Exemplo 59

Citrato de N,N'-bis[2-(dietilamino)etil]-N-[2-(fenil-
sulfinil)etil]-tioureia

Preparou-se o composto em epígrafe por intermédio do Método B e do processo do Exemplo 16, por meio de reacção na sequência:

1,1'-tiocarbonildiimidazol, N,N-dietilamino-etilamina e N,N-di-etil-N'-[2-(fenilsulfinil)etil]-1,2-etanodiamina para se obter a base livre do composto em epígrafe que, depois, reagiu com ácido cítrico para se obter o composto em epígrafe.

Exemplo 60

Citrato de N,N-bis[3-(dimetilamino)propil]-N'-[2-(2-
-furanilmetil)sulfinil]-etil]-N'-(1-metiletil)tioureia

Preparou-se o composto em epígrafe por intermédio do Método D e do processo do Exemplo 19, por meio de reacção na sequência:

N-[2-(2-furanilmetil)sulfinil]-etil]-2-propanamina, tiofosgênio (excesso), Protão Sponge[®] e N'-[3-(dimetilamino)propil]-N,N-dimetil-1,3-propanodiamina (excesso) para se obter a base livre do composto em epígrafe que, depois, reagiu com ácido cítrico para se obter o composto em epígrafe.

Exemplo 61

Citrato de N- γ -2- γ (3,5-diclorofenil)sulfonil γ -etil γ -N-
-(1-metiletil)-N',N'-bis γ -2-(4-morfolinil)etil γ -tioureia

Preparou-se o composto em epígrafe por intermédio do Método D e do processo do Exemplo 19, por meio da reacção na sequência:

N- γ -2- γ (3,5-diclorofenil)sulfonil γ -etil γ -1-metiletanamina, tiosfogénio (excesso), Protão Sponge ^(R), 2-(4-morfolinil)-N- γ -2-(4-morfolinil)etil γ -etanamina e carbonato de sódio para se obter a base livre do composto em epígrafe que, depois, reagiu com ácido cítrico para se obter o composto em epígrafe.

Exemplo 62

Citrato de N- γ -2-(2-piridinil)etil γ -N',N'-bis γ -2-(1-pir-
rolidinil)etil γ -ureia

Preparou-se o composto em epígrafe por intermédio do Método C e do processo do Exemplo 34, por meio de reacção na sequência:

1,1-carbonildiimidazol, 2-(2-aminoetil)piridina e 2-(1-pirrolidinil)-N- γ -2-(1-pirrolidinil)etil γ -etanamina para se obter a base livre do composto em epígrafe que, depois, reagiu com ácido cítrico para se obter o composto em epígrafe.

Exemplo 63

N,N-bis γ -2-(dietilamino)etil γ -N'-(metiletil)-N'- γ -2-(fe-
nilsulfonil)etil γ -ureia

4.

Aqueceu-se à temperatura de refluxo, durante 6 horas, uma mistura de 7,67 g (0,0265 mole) de cloreto N-(1-metil-etil)-N-[2-(fenilsulfonil)etil]-carbâmico e 6,24 g (0,029 mole) de N'-(dietilamino)etil-N,N-dietil-1,2-etanodiamina, e 2,73 g (0,0270 mole) de trietilamina em 400 ml de tetrahidrofurano e, depois, agitou-se à temperatura ambiente, durante 7 horas. Eliminou-se o solvente sob vácuo e dividiu-se o resíduo entre cloreto de metileno e hidróxido de sódio diluído. Secou-se a solução de cloreto de metileno sobre sulfato de sódio e eliminou-se o solvente sob vácuo para se obter um óleo. Dissolveu-se este em éter e extraiu-se a solução com 3 porções de água. Secou-se a solução de éter sobre sulfato de sódio e eliminou-se o solvente sob vácuo para se obter um óleo. Bombeou-se este, sob vácuo, à temperatura de 56°C, durante 20 horas, para se obter o composto em epígrafe, sob a forma de um óleo.

Análise:

	C	H	N
Calculado para $C_{24}H_{44}N_4O_3S$:	61,50	9,46	11,95
Encontrado:	61,24	9,52	11,79

- 1 RMNH($CDCl_3$) δ 8,00-774 (m, 2H, orto aromático, 7,70-733 (m, 3H, aromático), 3,75 (m, 1H, $i-C_3H_7$), 3,45-3,00 (m, 8H, SO_2 CH_2CH_2 e $N(CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2)_2$), 2,84-2,28 (m, 12H, $N(CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2)_2$), 1,20-0,80 (m, 18H, CH_3)

Exemplo 64

N,N-bis[2-(dietilamino)etil]-N'-[2-(fenilsulfonil)-etil]ureia

Agitou-se à temperatura ambiente, durante 1 hora, uma

4.

mistura de 4,84 g (0,0262 mole) de 2-fenilsulfoniletilamina e 4,90 g (0,030 mole) de 1,1-carbonildiimidazole em 400 ml de tetrahidrofurano. Adicionou-se uma solução de 5,90 g (0,027 mole) de N'-[2-(dietilamino)etil]-N,N-dietil-1,2-etanodiamina em 50 ml de tetrahidrofurano e aqueceu-se a solução à temperatura de refluxo, durante 16 horas. Eliminou-se o solvente sob vácuo e dividiu-se o resíduo entre cloreto de metileno e água. Secou-se a solução de cloreto de metileno sobre sulfato de sódio e eliminou-se o solvente sob vácuo para se obter um óleo. Submeteu-se este a uma coluna cromatográfica (gel de sílica, gradualmente eluído com cloreto de metileno-metanol) para se obterem 7,64 g (60,78 %) do composto em epígrafe, sob a forma de um óleo.

Análise:

	C	H	N
Calculado para $C_{21}H_{38}N_4O_3S$:	59,12	8,89	13,13
Encontrado:	58,93	9,13	13,10
	58,89	9,14	13,03

$^1\text{RMNH}$ (CDCl_3) δ 8,30 (br s, H, NH), 8,00-7,73 (m, 2H, orto aromático), 7,70-7,38 (m, 3H, aromático), 3,54-3,05 (m, 8H, $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ e $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NEt}_2)_2$), 2,77-2,28 (m, 12H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2)_2$), 1,18-0,80 (t, 12H, CH_3).

Ex NO.	Ar	x	d	n	Z	B	W	P	$\begin{array}{c} R^3 \\ \\ -N \\ \\ R^4 \end{array}$	sel-Hidrato
1	C ₆ H ₅ -	SO ₂	1	2	-(CH ₂) ₃ -N(C ₂ H ₅) ₂	carbonil	H	2	-N(C ₂ H ₅) ₂	oxalato [1:2]
2	C ₆ H ₅ -	SO ₂	1	2	-(CH ₂) ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂	carbonil	H	2	-N(C ₂ H ₅) ₂	oxalato [1:2]
3	C ₆ H ₅ -	SO ₂	1	2	-(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₄ NO(a)	carbonil	H	2	-N(C ₂ H ₅) ₂	oxalato [1:2:1]
4	C ₆ H ₅ -	SO ₂	1	2	-(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₄ N(b)	carbonil	H	2	-N(C ₂ H ₅) ₂	oxalato hi drato [1:2:0.5]
5	C ₆ H ₅ -	SO ₂	1	2	-(CH ₂) ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂	carbonil	H	2	$\begin{array}{c} C_6H_5 \\ \\ -N \\ \\ CH_3 \end{array}$	fumarato [1:1]
6	C ₆ H ₅ -	SO ₂	1	2	-(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₁₂ N(c)	carbonil	H	2	-N(C ₂ H ₅) ₂	oxalato hi drato [1:2:0.5]
7	C ₆ H ₅ -	SO ₂	1	2	-(CH ₂) ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂	carbonil	H	3	-N(C ₂ H ₅) ₂	oxalato hi drato [1:2:0.5]
8	C ₆ H ₅ -	SO ₂	1	2	$\begin{array}{c} C_6H_5 \\ \\ -(CH_2)_2-N \\ \\ CH_3 \end{array}$	carbonil	H	2	-N(C ₂ H ₅) ₂	oxalato hi drato [1:1:0.5]
9	C ₆ H ₅ -	SO ₂	1	2	-(CH ₂) ₂ -C ₅ H ₁₀ N(d)	carbonil	H	2	-N(C ₂ H ₅) ₂	oxalato hi drato [1:2:1]
10	C ₆ H ₅ -	SO ₂	1	2	-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂	carbonil	H	2	-N(C ₂ H ₅) ₂	oxalato hi drato [1:2:0.5]
11	C ₆ H ₅ -	SO ₂	1	2	-(CH ₂) ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂	carbonil	H	2	-C ₅ H ₁₀ N(e)	citrate [1:2]
12	C ₆ H ₅ -	SO ₂	1	2	-(CH ₂) ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂	carbonil	H	3	-N(C ₂ H ₅) ₂	oxalato [1:2]
13	C ₆ H ₅ -	O	1	2	-(CH ₂) ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂	carbonil	H	2	-N(C ₂ H ₅) ₂	citrate [1:2]
14	C ₆ H ₅ -	S	1	2	-(CH ₂) ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂	carbonil	H	2	-N(C ₂ H ₅) ₂	citrate [1:2]
15	C ₆ H ₅ -	-	0	3	-(CH ₂) ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂	carbonil	H	2	-N(C ₂ H ₅) ₂	citrate hi drato [1:2:0.5]
16	C ₆ H ₅ -	S(O)	1	2	-(CH ₂) ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂	carbonil	H	2	-N(C ₂ H ₅) ₂	citrate hi drato [1:2:0.5]
17	C ₆ H ₅ -	SO ₂	1	2	-(CH ₂) ₃ -N(C ₂ H ₅) ₂	carbonil	H	3	-N(C ₂ H ₅) ₂	citrate hi drato [1:2:0.5]
18	C ₆ H ₅ -	SO ₂	1	2	-(CH ₂) ₄ -N(C ₂ H ₅) ₂	carbonil	H	2	-N(C ₂ H ₅) ₂	citrate hi drato [1:2:0.5]
19	2-naftalenil	S	1	2	-CH(CH ₃) ₂	carbonil	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	2	-N(CH ₃) ₂	citrate
20	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	SO ₂	1	2	-CH(CH ₃) ₂	carbonil	-(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	2	-N(C ₂ H ₅) ₂	maleato
21	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	S	1	2	-CH(CH ₃) ₂	carbonil	-(CH ₂) ₂ N(C ₃ H ₇) ₂	2	-N(C ₃ H ₇) ₂	citrate
22	(C ₄ H ₃ O)-CH ₂ -(f)	S	1	2	-CH(CH ₃) ₂	carbonil	-(CH ₂) ₃ -N(CH ₃) ₂	3	-N(CH ₃) ₂	oxalato
23	(C ₄ H ₃ O)-CH ₂ -(f)	SO ₂	1	2	-CH(CH ₃) ₂	carbonil	-(CH ₂) ₃ -N(CH ₃) ₂	3	-N(CH ₃) ₂	oxalato

Ex NO.	Ar	x	d	n	Z	B	W	P	$\begin{array}{c} R^3 \\ \\ -N \\ \\ R^4 \end{array}$	Salt-Hidrato
24	$(C_4H_3O)-CH_2(M)$	SO	1	2	$-CH(CH_3)_2$	carbonil	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	3	$-N(CH_3)_2$	oxalato
25	C_6H_5-	SO ₂	1	2	$-CH(CH_3)_2$	carbonil	$-(CH_2)_3-N(C_2H_5)_2$	3	$-N(C_2H_5)_2$	fumarato
26	$4-(CH_3)_2N-C_6H_4-$	SO ₂	1	2	$-CH(CH_3)_2$	carbonil	$-(CH_2)_3-N(C_3H_7)_2$	3	$-N(C_3H_7)_2$	cloridrato
27	$4-Cl-C_6H_4-$	SO ₂	1	2	$-CH(CH_3)_2$	carbonil	$-(CH_2)_2-C_4H_8NO(a)$	2	$-C_4H_8NO(k)$	oxalato
28	2,3-dihidro-1H-inden-4-il	SO ₂	1	2	$-CH(CH_3)_2$	carbonil	$-(CH_2)_3-C_4H_8NO(g)$	3	$-C_4H_8NO(k)$	maleato
29	2,3-dihidro-1H-inden-5-il	SO ₂	1	2	$-CH(CH_3)_2$	carbonil	$-(CH_2)_2-[4-C_6H_5-C_4H_8N_2] \quad (i)$	2	$4-C_6H_5-C_4H_8N_2 \quad (i)$	citrate
30	$4-C_2H_5O-C_6H_4-$	SO ₂	1	2	$-CH(CH_3)_2$	carbonil	$-(CH_2)_3-[4-C_6H_5-C_4H_8N_2] \quad (j)$	3	$4-C_6H_5-C_4H_8N_2 \quad (j)$	fumarato
31	$4-CH_3O-C_6H_4-$	SO ₂	1	2	$-CH(CH_3)_2$	carbonil	$-(CH_2)_2-[4-CH_3-C_4H_8N_2] \quad (o)$	2	$4-CH_3-C_4H_8N_2 \quad (m)$	oxalato
32	$3,4-Cl_2-C_6H_3-$	O	1	2	$-CH(CH_3)_2$	carbonil	$-(CH_2)_3-[4-CH_3-C_4H_8N_2] \quad (p)$	3	$4-CH_3-C_4H_8N_2 \quad (m)$	oxalato
33	$3,4-Cl_2-C_6H_3-$	S	1	2	$-CH(CH_3)_2$	carbonil	$-(CH_2)_2-C_4H_8N(b)$	2	$-C_4H_8N(n)$	citrate
34	2-piridinil	-	0	2	H		$-(CH_2)_2-C_4H_8N(b)$	2	$-C_4H_8N(n)$	oxalato
35	C_6H_5-	O	1	2	$-(CH_2)_2-C_6H_5$	carbonil	$-(CH_2)_2-C_4H_8N(b)$	2	$-C_4H_8N(n)$	citrate
36	$4-CH_3C(O)-C_6H_4-$	O	1	2	$-CH(CH_3)_2$	carbonil	$-(CH_2)_3-C_4H_8N(h)$	3	$-C_4H_8N(n)$	maleato
37	$4-NO_2-C_6H_4-$	O	1	2	$-CH(CH_3)_2$	carbonil	$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	2	$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	fumarato
38	$3,5-Cl_2-C_6H_3-$	SO ₂	1	2	$-CH(CH_3)_2$	carbonil	$-(CH_2)_2-C_4H_8NO(a)$	2	$-C_4H_8NO(k)$	
39	$[3,4,5-(CH_3O)_3-C_6H_2]-$	SO ₂	1	2	$-CH(CH_3)_2$	carbonil	$-(CH_2)_2-C_4H_8NO(a)$	2	$-C_4H_8NO(k)$	citrate
40	$4-CF_3-C_6H_4-$	SO ₂	1	2	$-CH(CH_3)_2$	carbonil	$-(CH_2)_2-C_4H_8NO(a)$	2	$-C_4H_8NO(k)$	oxalato
41	$4-CN-C_6H_4-$	SO ₂	1	2	$-CH(CH_3)_2$	carbonil	$-(CH_2)_2-C_4H_8NO(a)$	2	$-C_4H_8NO(k)$	cloridrato
42	$4-NO_2-C_6H_4-$	SO ₂	1	2	$-CH(CH_3)_2$	carbonil	$-(CH_2)_2-C_4H_8NO(a)$	2	$-C_4H_8NO(k)$	maleato
43	1-naftil	S	1	2	$-CH(CH_3)_2$	tioxo-meril	$-(CH_2)_2-N(C_2H_5)_2$	2	$-N(C_2H_5)_2$	oxalato
44	$4-[(CH_3)_2N(CH_2)_2-O-C_6H_4-$	SO ₂	1	2	$-CH(CH_3)_2$	carbonil	$-(CH_2)_2-N(C_3H_7)_2$	2	$-N(C_3H_7)_2$	oxalato
45	$4-CH_3SO_2-C_6H_4-$	O	1	2	$-CH(CH_3)_2$	carbonil	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	3	$-N(CH_3)_2$	fumarato
46	$4-CH_3S-C_6H_4-$	O	1	2	$-CH(CH_3)_2$	carbonil	$-(CH_2)_3-N(C_2H_5)_2$	3	$-N(C_2H_5)_2$	citrate
47	$4-CH_3S(O)-C_6H_4-$	O	1	2	$-CH(CH_3)_2$	tioxo-meril	$-(CH_2)_3-N(C_3H_7)_2$	3	$-N(C_3H_7)_2$	citrate

Ex NO.	Ar	x	d	n	Z	B	W	P	$\begin{array}{c} R^3 \\ \diagup \\ N \\ \diagdown \\ R^4 \end{array}$	Sal. Hidrato
48a	[4-(CH ₃ CONH)- C ₆ H ₄]-	0	1	3	-(CH ₂) ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂	carbonil	H	2	-N(C ₂ H ₅) ₂	oxalato
48b	[4-CH ₃ CO-2- CH ₃ O-C ₆ H ₃]-	0	1	3	-(CH ₂) ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂	carbonil	H	2	-N(C ₂ H ₅) ₂	oxalato
48c	4-NH ₂ CO-C ₆ H ₄ -	0	1	4	-(CH ₂) ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂	carbonil	H	2	-N(C ₂ H ₅) ₂	oxalato
49	C ₆ H ₅ -	SO ₂	1	2	-(CH ₂) ₃ -N(C ₂ H ₅) ₂	ciano- iminometil	H	2	-N(C ₂ H ₅) ₂	citrate hidrato [1:2:0.5]
50a	C ₆ H ₅ -	0	1	3	[4-CH ₃ (C ₆ H ₄)]-	carbonil	-(CH ₂) ₃ -C ₄ H ₈ N(n)	3	-C ₄ H ₈ N(n)	maleato
50b	C ₆ H ₅ -	0	1	3	[3-Br(C ₆ H ₄)]-	carbonil	-(CH ₂) ₃ -C ₄ H ₈ N(n)	3	-C ₄ H ₈ N(n)	maleato
50c	C ₆ H ₅ -	0	1	3	2,4,6-Br ₃ -C ₆ H ₂ -	carbonil	-(CH ₂) ₃ -C ₄ H ₈ N(n)	3	-C ₄ H ₈ N(n)	maleato
50d	C ₆ H ₅ -	0	1	3	[4-OCH ₃ (C ₆ H ₄)]-	carbonil	-(CH ₂) ₃ -C ₄ H ₈ N(n)	3	-C ₄ H ₈ N(n)	maleato
50e	C ₆ H ₅ -	0	1	3	[4-NO ₂ (C ₆ H ₄)]-	carbonil	-(CH ₂) ₃ -C ₄ H ₈ N(n)	3	-C ₄ H ₈ N(n)	maleato
50f	C ₆ H ₅ -	0	1	3	[3-CF ₃ (C ₆ H ₄)]-	carbonil	-(CH ₂) ₃ -C ₄ H ₈ N(n)	3	-C ₄ H ₈ N(n)	maleato
50g	C ₆ H ₅ -	0	1	3	[4-CN(C ₆ H ₄)]-	carbonil	-(CH ₂) ₃ -C ₄ H ₈ N(n)	3	-C ₄ H ₈ N(n)	maleato
51a	C ₆ H ₅ -	SO ₂	1	2	H	carbonil	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	2	-N(CH ₃) ₂	citrate
51b	C ₆ H ₅ -	SO ₂	1	2	-CH(CH ₃) ₂	carbonil	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	2	-N(CH ₃) ₂	citrate
52	C ₆ H ₅ -	SO ₂	1	2	-CH(CH ₃) ₂	cianoimino- metil	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	2	-N(CH ₃) ₂	citrate
53a	C ₆ H ₅ -	S(O)	1	2	-(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	cianoimino- metil	H	2	-N(C ₂ H ₅) ₂	citrate
53b	C ₆ H ₅ -	-	0	3	-(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	cianoimino- metil	H	2	-N(C ₂ H ₅) ₂	citrate
53c	C ₆ H ₅ -	S	1	2	-(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	cianoimino- metil	H	2	-N(C ₂ H ₅) ₂	citrate
53d	C ₆ H ₅ -	0	1	2	-(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	cianoimino- metil	H	2	-N(C ₂ H ₅) ₂	citrate
54a	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	S	1	2	-CH(CH ₃) ₂	cianoimino- metil	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	2	-N(CH ₃) ₂	citrate
54b	(C ₄ H ₃ O)-CH ₂ -(f)	S(O)	1	2	-CH(CH ₃) ₂	cianoimino- metil	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	2	-N(CH ₃) ₂	citrate
54c	2-piridinil	-	0	2	H	cianoimino- metil	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	2	-N(CH ₃) ₂	citrate
54d	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	0	1	2	-CH(CH ₃) ₂	cianoimino- metil	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	2	-N(CH ₃) ₂	citrate

X IO.	Ar	x	d	n	Z	B	W	P	$\begin{array}{c} R^3 \\ \\ -N- \\ \\ R^4 \end{array}$	Sel-Hidrato
15	C ₆ H ₅ -	SO ₂	1	2	-(CH ₂) ₃ N(C ₂ H ₅) ₂	tiooxo- metil	H	2	-N(C ₂ H ₅) ₂	citrate
16	C ₆ H ₅ -	O	1	2	-(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	tiooxo- metil	H	2	-N(C ₂ H ₅) ₂	citrate
17	C ₆ H ₅ -	S	1	2	-(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	tiooxo- metil	H	2	-N(C ₂ H ₅) ₂	citrate
18	C ₆ H ₅ -	-	0	3	-(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	tiooxo- metil	H	2	-N(C ₂ H ₅) ₂	citrate
19	C ₆ H ₅ -	S(O)	1	2	-(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	tiooxo- metil	H	2	-N(C ₂ H ₅) ₂	citrate
20	(C ₄ H ₃ O)-CH ₂ -(f)	S(O)	1	2	-CH(CH ₃) ₂	tiooxo- metil	-(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	3	-N(CH ₃) ₂	citrate
21	3,5-Cl ₂ -C ₆ H ₃ -	SO ₂	1	2	-CH(CH ₃) ₂	tiooxo- metil	-(CH ₂) ₂ -C ₄ H ₈ NO(a)	2	-C ₄ H ₈ NO(k)	citrate
22	2-piridinil	-	0	2	H	carbonil	-(CH ₂) ₂ -C ₄ H ₈ N(b)	2	-C ₄ H ₈ N(n)	citrate
23	C ₆ H ₅ -	SO ₂	1	2	-CH(CH ₃) ₂	carbonil	-(CH ₂) ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂	2	-N(C ₂ H ₅) ₂	-
24	C ₆ H ₅ -	SO ₂	1	2	H	carbonil	-(CH ₂) ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂	2	-N(C ₂ H ₅) ₂	-

Notas finais da página:

- | | |
|------------------------------|------------------------------------|
| a) 2-(4-morfolinil)etil | i) 2-(4-fenil-1-piperazinil)etil |
| b) 2-(1-pirrolidinil)etil | j) 3-(4-fenil-1-piperazinil)propil |
| c) 2-(1-homopiperidinil)etil | k) 4-morfolinil |
| d) 2-(1-piperidinil)etil | l) (4-fenil)-1-piperazinil |
| e) 1-piperidinil | m) 4-metil-1-piperazinil |
| f) (2-furanil)metil | n) 1-pirrolidinil |
| g) 3-(4-morfolinil)propil | o) 2-(4-metil-1-piperazinil)etil |
| h) 3-(1-pirrolidinil)propil | p) 3-(4-metil-1-piperazinil)propil |



Farmacologia

A acção dos compostos da presente invenção na correcção das arritmias cardíacas ou na prevenção das arritmias cardíacas demonstra-se por meio do processo seguinte:

Arritmias Induzidas Por Ligação da Artéria Coronária

Utilizaram-se para o teste, cães adultos de raças cruzadas que estavam no estado consciente e induziram-se arritmias cardíacas por meio de preparação cirúrgica anterior (22 a 24 horas) na qual se ocluiu a corrente sanguínea através de uma artéria coronária por meio da utilização de um artifício constritor, como refere Smith et al.¹ Utilizou-se um polígrafo Grass Model 79 para registar o electrocardiograma (pre-amplificador Grass 7P4).

Administrou-se o composto do teste por meio de infusão (infusão por bomba Harvard Model 942) dentro de uma veia safema de um corpo de cães, numa exploração de 0,5 mg/kg/min. Ajustou-se a concentração do composto do teste, de acordo com o peso do cão para permitir um volume de infusão de 0,5 ml/min. Administrou-se o composto do teste, por via oral, a outro grupo de cães para permitir um volume de infusão de 0,5 ml/min. Administrou-se o composto do teste, por via oral a outro grupo de cães em níveis de dosagem de 10 a 20 mg/kg. Preparou-se o composto do teste em água destilada para se obter um volume total de 20 ml. Segundo a administração do composto do teste, a taxa cardíaca, o número de batimentos cardíacos, ectópicos por minuto e a percentagem de batimentos ectópicos (batimentos ectópicos/HRX100) foram registados com intervalos de 15 minutos. Considera-se o composto, acti

4.

vo se aboliu a frequência ventricular ectópica e se originou um retorno ao ritmo sinusoidal normal dentro de 2 horas após a administração. Os compostos preferidos da presente invenção, as arilsulfonilureias, mostraram ser eficazes quando administradas numa escala de dosagem correcta de cerca de 1 a 18 mg/kg, por via intravenosa.

¹ Arritmias cardíacas produzidas por meio da modificação do método de Harris, 1950, Circulação 1, 1318, como está referido por Smith et al., 1973, Pharmacologist 15, 192.

Composições Farmacêuticas

A presente invenção prepara composições farmacêuticas para administração a animais, que compreendem, como ingredientes activos, pelo menos, um dos compostos de acordo com a presente invenção em associação com um veículo ou um excipiente farmacêutico. Assim, os compostos apresentam-se numa composição terapêutica apropriada para administração oral, rectal, parentérica ou intracardíaca. Assim, por exemplo, as composições para administração oral são sólidas, de preferência, e podem tomar a forma de cápsulas, comprimidos ou comprimidos revestidos contendo veículos convenientemente utilizados na arte farmacêutica. Veículos ou excipientes apropriados para a preparação de comprimidos incluem: lactose, amidos de batata e de milho, talco, gelatina e ácidos esteárico e silícico, estearato de magnésio e polivinil pirrolidona.

Para administração parentérica, o veículo ou excipiente pode ser um líquido esterilizado, aceitável sob o ponto de vista

parentérico, por exemplo, água ou um óleo aceitável por via parentérica; por exemplo, óleo de amendoim, contido em ampola.

Em composições para administração rectal, o veículo pode compreender uma base de supositório, por exemplo, manteiga de cacau ou um glicerido.

Com vantagem, as composições formulam-se sob a forma de unidades de dosagem, sendo cada unidade adaptada a fornecer uma dose fixa de ingredientes activos. Comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas, ampolas e supositórios são exemplos de formas de dosagem preferidas, de acordo com a presente invenção. Apenas é necessário que o ingrediente activo constitua uma quantidade eficaz, isto é, de maneira que uma dosagem eficaz apropriada, seja obtida conforme a forma de dosagem utilizada. As dosagens individuais, exactas, assim como as dosagens diárias, deverão determinar-se, naturalmente, de acordo com os princípios médicos "padrão", sob a direcção de um médico ou um veterinário. Geralmente, a farmacologia nos animais sugere que a dosagem oral, eficaz, para corrigir arritmias deverá ser cerca de 3 vezes a dosagem intravenosa. Os dados animais sugerem, também, que as necessidades de dosagem deverão ser cerca de metade das de quinidina para os compostos mais activos.

Com base nos dados animais, e atendendo às variações nas espécies e à gravidade da arritmia cardíaca, são de considerar dosagens unitárias que contenham uma quantidade do composto equivalente a uma quantidade compreendida entre cerca de 1 e cerca de 100 mg/kg de peso corporal. Com base em todas as considerações anteriores, uma escolha numa escala de dosagens unitárias, orais, para os seres humanos, compreendido entre 10 e

1000 mg aproximadamente, é de considerar, de preferência cerca de 10 a 600 mg. São de considerar doses diárias de cerca de 30 a 2400 mg para os seres humanos e, obviamente, podem administrar-se várias formas de dosagem unitárias em cerca do mesmo tempo. Porém, o âmbito da presente invenção não se limita a estas considerações devido à incerteza nas transposições verificadas antes.

Exemplos de composições unitárias de dosagem são os seguintes:

Cápsulas

<u>Ingredientes</u>	<u>Por Cáp.</u>
1. Ingrediente activo	10,0 mg
2. Lactose	146,0 mg
3. Estearato de magnésio	<u>4,0 mg</u>
	160,0 mg

Processo

- Fase 1. Misturar os ingredientes 1, 2 e 3
- Fase 2. Passar a mistura da Fase 1 através de um crivo (0,59 mm) de malha de rede nº 30 e misturar outra vez.
- Fase 3. Encher com a mistura em pó da Fase 2, cápsulas de gelatina endurecida nº 1.

...

Comprimidos (10 mg)

<u>Ingredientes</u>	<u>Mg/Comp.</u>
1. Ingrediente activo	10,0 mg
2. Amido de cereais	20,0 mg
3. Ácido algínico	20,0 mg
4. Alginato de sódio	20,0 mg
5. Estearato de magnésio	<u>1,3 mg</u>
	71,3 mg

Comprimidos (50 mg)

<u>Ingredientes</u>	<u>Mg/Comp.</u>
1. Ingrediente activo	50,0 mg
2. Amido de milho	20,0 mg
3. Amido de cereais	38,0 mg
4. Lactose	90,0 mg
5. Estearato de magnésio	<u>2,0 mg</u>
	200,0 mg

Processo

Fase 1. Misturam-se os ingredientes 1, 2, 3 e 4.

Fase 2. Adiciona-se água suficiente, gota a gota, à mistura da Fase 1, com cuidado, agitando após cada adição.

Tais adições de água e a agitação continuam até a massa ser de uma consistência que permite a sua conversão em grânulos humedecidos.

Fase 3. Converte-se a massa humedecida, preparada na Fase 2, em

4.

grânulos, passando-a através de um granulador oscilatório, utilizando-se um crivo de malha de rede #8 (2,36 mm).

Fase 4. Secam-se os grânulos humedecidos, preparados na Fase 3, em um forno à temperatura de 140°F.

Fase 5. Passam-se os grânulos secos da Fase 4 através de um granulador oscilatório, utilizando-se um crivo de malha de rede nº 10 (2,00 mm).

Fase 6. Lubrificam-se os grânulos secos da Fase 5 por meio de mistura com o ingrediente nº 5.

Fase 7. Comprimem-se os grânulos lubrificados da Fase 6 sobre uma prensa de comprimidos apropriada.

Injecção Intravenosa

<u>Ingredientes</u>	<u>Por ml</u>
1. Ingrediente activo	1,0 mg
2. Solução-tampão isotónica de pH = 4,0 q.s. para 1,0 ml	

Processo

Fase 1. Dissolve-se o ingrediente activo na solução-tampão.

Fase 2. Filtra-se, assepticamente, a solução da Fase 1.

Fase 3. Agora enchem-se as ampolas esterilizadas, com a solução esterilizada assepticamente.

Fase 4. Selam-se as ampolas sob as condições assépticas.

...



Injecção Intramuscular

<u>Ingredientes</u>	<u>Por ml</u>
1. Ingrediente activo	5,0 mg
2. Solução-tampão isotónica de pH $\times$ 4,0 q.s. para	1,0 ml

Processo

Fase 1. Dissolve-se o ingrediente activo na solução-tampão.

Fase 3. Então enchem-se ampolas esterilizadas, assepticamente, com a solução esterilizada.

Fase 4. Selam-se as ampolas sob condições assépticas.

Supositórios

<u>Ingredientes</u>	<u>Por sup.</u>
1. Ingrediente activo	10,0 mg
2. Polietilenoglicol 1000	1350,0 mg
3. Polietilenoglicol 4000	450,0 mg
	1810,0 mg

Processo

Fase 1. Derretem-se os ingredientes 2 e 3, conjuntamente, e agita-se até à uniformização.

Fase 2. Dissolve-se o ingrediente 1 na massa derretida da Fase 1 e agita-se até à uniformização.

Fase 3. Verte-se a massa derretida da Fase 2 em moldes de supositórios e deixa-se arrefecer.

Fase 4. Retiram-se os supositórios dos moldes e embrulham-se.

As composições terapêuticas que possuem actividade inibidora das arritmias cardíacas em formas unitárias de dosagem e que compreendem um veículo farmacêutico e uma quantidade inibidora das arritmias cardíacas de um composto de fórmula geral I ou dos seus sais, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutica, são por conseguinte, um objectivo da presente invenção.

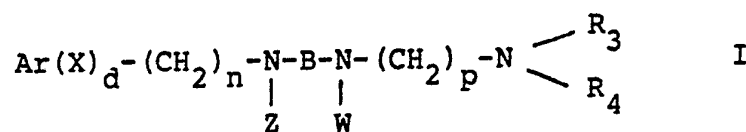
Várias modificações e equivalências serão evidentes para os entendidos na matéria e poderão verificar-se nos compostos, nos métodos e nas composições da presente invenção sem sair do espírito ou do seu âmbito, e compre-se por conseguinte, que a presente invenção esteja limitada, apenas, pelo âmbito das reivindicações anexas.

4.

REIVINDICAÇÕES

1.- Processo para a preparação de compostos de fórmula

geral



na qual

Ar representa um grupo 1- ou 2-naftilo; 2,3-dihidro-
-1H-indeno-4(ou 5)-ilo; 2-furanilmetilo; 2-piridinilo
ou fenilo tendo, eventualmente, um a três substituin-
tes iguais ou diferentes, escolhidos entre átomos de
halogêneo ou grupos alquilo inferior, alcoxi inferior,
di-alquil(inferior)-amino, ciano, alquil(inferior)-
-tio, alquil(inferior)-sulfinilo, alquil(inferior)-

4.

-sulfonilo, acilo, acilamino, aminocarbonilo, di-
-alquil(inferior)-amino-alcoxi inferior, trifluorome-
tilo ou nitro;

X representa um átomo de oxigênio ou um grupo tio,
sulfinilo ou sulfonilo;

d representa zero ou o número 1;

B representa um grupo carbonilo, tioxometilo ou ciano-
iminometilo;

n, m e p, iguais ou diferentes, representam, cada um,
um número inteiro de 2 a 6 inclusive;

R, R₁, R₂, R₃ e R₄, iguais ou diferentes, representam,
cada um, um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo
inferior, cicloalquilo, fenilo ou fenil-alquilo(infe-
rior) tendo o grupo fenilo, eventualmente, um a três
substituintes, iguais ou diferentes, escolhidos entre
átomos de halogênio ou grupos alquilo inferior, alcoxi
inferior, ciano, trifluorometilo ou nitro, ou

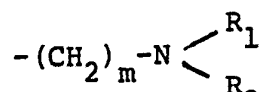
R₁, R₂, R₃ e R₄, considerados conjuntamente com o átomo
de azoto adjacente, formam um grupo heterocíclico
1-homopiperidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo,
1-pirrolidinilo ou 1-piperazinilo eventualmente substi-
tuído na posição 4; com as condições de R₁, R₂, R₃ e R₄
não representarem um átomo de hidrogênio ou formarem,
conjuntamente com o átomo de azoto adjacente, o grupo
heterocíclico 1-piperazinilo quando B representar um

grupo tioxometilo; ou R_1 , R_2 , R_3 e R_4 não representarem um átomo de hidrogênio ou formarem, conjuntamente com o átomo de azoto adjacente, o grupo heterocíclico 1-piperazinilo quando B representar um grupo carbonilo, $(X)_d$ representar um grupo tio ou sulfinilo ou Ar representar um grupo fenilo tendo como substituinte um grupo alquil(inferior)-tio ou alquil(inferior)-sulfinilo; ou R_1 e R_2 não representarem um átomo de hidrogênio ou formarem, conjuntamente com o átomo de azoto adjacente, o grupo heterocíclico 1-piperazinilo quando B representar um grupo cianoiminometilo, Z representar um grupo de fórmula geral $-(CH_2)_m-NR_1R_2$, na qual m , R_1 e R_2 têm os significados definidos antes, $(X)_d$ representar um grupo tio ou sulfinilo ou Ar representar um grupo fenilo tendo como substituinte um grupo alquil(inferior)-tio ou alquil(inferior)-sulfinilo; ou finalmente R_1 , R_2 , R_3 e R_4 não representarem um átomo de hidrogênio ou formarem, conjuntamente com o átomo de azoto adjacente, o grupo heterocíclico 1-piperazinilo quando B representar um grupo cianoiminometilo, W representar um grupo de fórmula geral $-(CH_2)_m-NR_1R_2$, na qual m , R_1 e R_2 têm os significados definidos antes, $(X)_d$ representar um grupo tio ou sulfinilo ou Ar representar um grupo fenilo tendo como substituinte um grupo alquil(inferior)-tio ou

4.

alquil(inferior)-sulfinilo; e

Z e W representam, cada um, um grupo representado pelo símbolo R, citado antes, ou um grupo de fórmula geral



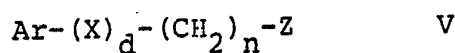
na qual m, R₁ e R₂ têm os significados definidos antes, com a condição de W representar um grupo de fórmula geral $-(CH_2)_m-NR_1R_2$, citado antes, quando Z representar um grupo representado pelo símbolo R e W representar um grupo representado pelo símbolo R quando Z represen-

tar um grupo de fórmula geral $-(CH_2)_m-NR_1R_2$;

e dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto;

(A) para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual o símbolo B representa um grupo carbonilo ou tioxocarbonilo

(a) de se fazer reagir um composto de fórmula geral



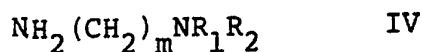
na qual

Ar, X, n e d têm o significado definido antes, e

Z representa um átomo de cloro, bromo ou iodo

ou um grupo tosilato ou mesilato,

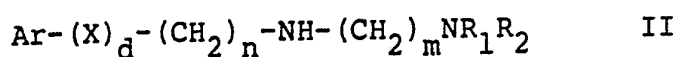
com uma alquildiamina de fórmula geral



na qual

R₁, R₂ e m têm o significado definido antes,

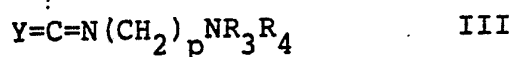
na presença de um dissolvente orgânico apropriado, em meio alcalino e à temperatura ambiente ou em condições de refluxo para se obter um composto de fórmula geral



na qual

Ar, X, R₁, R₂, d, m e n têm o significado definido antes,

que se faz reagir depois com um composto de fórmula geral



na qual

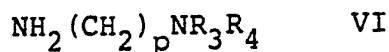
R₃, R₄ e p têm o significado definido antes e

Y representa um átomo de oxigênio ou de enxofre,

no seio de um dissolvente orgânico apropriado e à temperatura ambiente ou em condições de refluxo,

ou

(b) de se fazer reagir um composto de fórmula geral



na qual

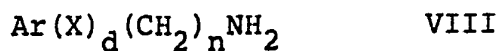
R₃, R₄ e p têm o significado definido antes,

primeiro com 1,1'-carbonildiimidazol ou 1,1'-tiocarbonildiimidazol, no seio de um dissolvente apropriado e à temperatura ambiente e depois em condições de refluxo com um composto de fórmula geral II, citado antes,

ou

(c) de se fazer reagir um composto de fórmula geral

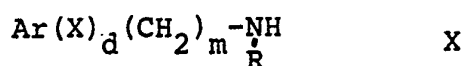
4.



na qual

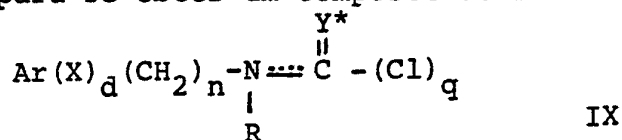
Ar, X, d e n têm o significado definido antes, primeiro com 1,1'-carbonildiimidazol ou 1,1'-tiocarbonildiimidazol no seio de um dissolvente apropriado e depois, em condições de refluxo, com um composto de fórmula geral VII citado antes, ou

(d) de se fazer reagir um composto de fórmula geral



na qual

Ar, X, R, d e m têm o significado definido antes, com fosgênio ou tiofosgênio no seio de um dissolvente orgânico apropriado a que se adiciona uma base orgânica como uma amina terciária, para se obter um composto de fórmula geral



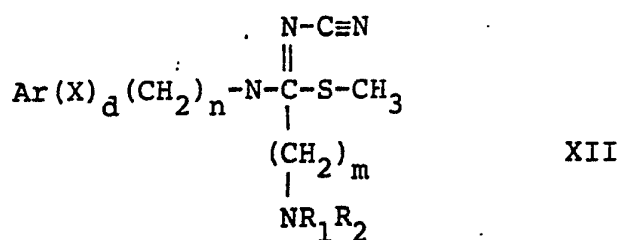
na qual

Ar, X, R, d e n têm o significado definido antes, Y representa um átomo de oxigênio ou de enxofre e q representa zero e a linha a tracejado representa uma ligação dupla quando R representa um átomo de hidrogênio,

que se dissolve no seio de um dissolvente orgânico apropriado e se faz reagir com um composto de fórmula geral VII citado antes, ou

(B) para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual B representa um grupo cianoiminometilo

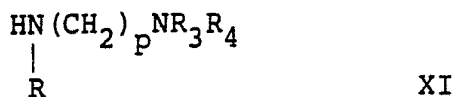
(e) de se fazer reagir um composto de fórmula geral II citado antes com o N-cianoditioiminocarbonato de dimetilo no seio de um dissolvente orgânico apropriado aproximadamente durante 24 horas em condições de refluxo ou à temperatura ambiente, para se obter um composto de fórmula geral



na qual

Ar, X, R₁, R₂, d, n e m têm o significado definido antes,

que se dissolve num dissolvente orgânico apropriado e se faz reagir com uma alquildiamina de fórmula geral



na qual

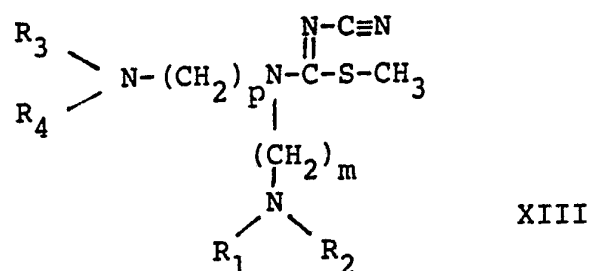
R, R₃, R₄ e p têm o significado definido antes,

durante dois a dez dias,

ou

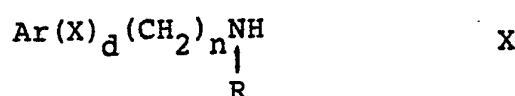
(f) de se fazer reagir um composto de fórmula geral VII, citado antes, com o N-cianoditioiminocarbonato de dimetilo no seio de um dissolvente orgânico apropriado, em condições de refluxo ou à

temperatura ambiente durante 24 horas, para se obter um composto de fórmula geral



na qual

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , m e p têm o significado definido antes, que se dissolve no seio de um dissolvente orgânico apropriado e se faz reagir com um composto de fórmula geral



na qual

Ar , X , R , d e n têm o significado definido antes, durante 2 a 10 dias.

2.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação da N'-[2-(dietilamino)-etil]-N-[3-(dietilamino)-propil]-N-[2-(fenilsulfonil)-etil]-ureia e dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

3.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação da N,N'-bis[2-(dietilamino)-etil]-N-[2-(fenilsulfonil)-etil]-ureia e dos seus sais aceitáveis sob o ponto de

4.

vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

4.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação da N'-[2-(dietilamino)-etil]-N-[2-(4-morfolinil)-etil]-N-[2-(feniltio)-etil]-ureia ou dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

5.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação da N'-[2-(dietilamino)-etil]-N-[2-(fenilsulfonil)-etil]-N-[2-(1-pirrolidinil)-etil]-ureia ou dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

6.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação da N-[2-(dietilamino)-etil]-N'-[2-(metilfenilamino)-etil]-N-[2-(fenilsulfonil)-etil]-ureia ou dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

7.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação da N'-[2-(dietilamino)-etil]-N-[2-(homopiperidinil)-

-etil /N-/ 2-(fenilsulfonil)-etil /-ureia ou dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

8.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação da N-/ 2-(dietilamino)-etil/-N'-/ 3-(dietilamino)-propil /N-/ 2-(fenilsulfonil)-etil /-ureia ou dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

9.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação da N'-/ 2-(dietilamino)-etil /N-/ 2-(metilfenilamino)-etil /N-/ 2-(fenilsulfonil)-etil /-ureia ou dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

10.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação da N'-/ 2-(dietilamino)-etil /N-/ 2-(fenilsulfonil)-etil/-N-/ 2-(1-piperidinil)-etil /-ureia ou dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

11.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação da N'-/ 2-(dietilamino)-etil /N-/ 2-(dimetilamino)-etil /N-/ 2-(fenilsulfonil)-etil /-ureia ou dos seus sais acei-

táveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

12.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação da N-[2-(dietilamino)-etil]-N'-[2-(fenilsulfonyl)-etil]-N'-[2-(1-piperidinil)-etil]-ureia ou dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

13.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação da N-[2-(dietilamino)-etil]-N'-[3-(dietilamino)-propil]-N'-[2-(fenilsulfonyl)-etil]-tioureia ou dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

14.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação da N,N'-bis[2-(dietilamino)-etil]-N-(2-fenoxyetil)-ureia ou dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

15.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação da N,N'-bis[2-(dietilamino)-etil]-N-[2-(feniltio)-etil]-ureia ou dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos

iniciais correspondentemente substituídos.

16.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação da N,N'-bis- $\lceil$ 2-(dietilamino)-etil $\rceil$ -N-(3-fenilpropil)-ureia ou dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

17.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação da N,N'-bis- $\lceil$ 2-dietilamino)-etil $\rceil$ -N- $\lceil$ 2-(fenilsulfinil)-etil $\rceil$ -ureia ou dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

18.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação da N,N'-bis- $\lceil$ 3-dietilamino)-propil $\rceil$ -N- $\lceil$ 2-(fenilsulfonil)-etil $\rceil$ -ureia ou dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

19.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação da N- $\lceil$ 4(dietilamino)-butil $\rceil$ -N'- $\lceil$ 2-(dietilamino)-etil $\rceil$ -N- $\lceil$ 2-(fenilsulfonil)-etil $\rceil$ -ureia ou dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

20.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação da N"-ciano-N'- $\lceil$ 2-(dietilamino)-etil $\rceil$ -N- $\lceil$ 3-(dietilamino)-propil $\rceil$ -N- $\lceil$ 2-(fenilsulfonil)-etil $\rceil$ -guanidina ou dos seus

4.

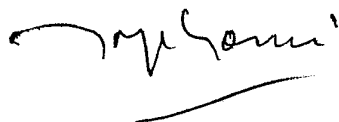
sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

21.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação da N,N-bis[2-(dietilamino)-etil]-N'-(1-metiletil)-N'-[2-(fenilsulfonil)-etil]-ureia ou dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

22.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação da N,N-bis[2-(dietilamino)-etil]-N'-[2-(fenilsulfonil)-etil]-ureia ou dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

23.- Processo para a preparação de composições farmacêuticas apropriadas para o tratamento ou correcção de arritmias cardíacas, caracterizado pelo facto de se misturar, como ingrediente activo, uma quantidade eficaz de um composto de fórmula geral I, preparado pelo processo de acordo com as reivindicações 1 a 22, ou de um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, com um veículo aceitável em farmácia,

Lisboa, 08 de Junho de 1988,
O Agente Oficial da Propriedade Industrial

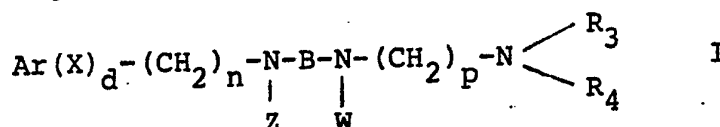


4.

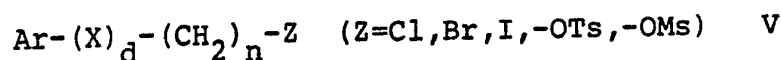
R E S U M O

"Processo para a preparação de N-(aril-, ariloxi-, ariltio-, arilsulfinil- ou arilsulfonil-)alquil-N,N' (ou N', N')-alquilaminoalquilureias ou cianoguanidinas e de composições farmacêuticas que as contêm"

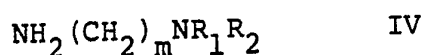
Descreve-se um processo para a preparação de compostos de fórmula geral



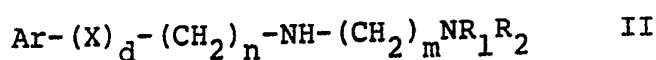
e dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico que consiste (A) para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual o símbolo B representa um grupo carbonilo ou tioxocarbonilo (a) em fazer reagir um composto de fórmula geral



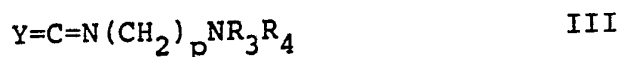
com uma alquildiamina de fórmula geral



na presença de um dissolvente orgânico apropriado, em meio alcalino e à temperatura ambiente ou em condições de refluxo para se obter um composto de fórmula geral

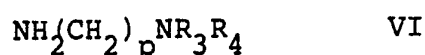


e em fazer reagir depois um composto de fórmula geral II, citado antes, com um composto de fórmula geral



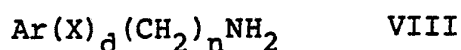
no seio de um dissolvente orgânico apropriado e à temperatura ambiente ou em condições de refluxo;

ou b) em fazer reagir um composto de fórmula geral

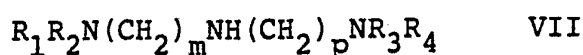


primeiro com 1,1'-carbonildiimidazol ou 1,1'-tiocarbonildiimidazol, no seio de um dissolvente apropriado e à temperatura ambiente e depois em condições de refluxo com um composto de fórmula geral II, citado antes, .

ou (c) em fazer reagir um composto de fórmula geral

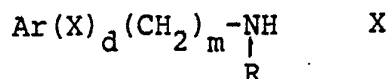


primeiro com 1,1'-carbonildiimidazol ou 1,1'-tiocarbonildiimidazol no seio de um dissolvente apropriado e depois em condições de refluxo com um composto de fórmula geral

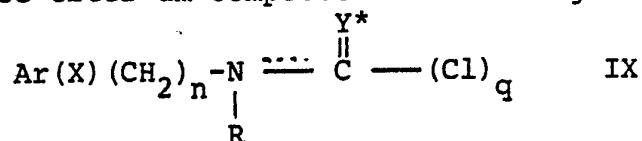


citado antes;

ou (d) em fazer reagir um composto de fórmula geral



com fosgênio ou tiofosgênio no seio de um dissolvente orgânico apropriado e em adicionar uma base orgânica como uma amina terciária, para se obter um composto de fórmula geral

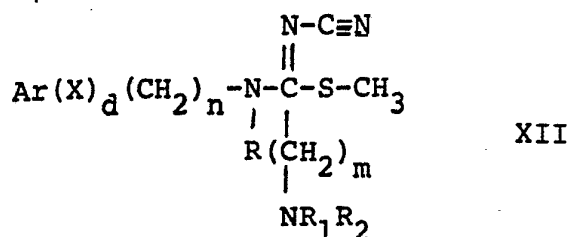


em dissolver o composto resultante no seio de um dissolvente orgânico apropriado e em fazer reagir o mesmo composto com um composto

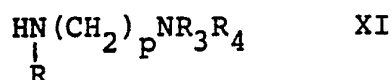
de fórmula geral VII citado antes;

ou (B) para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual o símbolo B representa um grupo cianoiminometilo

(e) em fazer reagir um composto de fórmula geral II, citado antes, com o N-cianoditioiminocarbonato de dimetilo no seio de um dissolvente orgânico apropriado aproximadamente durante 24 horas, em condições de refluxo ou à temperatura ambiente, para se obter um composto de fórmula geral



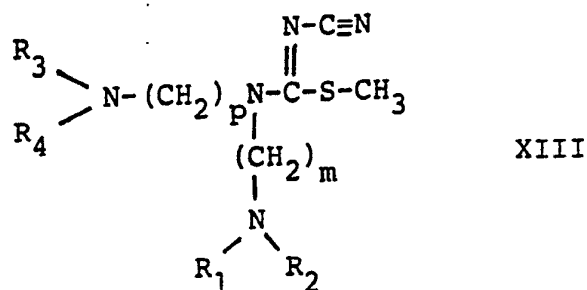
em dissolver o composto resultante em um dissolvente orgânico apropriado e em fazer reagir o mesmo composto com uma alquildiamina de fórmula geral



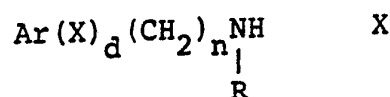
durante dois a dez dias,

ou (f) em fazer reagir um composto de fórmula geral VII, citado antes, com o N-cianoditioiminocarbonato de dimetilo no seio de um dissolvente orgânico apropriado, em condições de refluxo ou à temperatura ambiente, durante 24 horas, para se obter um composto de fórmula geral

4.



em dissolver o composto resultante no seio de um dissolvente orgânico apropriado e em fazer reagir o mesmo composto com um composto de fórmula geral



durante 2 a 10 dias.

Estes compostos utilizam-se na correcção ou prevenção de arritmias cardíacas.

Lisboa, 08 de Junho de 1988
O Agente Oficial da Propriedade Industrial

[Handwritten signature]