

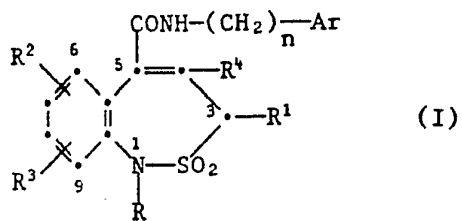
86.519

~~SECRET~~

MEMORIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de compostos de fórmula (I)

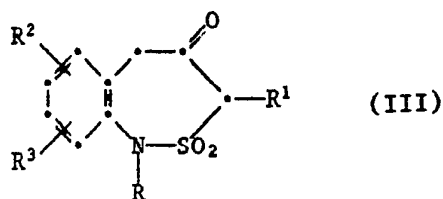


=====  
CIBA-GEIGY AG

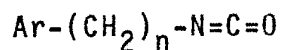
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DO ACIDO 2,1-BENZOTIAZEPINO-2,2-DIOXIDO-5-CARBOXILICO"

em que n representa zero, 1 ou 2; Ar representa um radical arilo carbocíclico ou heterocíclico; R e R<sup>1</sup> independentemente representam hidrogênio, alquilo inferior ou Ar-alquilo inferior; R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> independentemente representam hidrogênio, alquilo inferior, halogênio, trifluorometilo ou alcoxilo inferior; ou R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> em conjunto, em átomos de carbono adjacentes, representam alquilenodioxilo; R<sup>4</sup> representa hidroxilo ou NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> em que R<sup>5</sup> e R<sup>6</sup> independentemente representam hidrogênio, alquilo inferior ou Ar-alquilo inferior; ou R<sup>5</sup> e R<sup>6</sup> juntamente com o azoto ao qual estão ligados representam pirrolidino ou piperidino; e de seus sais farmacologicamente aceitáveis; de éteres enólicos alquílicos inferiores e de ésteres enólicos alcanofílicos inferiores de compostos de fórmula I em que R<sup>4</sup> representa hidroxilo. Estes compostos são úteis em medicina, por exemplo como agentes anti-inflamatórios.

O processo de preparação consiste, por exemplo, em se condensar uma cetona de fórmula (III)



com um composto de fórmula (IV)

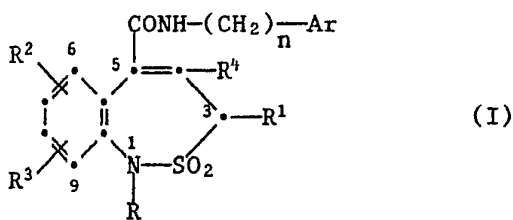


A presente invenção refere-se a certos 1,3-di-hidro-2,1-benzotiazepino-2,2-dióxidos que são úteis para mamíferos como inibidores da activação quimiotáctica de neutrófilos, inibidores do sistema enzimático lipogénese e inibidores da degradação da matriz cartilaginosa.

Os anteriores atributos tornam os compostos da invenção primariamente úteis como uma nova classe de agentes terapeuticos para o tratamento em mamíferos de condições inflamatórias como a artrite reumatoide. Os compostos de invenção são além disso considerados como sendo úteis para o tratamento de asma, alergias, osteoartrites e isquemia cardiaca em mamíferos.

A invenção refere-se mais particularmente aos compostos descritos abaixo, aos processos para preparar os mesmos, a composições farmaceuticas compreendendo os referidos compostos, a métodos para tratar e.g. condições inflamatórias, por administração dos referidos compostos e composições farmaceuticas a mamíferos deles necessitados.

Particularmente a invenção refere-se a compostos de fórmula I

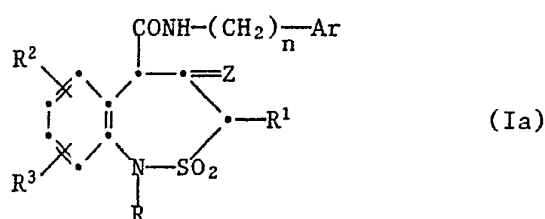


em que n representa zero, 1 ou 2; Ar representa um radical arilo carbocíclico ou heterocíclico; R e R<sup>1</sup>, independentemente representam hidrogénio, alquilo inferior, ou Ar-alquilo inferior; R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> independentemente representam hidrogénio,

alquilo inferior, halogênio, trifluorometilo ou alcoxilo inferior; ou  $R^2$  e  $R^3$  juntamente em átomos de carbono adjacentes representam alquilenodioxilo inferior;  $R^4$  representa hidroxilo ou  $NR^5R^6$  em que  $R^5$  e  $R^6$  independentemente representam hidrogênio, alquilo inferior, ou Ar-alquilo inferior; ou  $R^5$  e  $R^6$  juntamente com o azoto ao qual estão ligados representam pirrolidino ou piperidino; seus sais farmaceuticamente aceitáveis; e éteres enólicos de alquilo inferior e ésteres enólicos de alcanóilo inferior de compostos de fórmula I em que  $R^4$  representa hidroxilo.

Certos compostos de fórmula I podem também existir como tautômeros que estão no âmbito da invenção.

Os tautômeros dos compostos de fórmula I em que  $R^4$  representa hidroxilo ou  $NHR^5$  correspondem aos tautômeros 4-oxo ou imino, i.e. os 1,3,4,5-tetra-hidro-4-oxo-2,1-benzotiazepino-2,2-dioxidos 5-carbamóil-substituídos, representados pela Fórmula Ia



em que  $n$ , Ar, R,  $R^1$ ,  $R^2$  e  $R^3$  têm os significados aqui anteriormente definidos; e Z representa oxigênio (O) ou  $NR^5$  em que  $R^5$  representa hidrogênio, alquilo inferior ou Ar-alquilo inferior.

Mais particularmente, a invenção refere-se a compostos de fórmula I em que Ar representa fenilo ou fenilo mono- ou di-substituído por um radical seleccionado entre alquilo inferior, alcoxilo inferior, alquiltio inferior, alquilsulfinilo inferior, alquil sulfonilo inferior, halogénio, ciano, carboxilo, alcoxicarbonilo inferior, carbamoilo e trifluorometilo; ou Ar representa 1- ou 2-naftilo; ou Ar representa um radical heterocíclico insaturado de cinco membros ligado ao carbono e contendo um heteroátomo seleccionado entre enxôfre, oxigénio, e azoto de amino insubstituído ou alquilo inferior substituído, ou um referido radical contendo dois heteroátomos consistindo de um azoto imino e um membro seleccionado entre azoto de amino insubstituído ou alquilo inferior substituído, enxôfre e oxigénio; ou Ar representa um radical heterocíclico insaturado de seis membros ligado ao carbono e contendo um ou dois átomos de azoto; ou Ar representa um radical heterocíclico insaturado de cinco membros benzo-fundido bicíclico ligado ao carbono e contendo um heteroátomo seleccionado entre enxôfre, oxigénio e azoto de amino insubstituído ou alquilo inferior substituído; ou Ar representa um radical heterocíclico insaturado de cinco membros benzo-fundido bicíclico ligado ao carbono e contendo dois heteroátomos consistindo dum azoto imino e um membro seleccionado entre azoto de amino insubstituído ou alquil inferior substituído, oxigénio e enxôfre; ou Ar representa um radical heterocíclico insaturado de 6 membros benzo-fundido bicíclico ligado ao carbono e contendo um ou dois átomos de azoto; ou Ar representa qualquer dos referidos radicais heterocíclicos mono- ou di-substituídos no carbono por alcoxilo inferior, alquilo inferior ou halogénio; n, R e R<sup>1</sup>-R<sup>6</sup> são como anteriormente definidos; seus sais farmacologicamente aceitáveis; os correspondentes tautómeros de fórmula Ia para os referidos compostos de fórmula I em que R<sup>4</sup> representa hidroxilo ou NHR<sup>5</sup>; seus éteres enólicos de alquilo inferior e seus ésteres enólicos de alcanóilo inferior em que R<sup>4</sup> representa hidroxilo.

São preferidos os compostos de fórmula I em que Ar representa fenilo ou fenilo mono- ou di-substituído por um radical seleccionado entre alquilo inferior, alcoxilo inferior, alquiltio inferior, alquilsulfinilo inferior, alquilsulfonilo inferior, halogênio, ciano, carboxilo, alcoxicarbonilo inferior, carbamoilo e trifluorometilo; ou Ar representa um radical heterocíclico insaturado de cinco membros ligado ao carbono e contendo dois heteroátomos consistindo de um azoto imino e um membro seleccionado entre azoto de amino insubstituído ou alquilo inferior substituído, enxofre e oxigênio; ou Ar representa um radical heterocíclico insaturado de seis membros ligado ao carbono e contendo um ou dois átomos de azoto, n, R, e R<sup>1</sup>-R<sup>6</sup> são como anteriormente definidos; seus sais farmacologicamente aceitáveis; os correspondentes tautômeros de fórmula Ia para os referidos compostos de fórmula I em que R<sup>4</sup> representa hidroxilo ou NHR<sup>5</sup>;

São preferidos os compostos da invenção em que n representa zero.

Preferidos por sua vez são os compostos de Fórmula I ou seus tautômeros em que Ar representa fenilo ou fenilo mono- ou di-substituído por um radical seleccionado entre alquilo inferior, alcoxilo inferior, alquiltio inferior, alquilsulfinilo inferior, alquilsulfonilo inferior, halogênio, ciano, carboxilo, alcoxicarbonilo inferior, carbamoilo e trifluorometilo; ou Ar representa 1- ou 2-naftilo; ou Ar representa um radical arilo heterocíclico ligado no carbono ao azoto de amida e seleccionado entre furilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, benzofuranilo, indolilo, isoquinolilo, quinolilo, imidazolilo, isoxazolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo ou qualquer dos referidos radicais heterocíclicos mono- ou di-substituídos no carbono por alquilo inferior, alcoxilo inferior ou halogênio, ou qualquer dos mencionados radicais pirrolilo, indolilo, imidazolilo ou benzimidazolilo insubs-

tituidos ou substituidos, substituidos no azoto por alquilo inferior; n representa zero;  $R^4$  representa hidroxilo;  $R, R^1, R^2$  e  $R^3$  são como anteriormente definidos; seus sais farmacêuticamente aceitáveis; seus éteres enólicos de alquilo inferior; e seus ésteres enólicos de alcanóilo inferior.

Particularmente preferidos são os compostos de fórmula I ou seus tautómeros em que n representa zero; Ar representa fenilo ou fenilo mono- ou di-substituído por um radical seleccionado entre alquilo inferior, alcóxilo inferior, alquiltio inferior, alquilsulfinilo inferior, alquilsulfonilo inferior, halogénio e trifluorometilo; ou Ar representa um radical heterocíclico que é ligado no carbono ao azoto de amida e é seleccionado entre furilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, benzofuranilo, indolilo, isoquinolilo e quinolilo, ou qualquer dos referidos radicais heterocíclicos mono- ou di-substituídos no carbono por alquilo inferior, alcóxilo inferior ou halogénio, ou qualquer dos referidos radicais pirrolilo ou indolilo insubstituídos ou substituídos, substituídos no azoto por alquilo inferior; R e  $R^1$  independentemente representam hidrogénio, alquilo inferior, fenilalquilo inferior ou fenilalquilo inferior substituído no fenilo por um ou dois radicais seleccionados entre alquilo inferior, alcóxilo inferior, alquiltio inferior, alquilsulfinilo inferior, alquilsulfonilo inferior, halogénio e trifluorometilo;  $R^2$  e  $R^3$  independentemente representam hidrogénio, alquilo inferior, halogénio, trifluorometilo ou alcóxilo inferior;  $R^4$  representa hidroxilo; seus sais farmacêuticamente aceitáveis derivados de bases farmacêuticamente aceitáveis; ou seus sais de adição ácida farmacêuticamente aceitáveis desde que Ar represente um radical heterocíclico básico; seus derivados éter enólico de alquilo inferior; e seus derivados éster enólico de alcanóilo inferior.

Mesmo preferidos são os compostos de fórmula I ou seus tautómeros em que n representa zero,

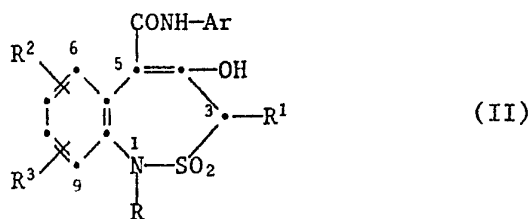
um ou dois; Ar representa fenilo ou fenilo mono- ou di-substituído por um radical seleccionado entre alquilo inferior, alcóxido inferior, alquiltio inferior, carboxilo, halogénio e trifluorometilo; ou Ar representa tiazolilo ou piridilo; R e R<sup>1</sup> independentemente representa hidrogénio, alquilo inferior, fenilalquilo inferior ou fenilalquilo inferior substituído no fenilo por um ou dois radicais seleccionados entre alquilo inferior, alcóxido inferior, alquiltio inferior, halogénio e trifluorometilo; R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> independentemente representam hidrogénio, alquilo inferior, halogénio, trifluorometilo ou alcóxido inferior; R<sup>4</sup> representa hidroxilo, pirrolidino, fenilalquilamino inferior, ou fenilalquilamino inferior substituído na parte fenil por halogénio; um seu sal farmacêuticamente aceitável derivado de uma base farmacêuticamente aceitável; ou um seu sal de adição ácida farmacêuticamente aceitável desde que Ar represente um radical heterocíclico básico; um seu derivado éter enólico de alquilo inferior; ou um seu derivado éster enólico de alcanóilo inferior.

Ainda preferida é a realização representada pelos compostos de Fórmula I ou seus tautómeros em que n representa zero; Ar representa fenilo ou fenilo mono-substituído por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcóxido C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilsulfinilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halogénio ou trifluorometilo, ou fenilo di-substituído por radicais seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcóxido C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> e halogénio; R representa hidrogénio, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fenilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou fenilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> mono-substituído no fenilo por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcóxido C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilsulfinilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halogénio ou trifluorometilo, ou fenilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> di-substituído no fenilo por radicais seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcóxido C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> e halogénio; R<sup>1</sup> representa hidrogénio, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fenilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou fenilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> mono-substituído no fenilo por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcóxido C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilsulfinilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halogénio ou

trifluorometil, ou fenilalquilo  $C_1-C_4$  di-substituído no fenilo por radicais seleccionados entre alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi-  
lo  $C_1-C_4$  e halogénio;  $R^2$  representa hidrogénio, alquilo  
 $C_1-C_4$ , alcoxi- $C_1-C_4$ , halogénio ou trifluorometilo;  $R^3$  re-  
presenta hidrogénio, alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi- $C_1-C_4$  ou halogé-  
nio;  $R^4$  representa hidroxilo; e sais farmacêuticamente acei-  
táveis derivados de bases farmacêuticamente aceitáveis.

Também preferida é a realização representada pelos compostos de Fórmula I ou seus tautómeros em que n representa zero; Ar representa um radical heterocíclico seleccionado entre 2-piridilo e 2-tiazolilo, ou o referido radical substituído no carbono por alquilo  $C_1-C_4$  ou halogénio; R representa hidrogénio, alquilo  $C_1-C_4$ , fenilalquilo  $C_1-C_4$  ou fenilalquilo  $C_1-C_4$  mono-substituído no fenilo por alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi- $C_1-C_4$ , alquiltio  $C_1-C_4$ , halogénio ou trifluorometilo, ou fenilalquilo  $C_1-C_4$  di-substituído no fenilo por radicais seleccionados entre alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi- $C_1-C_4$  e halogénio;  $R^1$  representa hidrogénio, alquilo  $C_1-C_4$ , fenilalquilo  $C_1-C_4$  ou fenilalquilo  $C_1-C_4$  mono-substituído no fenilo por alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi- $C_1-C_4$ , alquiltio  $C_1-C_4$ , halogénio ou trifluorometilo, ou fenilalquilo  $C_1-C_4$  di-substituído no fenilo por radicais seleccionados entre alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi- $C_1-C_4$  e halogénio;  $R^2$  representa hidrogénio, alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi- $C_1-C_4$ , halogénio ou trifluorometilo;  $R^3$  representa hidrogénio, alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi- $C_1-C_4$  ou halogénio;  $R^4$  representa hidroxilo; e seus sais farmacêuticamente aceitáveis derivados de bases farmacêuticamente aceitáveis, ou seus sais de adição ácida farmacêuticamente aceitáveis.

Ainda preferidos são os compostos de Fórmula II



os seus tautômeros em que Ar representa fenilo ou fenilo mono-substituído por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halogênio ou trifluorometilo; R representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fenilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou fenilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> mono-substituído no fenilo por halogênio ou trifluorometilo; R<sup>1</sup> representa hidrogênio, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou fenilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; R<sup>2</sup> representa hidrogênio, halogênio, trifluorometilo ou alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; R<sup>3</sup> representa hidrogênio; e sais farmacologicamente aceitáveis derivados de bases farmacologicamente aceitáveis.

Particularmente preferidos são os compostos de Fórmula II ou seus tautômeros, em que Ar representa fenilo ou fenilo mono-substituído por metilo, metiltio, metoxi, cloro, fluor ou trifluorometilo; R representa metilo, benzilo ou benzilo mono-substituído no fenilo por halogênio ou trifluorometilo; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> representam hidrogênio; e sais farmacologicamente aceitáveis derivados de bases farmacologicamente aceitáveis.

As definições gerais aqui usadas têm os seguintes significados no âmbito da presente invenção.

O termo "inferior" referido anteriormente e daqui em diante em ligação com radicais orgânicos ou compostos respectivamente, define-os com até e incluindo 7, preferivelmente até e incluindo 4 e vantajosamente um ou dois átomos de carbono.

Alquilo inferior preferivelmente contém 1-4 átomos de carbono e representa por exemplo etilo, propilo, butilo ou vantajosamente metilo.

Alcoxilo inferior preferivelmente contém 1-4 átomos de carbono e representa por exemplo etoxilo, propoxilo, isopropoxilo ou vantajosamente metoxilo; alquiltio inferior preferivelmente contém 1-4 átomos de carbono e representa vantajosamente metiltio ou etiltio; alquilsulfonilo inferior preferivelmente contém 1-4 átomos de carbono e representa vantajosamente metilsulfonilo ou etilsulfonilo; alquilsulfonilo inferior preferivelmente contém 1-4 átomos de carbono e representa vantajosamente metilsulfonilo ou etilsulfonilo.

Alcoxivarbonilo inferior contém preferivelmente 1-4 átomos de carbono na parte alcoxi e representa por exemplo metoxicarbonilo ou etoxicarbonilo.

Alquilenodioxilo inferior preferivelmente contém 1 a 4 átomos de carbono, e representa por exemplo metilenodioxilo ou etilenodioxilo.

Halogênio preferivelmente representa cloro ou fluor mas também pode ser bromo ou iodo.

Um radical arilo (Ar) representa um radical arilo carbocíclico ou heterocíclico.

Um radical arilo carbocíclico representa preferivelmente fenilo ou fenilo mono- ou di-substituído, por um radical seleccionado entre alquilo inferior,

alcoxilo inferior, alquiltio inferior, alquilsulfinilo inferior, alquilsulfonilo inferior, halogênio, ciano, carboxilo, alcoxicarbonilo inferior, carbamoilo, e trifluorometilo; ou 1- ou 2-naftilo.

Um radical arilo heterocíclico, particularmente Ar na parte  $\text{CONH}(\text{CH}_2)_n\text{-Ar}$ , está preferivelmente ligado ao carbono ao radical  $\text{CONH}(\text{CH}_2)_n$ , isto é a um carbono  $\text{CH}_2$  quando n representa 1 ou 2 ou ao azoto amida quando n representa zero.

Um radical arilo heterocíclico representa preferivelmente um radical aromático como furilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, benzofuranilo, indolilo, isoquinolilo ou quinolilo, mas pode também representar imidazolilo, isoxazolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo ou qualquer referido radical heterocíclico mono- ou di-substituído no carbono por alquilo inferior, alcoxilo inferior ou halogênio, ou qualquer dos referidos radicais, insubstituídos ou substituídos, pirrolilo, indolilo, imidazolilo ou benzimidazolilo ainda substituídos no azoto por alquilo inferior.

Furilo representa preferivelmente 2-furilo. Pirrolilo representa preferivelmente 2-pirrolilo. Tienilo representa preferivelmente 2-tienilo. Tiazolilo representa preferivelmente 2-tiazolilo. Oxazolilo representa preferivelmente 2-oxazolilo. Piridilo representa preferivelmente 2- ou 4-piridilo, vantajosamente 2-piridilo. Pirimidilo representa preferivelmente 2-pirimidilo. Pirazinilo representa preferivelmente 2-pirazinilo. Benzofuranilo representa preferivelmente 2-benzofuranilo. Indolilo representa preferivelmente 2-indolilo. Isoquinolilo representa preferivelmente 4-isoquinolilo. Quinolilo representa preferivelmente 4-quinolilo.

Alcanoilo inferior representa preferivelmente alcanoilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$  como acetilo ou propionilo.

Os compostos de fórmula I em que  $R^4$  representa hidroxilo têm propriedades ácidas e formam éteres enólicos de alquilo inferior, ésteres enólicos de alcanóilo inferior, ou seus sais.

Sais farmacologicamente aceitáveis são formados com bases farmacologicamente aceitáveis, como hidróxidos de metal alcalino, de metal alcalino-terroso, de cobre ou zinco, amônia, mono-, di-, ou tri-(alquil ou hidroxialquil)aminas inferiores, tri-hidroxialquilaminas inferiores, aminas monocíclicas ou alquilenodiaminas, e são e.g. os sais de sódio, potássio, magnésio, amônio, mono-, di- ou tri-(metil etil ou hidroxietil)amônio, trometamina, pirrolidínio, etilenodiamônio ou morfólio.

Sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos da invenção transportando um grupo básico são sais de adição ácida, que são preferivelmente os de ácidos orgânicos ou inorgânicos terapêuticamente aceitáveis como ácidos minerais fortes, por exemplo hidro-hálicos, e.g. ácido clorídrico ou bromídrico, ácido sulfúrico, fosfórico ou nítrico; ácidos carboxílicos ou sulfônicos, alifáticos ou aromáticos, e.g. ácido fórmico, acético, propiônico, succínico, glicólico, láctico, málico, tartárico, glucônico, cítrico, maleico, fumárico, pirúvico, fenilacético, benzoico, 4-amino-benzoico, antranílico, 4-hidroxibenzoico, salicílico, 4-aminosalicílico, pamóico, nicotínico, metano-sulfônico, etano-sulfônico, hidroxietano-sulfônico, benzeno-sulfônico, p-tolueno-sulfônico, naftaleno-sulfônico, sulfanílico, sulfo-hexil sulfâmico; ou ácido ascórbico.

Os compostos da invenção apresentam valiosas propriedades farmacológicas em mamíferos, primariamente como inibidores da activação quemotáctica de neutrófilos; são também activos como inibidores selectivos da 5-lipoxigenase e como inibidores da degradação matriz cartilaginosa.

Os compostos da invenção são portanto úteis para o tratamento e melhoramento de doenças em mamíferos nos quais está implicada excessiva activação neutrofílica, excessiva actividade da lipoxigenase ou excessiva degradação de cartilagens. A activação neutrofílica está implicada e.g. na artrite reumatoide, a 5-lipoxigenase e.g. em várias condições alérgicas e asma, e a degradação de cartilagens e.g. na osteoartrite.

As propriedades anteriormente citadas são demonstráveis em testes in vitro e in vivo, usando vantajosamente mamíferos, e.g. ratinhos, porquinhos da Índia, cães, coelhos ou órgãos e tecidos isolados, e suas preparações enzimáticas, assim como células e fluidos isolados de sangue humano. Os referidos compostos podem ser aplicados in vitro na forma de soluções, e.g. preferivelmente soluções aquosas, e in vivo quer enteralmente quer parenteralmente, vantajosamente oralmente, e.g. como uma suspensão ou em solução aquosa. A dosagem in vitro pode variar entre concentração  $10^{-4}$  molares e  $10^{-9}$  molares. A dosagem in vivo pode variar dependendo da via de administração, entre cerca 0,01 e 50 mg/kg, vantajosamente entre cerca de 0,10 e 25 mg/kg.

A inibição da activação quemoatáctica de neutrófilos é determinada in vitro, e.g. por medição da inibição da ligação da f-MLP (Formil-metionil-leucil-fenilalanina) a neutrófilos humanos in vitro como se segue:

São isolados neutrófilos humanos através duma modificação do processo de Ferrante e Thong (J. Immunol. Methods 24, 389, 1978). As células vermelhas que ficam na preparação de neutrófilos são lisadas por tratamentos separados com  $\text{NH}_4\text{Cl}$  a 0,83% e TRIS-HCl 0,1M, pH 7,5. Os neutrófilos são incubados em tampão de Hanks a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 60 minutos com  $^3\text{H}$ -f-MLP 15nM e o composto teste. São filtradas alíquotas dos incubados e a ligação do  $^3\text{H}$ -f-MLP total, é medi-

da. A ligação não específica na presença de f-MLP não radio-activo em excesso é subtraída, e a percentagem de inibição de ligação do composto teste é calculada. As concentrações finais de solventes como a dimetilacetamida ou etanol que podem ser usados para dissolver o composto teste não podem exceder 1% na mistura de incubação.

A inibição da activação quemoatáctica de neutrófilos pode também ser determinada in vivo por medição da inibição da acumulação de neutrófilos em esponjas de poliuretano impregnadas de carragenina após administração oral em ratos.

A inibição da lipoxigenase é determinada e.g. por medição da percentagem de inibição da síntese de 5-HETE [ácido (5S)-5-hidroxi-6,8,11,14-eicosa-tetraenoico] e de leucotrieno B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>, ácido 5,12-di-hidroxi-6,8,10,14-eicosa-tetraenóico) em leucócitos polimorfonucleares de porquinho da Índia estimulados com A-23187, essencialmente de acordo com testes radiométricos de cromatografia em camada fina descritos por Walker e Dawson (J.Pharm.Pharmacol. 31, 778, 1979) e Jakschik e Lee (Nature 287, 51, 1980) usados para medir a formação de 5-HETE e LTB<sub>4</sub> e produtos semelhantes a partir de ácido <sup>14</sup>C-araquidónico.

Além disso a inibição da formação de leucotrienos e 5-HETE é determinada e.g. por medição da sua concentração no sangue após administração oral em ratos.

A actividade anti-inflamatória é determinada por medição da inibição do edema e do influxo de células mononucleares após administração oral no modelo do rato no qual é primeiro induzida pleuresia por injeção de carragenina na cavidade pleural, e.g. de acordo com A.P. Almeida et al., J. Pharmacol. Exp. Therap. 214,74(1980).

A inibição da degradação da matriz cartilaginosa pode ser determinada in vitro no modelo da co-cultura da cartilagem-synovium nasal de bovino de degradação da matriz cartilaginosa que é feita como se segue:

A matriz de proteoglicano da cartilagem do septo nasal de bovino é marcada in vitro por incorporação de  $^{35}\text{S}$  no glicosamino-glicano. São incubadas camadas de cartilagem durante a noite num meio sem sulfato frio contendo sulfato de sódio  $^{35}\text{S}$ . As camadas de cartilagem marcadas com  $^{35}\text{S}$  são co-cultivadas com explentes de synovium normal em placas multiposos de cultura de tecidos. Após 4 dias de incubação é contada uma alíquota de 100 microlitros de meio. As camadas de cartilagem são hidrolizadas e é contada uma alíquota de 100 microlitros de hidrolizado de cartilagem. A percentagem de  $^{35}\text{S}$  largada no meio é determinada e é calculada a percentagem de inibição da degradação da matriz.

A inibição da degradação da matriz da cartilagem pode ser também similarmente determinada por medição do decréscimo da libertação de proteoglicano na degradação sinovial induzida por catabolina da cartilagem nasal bovina.

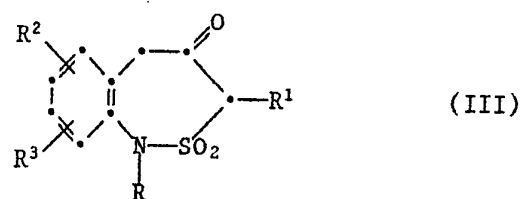
Um composto ilustrativo da invenção, como sal de sódio é eficaz na inibição da ligação de f-MLP a neutrófilos humanos numa concentração de cerca de  $1 \times 10^{-6}\text{M}$ . Além disso, o composto diminui eficazmente a acumulação de neutrófilos em esponjas impreganadas de carragenina no rato numa dose de 25 mg/kg p.o., inibe eficazmente a formação de leucotrieno e 5-HETE no sangue do rato numa dose de 50 mg/kg P.O., inibe significativamente a formação de edema e o influxo de células mononucleares num modelo de pleuresia de inflamação numa dose de 10 mg/kg p.o. no rato, e inibe a uma concentração de cerca de  $1 \times 10^{-5}\text{M}$  a libertação de proteoglicano na degradação induzida pela catabolina ou induzida pelo synovium, da cartilagem.

Em contraste com agentes anti-inflamatórios clássicos, os compostos da instantânea invenção não são eficazes nos testes normalmente usados na avaliação de tais agentes, como o teste do edema da pata pela carragenina, o teste da contorsão pela fenilquinona e o estabelecido teste do adjuvante da artrite.

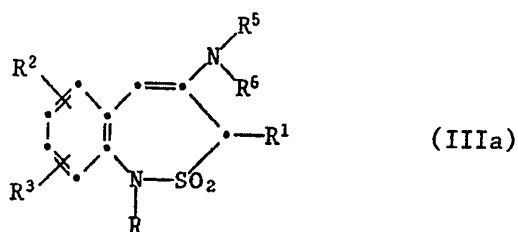
As anteriores propriedades mencionadas tornam os compostos da invenção úteis particularmente como agentes anti-inflamatórios modificantes da doença e antiartríticos, especialmente para o tratamento e melhoria de distúrbios inflamatórios, como a artrite reumatoide e a osteoartrite em mamíferos, incluindo o homem.

Os compostos da invenção podem ser preparados por processos de síntese compreendendo

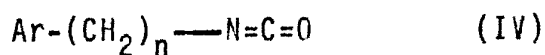
a) A condensação duma cetona de fórmula III



em que R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> têm o significado definido anteriormente, ou um derivado enamina de fórmula IIIa

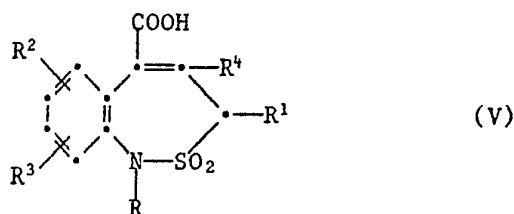


em que R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> e n têm o significado definido anteriormente, R<sup>5</sup> e R<sup>6</sup> representam alquilo inferior; ou R<sup>5</sup> e R<sup>6</sup> juntamente com o azoto ao qual estão ligados representam pirrolidino ou piperidino, com um composto de fórmula IV

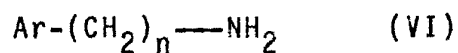


em que Ar e n têm os significados anteriormente definidos; ou

b) A condensação dum derivado funcionalmente reactivo dum ácido carboxílico de fórmula V

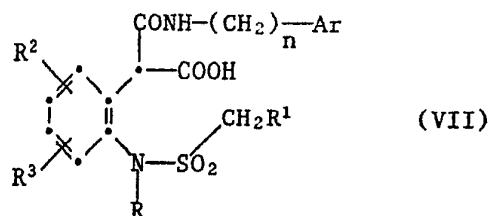


em que R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> têm os significados anteriormente definidos com uma amina de fórmula VI



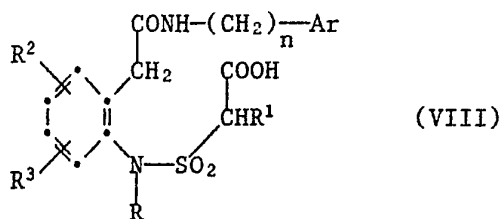
em que Ar e n têm os significados anteriormente definidos; ou

c) Para compostos de fórmula I, em que R<sup>4</sup> representa hidroxilo, a ciclização dum derivado funcionalmente reactivo dum ácido carboxílico de fórmula VII



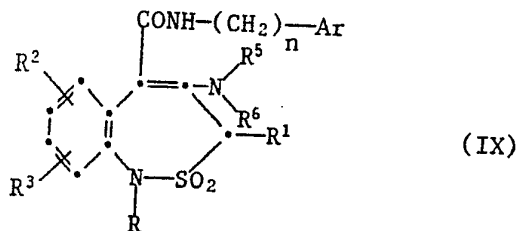
em que R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, n e Ar têm os significados anteriormente definidos; ou

d) Para compostos de fórmula I em que R<sup>4</sup> representa hidróxilo, a ciclização dum derivado funcionalmente reactivo dum ácido carboxílico de fórmula VIII



em que R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, n e Ar têm os significados anteriormente definidos; ou

e) Para compostos de fórmula I em que R<sup>4</sup> representa hidróxilo, a hidrólise dum enamina de fórmula IX



em que  $R, R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, n$  e  $Ar$  têm os significados anteriormente definidos, e em qualquer dos anteriores processos, se necessário, convertendo um composto resultante de fórmula I obtido por qualquer dos anteriores processos noutro composto da invenção; e convertendo facultativamente qualquer composto resultante num sal ou um sal num sal diferente ou libertado o composto livre a partir dum seu sal.

Nos compostos de partida e intermédios que são convertidos nos compostos da invenção por uma forma aqui descrita, os grupos funcionais presentes, como amino e hidroxilo, são facultativamente protegidos por grupos de protecção convencionais que são vulgares em química orgânica preparativa; os grupos amino e hidroxilo protegidos são aqueles que podem ser convertidos sob condições suaves em grupos livres amino e hidroxilo sem a estrutura molecular ser destruída ou terem lugar outras reacções secundárias indesejáveis.

Grupos de protecção bem conhecidos que preenchem estas condições e a sua introdução e remoção, são descritos, por exemplo, em J.F.W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, New York 1973, T.W. Green, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, New York 1984.

Nos processos aqui citados, os derivados funcionalmente reactivos de ácidos carbocíclicos representam, por exemplo, anidridos, especialmente anidridos mistos, haletos ácidos, azidas ácidas, ésteres de alquilo inferior e seus ésteres activados. Os anidridos mistos são preferivelmente os do ácido pivalico, ou um hemiéster de alquilo inferior (etilo, isobutilo) de ácido carbónico; os haletos ácidos são por exemplo cloretos ou brometos; ésteres activados são por exemplo ésteres de succinimido, ftalimido ou 4-nitrofenilo; ésteres de alquilo inferior são por exemplo os ésteres metílico ou etílico.

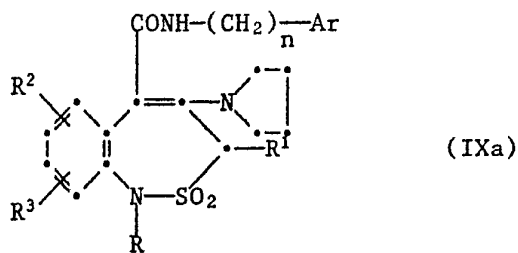
A condensação dum ácido carboxílico livre com uma amina de fórmula VI em qualquer dos processos aqui citados, pode ser feita na presença dum agente de condensação, e.g. dietilfosforocianidato, 1,1'-carbonildiimidazolo ou díciclo-hexilcarbodiimida, num solvente polar inerte, como dimetilformamida ou diclorometano.

Além disso, um derivado esterificado reactivo de um álcool em qualquer dos processos aqui citados representa o referido álcool esterificado por um ácido forte, especialmente um ácido forte inorgânico, como um ácido hidro-hálico, especialmente ácido clorídrico, bromídrico ou iodídrico, ou ácido sulfúrico, ou por um ácido orgânico forte, especialmente um ácido sulfónico orgânico forte, como um ácido sulfónico alifático ou aromático, por exemplo ácido metanosulfónico, ácido 4-metilfenilsulfónico ou ácido 4-bromofenilsulfónico. Um derivado esterificado reactivo referido é especialmente halo, por exemplo cloro, bromo ou iodo, ou sulfoniloxilo alifaticamente ou aromaticamente substituído, por exemplo metilsulfoniloxilo ou 4-metilfenilsulfoniloxilo (tosiloxilo).

A condensação, de acordo com o processo (a) dum isocianato de fórmula IV com uma cetona de fórmula III pode ser feita na presença duma base inorgânica ou orgânica, como o hidreto de sódio ou trietilamina num solvente polar, como um éter, e.g. éter dietílico ou tetra-hidrofurano, e/ou uma amida ou sulfóxido, e.g. dimetilformamida ou dimetil-sulfóxido, preferivelmente a uma temperatura da ordem de 25° a 100°C.

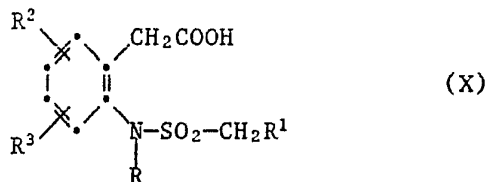
A condensação de acordo com o processo (a) dum isocianato de fórmula IV com uma enamina de fórmula IIIa pode ser feita num solvente inerte como o tolueno, preferivelmente à, ou perto, temperatura ambiente.

NUM processo preferido de acordo com o processo (a) para a preparação de compostos de fórmula I em que R<sup>4</sup> representa hidroxilo, uma cetona de fórmula III é primeiro convertida na correspondente enamina de fórmula IIIa usando processos bem conhecidos neste campo, e.g. por tratamento com uma amina secundária, preferivelmente com uma alquilenimina inferior cíclica, preferivelmente pirrolidina, num solvente inerte não miscível com água como o tolueno numa atmosfera inerte, facultativamente usando um catalizador ácido como o ácido p-toluenosulfônico, preferivelmente no ponto de ebulição do solvente de forma a separar da mistura de reacção a água que é libertada. A enamina resultante é então condensada, vantajosamente in situ, com um isocianato de fórmula IV, vantajosamente à temperatura ambiente, para dar um derivado enamina dum composto da invenção, e.g. um composto de fórmula IX a



em que R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, n e Ar têm os significados anteriormente definidos, que é por sua vez hidrolizado de acordo com o processo (e), num composto de fórmula I em que R<sup>4</sup> representa hidroxilo por tratamento com e.g. ácido aquoso, como o ácido clorídrico.

Os materiais de partida de fórmula III são vantajosamente preparados como se segue: Um éster alquílico inferior dum ácido fenilacético apropriado orto-(R<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NH)-substituído é feito reagir com um derivado esterificado reactivo dum álcool correspondente ao radical R (se R não representar hidrogénio), e.g. com um seu derivado halo, sob condições de reacção de alquilação padrão e.g. em dimetilformamida ou tetra-hidrofurano, na presença duma base como o carbonato de potássio, para dar um éster de alquilo inferior dum ácido carboxílico de fórmula X



em que R e R<sup>1</sup>-R<sup>3</sup> têm os significados previamente definidos.

O referido éster de alquilo inferior (ou outro derivado funcional reactivo) do ácido carboxílico de fórmula X é então ciclizado na presença duma base forte, como o hidreto de sódio num solvente anidro polar inerte como o tetra-hidrofurano, para obter a cetona bicíclica substituída correspondente de fórmula III.

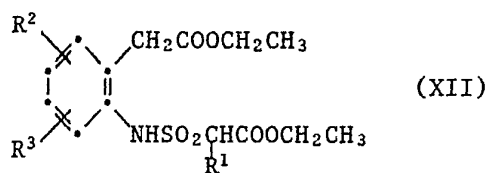
A condensação de acordo com o processo (b) pode ser feita usando vantajosamente um éster de

alquilo inferior como derivado funcional reactivo do ácido carboxílico de fórmula V. A formação da amida é feita por processos padrão conhecidos neste campo, por condensação e.g. do referido éster com uma amina de fórmula VII à temperatura de refluxo num solvente como o tolueno ou xileno, vantajosamente com remoção azeotrópica do alcanol, inferior libertado.

Partindo com um éster dum composto de fórmula V e dependendo das condições e quantidade de amina de fórmula VI usada, obtem-se quer um composto de fórmula I em que  $R^4$  representa hidroxilo, quer um composto de fórmula I em que  $R^4$  representa  $NH(CH_2)_n-Ar$  no qual n e Ar têm os significados anteriormente definidos, ou uma mistura dos referidos compostos.

Um material de partida, e.g. um éster alquílico inferior, por exemplo o éster etílico dum ácido carboxílico de fórmula V, é vantajosamente preparado e.g. por condensação em primeiro lugar, por exemplo o-amino-fenilacetato de etilo sob condições padrão com e.g. um composto de fórmula XI

em que  $R^1$  tem o significado anteriormente definido, para dar um composto de fórmula XII



em que  $R^1$ ,  $R^2$  e  $R^3$  têm os significados anteriormente definidos, que depois pode ser tratado em primeiro lugar com um derivado esterificado reactivo dum álcool correspondente ao radical R (se R não representar hidrogénio) na presença de e.g. carbonato de potássio, e é subsequentemente ciclizado com uma base forte como etóxido de sódio num meio anidro para dar o éster etílico do correspondente composto de fórmula V em que  $R^4$  representa hidroxilo.

Os materiais de partida correspondentes em que  $R^4$  representa  $NR^5R^6$  pode ser obtido por condensação com a amida correspondente sob condições de formação de enamina e separação do composto derivado de qualquer mistura resultante.

A ciclização de acordo com o processo (c) pode ser feita vantajosamente tratando um éster alquílico inferior do ácido carboxílico de fórmula VII com uma base forte, e.g. hidreto de sódio num solvente polar anidro como a dimetilformamida como o descrito para intermédios no processo (a).

Os materiais de partida podem ser preparados como é ilustrado adiante. O o-nitrofenilmalonato de dietilo é primeiro condensado com um equivalente mole duma amina de fórmula VI de acordo com o processo geral do processo (b), o hemiéster da hemiamida resultante é então hidrogenado na correspondente anilina que pode então ser primeiro tratada com um aldeído correspondente ao radical R (se R não representar hidrogénio) na presença de e.g. cianoboro-hidreto de sódio como agente de redução, e é depois feita reagir com um composto de fórmula  $R^1-CH_2SO_2Cl$  sob condições padrão de forma a dar o éster etílico dum composto de fórmula VII.

A ciclização de acordo com o processo (d) pode ser feita tratando um éster reactivo, e.g. o éster etílico dum composto de fórmula VIII, com uma base forte, e.g. dois equivalentes de butil-lítio.

Os materiais de partida, e.g. o éster etílico dum composto de fórmula VIII, podem ser preparados como se segue: A o-nitrofenilacetamida apropriadamente N-substituído é primeiro reduzida na correspondente anilina que pode depois ser primeiro convertida na amina secundária R-substituída por e.g. tratamento com o aldeído correspondente ao radical R (se R não representar hidrogénio) na presença de e.g. cianoboro-hidreto de sódio, e depois condensando a referida amina com um composto de fórmula XI.

A hidrólise de acordo com o processo (e) é preferivelmente feita por tratamento com um ácido aquoso como o ácido clorídrico. Os materiais de partida de fórmula IX são preparados e.g. como descrito para compostos de fórmula IXa no processo (a), ou como descrito no processo (b) e nos exemplos.

Os outros materiais de partida, e.g. de fórmula IV e VI, ou são conhecidos ou são preparados de acordo com métodos bem conhecidos neste campo.

Os compostos da invenção, assim obtidos, podem ser convertidos uns nos outros de acordo com métodos geralmente conhecidos per se.

Assim por exemplo, os compostos de fórmula I resultantes em que R<sup>4</sup> representa hidroxilo, (como enóis) podem ser eterificados, e.g. com diazoalcanos inferiores, ou esterificados, e.g. com anidridos de ácido alcanoico inferior.

Os compostos de fórmula I em que R representa hidrogênio, particularmente compostos em que R<sup>4</sup> representa hidroxilo, podem ser convertidos em compostos de fórmula I em que R é substituinte como previamente definido, sob condições conhecidas neste campo para substituição duma sulfonamida, e.g. por tratamento com um derivado esterificado reactivo dum álcool correspondente ao radical R, e.g. um haleto, sob condições básicas, e.g. na presença duma base, como o carbonato de potássio ou sódio, num solvente polar como a dimetilformamida.

Os compostos de fórmula I em que R<sup>4</sup> representa NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> podem ser convertidos em compostos de fórmula I em que R<sup>4</sup> representa hidroxilo como descrito no processo (e).

As reacções anteriores são por outro lado efectuadas de acordo com métodos padrão, na presença ou ausência de diluentes, preferivelmente como os que são inertes em relação aos reagentes e são seus solventes, de catalizadores, agentes de condensação ou de neutralização e/ou atmosferas inertes, a temperaturas baixas, temperatura ambiente ou temperaturas elevadas, à pressão atmosférica ou superatmosférica.

Esta invenção também compreende qualquer modificação dos processos anteriores em que um composto resultante como intermédio em qualquer fase é usado como material de partida e os passos restantes são efectuados, ou o processo é interrompido em qualquer fase, ou em que o material de partida é formado sob as condições de reacção ou é usado na forma dos seus sais ou derivados reactivos. Nos referidos processos da invenção aqueles materiais de partida são vantajosamente seleccionados entre os que dão as anteriormente descritas realizações preferidas da invenção.

A invenção também se refere a novos intermédios e processos para a sua produção.

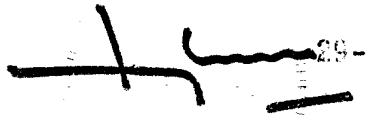
Os compostos ácidos da invenção podem ser convertidos em sais com bases farmacêuticamente aceitáveis, e.g. um hidróxido de metal alcalino aquoso, vantajosamente na presença dum solvente etéreo ou alcoólico, como um alanol inferior. A partir das soluções dos últimos, os sais podem ser precipitados com éteres, e.g. éter dietílico. Os compostos básicos da invenção podem ser convertidos em sais de adição ácida, e.g. por tratamento com o ácido apropriado, e.g. em solução alcoólica. Os sais resultantes podem ser convertidos nos compostos livres por tratamento com ácidos ou bases. Estes ou outros sais podem também ser usados para pulverização dos compostos obtidos.

Tendo em vista a íntima relação entre os compostos livres e os compostos na forma dos seus sais, sempre que um composto é referido neste contexto, também é entendido um seu sal correspondente desde que tal seja possível ou apropriado.

Os compostos, incluindo os seus sais, podem também ser obtidos na forma dos seus hidratos, ou incluir outros solventes usados para a cristalização.

No caso de serem obtidos misturas de quaisquer dos anteriores compostos ou intermédios, estes podem ser separados nos compostos singulares por métodos em si conhecidos, e.g. por destilação fraccionada, cristalização ou cromatografia.

Quaisquer produtos racémicos da invenção ou intermédios podem ser resolvidos em antípodas ópticos, por exemplo, por separação de sais diastereoméricos formados a partir de ácidos ou bases opticamente activos.

 29-

A presente invenção também se refere a composições farmacêuticas, especialmente composições farmacêuticas convenientes para o tratamento e melhoria de desordens inflamatórias, e.g. artrite reumatoide e osteoartrite, em mamíferos.

As referidas composições farmacêuticas de acordo com a invenção são as convenientes para administração enteral, como oral ou rectal, transdérmica e parenteral a mamíferos, incluindo o homem, para o alívio e tratamento de desordens inflamatórias e artríticas como a osteoartrite e a artrite reumatoide compreendendo uma quantidade eficaz dum composto farmacologicamente activo da invenção em combinações com um ou mais veículos farmacêuticamente aceitável.

Os compostos farmacologicamente activos da invenção são incorporados em composições farmacêuticas compreendendo uma sua quantidade eficaz conjugada ou misturada com excipientes ou veículos convenientes tanto para aplicações enterais como parenterais. São preferidos os comprimidos e as cápsulas de gelatina incluindo o ingrediente activo juntamente com a) diluentes, e.g. lactose, dextrose, sacarose, manitol, sorbitol, celulose e/ou glicina; b) lubrificantes, e.g. sílica, talco, ácido esteárico, seus sais de magnésio ou cálcio e/ou polietilenoglicol; para comprimidos também c) ligantes, e.g. silicato de magnésio e alumínio, pasta de amido, gelatina, tragacanta, metilcelulose, carboximetilcelulose de sódio e/ou polivinilpirrolidona; se desejado, d) desintegrantes, e.g. amidos, agar, ácido algínico ou o seu sal de sódio, ou misturas efervescentes; e/ou e) absorventes, corantes, aromas e edulcorantes. As composições injectáveis são preferivelmente soluções aquosas isotónicas ou suspensões, e os supositórios são vantajosamente preparados a partir de emulsões gordas ou suspensões. As referidas composições podem ser esterilizadas e/ou conter adjuvantes, como agentes de conservação, esta-

bilização, molhantes ou emulsionantes, promotores de solução, sais para regular a pressão osmótica e/ou tampões. Adicionalmente as composições podem também conter outras substâncias terapêuticamente valiosas. As referidas composições são preparadas de acordo com métodos convencionais de mistura, granulação ou revestimento, respectivamente, e contêm cerca de 0,1 a 75%, preferivelmente de cerca de 1 a 50% do ingrediente activo.

Formulações convenientes para aplicação transdérmica incluem uma quantidade eficaz dum composto da invenção com veículo. Veículos vantajosos incluem solventes farmacologicamente aceitáveis absorvíveis para assitir a passagem através da pele do hospedeiro. Caracteristicamente, os sistemas transdérmicos são na forma dum penso compreendendo um elemento de protecção, um reservatório contendo o composto, facultativamente com veículos, facultativamente uma barreira de controlo da velocidade da libertação do composto na pele do hospedeiro a uma velocidade controlada e pré-determinada durante um período de tempo prolongado, e meios para segurar o sistema à pele.

A presente invenção ainda se refere a um método para e.g. inibir a activação quemotáctica de neutrófilos, ou para inibir a degradação da matriz da cartilagem em mamíferos, e para tratar desordens por isso, responsáveis, que compreende a administração a um mamífero necessitado dum quantidade eficaz dum composto da invenção ou dum composição farmaceutica incluindo um referido composto em combinação com um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis.

A invenção ainda se refere mais particularmente a um método para tratar e melhorar desordens inflamatórias e artríticas em mamíferos, como a artrite reumatoide, que compreende a administração a um mamífero necessitado dum quantidade eficaz dum composto da invenção,

ou duma composição farmaceutica compreendendo um composto da invenção em combinação com um ou mais veiculos farmaceuticamente aceitáveis.

A dosagem de composto activo administrado depende da espécie do animal de sangue quente (mamífero), do peso, do corpo, idade e condição individual, e da forma de administração.

Uma dosagem unitária para um mamífero de cerca de 50 a 70kg pode conter entre cerca de 5 e 100 mg de ingrediente activo.

Os exemplos seguintes pretendem ilustrar a invenção e não são para serem entendidos como sendo suas limitações. As temperaturas são dadas em graus centígrados. Se não for mencionado de outra forma, todas as evaporações são feitas sob pressão reduzida, preferivelmente entre cerca de 2 e 13 kPa. A estrutura dos produtos finais, intermédios e materiais de partida é confirmada por métodos analíticos, particularmente características espectroscópicas (e.g. MS, IV, NMR).

Na denominação de compostos da invenção, i.e. de fórmula I, o substituinte de N (azoto) refere-se ao grupo  $(CH_2)_n$ -Ar ligado ao azoto da parte  $CONH(CH_2)_n$ -Ar de fórmula I.

Exemplo 1: Uma mistura de 1-(4-clorofenilmetil)-1,5-dihidro-2,1-benzopiazepin-4-(3H)-ona-2,2-dióxido (1,97 kg) e pirrolidina (421 g) em tolueno (9,9 L) é agitada e sujeita a refluxo sob uma atmosfera de azoto durante 3 horas e a água formada é tomada numa ratoeira, Dean-Stark. A solução é arrefecida a 5°C num banho de gelo. É adicionado duma vez 4-clorofenilisocianato (995 g) com agitação que é continuada à temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura é arrefecida a 5°C num banho de gelo, filtrada e lava-

da com tolueno (1,0L). O bolo filtrado é seco ao ar durante a noite para dar N-(4-clorofenil)-1-(4-clorofenilmetil)-1,3-Di-hidro-4-(1-pirrolidinil)-2,1-benzotiazepino-5-carboxamida-2,2-dióxido, p.f. 190-194°C, o composto de fórmula I em que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> representam hidrogênio, R representa 4-clorofenilmetilo, n representa zero, Ar representa 4-clorofenilo e R<sup>4</sup> representa 1-pirrolidinilo.

O material de partida é preparado como se segue:

A uma solução de ácido 2-nitrofenilacético (2,00 kg) em metanol (4 L) à temperatura ambiente é adicionado ácido sulfúrico concentrado (71,0 ml) todo de uma vez. A solução é agitada e levada ao refluxo durante 6 horas, depois deixada ficar à temperatura ambiente durante a noite. Após arrefecimento num banho de gelo a 7°C, a solução é ajustada a pH 8 pela adição de hidróxido de amônio concentrado (150 ml), mantendo a temperatura abaixo de 10°C. A solução é concentrado in vacuo até um volume de 2 L e é então misturada com diclorometano (2,5 L). A solução misturada é lavada com água (2 x 500 ml) e solução saturada de cloreto de sódio (500 ml), seca sobre sulfato de magnésio, anidro, e evaporada para dar um produto bruto que é destilado para dar 2-nitrofenilacetato de metilo, p.e. 116-131°C (26 Pa).

A uma solução de 2-nitrofenilacetato de metilo (6,04 Kg) em tolueno (100 L) é adicionado sulfato de magnésio anidro (2,00 kg) e depois paládio em carvão a 5% (125 g). A mistura é então agitada e hidrogenada, mantendo a temperatura abaixo de 40°C regulando a velocidade de agitação e a entrada de gás de hidrogênio. Depois da adição estar completa, a mistura é filtrada. O filtrado contendo 2-aminofenilacetato de metilo é arrefecido a -20°C e é adicionada trietilamina (3,75 kg) toda de uma vez com agitação. Esta é seguida pela lenta adição duma solução de cloreto

de metano-sulfonilo (3,01 kg) em tolueno (4,5 L) mantendo a temperatura entre  $-2$  e  $5^{\circ}\text{C}$ . Após agitação a  $-2^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora, a mistura é filtrada e lavada com tolueno (10 L). O bolo filtrado é então suspenso em água (90 L) durante 90 minutos, filtrado, e lavado com água (45 L) e metanol (8 L). O sólido é seco a  $50^{\circ}\text{C}$  sob vácuo durante a noite para dar 2-(metilsulfonilamino)fenilacetato de metilo, p.f.  $73-75^{\circ}\text{C}$ .

A uma solução de 2-(metilsulfonilamino)fenilacetato de metilo (2,00 kg) em dimetilformamida (10 L), sob uma atmosfera de azoto, e adicionado cloreto de 4-clorobenzilo (1,37 kg) todo duma vez seguido por carbonato de potássio anidro (1,18kg). A mistura é aquecida a  $75^{\circ}\text{C}$  e agitada durante 4 horas, depois arrefecida à temperatura ambiente durante a noite ao fim da qual é vertida em água (50L). O precipitado resultante é dissolvido em diclorometano (4L). A solução de diclorometano é lavada com solução saturada de cloreto de sódio (500 ml), seca sobre sulfato de magnésio anidro e filtrada. O filtrado é evaporado sob vácuo para dar um sólido que é seco durante a noite ao ar e seco sob vácuo (40 Pa) à temperatura ambiente para dar 2- $\overline{\text{N}}$ -(4-clorofenilmetil)-metilsulfonilamino]-fenilacetato de metilo, p.f.  $73-75^{\circ}\text{C}$ .

A uma solução de 2- $\overline{\text{N}}$ -(4-clorofenilmetil)-metilsulfonilamino]-fenilacetato de metilo (1,00 kg) em tetra-hidrofurano seco (8 L) é adicionado hidreto de sódio (60% em óleo, 120 g) todo duma vez sob uma atmosfera de azoto. A mistura é então agitada e levada ao refluxo durante um período de aproximadamente 50 minutos. Após mais 40 minutos ao refluxo, começa uma libertação de hidrógenio e dura aproximadamente 5-10 minutos. Neste ponto, ocorre a completa solução e o refluxo continua durante mais 15 minutos. A solução é arrefecida a  $5^{\circ}\text{C}$  num banho de gelo e a esta é adicionado ácido acético glacial (172 ml) durante um período de 15 minutos, mantendo a temperatura abaixo de  $10^{\circ}\text{C}$ , até atingir pH 6. O solvente é evaporado sob vácuo a  $40-50^{\circ}\text{C}$  e o resi-

duo é dividido entre diclorometano (4 L) e água (1 L). As fases são separadas e a fase orgânica é lavada com água (1 L) e solução saturada de cloreto de sódio (1 L). Após secagem sobre sulfato de magnésio anidro, a solução é filtrada e o filtrado é concentrado sob vácuo até um volume de 1,2 L e arrefecido num banho de gelo. O sólido é filtrado e o bolo filtrado é lavado com éter anidro (300 ml) para dar, após secagem ao ar durante a noite, 1-(4-clorofenilmetil)-1,5-di-hidro-2,1-benzotiazepin-4(3H)-ona-2,2-dióxido, p.f. 147-148°C.

Exemplo 2: a) Uma solução de 1,50 kg de N-(4-clorofenil)-1-(4-clorofenilmetil)-1,3-di-hidro-4-(1-pirrolidinil)-2,1-benzotiazepino-5-carboxamida-2,2-dióxido em diclorometano (15,0 L) é misturada com ácido clorídrico 6N (1,43 L) e a mistura de duas fases é agitada e levada ao refluxo durante a noite. As fases são separadas e a fase orgânica é lavada com água (4,0 L) e solução saturada de cloreto de sódio (2,0 L), seca sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado é concentrado sob vácuo até um volume de 3,5 L e a este é adicionado um volume igual de éter. A mistura é agitada durante 15 minutos, filtrada e o bolo filtrado é lavado com éter anidro (500 ml). O produto é seco durante a noite a 105-110°C/40 Pa para dar N-(4-clorofenil)-1-(4-clorofenilmetil)-1,3-di-hidro-4-hidroxi-2,1-benzotiazepino-5-carboxamida-2,2-dióxido, p.f. 182-183°C, como um hidrato contendo 1/2 equivalente mole de água, sendo o composto de fórmula II em que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> representam hidrogênio. R representa 4-clorofenilmetilo e Ar representa 4-clorofenilo.

(b) Uma suspensão de 814,0 g de N-(4-clorofenil)-1-(4-clorofenilmetil)-1,3-di-hidro-4-hidroxi-2,1-benzotiazepino-5-carboxamida-2,2-dióxido em etanol absoluto (3,0 L) é agitada sob uma atmosfera de azoto à temperatura ambiente, enquanto uma solução de hidróxido de sódio (65,4 g) em água (163 ml)

é adicionada lentamente durante um período de 20 minutos. A agitação continua durante 1,5 horas, e uma pequena quantidade de material insolúvel é removida por filtração através duma camada de Filter-cel<sup>(r)</sup>. O filtrado é concentrado até à secura a 40-50°C sob pressão reduzida e o resíduo é depois seco à temperatura ambiente (300-400 Pa) durante a noite. A espuma branca crespa que é obtida é moída num moinho usando um crivo de 1,0 mm. O produto reduzido a pó fino é seco à temperatura ambiente numa campânula durante 6 dias para obter N-(4-clorofenil)-1-(4-clorofenilmetil)-1,3-di-hidro-4-hidroxi-2,1-benzotiazepino-5-carboxamida-2,2-dióxido, sal de sódio, p.f. 209-210°C (dec.) como um hidrato contendo 1,5 equivalentes mole de água.

Similarmente preparado é o sal de zinco, p.f. 250°C, o sal cúprico, p.f. 250°C e o sal de magnésio, p.f. 394-395°C (dec.).

Exemplo 3: Uma mistura agitada de 3 g de 1-(4-clorofenilmetil)-1,3-di-hidro-4-hidroxi-2,1-benzotiazepino-5-carboxilato-2,2-dióxido de etilo, 1,04 g de cloroanilina e 100 ml de tolueno é aquecida à temperatura de refluxo durante 18 horas. Ao arrefecer à temperatura ambiente o solvente é removido por evaporação sob pressão reduzida e o resíduo é dissolvido em 200 ml de éter, tratado com carvão, filtrado e diluído com hexano pelo que N-(4-clorofenil)-1-(4-clorofenilmetil)-1,3-di-hidro-4-hidroxi-2,1-benzotiazepino-5-carboxamida-2,2-dióxido cristaliza e é isolado por filtração, p.f. 182-183°C.

O material de partida é preparado como se segue: A uma solução de 82,7 g de 2-aminofenilacetato de metilo (ver Exemplo 1) em 1,2 L de tolueno são adicionados 42 ml de piridina e a mistura é agitada à temperatura ambiente. A esta mistura é adicionada uma solução de

~~36-~~

93, 2 g de cloreto de etoxicarbonilmetilsulfonilo em 150 ml de tolueno gota a gota durante um período de 30 minutos, mantendo a temperatura da reacção abaixo de 10°C através dum banho de água com gelo. Após agitação a 0°C durante mais 1 hora, a mistura é vertida em 50 ml de água com gelo, a fase orgânica é separada e lavada com 150 ml de ácido clorídrico diluído frio seguido por 150 ml de solução saturada de cloreto de sódio. O extracto de tolueno é seco sobre sulfato de magnésio anidro, filtrado eo solvente evaporado sob pressão reduzida para dar 2-(etoxicarbonilmetilsulfonilamino)-fenilacetato de metilo como um óleo que é usado no passo seguinte sem posterior purificação.

A uma solução de 54,6 g de 2-(etoxicarbonilmetilsulfonilamino)-fenilacetato de metilo em 300 ml de dimetilformamida sob uma atmosfera de azoto são adicionados 28 g de cloreto de 4-clorobenzilo seguidos de 35 g de carbonato de potássio anidro. A mistura é aquecida a 75°C e agitada durante 1 hora, depois deixada arrefecer à temperatura ambiente ao fim do que é vertida em 1 litro de água. A mistura é então extraída com 2 x 300 ml de éter e os extractos de éter misturados são lavados com 250 ml de solução saturada de cloreto de sódio, separadas e secas sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente é então evaporado sob pressão reduzida e o residuo de 2-[N-(4-clorofenilmetil)-etoxicarbonilmetilsulfonilamino]-fenilacetato de metilo é cristalizado a partir duma mistura de éter-hexano (4:1), p.f. 86-88°C.

Este mesmo intermediário pode também ser preparado pela seguinte via alternativa:

(a) Uma mistura de 31,5 g de 2-aminofenilacetato de metilo e 26,8 g de 4-clorobenzaldeído é aquecida sob alto vácuo a 50°C para remover a água e é obtido 2-(4-clorofenilmetilenoimino)-fenilacetato de metilo como um óleo que é usado no passo seguinte sem posterior purificação.

b) A uma mistura arrefecida e agitada de 52,5 g de 2-(4-clorofenilmetilenoimino)-fenilacetato de metilo e 350 ml de acetato de etilo são adicionados 180 ml de metanol frio seguido por 9,2 g de cianoboro-hidreto de sódio e 25 ml de HCl etanólico. A agitação a 0°C continua durante mais 4 horas e a reacção é então deixada aquecer à temperatura ambiente. O solvente é removido por evaporação sob pressão reduzida e o residuo vertido em 500 ml de água e gelo; a mistura é tornada básica com hidróxido de sódio diluido e extraída com 3 x 350 ml de éter. Os extractos de éter misturados são separados lavados com 2 x 250 ml de solução saturada de cloreto de sódio, secos sobre sulfato de magnésio anidro, filtrado e o solvente evaporado sob pressão reduzida para dar 2-(4-clorofenilmetilamino)-fenilacetato de metilo como um óleo âmbar que é usado no passo seguinte sem posterior purificação.

c) A uma solução agitada de 48 g de 2-(4-clorofenilmetilamino)-fenilacetato de metilo em 1,2 L de tolueno contendo 26 ml de trietilamina são adicionados 31 g de cloreto de etoxicarbonilmetilsulfonilo em 50 ml de tolueno gota a gota durante um período de 15 minutos mantendo a temperatura da reacção abaixo de 10°C. A reacção é então deixada em agitação durante a noite à temperatura ambiente e vertida em 2 L de água com gelo e a fase orgânica separada. Os extractos de tolueno são lavados com 3 x 750 ml de solução saturada de cloreto de sódio, separados, secos sobre sulfato de magnésio anidro, filtrados e o solvente evaporado sob pressão reduzida para dar 40 g de 2-[N-(4-clorofenilmetil)-etoxicarbonilmetilsulfonilamino]-fenilacetato de metilo que pode ser cristalizado a partir de eter-hexano (4:1); p.f. 86-88°C.

Uma solução de etóxido de sódio é preparada a partir da adição de 4 g de esferas de sódio para 550 ml de etanol anidro. A esta solução é adicionada 24 g de 2-[N-(4-clorofenilmetil)-etoxicarbonil-metilsulfonilamino]-fenilacetato de metilo e a mistura de reacção é aquecida à temperatura de refluxo durante 18 horas. Após arrefecimento à temperatura ambiente, o etanol é removido por evaporação sob pressão reduzida e o residuo é vertido em 750 ml de água com gelo, acidificado com HCl 5N e a mistura extraída com 3 x 500 ml de éter. Os extractos de éter misturados são lavados com 2 x 350 ml de solução saturada de cloreto de sódio, separados, secos sobre sulfato de magnésio anidro, filtrados e o solvente removido por evaporação sob pressão reduzida para dar 1-(4-clorofenilmetil)-1,3-di-hidro-4-hidroxi-2,1-benzotiazepino-5-carboxilato-2,2-dióxido de etilo que pode ser cristalizado a partir de etanol; P.f. 147-149°C.

Exemplo 4: Os compostos que podem ser preparados duma forma análoga aos processos descritos nos exemplos anteriores usando materiais de partida apropriados:

- a) N-(2-piridil)-1-(4-clorofenilmetil)-1,3-di-hidro-4-hidroxi-2,1-benzotiazepino-5-carboxamida-2,2-dióxido, p.f. 235°C;
- b) N-etil-1-(4-clorofenilmetil)-1,3-di-hidro-4-hidroxi-2,1-benzotiazepino-5-carboxamida-2,2-dióxido, P.f. 181-183°C;
- c) N-(4-metiltiofenil)-1-(4-clorofenilmetil)-1,3-di-hidro-4-hidroxi-2,1-benzotiazepino-5-carboxamida-2,2-dióxido, P.f. 183-185°C;
- d) N-(3-trifluorometilfenil)-1-(4-clorofenilmetil)-1,3-di-hidro-4-hidroxi-2,1-benzotiazepino-5-carboxamida-2,2-dióxido, P.f. 156-158°C;

- e) N-(2-tiazolil)-1-(4-clorofenilmetil)-1,3-di-hidro-4-hidroxi-2,1-benzotiazepino-5-carboxamida-2,2-dióxido, P.f. 175-177°C;
- f) N-(4-clorofenil)-1-(4-clorofenilmetil)-8-trifluorometil-1,3-di-hidro-4-hidroxi-2,1-benzotiazepino-5-carboxamida-2,2-dióxido, P.f. 74-75°C;
- g) N-(4-clorofenil)-1-(4-clorofenilmetil)-7,8-dimetoxi-1,3-di-hidro-4-hidroxi-2,1-benzotiazepino-5-carboxamida-2,2-dióxido, P.f. 248-250°C;
- h) N-(4-metiltiofenil)-1-(4-clorofenilmetil)-8-trifluorometil-1,3-di-hidro-4-hidroxi-2,1-benzotiazepino-5-carboxamida-2,2-dióxido, P.f. 193-195°C;
- i) N-(4-clorofenil)-1-(4-clorofenilmetil)-3-metil-1,3-di-hidro-4-hidroxi-2,1-benzotiazepino-5-carboxamida-2,2-dióxido, P.f. 190-192°C;
- j) N-(4-clorofenil)-1-(4-clorofenilmetil)-3-(fenilmetil)-1,3-di-hidro-4-hidroxi-2,1-benzotiazepino-5-carboxamida-2,2-dióxido, P.f. 186-188°C;
- k) N-(4-clorofenil)-1-(2-feniletil)-1,3-di-hidro-4-hidroxi-2,1-benzotiazepino-5-carboxamida-2,2-dióxido, P.f. 179-181°C;
- l) N-(4-clorofenil)-1-(3,4-diclorofenilmetil)-1,3-di-hidro-4-hidroxi-2,1-benzotiazepino-5-carboxamida-2,2-dióxido, P.f. 157-159°C;
- m) N-(4-clorofenil)-1-fenilmetil-1,3-di-hidro-4-hidroxi-2,1-benzotiazepino-5-carboxamida-2,2-dióxido, P.f. 182-184°C;
- n) N-(4-clorofenil)-1-(4-bromofenilmetil)-1,3-di-hidro-4-hidroxi-2,1-benzotiazepino-5-carboxamida-2,2-dióxido;

o) N-(2-carboxi-4-clorofenil)-1-(4-clorofenilmetil)-1,3-di-hidro-4-hidroxi-2,1-benzotiazepino-5-carboxamida-2,2-dióxido, P.f. 208-210°C;

p) N-(2-tiazolil)-1-metil-1,3-di-nidro-4-hidroxi-2,1-benzotiazepino-5-carboxamida-2,2-dióxido, P.f. 235-237°C;

q) N-(3,4-diclorofenilmetil)-1-(4-clorofenilmetil)-1,3-di-hidro-4-hidroxi-2,1-benzotiazepino-5-carboxamida-2,2-dióxido, P.f. 164-166°C;

r) N-(4-clorofenil)-1-(4-clorofenilmetil)-3-(4-bromofenilmetil)-1,3-di-hidro-4-hidroxi-2,1-benzotiazepino-5-carboxamida-2,2-dióxido, P.f. 197-199°C;

Exemplo 5: Uma mistura de 1,7 g de 1-(3,4-diclorofenilmetil)-1,3-di-hidro-4-hidroxi-2,1-benzotiazepino-5-carboxilato-2,2-dióxido de etilo, 0,6 g de 4-clorofenetilamina e 100 ml de tolueno é aquecida ao refluxo durante 2 dias. A mistura de reacção é evaporada até à secura. O resíduo é cristalizado a partir de éter-hexano (carvão) para dar N-(4-clorofenil)-1-(3,4-diclorofenilmetil)-1,3-di-hidro-4-(4-clorofenetilamino)-2,1-benzotiazepino-5-carboxamida-2,2-dióxido; P.f. 119-121°C.

Exemplo 6: Preparação de 1.000 cápsulas contendo cada uma 10 mg de ingrediente activo com a fórmula que se segue:

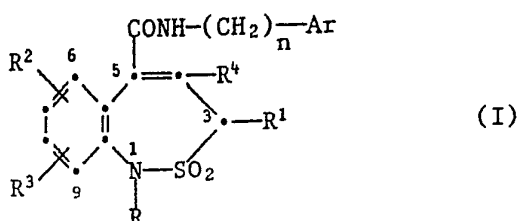
N-(4-clorofenil)-1-(4-clorofenilmetil)- -1,3-di-hidro-4-hidroxi-2,1-benzotiazepino- -5-carboxamida-2,2-dióxido	10,0 g
Lactose	207,0 g
Amido modificado	80,0 g
Estearato de magnésio	3,0 g

Processo: Todos os pós são passados através dum crivo com aberturas de 0,6 mm. Depois a substância activa é colocada num misturador conveniente e misturada primeiro com o estearato de magnésio, depois com a lactose e o amido até haver homogenidade. São enchidas cápsulas de gelatina dura Nº 2 com 300 mg da mistura referida cada, usando uma máquina de encher cápsulas.

De forma análoga podem ser preparadas cápsulas contendo 1-50 mg de outro composto aqui apresentado.

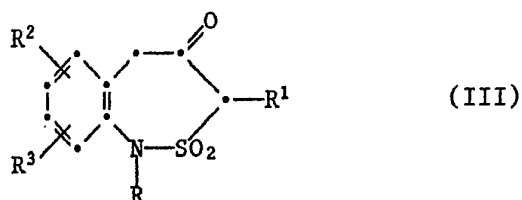
REIVINDICAÇÕES

1ª. - Processo para a preparação dum composto de fórmula I

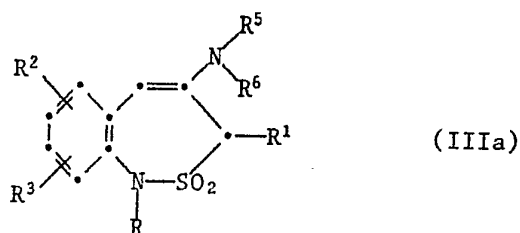


em que n representa zero, 1 ou 2; Ar representa um radical arilo carbocíclico ou heterocíclico; R e R<sup>1</sup> independentemente representam hidrogenio, alquilo inferior ou Ar-alquilo inferior; R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> independentemente representam hidrogênio, alquilo inferior, halogênio, trifluorometilo, ou alcoxilo inferior; ou R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> em conjunto, em átomos de carbono adjacentes, representam alquilenodioxilo inferior; R<sup>4</sup> representa hidroxilo ou NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> em que R<sup>5</sup> e R<sup>6</sup> independentemente representam hidrogênio, alquilo inferior ou Ar-alquilo inferior; ou R<sup>5</sup> e R<sup>6</sup> juntamente com o azoto ao qual estão ligados representam pirrolidino ou piperidino; de um seu sal farmaceuticamente aceitável; ou de um éter enólico alquilico inferior ou um éster enólico alcanoilico inferior dum composto de fórmula I em que R<sup>4</sup> representa hidroxilo; ou de um seu tautômero em que R<sup>4</sup> representa hidroxilo ou NHR<sup>5</sup>; caracterizado por compreender:

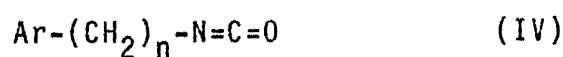
a) a condensação duma cetona de fórmula III



em que R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> têm o significado atribuído anteriormente, ou de um derivado enamina de fórmula IIIa

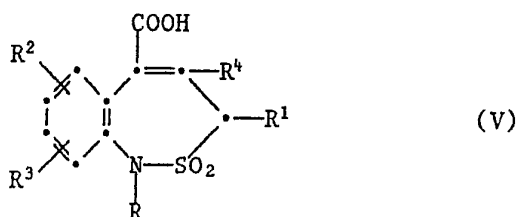


em que R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> e n têm o significado atribuído anteriormente, R<sup>5</sup> e R<sup>6</sup> representam alquilo inferior; ou R<sup>5</sup> e R<sup>6</sup> juntamente com o azoto ao qual estão ligados representam pirrolidino ou piperidino, com um composto de fórmula IV

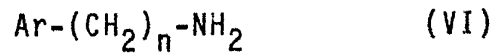


em que Ar e n têm o significado anteriormente definido; ou

b) a condensação dum derivado funcional reactivo dum ácido carboxílico de fórmula V

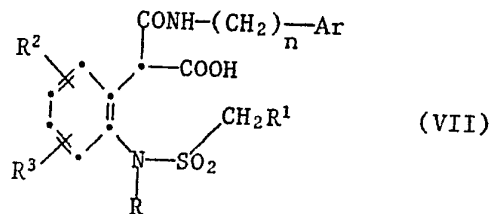


em que R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> têm o significado atribuído anteriormente com uma amina de fórmula VI



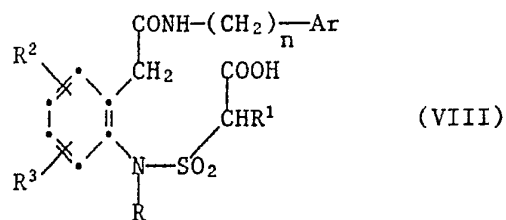
em que Ar e n têm o significado anteriormente definido; ou

c) para a preparação de compostos de fórmula I, em que R<sup>4</sup> representa hidroxilo, a ciclização dum derivado funcional reactivo dum ácido carboxílico de fórmula VII



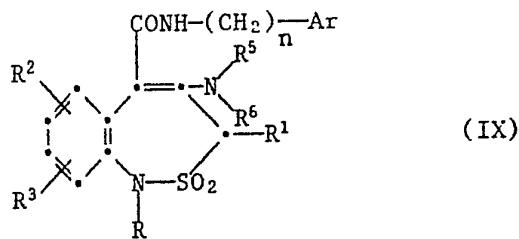
em que R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, n e Ar têm o significado atribuído anteriormente; ou

d) para a preparação de compostos de fórmula I em que R<sup>4</sup> representa hidroxilo, a ciclização dum derivado funcional reactivo dum ácido carboxílico de fórmula VIII



em que R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> e Ar têm o significado atribuído anteriormente; ou

e) para a preparação de compostos de fórmula I em que R<sup>4</sup> representa hidróxilo, a hidrólise duma enamina de fórmula IX



em que R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, n e Ar têm o significado atribuído anteriormente, e em qualquer dos processos anteriores, se pretendido, a conversão de um composto resultante de fórmula I obtido por qualquer dos anteriores processos num outro composto da invenção; e, facultativamente, a conversão de qualquer composto resultante num sal ou de um sal num sal diferente ou a libertação do composto livre a partir dum seu sal.

2ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto de fórmula I em que Ar representa fenilo ou fenilo mono- ou di-substituído por um radical seleccionado entre alquilo inferior, alcoilo inferior, alquiltio inferior, alquilsulfonilo inferior, inferior, alquilsulfonilo inferior, halogénio, ciano, carboxilo, alcoxicarbonilo, inferior, carbamoilo e trifluorometilo; ou Ar representa 1- ou 2-naftilo; ou Ar representa um radical heterocíclico insaturado de cinco membros ligado através de um carbono e contendo um heteroátomo seleccionado entre enxofre, oxigénio, e o azoto amínico insubstituído ou substituído por alquilo inferior, ou um referido radical contendo dois heteroátomos consistindo de um azoto imínico e um

membro seleccionado entre azoto amínico insubstituído ou substituído por alquilo inferior, enxôfre e oxigénio; ou Ar representa um radical heterocíclico insaturado de seis membros ligado através de um carbono e contendo um ou dois átomos de azoto; ou Ar representa um radical heterocíclico insaturado de cinco membros benzo-condensado bicíclico ligado através de um carbono e contendo um heteroátomo seleccionado entre enxôfre, oxigénio e azoto amínico insubstituído ou substituído por alquilo inferior, ou Ar representa um radical heterocíclico insaturado de cinco membros benzo condensado bicíclico ligado através de um carbono e contendo dois heteroátomos consistindo de um azoto imínico e um membro seleccionado entre azoto amínico insubstituído ou substituído por alquilo inferior, oxigénio e enxôfre; ou Ar representa um radical heterocíclico insaturado de 6 membros benzo condensado bicíclico ligado através de um carbono e contendo um ou dois átomos de azoto; ou Ar representa qualquer dos referidos radicais heterocíclicos mono- ou di-substituídos nos carbonos por alcoxilo inferior, alquilo inferior ou halogenio; n, R, e R<sup>1</sup>-R<sup>6</sup> são como definidos na referida reivindicação 1; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável; um seu tautómero para qualquer composto referido de fórmula I em que R<sup>4</sup> represente hidroxilo ou NHR<sup>5</sup>; ou um seu éter enólico alquilico inferior; ou um seu éster enólico alcanóilico inferior quando R<sup>4</sup> representar hidroxilo.

3ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar um composto de fórmula I em que Ar representa fenilo ou fenilo mono- ou di-substituído por um radical seleccionado entre alquilo inferior, alcoxilo inferior, alquiltio inferior, alquilsulfinilo inferior, alquilsulfonilo inferior, halogénio, ciano, carboxilo, alcoxicarbonilo inferior, carbamoilo e trifluorometilo; ou Ar representa um radical heterocíclico insaturado de cinco membros ligado através de um carbono e contendo dois heteroátomos consistindo de um azoto imínico e um membro seleccionado entre azoto amínico insubstituído ou substituído

por alquilo inferior, enxôfre e oxigenio; ou Ar representa um radical heterociclico insaturado de seis membros ligado através de um carbono e contendo um ou dois atomos de azoto; n, R, e R<sup>1</sup>-R<sup>6</sup> são como definidos na referida reivindicação 1; um seu sal farmaceuticamente aceitavel; um seu tautomero para qualquer dos referidos compostos de formula I em que R<sup>4</sup> represente hidroxilo ou NHR<sup>5</sup>; ou um seu eter enolico alquilico inferior; ou um seu éster enólico alcanoilico inferior quando R<sup>4</sup> representar hidroxilo.

4ª.- Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar um composto de fórmula I em que n representa zero.

5ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar um composto de fórmula I ou um seu tautómero em que Ar representa fenilo ou fenilo mono- ou di-substituido por um radical seleccionado entre alquilo inferior, alcoxilo inferior, alquiltio inferior, alquilsulfinilo inferior, alquilsulfonilo inferior, halogenio, ciano, carboxilo, alcoxicarbonilo inferior, carba-moilo e trifluorometilo; ou Ar representa 1- ou 2-naftilo; ou Ar representa um radical arilo heterociclico ligado através de um carbono ao azoto amidico e seleccionado entre furilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, benzofuranilo, indolilo, isoquinolilo, quinolilo, imidazolilo, isoxazolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo ou qualquer referido radical heterociclico mono- ou di-substituido nos carbonos por alquilo inferior, alcoxilo inferior ou halogenio, ou qualquer dos referidos radicais insubstituidos ou substituidos pirrolilo, indolilo, imidazolilo, ou benzimidazolilo substituidos no azoto por alquilo inferior; n representa zero; R<sup>4</sup> representa hidroxilo; R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> são como definidos na reivindicação 2; um seu sal farmaceuticamente aceitavel; um seu éter enolico alquilico inferior; ou um seu ester enolico alcanoilico inferior.



6ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar um composto de fórmula I ou seu tautômero em que n representa zero; Ar representa fenilo ou fenilo mono- ou di-substituído por um radical seleccionado entre alquilo inferior, alcoxilo inferior, alquiltio inferior, alquilsulfinilo inferior, alquilsulfonilo inferior, halogênio e trifluorometilo; ou Ar representa um radical heterocíclico que é ligado através de um carbono ao azoto amídico e é seleccionado entre furilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, benzofuranilo, indolilo, isoquinolilo e quinolilo, ou qualquer referido radical heterocíclico mono- ou di-substituído nos carbonos por alquilo inferior, alcoxilo inferior ou halogênio, ou qualquer referido radical pirrolilo ou indolilo insubstituído ou substituído, substituído no azoto por alquilo inferior; R e R<sup>1</sup> independentemente representam hidrogênio, alquilo inferior, fenilalquilo inferior ou fenilalquilo inferior, substituído no fenilo por um ou dois radicais seleccionados entre alquilo inferior, alcoxilo inferior, alquiltio inferior, alquilsulfinilo inferior, alquilsulfonilo inferior, halogênio e trifluorometilo; R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> independentemente representam hidrogênio, alquilo inferior, halogênio, trifluorometilo ou alcoxilo inferior; R<sup>4</sup> representa hidroxilo; um seu sal farmacêuticamente aceitável derivado duma base farmacêuticamente aceitável; ou um seu sal de adição de ácidos farmacêuticamente aceitável desde que Ar represente um radical heterocíclico básico; um seu derivado éter enólico alquílico inferior; ou um seu derivado éster enólico alcanoílico inferior.

7ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto de fórmula I ou seu tautômero em que n representa zero, um ou dois; Ar representa fenilo ou fenilo mono- ou di-substituído por um radical seleccionado entre alquilo inferior, alcoxilo inferior, alquiltio inferior, carboxilo, halogênio e

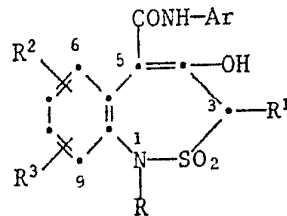
trifluorometilo; ou Ar representa tiazolilo ou piridilo, R e  $R^1$  independentemente representam hidrogênio, alquilo inferior, fenilalquilo inferior ou fenilalquilo inferior substituído no fenilo por um ou dois radicais seleccionados entre alquilo inferior, alcoxilo inferior, alquiltio inferior, halogênio e trifluorometilo;  $R^2$  e  $R^3$  independentemente representam hidrogênio, alquilo inferior, halogênio, trifluorometilo ou alcoxilo inferior;  $R^4$  representa hidroxilo, pirrolidino, fenilalquilamino inferior ou fenilalquilamino inferior substituído na parte fenilo por halogênio; um seu sal farmacêuticamente aceitável derivado duma base farmacêuticamente aceitável; ou um seu sal de adição de ácidos desde que Ar represente um radical heterocíclico básico; um seu derivado éter enólico alquilico inferior; ou um seu derivado éster enólico alcanóilico inferior.

8ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar um composto de fórmula I ou um seu tautômero em que n representa zero; Ar representa fenilo ou fenilo mono-substituído por alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxilo  $C_1-C_4$ , alquiltio  $C_1-C_4$ , alquilsulfinilo  $C_1-C_4$ , alquilsulfonilo  $C_1-C_4$ , halogênio ou trifluorometilo, ou fenilo di-substituído por radicais seleccionados entre alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxilo  $C_1-C_4$ , e halogênio; R representa hidrogênio, alquilo  $C_1-C_4$ , fenilalquilo  $C_1-C_4$  ou fenilalquilo  $C_1-C_4$  mono-substituído no fenilo por alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxilo  $C_1-C_4$ , alquiltio  $C_1-C_4$ , alquilsulfinilo  $C_1-C_4$ , alquilsulfonilo  $C_1-C_4$ , halogênio ou trifluorometilo, ou fenilalquilo  $C_1-C_4$  di-substituído no fenilo por radicais seleccionados entre alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxilo  $C_1-C_4$  e halogênio;  $R^1$  representa hidrogênio, alquilo  $C_1-C_4$ , fenilalquilo  $C_1-C_4$  ou fenilalquilo  $C_1-C_4$  mono-substituído no fenilo por alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxilo  $C_1-C_4$ , alquiltio  $C_1-C_4$ , alquilsulfinilo  $C_1-C_4$ , alquilsulfonilo  $C_1-C_4$ , halogênio ou trifluorometilo, ou fenilalquilo  $C_1-C_4$  di-substituído no fenilo por radicais seleccio-

nados entre alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxilo  $C_1-C_4$  e halogênio;  $R^2$  representa hidrogênio, alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxilo  $C_1-C_4$ , halogênio ou trifluorometilo;  $R^3$  representa hidrogênio, alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxilo  $C_1-C_4$  ou halogênio;  $R^4$  representa hidroxilo; ou um seu sal farmacêuticamente aceitável derivado duma base farmacêuticamente aceitável.

9<sup>a</sup>. - Processo de acordo com a reivindicação I caracterizado por se preparar um composto de fórmula I ou um seu tautômero em que n representa zero; Ar representa um radical heterocíclico seleccionado entre 2-piridilo e 2-tiazolilo, ou os referidos radicais substituídos nos carbonos por alquilo  $C_1-C_4$  ou halogênio; R representa hidrogênio, alquilo  $C_1-C_4$ , fenilalquilo  $C_1-C_4$  ou fenilalquilo  $C_1-C_4$  mono-substituído no fenilo por alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxilo  $C_1-C_4$ , alquiltio  $C_1-C_4$ , halogênio ou trifluorometilo, ou fenilalquilo  $C_1-C_4$  di-substituído no fenilo por radicais seleccionados entre alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxilo  $C_1-C_4$  e halogênio;  $R^1$  representa hidrogênio, alquilo  $C_1-C_4$ , fenilalquilo  $C_1-C_4$  ou fenilalquilo  $C_1-C_4$  mono-substituído no fenilo por alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxilo  $C_1-C_4$ , alquiltio  $C_1-C_4$ , halogênio ou trifluorometilo, ou fenilalquilo  $C_1-C_4$  di-substituído no fenilo por radicais seleccionados entre alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxilo  $C_1-C_4$  e halogênio;  $R^2$  representa hidrogênio, alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxilo  $C_1-C_4$ , halogênio ou trifluorometilo;  $R^3$  representa hidrogênio, alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxilo  $C_1-C_4$  ou halogênio;  $R^4$  representa hidroxilo; ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

10<sup>a</sup>. - Processo de acordo com a reivindicação I caracterizado por se preparar um composto de fórmula II



(II)

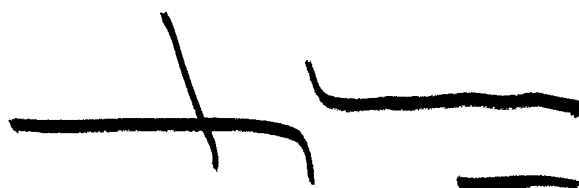
ou seus tautômeros em que Ar representa fenilo ou fenilo mono-substituído por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; halogênio ou trifluorometilo; R<sup>1</sup> representa hidrogênio, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ou fenilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; R<sup>2</sup> representa hidrogênio, halogênio trifluorometilo ou alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; R<sup>3</sup> representa hidrogênio; ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

11<sup>a</sup>. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar um composto de fórmula II como indicado na reivindicação 10, ou um seu tautômero, em que Ar representa fenilo ou fenilo mono-substituído por metilo, metiltio, metoxilo, cloro, fluoro ou trifluorometilo; R representa metilo, benzilo ou benzilo mono-substituído no fenilo por halogênio ou trifluorometilo; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> representam hidrogênio; ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

12<sup>a</sup>. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar N-(4-clorofenil)-1-(4-clorofenilmetil)-1,3-di-hidro-4-hidroxi-2,1-benzotiazepino-5-carboxamida-2,2-dióxido, ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

13ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar N-(4-clorofenil)-1-(4-clorofenilmetil)-3-(fenilmetil)-1,3-di-hidro-4-hidroxi-2,1-benzotiazepino-5-carboxamida-2,2-dióxido, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

Lisboa, 11 de Janeiro de 1988



J. PEREIRA DA CRUZ  
Agente Oficial da Propriedade Industrial  
RUA VICTOR GORDON, 10-A, 1.º  
1200 LISBOA