

**DESCRIÇÃO**  
**DA**  
**PATENTE DE INVENÇÃO**

**N.º** 99 924

**REQUERENTE:** BOEHRINGER MANNHEIM GMBH, alemã, com sede em  
6800 Mannheim 31, República Federal Alemã

**EPÍGRAFE:** "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVAS AMINAS E  
DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE AS CONTÊM"

**INVENTORES:** Dr. rer. nat. Ernst-Christian Witte, Dr. rer.  
nat. Hansjörg Beckh, Dr. rer. nat. Karlheinz  
Stegmeier e Dr. med. Liesel Doerge, residen-  
tes na República Federal Alemã

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

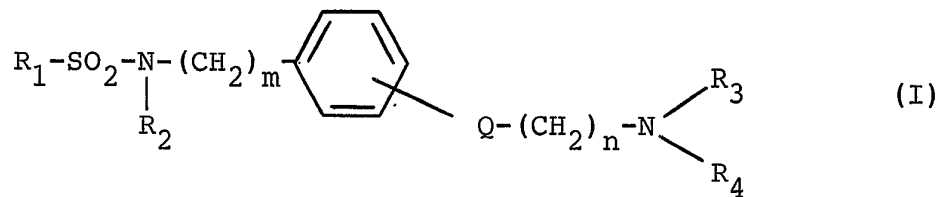
República Federal Alemã, apresentado em 24 de Dezembro de  
1990, sob o nº. P 40 41 780.8.

Descrição referente à patente de invenção de BOEHRINGER MANNHEIM GMBH, alemã, industrial e comercial, com sede em 6800 Mannheim 31, República Federal Alemã, (inventores: Dr. rer. nat. Ernst-Christian Witte, Dr. rer. nat. Hansjörg Beckh, Dr. rer. nat. Karlheinz Stegmeier e Dr. med. Liesel Doerge, residentes na República Federal Alemã), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVAS AMINAS E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE AS CONTÊM".

#### DESCRIÇÃO

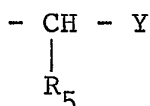
A presente invenção refere-se a novas aminas, aos processos para a sua preparação e às composições farmacêuticas que as contêm.

As novas aminas de acordo com a presente invenção são compostos de fórmula geral:



em que o radical R<sub>1</sub> representa um grupo arilo, aralquilo ou araquenilo, cujo radical arilo pode ser substituído uma ou várias vezes por átomos de halogênio ou por grupos ciano, alquilo, tri

fluoro-metilo, alcoxi, alquil-tio, trifluoro-metoxi, hidroxilo ou carboxilo, o símbolo m representa um número inteiro compreendido entre 1 e 3, o símbolo n representa um número inteiro compreendido entre 1 e 5, o radical  $R_2$  representa o átomo de hidrogênio ou representa um grupo alquilo, aralquilo ou acilo, o símbolo Q representa uma ligação de valência ou um átomo de oxigênio, o radical  $R_3$  representa um átomo de hidrogênio ou representa um grupo alquilo inferior o qual pode ser facultativa e terminalmente substituído por um grupo carboxilo ou por um grupo hidroxilo e o radical  $R_4$  representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo possuindo até 4 átomos de carbono, o qual é facultativa e terminalmente substituído por um grupo carboxilo ou por um grupo hidroxilo, ou representa um grupo acilo, ciclo-alquilo, heteroarilo ou fenilo facultativamente substituído ou representa um radical de fórmula geral:



em que o radical  $R_5$  representa um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada possuindo até 4 átomos de carbono o qual é facultativa e terminalmente substituído por um grupo carboxilo, alcoxi-carbonilo, amino-carbonilo, hidroxilo, mercapto, alquil-tio ou imidazolilo e o símbolo Y representa um grupo carboxilo, alcoxi-carbonilo, amino-carbonilo ou ciano, formilo, hidroxi-metilo, amino-metilo ou um orto-ester, ou os radicais  $R_3$  e  $R_4$  também podem fazer parte de um heterociclo pentagonal ou hexagonal, saturado ou insaturado, facultativamente substituído, contendo até 4 heteroátomos os quais podem ser acoplados a outros compostos em anel através de uma ou várias ligações; são também os correspondentes sais, esterés e amidas fisiologicamente aceitáveis.

Deste modo, a presente invenção refere-se a fenil-alquil-aminas e a fenoxi-alquil-aminas que contem grupos sulfonamida.

A presente invenção engloba os compostos de fórmula geral I na qual o radical sulfonamido-alquilo pode estar em posição orto, meta ou para em relação ao radical da fórmula  $-\text{Q}-(\text{CH}_2)_2-\text{NR}_3\text{R}_4$ , sendo especialmente preferenciais as

posições meta e para.

No caso de os compostos de fórmula geral I conter átomos de carbono assimétricos, então a presente invenção engloba também os seus isómeros ópticos puros (enantiómeros), e também as correspondentes misturas/racematos.

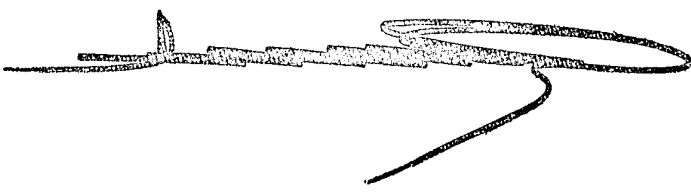
No caso dos compostos de fórmula geral I conterem grupos carboxilo, a presente invenção abrange também os correspondentes sais, esterres e amidas.

Os compostos em causa nunca até hoje foram descritos. Existem apenas duas publicações que fazem referência a di-sulfonamidas do tipo fenil-alquil-amina: D.B. Baird et al., Perkin Trans. 1, Nº. 8, 832/1973 and J.H. Wood and R.E. Gibson, J.A.C.S., 71, 393/1949. Nenhuma dessas publicações descreve qualquer acção farmacológica.

As patentes e publicações anteriormente referidas visavam apenas os ácidos fenoxi-carboxílicos que continham um grupo sulfonamida e bem assim os correspondentes esterres e amidas, e ainda os ácidos fenil-alquil-carboxílicos e correspondentes esterres e amidas, as amidas de ácidos fenoxi-alquil-carboxílicos com aminoácidos que constituíam o componente amina e também os compostos de tetrazol contendo um grupo sulfonamida. Em princípio todos esses compostos contêm uma função ácido. Em consequência, verificou-se surpreendentemente que a função ácida pode ser substituída por uma função amina alcalina sem que haja perda da actividade farmacológica observada no caso dos compostos ácidos.

Os novos compostos de fórmula geral I exibem uma excelente acção antagonística contra o tromboxano A<sub>2</sub>, e também contra os endoperoxidos da prostaglandina. Inibem a activação das plaquetas sanguíneas e de outras células sanguíneas e evitam a constricção da musculatura lisa dos brônquios e dos vasos sanguíneos e evitam também a contracção das células do sangue e de células semelhantes com propriedades contrácteis.

Esta acção faz com que estes compostos constituam fármacos valiosos para o tratamento de doenças cardiovasculares tais como o enfarte cerebral e o enfarte cardíaco agudo, a isquémia cerebral e coronária, as hemialgias, doenças oclusivas do sistema arterial periférico e também as tromboses



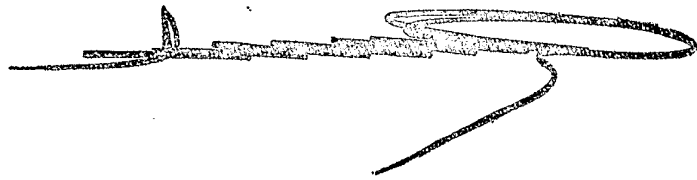
do sistema venoso e arterial. Por outro lado, a sua utilização precoce pode influenciar favoravelmente a detecção de lesões orgânicas no caso de pacientes em estado de choque. Além disso, são adequados para evitar a deposição de trombócitos e de leucócitos no caso de intervenções com circulação extracorpórea e no caso de hemodialise. Para além das suas propriedades no que diz respeito aos concentrados de trombócitos, estabilizam as plaquetas sanguíneas e conseqüentemente aumentam a estabilidade dos derivados sanguíneos durante o período de armazenamento.

Uma vez que no caso da asma brônquica o tromboxano constitui um mediador da reacção inflamatória, recorrendo à utilização desses bloqueadores do receptor do tromboxano, torna-se particularmente possível mitigar ou eventualmente superar a hiperreactividade característica da asma crónica.

Por outro lado, os novos bloqueadores do receptor do tromboxano são protectoramente activos nos casos de gastrite e de tendência para ulceração pelo que podem ser utilizados para a profilaxia recidiva. Num modelo experimental de pancreatite aguda foi possível interferir beneficemente na sua evolução utilizando um antagonista do tromboxano. Por esse motivo é de prever que seja possível aperfeiçoar o prognóstico de pelo menos algumas formas de pancreatite aguda nos seres humanos recorrendo à utilização desses antagonistas do tromboxano.

Por outro lado esses novos compostos são capazes de inibir a incorporação de acetato no colesterol pelo que também são adequados para o tratamento de doenças do metabolismo das gorduras em que esteja implicada uma síntese acrescida de colesterol. Salienta-se especialmente o seu extraordinário efeito anti-aterogénico nos casos de níveis elevados de colesterol, manifestando-se por uma redução na formação da placa do ateroma, especialmente nas artérias coronárias e na aorta.

Uma vez que os diabetes implicam uma formação acrescida de tromboxano, a utilização crónica desses antagonistas do tromboxano pode retardar ou mesmo evitar o desenvolvimento das lesões finais típicas dos vasos sanguíneos dos rins e dos olhos.



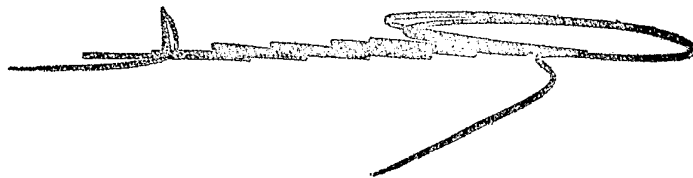
Ainda no caso de diversas doenças renais provocadas por razões de carácter imunológico ou não imunológico, por exemplo, nos casos de glomerulonefrite, insuficiência renal aguda, rejeição de transplantes e lesões renais provocadas por substâncias nefrotóxicas observou-se um aumento de excreção do tromboxano  $B_2$  na urina. Nos casos associados a essas doenças a intervenção com os novos antagonistas do tromboxano permite prever um bom sucesso no que diz respeito à manutenção da função renal.

Tendo ainda em consideração que no caso das células tumorais foi já observado um aumento da síntese do tromboxano e, considerando simultaneamente que a proliferação dessas células pode ser inibida pela administração de antagonistas do tromboxano, esses compostos representam um auxiliar terapêutico eficaz.

Nos casos de gravidez patológica admite-se que a sua causa seja uma perturbação do equilíbrio das prostaglandinas. Em consequência, através do bloqueio do tromboxano e dos receptores  $PGF_2-\alpha$ , é possível interromper particularmente as dores de parto prematuras e poder-se-á conseguir uma evolução mais favorável nos casos de eclampsia e gestose da gravidez. Por outro lado é possível tratar terapêuticamente os sintomas de dismenorrea e do síndrome pré-menstrual provocados pela prostaglandina.

O termo "radical arilo", sózinho ou em combinação com uma cadeia alquilo ou alquenilo significa sempre em qualquer dos casos grupos hidrocarbonetos aromáticos que possuem entre 6 e 14 átomos de carbono, especialmente os grupos fenilo, bifenililo, naftilo e fluorenilo. Esses radicais arilo podem ser substituídos uma, duas ou várias vezes em todas as posições possíveis sendo os substituintes seleccionados entre átomos de halogéneo ou grupos alquilo ( $C_1-C_6$ ), alcoxi ( $C_1-C_6$ ), alquil ( $C_1-C_6$ )tio, trifluoro-metoxi, hidroxilo, carboxilo, trifluoro-metilo ou ciano. O radical fenilo é preferencialmente substituído por um átomo de halogéneo (de preferência um átomo de cloro ou de bromo) ou por um grupo metoxi, metilo ou trifluoro-metilo.

Como grupos aralquilo representados pe-



lo radical  $R_1$ , refere-se aqueles em que a cadeia do alquileno é linear ou ramificada e possui até 5 átomos de carbono. De preferência os grupos aralquilo  $R_1$  englobam os radicais fenetilo e 4-cloro-fenetilo.

Os grupos aralqueno representados por  $R_1$  são aqueles em que o radical alqueno possui 2 ou 3 átomos de carbono, considerando-se preferenciais os grupos estirilo e 4-cloro-estirilo.

Os substituintes alquilo, alcoxi e alquil-tio dos grupos arilo, aralquilo e aralqueno são radicais que possuem até 4 átomos de carbono seleccionados especialmente entre grupos metilo, etilo, isobutilo e terc-butilo, e também os grupos metoxi e metil-tio.

O termo "halogêneo" significa em todos os casos que o substituinte é um átomo de fluor, cloro ou bromo.

Os grupos alquilo representados por  $R_2$  possuem cadeia linear ou ramificada e contêm até 16 átomos de carbono sendo preferíveis os grupos metilo e octilo.

Os grupos aralquilo são aqueles em que o radical arilo ou um grupo fenilo ou 4-cloro-fenilo e cujo radical alquilo possui 1 ou 2 átomos de carbono sendo preferenciais ou grupos 4-cloro-benzoilo e 4-cloro-fenetilo.

Os grupos acilo representados por  $R_2$  derivam de ácidos carboxílicos alifáticos que possuem entre 2 e 16 átomos de carbono, derivam de ácidos aralifáticos e derivam também de ácidos carboxílicos aromáticos. Os grupos acilo preferenciais são seleccionados entre grupos acetilo, isobutiroilo, cinamoilo, benzoilo, 4-cloro-benzoilo e 4-amino-benzoilo e também n-octanoilo e n-hexadecanoilo.

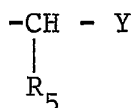
O símbolo  $\underline{m}$  representa preferencialmente o inteiro 2 ao passo que o símbolo  $\underline{n}$  representa preferencialmente o número inteiro compreendido entre 1 e 4.

O radical  $R_3$  representa preferencialmente um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo possuindo até 4 átomos de carbono o qual é terminalmente substituído por um grupo carboxilo ou hidroxilo, sendo o radical hidroxil-alquilo preferencial representado pelo grupo hidroxil-etilo.

O radical  $R_4$  representa preferencialmen

te um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo ( $C_1-C_4$ ) o qual é facultativa e terminalmente substituído por um grupo carboxilo ou hidroxilo. Neste último caso, o radical hidroxí-eto também é preferencial. No caso de o radical  $R_4$  representar um grupo fenilo então é especialmente preferido um grupo fenilo insubstituído ou um que seja substituído por um ou dois átomos de cloro. O termo "heteroarilo" significa um anel pentagonal ou hexagonal que possua um ou vários heteroátomos, os quais são seleccionados entre átomos de oxigênio, azoto e enxofre e também entre os grupos  $SO$  e  $SO_2$ . Considera-se especialmente preferenciais por exemplo, os radicais seguintes: piridina acoplada na posição 2, 3 ou 4 com o átomo de azoto do radical de fórmula  $-NR_3R_4$ , e também os grupos 1,2,4-triazina, piridazina, pirazol, pirazina, pirimidina, 1H-1,2,4-triazol, tiazol e 1,3,4-tiadiazol. Os heterociclos podem eventualmente estar acoplados a substituintes alquilo ( $C_1-C_6$ ), acilo ( $C_1-C_6$ ), fenilo, halogéneo, ciano ou carboxilo. Os radicais ciclo-pentilo e ciclo-hexilo constituem exemplos especialmente preferenciais de radicais ciclo-alquilo. Também são considerados preferenciais os radicais acilo anteriormente definidos e representados por  $R_2$ .

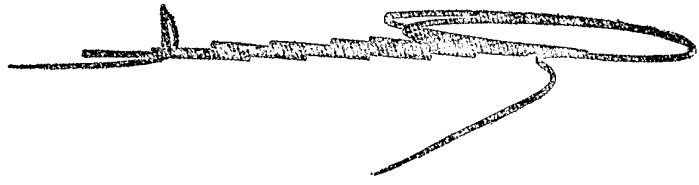
No caso do radical  $R_4$  significar um grupo de fórmula geral:



então o radical  $R_5$  representa especialmente um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada que possua até 4 átomos de carbono o qual é facultativa e terminalmente substituído. Como substituintes preferenciais refere-se os grupos carboxilo, amino-carbonilo, mono- e di-alquil ( $C_1-C_6$ )-amino-carbonilo, alcoxi ( $C_1-C_6$ )-carbonilo, alquil ( $C_1-C_6$ )tio, feniltio, hidroxilo, fenilo e 4-imidazolilo.

O símbolo  $Y$  representa preferencialmente um grupo carboxílo mas também pode representar um grupo alcoxi ( $C_1-C_6$ )-carbonilo, amino-carbonilo, ciano, formilo, hidroximetilo, amino-metilo ou um radical orto-ester.

São especial e particularmente preferenciais os compostos de fórmula geral I na qual o símbolo  $Y$  repre



senta um grupo carboxilo e na qual os radicais  $R_3$  e  $R_5$  em conjunto com o grupo carboxilo representado por Y representam um aminoácido essencial. Entre esses compostos consideram-se todos os isômeros possíveis e correspondentes misturas/racematos.

Como aminoácidos refere-se especialmente, por exemplo, a alanina, a arginina, a asparagina, a cisteína, a cistina, a glutamina, o ácido glutâmico, a glicina, a histidina, a isoleucina, a leucina, a lisina, a metionina, a fenilalanina, a prolina, a serina, a treonina, o triptofano, a tirosina, a valina, a homocisteína, a homo-serina, a hidroxilisina, a hidroxiprolina, a ornitina, a sarcosina, a norvalina e o ácido 2-amino-butírico.

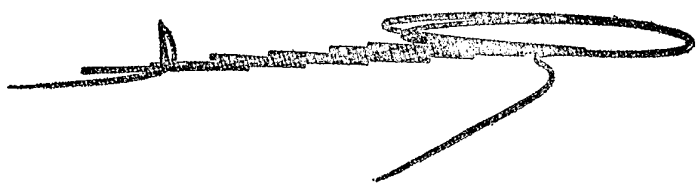
No caso de os radicais  $R_3$  e  $R_4$  representarem heterociclos pentagonais ou hexagonais saturados ou insaturados possuindo um ou vários heteroátomos, então o grupo de fórmula  $-NR_3R_4$  pode representar compostos em anel que estejam acoplados através de um átomo de azoto com o radical alquilo  $Q-(CH_2)_n-$  na fórmula geral I.

Como exemplos refere-se os aneis insaturados de pirrolidina, piperidina, morfolina, tio-morfolina, 1,1-dioxo-tio-morfolina, piperazina e piperazina substituída no átomo de azoto por um radical alquilo, aralquilo ou arilo.

Como exemplos de compostos em anel insaturados refere-se o pirrol, o pirazol e o imidazol e os compostos que incorporam um radical benz tais como o indol, o carbazol e os compostos do tipo da purina.

Considera-se preferenciais os compostos de fórmula geral I na qual o radical  $R_1$  representa um grupo 4-cloro-fenilo, 4-metil-fenilo, 4-metoxi-fenilo ou 4-trifluorometil-fenilo, o radical  $R_2$  representa um átomo de hidrogênio, o símbolo  $m$  representa o inteiro 2, o símbolo Q representa uma ligação de valência ou representa um átomo de oxigênio, o símbolo  $n$  representa o inteiro 1,2,3 ou 4, o radical  $R_3$  representa um átomo de hidrogênio, e o radical  $R_4$  representa um grupo fenilo, ciclo-hexilo, piridilo, pirazolilo ou representa um grupo  $-CH_2-COOH$ ,  $-CH(CH_3)-COOH$  ou  $-CH(CH_2-fenil)-COOH$  ou os radicais  $R_3$  e  $R_4$  em con-



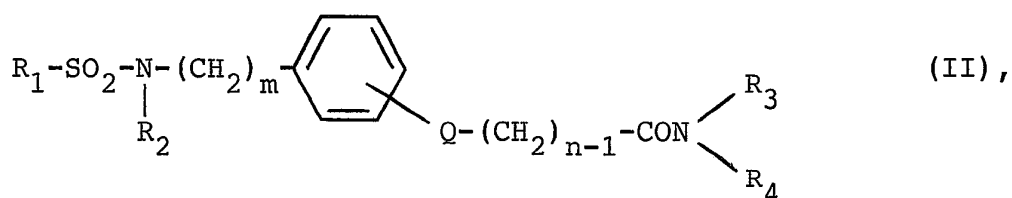


junto com o átomo de azoto ao qual estão ligados representam um anel de piperidina, piperazina, morfolina, pirrol, imidazol, piazol, indol ou carbazol.

No caso dos compostos de fórmula geral I que contêm uma função carboxilo, então como exemplos de ésteres desses ácidos carboxílicos refere-se aqueles que são obtidos com alcoóis inferiores de grupo mono-hidroxi, por exemplo, o metanol ou o etanol ou os que são obtidos com alcoóis de grupo poli-hidroxi, por exemplo, o glicerol, mas consideram-se também abrangidos os alcoóis que contêm outros grupos funcionais, por exemplo, etanol-amina.

As amidas desses ácidos carboxílicos são aquelas em que o componente amina é seleccionado, por exemplo, entre amônia, uma (dialquil inferior)-amina, por exemplo, a dietil-amina, ou uma hidroxil-alkuil-amina, por exemplo, a etanol-amina ou a dietanol-amina. Outros componentes amina englobam as alkuil-, aralkuil- e aril-piperazinas.

A presente invenção proporciona também novas carbonamidas de fórmula geral:



na qual os símbolos  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{Q}$ ,  $n$  e  $m$  possuem as significações definidas antes, sendo esses compostos utilizados como materiais de partida no processo a) adiante descrito. Os compostos de fórmula geral II na qual o grupo  $\text{-NR}_3\text{R}_4$  representam aminoácidos e portanto nos casos em que o radical  $\text{R}_3$  representa um átomo de hidrogênio e o radical  $\text{R}_4$  representa um grupo de fórmula geral  $\text{-CH(R}_5\text{)-Y}$ , encontram-se descritos no pedido de Patente da República Federal da Alemanha número DE-A-39 42 923.7. Além disso, os compostos adiante enumerados encontram-se descritos no pedido de Patente Europeia publicado com o número EP-A-0 004 011:

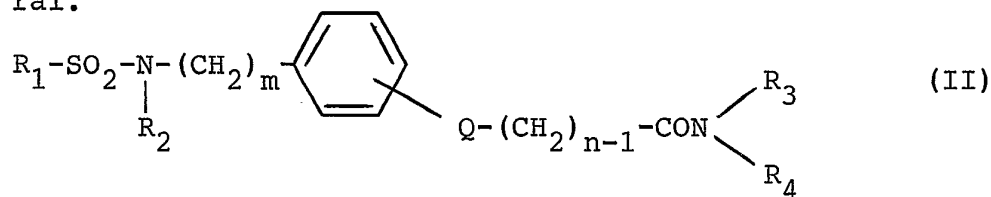
- 1) 4-metil-piperazida do ácido 4-[2-(benzoil-sulfanamido)-etil]-fenil-acético.
- 2) 4-[2-(benzeno-sulfonamido)-etil]-fenoxi-acetamida.

- ~~CONFIDENTIAL~~
- 3) 1-hidroxi-2-propil-amida do ácido 4-[2-(benzeno-sulfonamido)-etil]-fenoxi-acético.
  - 4) 2-carboxi-etil-amida do ácido 4-[2-(benzeno-sulfonamido)-etil]-fenoxi-acético.
  - 5) 4-[2-(benzeno-sulfonamido)-etil]-fenoxi-acetanilida e
  - 6) 4-carboxi-anilida do ácido 4-[2-(benzeno-sulfonamido)-etil]-fenoxi-acético.

É possível preparar as novas carbonamidas de fórmula geral II em conformidade com processos conhecidos a partir de ácidos carboxílicos adequados ou dos seus derivados reactivos, por reacção com as aminas adequadas.

É possível preparar as novas aminas de fórmula geral I em conformidade com um dos processos seguintes:

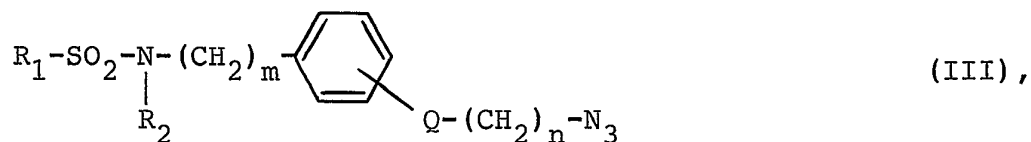
- a) Submete-se uma amida de um ácido carboxílico de fórmula geral.



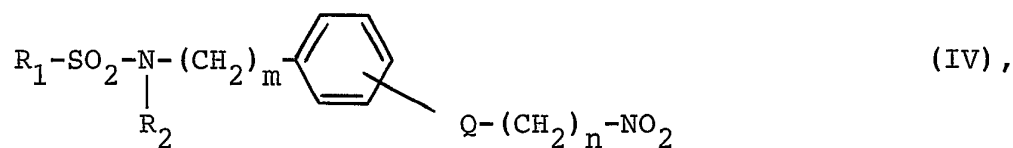
na qual os símbolos  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $Q$ ,  $m$  e  $n$  possuem as significações anteriormente definidas, a uma reacção de redução prar proporcionar uma amina, ou.

- b) Em vez de se efectuar a redução de uma carbonamida de acordo com a alínea a) efectua-se a redução de outra função que possua um átomo de azoto:

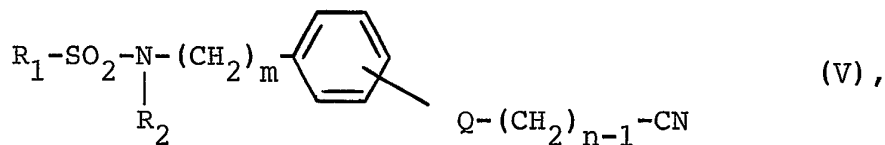
1. Azidas de fórmula geral:



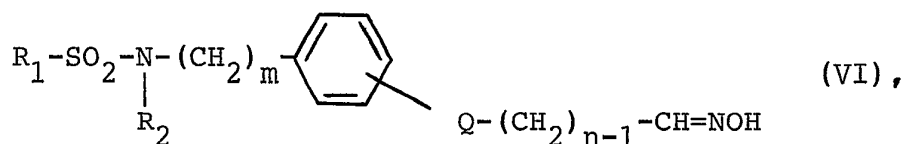
2. Nitroalcanos de fórmula geral:



3. Nitrilos de fórmula geral

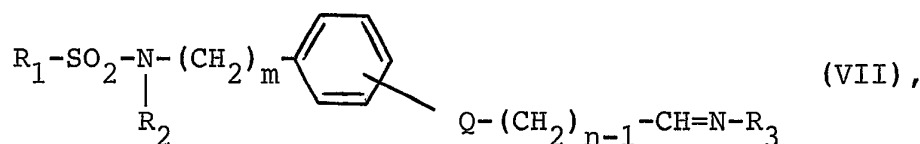


4. Óximas de fórmula geral:



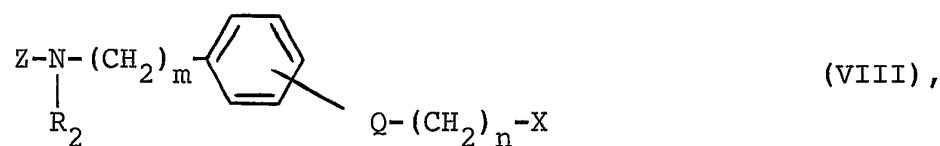
formando-se assim em cada caso uma amina primária (I,  $R_3 = R_4 = H$ ) ou

5. Bases de Schiff de fórmula geral:



formando-se assim uma amina secundária, ou

c) Submete-se um composto de fórmula geral:



na qual os símbolos  $R_2$ ,  $Q$ ,  $m$  e  $n$  possuem as significações definidas antes, o símbolo  $Z$  representa um grupo de protecção para a função amina e o símbolo  $X$  representa um grupo reactivo, a uma reacção, por um processo conhecido, primeiro com um composto que facultativamente pode ser opticamente activo de fórmula geral:

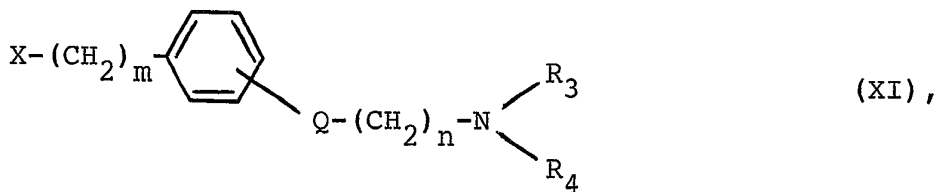


na qual os radicais  $R_3$  e  $R_4$  possuem também as significações definidas antes e depois, após a remoção do grupo  $Z$  de protecção, faz-se reagir com um ácido sulfónico de fórmula geral:



ou um seu derivado, ou

d) Submete-se um composto de fórmula geral:



a uma reacção com uma sulfonamida de fórmula geral:

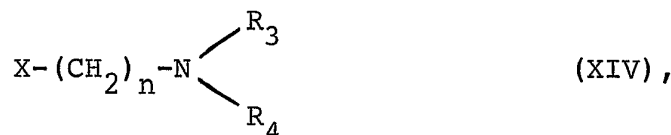


em que os diversos símbolos  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{X}$ ,  $\text{Q}$ ,  $m$  e  $n$  possuem as significações definidas antes, ou no caso de o símbolo  $\text{Q}$  representar um átomo de oxigênio,

e) Submete-se uma amina de fórmula geral:

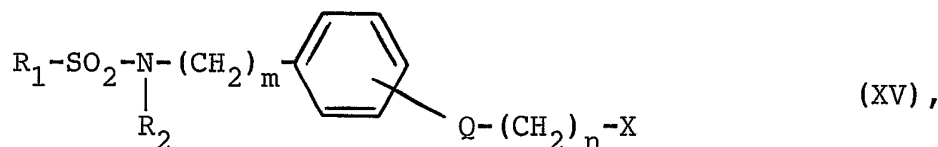


na qual o radical  $\text{R}_2$  e o símbolo  $m$  possuem as significações definidas antes, facultativamente com um passo intermediário de protecção do grupo amino ou do grupo hidroxilo, a uma reacção, segundo uma sequência desejada, com um ácido sulfônico de fórmula geral  $\text{X}$  ou com um seu derivado e com um composto que facultativamente pode ser opticamente activo de fórmula geral:



em que os diversos símbolos  $\text{X}$ ,  $n$ ,  $\text{R}_3$  e  $\text{R}_4$  possuem as significações definidas antes.

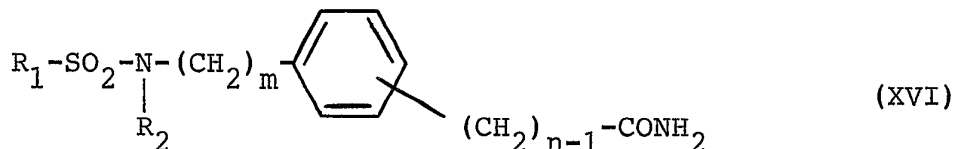
f) Como processo especial para a preparação de aminas primárias ( $\text{I}$ ,  $\text{R}_3 = \text{R}_4 = \text{H}$ ), refere-se a reacção de Delépine a qual consiste em fazer reagir um composto de fórmula geral:



em que os diversos símbolos  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $m$ ,  $n$ ,  $\text{Q}$  e  $\text{X}$  possuem as significações definidas antes com hexametileno-tetramina para proporcionar um sal de amônio quaternário, seguindo-se uma reacção de hidrólise.

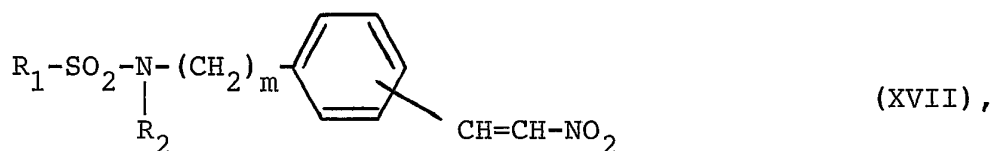
g) As aminas primárias ( $\text{I}$ ,  $\text{R}_3 = \text{R}_4 = \text{H}$ ;  $\text{Q} = \text{ligação de valên-$

cia) também são obtidas submetendo a uma reacção de Hofmann amidadas de um ácido carboxílico de fórmula geral:

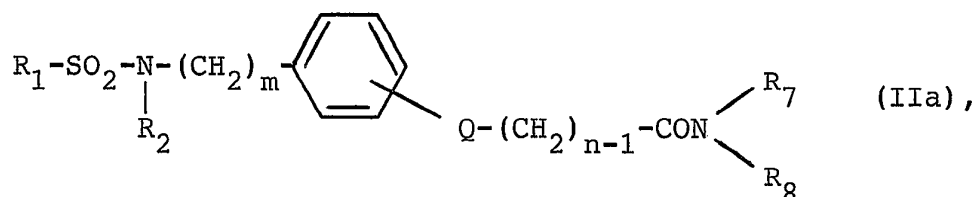


utilizando um hipobrometo de um metal alcalino.

h) Como processo especial para a preparação de fenetil-aminas primárias (I, Q = ligação de valência,  $n = 2$ ,  $R_3 = R_4 = H$ ), refere-se a redução dos nitrostirenos de fórmula geral:

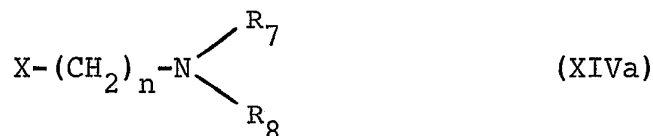


i) As aminas primárias são obtidas utilizando no processo da alínea a) em vez de um composto de fórmula II, uma carbonamida protegida de fórmula geral:



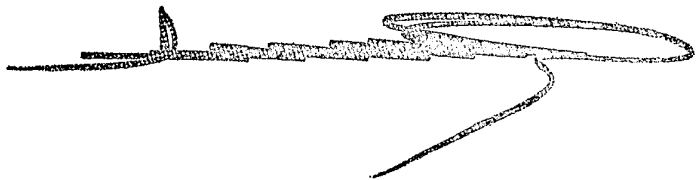
em que os diversos símbolos  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $m$ ,  $Q$  e  $n$ , possuem as significações definidas antes, o radical  $R_7$  representa um átomo de hidrogénio e o radical  $R_8$  representa um grupo de protecção ou os radicais  $R_7$  e  $R_8$  considerados conjuntamente representam um grupo de protecção e depois de ter ocorrido a reacção procede-se à remoção do grupo de protecção.

j) Também se obtém aminas primárias utilizando no processo da alínea e), em vez de um composto de fórmula XIV, uma amina protegida de fórmula geral:



em que os diversos símbolos  $X$ ,  $n$ ,  $R_7$  e  $R_8$  possuem as significações definidas antes, e removendo depois o grupo de protecção.

Para a redução das carboamidas em conformidade com o processo da alínea a) ou para a redução de azidas



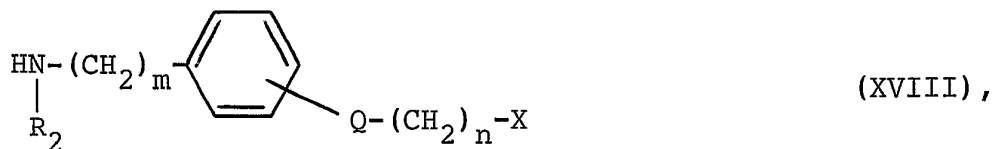
de compostos de grupos nitro e ciano, de óximas e de bases de Schiff em conformidade com o processo da alínea b) é possível utilizar em princípio, todos os processos, descritos na literatura relativamente aos grupos em questão. Como agentes redutores é possível utilizar, por exemplo, complexos de boro e hidretos de alumínio, complexos de hidreto de boro, hidreto de alumínio ( $\text{LiAlH}_4 + \text{AlCl}_3$ ), uma mistura de cloreto de alumínio e de boro-hidreto de sódio, hidrogénio in statu nascendi (álcool + sódio), e também hidrogénio activado por catalisador, facultativamente sob pressão. No caso de as carboamidas de fórmula II que se pretende reduzir conterem grupos  $\text{R}_3$  e/ou  $\text{R}_4$  que eventualmente também possam ser modificados com agentes redutores fortes, por exemplo, alcoxi-carbonilo, então converte-se primeiro a carbonamida com pentacloreto de fósforo proporcionando um complexo de, Vilsmeier e depois submete-se este a redução com um agente reductor de acção suave, por exemplo, boro-hidreto de sódio ou zinco, proporcionando etanol.

Todavia, com o boro-hidreto de sódio é mais frequente que ocorra uma redução parcial do radical alcoxi-carbonilo proporcionando a função álcool.

O referido processo de redução também se aplica nos casos em que em conformidade com o processo da alínea i) se deseja reduzir carbonamidas protegidas.

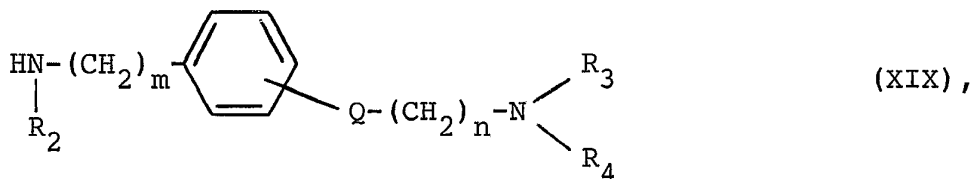
Alguns dos compostos de partida utilizados no caso do processo da alínea b) são novos e podem ser obtidos por processos conhecidos a partir dos correspondentes alcoóis ou aldeídos. Alguns dos nitrilos de fórmula geral II encontram-se descritos, por exemplo, na memória descritiva do pedido de Patente Europeia publicado com o nº. EP-A-0 356 989 e podem ser preparados pelos processos ali indicados.

A reacção de um composto de fórmula geral (VIII) com uma amina de fórmula geral (IX), isto é, o processo da alínea c) desenvolve-se preferencialmente de tal modo que um grupo amino de composto de fórmula geral:

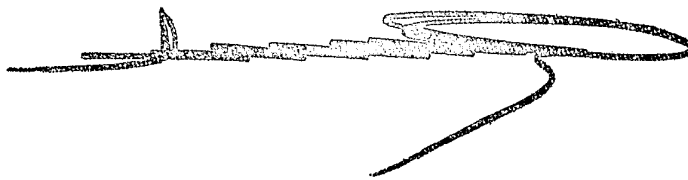


na qual os símbolos  $R_2$ ,  $m$ ,  $Q$ ,  $n$  e  $X$  possuem as significações de finidas antes, é bloqueado com um grupo de protecção que pode ser facilmente removido por forma a obter-se um composto de fórmula geral VIII. No caso vertente são especialmente preferenciais os grupos de protecção conhecidos na química dos peptídeos os quais podem ser facilmente removidos por hidrogenação ou por hidrólise ácida, por exemplo, o radical benzil-oxi-carbonilo. Também é possível utilizar grupos de protecção tais como o grupo ftalimido o qual, após ter ocorrido a condensação entre compostos de fórmulas gerais VIII e IX pode ser novamente removido, por exemplo, utilizando hidroxil-amina. Por vezes é possível omitir completamente o passo de remoção introduzindo previamente um radical de fórmula  $R_1-SO_2-$ . Como grupo  $X$  reactivos dos compostos de fórmula geral VIII, e bem assim de todos os compostos que contêm os grupos  $X$  adiante referidos, considera-se especialmente preferenciais aqueles em que o símbolo  $X$  representa o átomo de halogéneo ou um grupo alquil-sulfonil-oxi ou um grupo aril-sulfonil-oxi. A reacção de um composto de fórmula geral VIII com um composto de fórmula geral IX efectua-se preferencialmente num solvente inerte, por exemplo, em tolueno ou em cloroto de metileno e nesse caso, como aceitador de ácido, adiciona-se preferencialmente um excesso de uma amina terciária, por exemplo, a piridina ou a trietil-amina.

A remoção do grupo de protecção pode ser efectuada em conformidade com processos conhecidos na química dos peptídeos descrita na literatura. Sendo assim é possível remover o radical benzil-oxi-carbonilo, por exemplo, por hidrogenação catalítica, mas também por hidrólise ácida, por exemplo, com uma solução aquosa de ácido bromídrico. Os compostos assim obtidos de fórmula geral:



em que os diversos símbolos  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $m$ ,  $n$  e  $Q$  possuem as significações definidas antes são depois convertidas em sulfonamidas. Como derivados reactivos dos ácidos sulfónicos de fórmula  $X$ , considera-se especialmente preferenciais os haletos e também

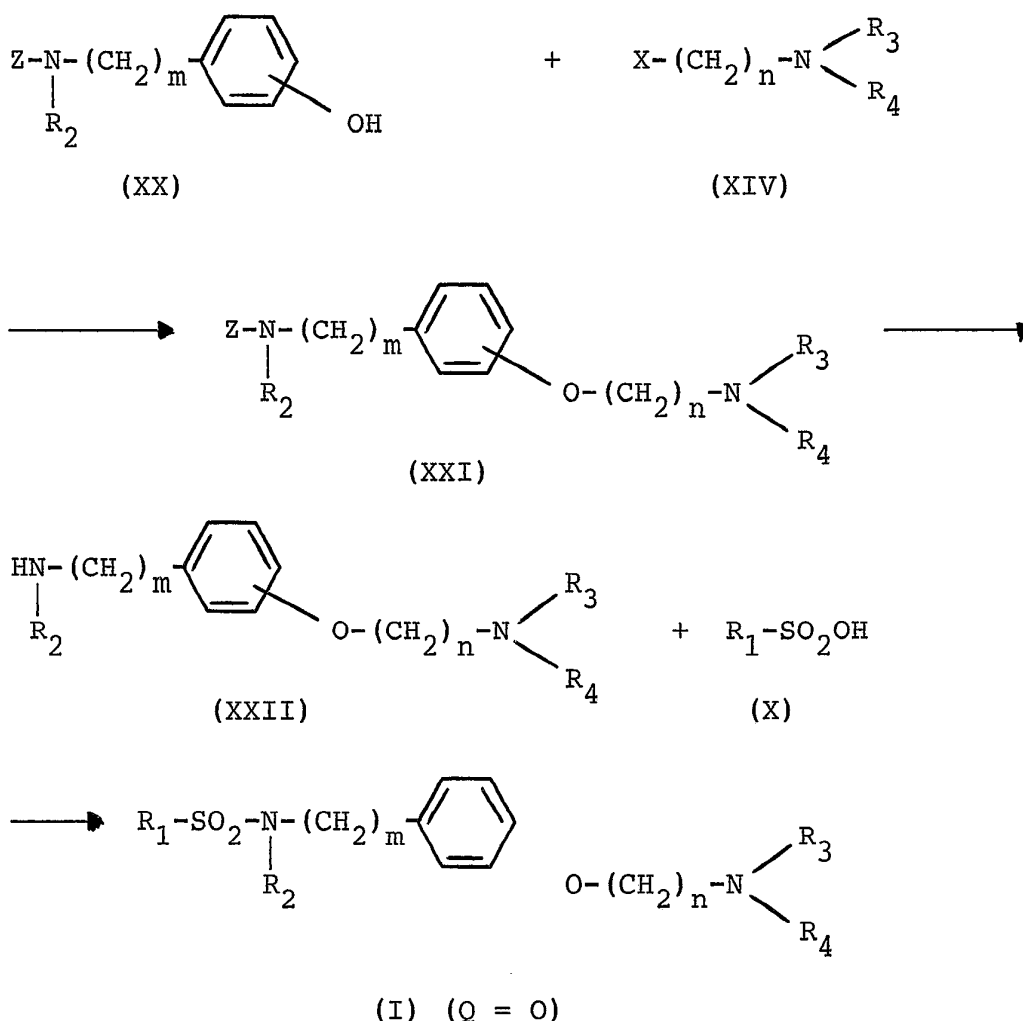


os ésteres correspondentes. As reacções dos cloretos de ácido sulfônico utilizados preferencialmente com os compostos de fórmula geral XIX efectua-se de preferência com a adição de um agente de ligação a um ácido, por exemplo, um acetato de um metal alcalino, um carbonato de um metal alcalino, um hidrogeno-carbonato de um metal alcalino, um fosfato de sódio, um hidróxido de um metal alcalino o óxido de cálcio, o carbonato de cálcio ou o carbonato de magnésio. Todavia esta função também pode ser realizada por bases orgânicas, por exemplo, a piridina ou a etil-amina e nesse caso é possível utilizar como solvente inerte, por exemplo, o éter dietílico, o cloreto de metileno, o dioxano, o tolueno ou um excesso de uma amina terciária. No caso de se utilizar agentes inorgânicos de ligação aos ácidos utiliza-se como meio de reacção, por exemplo, a água, uma solução aquosa de etanol ou uma solução aquosa de dioxano.

Para a reacção descrita na alínea d) entre um composto de fórmula geral XI e uma sulfonamida de fórmula geral XII, verificou-se que é especialmente preferível fazer reagir uma sulfonamida primária de fórmula geral XII ( $R_2 = H$ ) em primeiro lugar com hexametil-dissilazano para proporcionar uma sulfonamida trimetil-silílica de fórmula geral XII ( $R_2 = -SiMe_3$ ). Esta reacção com um composto de fórmula geral XI proporciona um produto isento de sulfonamida dissubstituída. Outra via consiste em utilizar sais de metais alcalinos obtidos com as sulfonamidas de fórmula geral XII: procede-se à evaporação de duas moles de sulfonamida de fórmula geral XII, até à secagem, por cada mole de solução alcoólica contendo o alcoolato de sódio. A mistura obtida reage depois com uma mole de um composto de fórmula geral XI. Desta forma evita-se também a condensação da sulfonamida com duas moles do composto de fórmula geral XI.

O processo resumidamente descrito na alínea e) efectua-se preferencialmente em dois passos. Por um lado efectua-se a condensação dos compostos de fórmula geral XIII com ácidos sulfônicos de fórmula geral X ou com os seus derivados e por outro lado efectua-se com compostos de fórmula geral XIV, de preferência de tal modo que o primeiro dos dois grupos reactivos do composto de fórmula geral XIII é bloqueado com um grupo de protecção que pode ser facilmente removido, fazendo

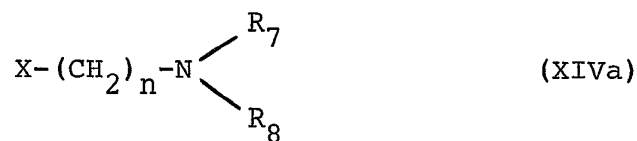
-se reagir o composto obtido com um ácido sulfônico de fórmula geral X ou com um seu derivado ou com um composto de fórmula geral XIV, removendo-se novamente o grupo de protecção e fazendo reagir depois este intermediário reactivo com o composto ainda não utilizado de fórmula geral XIV ou X. Existe um processo segundo o qual se submete um composto de fórmula geral XIII protegido no grupo amino, isto é, um composto de fórmula geral XX a uma reacção com um composto de fórmula geral XIV. Após a remoção do grupo de protecção efectua-se então a reacção com um ácido sulfônico de fórmula geral X ou com um seu derivado:



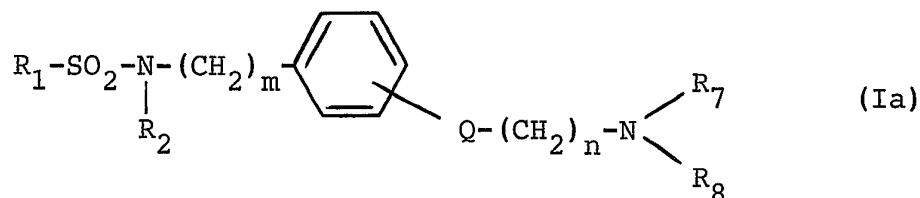
Os símbolos utilizados nas fórmulas anteriores possuem as significações anteriormente definidas.

Recorre-se a um processo análogo quando se deseja obter os compostos de fórmula geral I na qual o símbolo Q representa um átomo de oxigênio e que se destinam depois a ser modificados no grupo amino: em vez de um coomposto de fórmu

la geral XIV faz-se reagir um composto de fórmula geral:

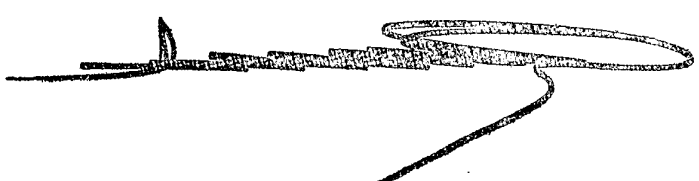


em que os diversos símbolos X, N, R<sub>7</sub> e R<sub>8</sub> possuem as significações definidas na alínea j) com um coomposto de fórmula geral XX para proporcionar um composto de fórmula geral XXIIa na qual os substituintes R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> do composto de fórmula geral XXI são substituídos pelos radicais R<sub>7</sub> e R<sub>8</sub>, e o grupo de protecção Z é removido para proporcionar um composto de fórmula geral XXIIa e após a reacção com um ácido sulfónico de fórmula geral X obtém-se um composto de fórmula geral:



na qual o símbolo Q representa um átomo de oxigénio. Após a remoção do grupo de protecção R<sub>7</sub> ou dos grupos de protecção R<sub>7</sub> e R<sub>8</sub>, este composto pode ser utilizado para numerosas conversões do grupo amino (R<sub>7</sub> = R<sub>8</sub> = H).

A reacção de um fenol de fórmula geral XX com um composto activado de fórmula geral XIV ou XIVa efectua-se de preferência de tal modo que se utiliza o fenol sob a forma do seu sal de sódio ou de potássio. Como meio de reacção utiliza-se um solvente tal como, por exemplo, o tolueno, uma metil-etil-cetona, a dimetil-formamida ou o dimetil-sulfóxido. A possível N-alquilação posterior de um composto de fórmula geral I, na qual o radical R<sub>2</sub> representa um átomo de hidrogénio pode ser efectuada em conformidade com métodos conhecidos e de preferência por reacção com um haleto de alquilo ou com um sulfato de dialquilo em presença de um agente de ligação a ácidos, por exemplo, o carbonato de potássio. No caso de os radicais R<sub>3</sub> e/ou R<sub>4</sub> representarem um átomo de hidrogénio este deve ser substituído por um grupo de protecção num passo intermédio. Como grupo de protecção utiliza-se qualquer grupo conhecido da química dos peptídeos, por exemplo, um grupo benzil-oxi-carbonilo, ou



o agrupamento  $NR_3R_4$ , significa, por exemplo, um radical ftalimido.


Os mesmos conceitos são aplicáveis quando o radical  $R_2$  representa um grupo acilo. De modo idêntico considera-se também preferencial a posterior acilação de um composto de fórmula geral I na qual o radical  $R_2$  representa um átomo de hidrogênio e qualquer dos radicais  $R_3$  e/ou  $R_4$  representa eventualmente um grupo de protecção.

A introdução de um radical acilo representado por  $R_2$  numa sulfonamida de fórmula geral I ( $R_2 = H$ ) efectua-se sob as condições que são habituais para a acilação de aminas: reacção com um derivado activo de um ácido carboxílico, por exemplo, com um haleto de ácido, um anidrido misto ou um éster activado, num solvente inerte e em presença de uma base. Como solvente inerte é possível utilizar, por exemplo, o cloreto de metileno, o benzeno, a dimetil-formamida e semelhantes.

Uma vez que a remoção posterior do grupo de protecção  $R_3$  e/ou  $R_4$  por hidrólise pode originar a hidrólise da função acilo  $R_2$  acabada de introduzir, antes da acilação convém introduzir grupos de protecção  $R_3$  e/ou  $R_4$  que possam ser novamente removidos por outras vias, por exemplo, por hidrogenação.

No caso de o radical  $R_4$  representar um grupo de fórmula geral  $-CH(R_5)-Y$ , é possível preparar compostos de fórmula geral I utilizando na reacção especialmente componentes com uma "função carboxilo oculta" em vez de componentes com grupo carboxilo livre. Deste modo obtem-se primeiro um composto de fórmula geral I na qual o radical  $R_4$  representa um grupo de fórmula geral  $-CH(R_5)-Y$ , em que o símbolo Y pode representar um grupo alcoxi-carbonilo, amino-carbonilo, ciano, formilo, hidroxi-metilo, amino-metilo ou um grupo ortoester. A conversão desses radicais em função carboxilo efectua-se depois em conformidade com processos conhecidos descritos na literatura, por hidrólise (alcoxi-carbonilo, ciano e ortoester) ou por oxidação (formilo, hidroxi-metilo ou amino-metilo).

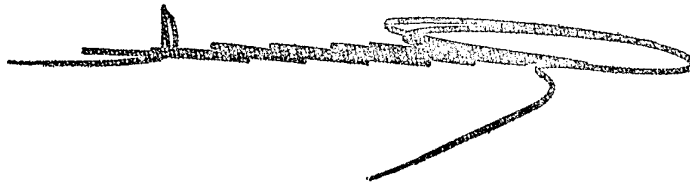
Todavia, por outro lado, os ácidos carboxílicos de fórmula geral I na qual o radical  $R_4$  representa um



grupo de fórmula geral  $-\text{CH}(\text{R}_5)-\text{COOH}$ , podem ser esterificados pelo processo habitual para proporcionar compostos de fórmula geral I na qual o radical  $\text{R}_4$  representa um grupo de fórmula geral  $-\text{CH}(\text{R}_5)-\text{COOR}_6$ , (mais adiante descreve-se a abrangência das significações de  $\text{R}_6$ ) ou é possível converter os seus ésteres com um radical R particular por trans-esterificação de modo a proporcionar ésteres com o radical R diferente. A esterificação dos ácidos carboxílicos efectua-se preferencialmente em presença de um catalisador ácido, por exemplo, o ácido clorídrico, o ácido sulfúrico ou o ácido p-tolueno sulfónico, ou em presença de uma resina de permuta iónica fortemente ácida. Por outro lado, a trans-esterificação exige a adição de pequenas quantidades de uma substância alcalina, por exemplo, um hidróxido de um metal alcalino ou de um metal alcalino-terroso ou um alcoolato de um metal alcalino. Para a esterificação do grupo carboxilo ou para a trans-esterificação é possível utilizar, em princípio, todos os alcoóis. São preferíveis os alcoóis de grupo mono-hidroxil inferior, por exemplo, o metanol, o etanol ou o propanol e também os alcoóis de grupo poli-hidroxil, por exemplo, o glicérol, ou os alcoóis com outros grupos funcionais, por exemplo, a etanol-amina ou ésteres de glicerol.

As amidas em conformidade com a presente invenção derivadas de ácidos carboxílicos de fórmula geral I em que o radical  $\text{R}_4$  representa um grupo de fórmula geral  $-\text{CH}(\text{R}_5)-\text{COOH}$  são preparadas preferencialmente através de processos conhecidos, a partir de ácidos carboxílicos ou a partir dos correspondentes derivados reactivos, por exemplo, haletos, ésteres, azidas ou anidridos de ácidos carboxílicos ou anidridos mistos, por reacção com uma amina. Como componente de grupo amino é possível utilizar, por exemplo, amónia, alquil-aminas, dialquil-aminas mas também é possível utilizar alcoóis aminados, por exemplo, a etanol-amina e o 2-amino-propanol. Outros componentes valiosos de grupo amina engloba as alquil-, aralquil-, e aril- piperazinas.

Para a preparação de sais com bases orgânicas e inorgânicas farmacologicamente aceitáveis, por exemplo, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de cálcio, hidróxido de amónio, metil-glucamina, morfina ou eta-



nol-amina, faz-se reagir os ácidos carboxílicos com bases adequadas. Também é possível utilizar misturas de ácidos carboxílicos com carbonatos ou com hidrogênio-carbonatos de metais alcalinos-adequados.

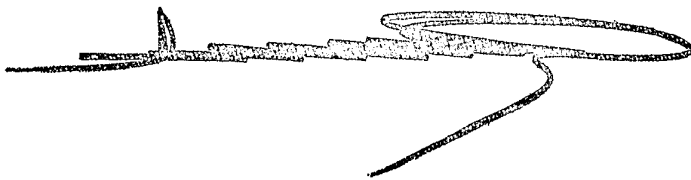
É possível obter enantiômeros puros dos compostos de fórmula geral I eventualmente por resolução dos racematos, através da formação de sal com bases opticamente activas ou utilizando aminas/amino ácidos opticamente puros nos processos de síntese em conformidade com as alíneas c) e d) -f).

Para a preparação de composições farmacêuticas mistura-se os compostos de fórmula geral I por um processo conhecido, com veículos, agentes aromatizantes e agentes corantes farmacêuticamente aceitáveis com eles se formando, por exemplo, comprimidos ou drageias ou adiciona-se-lhes adjuvantes adequados para preparar suspensões ou soluções aquosas ou oleosas, por exemplo, utilizando azeite.

Os compostos de fórmula geral I podem ser administrados por via oral ou parenteral em preparações no estado líquido ou no estado sólido. Como meio de injeção é preferível utilizar água que contenha agentes estabilizadores, agentes solubilizadores e/ou tampões convencionais no caso de soluções injectáveis. Esses aditivos englobam, por exemplo, os tampões tartrato e borato, o etanol, o dimetil-sulfóxido, agentes formadores de complexos (tais como o ácido etileno-diamina-tetra-acético), polímeros de elevado peso molecular (tais como o óxido de polietileno no estado líquido) para a regulação da viscosidade ou derivados de polietileno com anidridos de sorbitano.

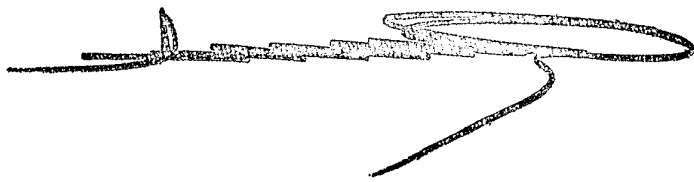
Os veículos no estado sólido abrangem substâncias seleccionadas entre amido, lactose, manitol, metilcelulose, talco, ácido silicífico altamente dispersado, ácidos gordos de elevado peso molecular (tais como o ácido esteárico), gelatina, gelose, fosfato de cálcio, estearato de magnésio, gorduras de origem animal e vegetal e polímeros no estado sólido de elevado peso molecular (tais como os polietileno-glicóis). As composições adequadas para administração oral podem conter eventualmente agentes aromatizantes e edulcorantes.

Para além dos compostos de fórmula ge-



ral I descritos nos Exemplos são também preferenciais os seguintes compostos de fórmula geral I:

- 1) 1-[2-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-2-amino-etano.
- 2) 1-[3-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-3-amino-propano.
- 3) Cloridrato de 1-[3-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-4-amino-butano; p.f. 153°C.
- 4) Cloridrato de 1-[3-[2-(4-metil-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-2-amino-etano; p.f. 128-130°C.
- 5) 1-[3-[2-(trifluoro-metil-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-2-amino-etano.
- 6) 1-[4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-4-amino-butano.
- 7) 1-[4-[2-(4-metil-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-2-piperidino-etano.
- 8) 1-[3-[2-(4-metil-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-2-piperidino-etano.
- 9) Cloridrato de 1-[3-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-2-anilino-etano; p.f. 124-126°C.
- 10) Cloridrato de 1-[3-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-2-ciclo-hexil-amino-etano; p.f. 150-151°C.
- 11) N-[2-[3-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-etil]-glicina.
- 12) N-[2-[3-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-etil]-L-alanina.
- 13) N-[2-[4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-etil]-L-alanina.
- 14) N-[2-[3-[2-(4-metil-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-etil]-L-alanina.
- 15) N-[2-[3-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-etil]-fenil-alanina.
- 16) N-[4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-benzil]-glicina.
- 17) N-[4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-benzil]-L-alanina.
- 18) N-[4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenetil]-glicina.



- 19) N-[4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenetil]-L-alanina.
- 20) 1-[4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-2-(3-piridil-amino)-etano.
- 21) 1-[4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenil]-2-(4-piridil-amino)-etano.
- 22) 1-[4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenil]-2-(2-piridil-amino)-etano.
- 23) 1-[4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-2-(3-pirazolil-amino)-etano.
- 24) N-[2-[4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenil]-etil]-pirrol.
- 25) N-[2-[4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-etil]-pirrol.
- 26) N-[2-[4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenil]-etil]-imidazol.
- 27) N-[2-[4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-etil]-imidazol.
- 28) N-[2-[4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenil]-etil]-pirazol.
- 29) N-[2-[4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-etil]-pirazol.
- 30) N-[2-[4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenil]-etil]-indol.
- 31) N-[2-[4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-etil]-indol.
- 32) N-[2-[4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenil]-etil]-carbazol.
- 33) 1-[4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-2-(2-piridinil-amino)-etano.
- 34) 1-[4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-2-(3-piridinil-amino)-etano.
- 35) 1-[4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-2-(4-piridinil-amino)-etano.
- 36) 1-[3-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-2-(2-piridinil-amino)-etano.
- 37) 1-[3-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-2-(3-piridinil-amino)-etano.

- 38) 1-[3-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-2-(4-piridinil-amino)-etano.
- 39) 1-[4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenil]-2-(2-piridinil-amino)-etano.
- 40) 1-[4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenil]-2-(3-piridinil-amino)-etano.
- 41) 1-[4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenil]-2-(4-piridinil-amino)-etano.

Também são preferenciais as novas carbonamidas de fórmula geral II como intermediários para a preparação dos compostos preferenciais números 1 - 10 e 20 - 41 e ainda para a preparação dos compostos descritos nos Exemplos 1 - 3.

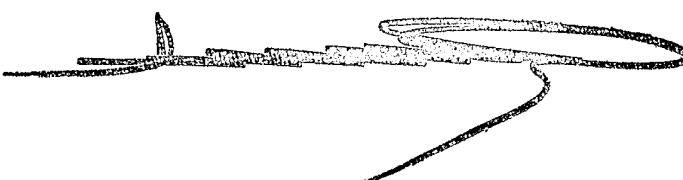
Os exemplos seguintes cujo objectivo consiste em ilustrar a presente invenção descrevem algumas das numerosas variantes processuais que podem ser utilizadas para a síntese de compostos de acordo com a presente invenção.

Passos Preliminares: amidas de ácidos carboxílicos de fórmula geral II.

Exemplo 1

Piperidina do ácido 2-[4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenil]-acético

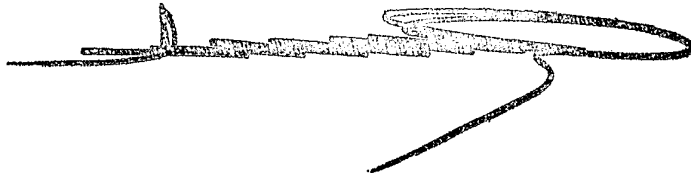
Preparou-se uma mistura de 10.0 g (28 mmol) de ácido 2-[4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenil]-acético, de 10 ml de cloreto de tionilo e de 3 gotas de dimetil-formamida e agitou-se durante 2 horas à temperatura de 60°C. Depois destilou-se no vácuo o cloreto de tionilo em excesso e dissolveu-se o resíduo em 50 ml de cloreto de metileno. Adicionou-se esta solução gota a gota, sob arrefecimento com gelo, a uma solução de 7.22 g (85 mmol) de piperidina em 80 ml de cloreto de metileno. Depois agitou-se a mistura de reacção durante 1 hora sob arrefecimento com gelo e a seguir durante mais 1 hora à temperatura ambiente. Depois agitou-se a mistura de reacção sucessivamente e por duas vezes com ácido clorídrico 2N, duas vezes com água e duas vezes com uma solução de hidrogenocarbonato de sódio. A seguir secou-se sob sulfato de magnésio



anidro, evaporou-se e deixou-se o resíduo recristalizar a partir de acetato de etilo. Obteve-se 7.2 g (61% do valor teórico); p.f. 110°C.

Os compostos adiante enumerados foram preparados por um processo análogo:

- a) 3-[4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenil]-propionamida  
a partir de ácido 3-[4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenil]-propiónico, de cloreto de tionilo e de amônia. Dissolveu-se o cloreto de ácido em cloreto de metileno e depois gasificou-se com amônia. Obteve-se um rendimento de 77% do valor teórico; p.f. 169-170°C, após recristalização a partir de metanol.
- b) 4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenil-acetamida a partir de ácido 4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenil-acético, de cloreto de tionilo e de amônia. Obteve-se um rendimento de 76% do valor teórico; p.f. 192-193°C.
- c) etil-amida do ácido 4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenil-acético a partir do ácido 4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenil-acético, de cloreto de tionilo e de etil-amina. Obteve-se um rendimento de 62% de valor teórico; p.f. 113°C, após recristalização a partir de uma solução aquosa de etanol. Além disso, a partir de ácido 3-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi-acético, de cloreto de tionilo e das aminas correspondentes preparou-se também os compostos seguintes:
- d) piperidina de 3-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi-acetilo.  
Obteve-se um rendimento de 77% do valor teórico, p.f. 124-126°C, após recristalização a partir de etanol.
- e) 3-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi-acetil-diethyl-amida.  
Obteve-se um rendimento de 87% do valor teórico; p.f. 78-80°C, após recristalização a partir de acetato de etilo + iso-hexano.
- f) (2-hidroxi-etil)-amida do ácido 3-[2-(4-cloro-fenil-sulfo-



- nil-amino)-etil]-fenoxi-acético.  
Obteve-se um rendimento de 65% do valor teórico; óleo incolor.
- g) 2-[bis-(2-hidroxi-etil)-amida] do ácido 3-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi-acético.  
Obteve-se um rendimento de 66% do valor teórico; óleo incolor.
- h) Morfolina do ácido 3-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi-acético.  
Obteve-se um rendimento de 86% do valor teórico; p.f. 110-111°C, após recristalização a partir de etanol.
- i) 4-metil-piperazida do ácido 3-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi-acético.  
Obteve-se um rendimento de 98% do valor teórico; p.f. 139-141°C, após recristalização a partir de etanol.
- j) anilida do ácido 3-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi-acético.  
Obteve-se um rendimento de 98% do valor teórico; p.f. 143-144°C.
- k) ciclo-hexil-amida do ácido 3-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi-acético.  
Obteve-se um rendimento de 82% do valor teórico; p.f. 100-101°C.

No caso de se utilizar ácido 3-[2-(3-trifluoro-metil-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi-acético ou de se utilizar ácido 3-[2-(4-bromo-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi-acético, com cloreto de tionilo e amônia, obtêm-se os compostos seguintes:

- l) 3-[2-(3-trifluoro-metil-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi-acetamida.  
Obteve-se um rendimento de 71% do valor teórico; p.f. 118°C, após recristalização a partir de etanol.
- m) 3-[2-(4-bromo-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi-acetamida.  
Obteve-se um rendimento de 81% do valor teórico; p.f. 115-116°C, após recristalização a partir de etanol.

A partir de ácido 4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi-acético, de cloreto de tionilo e das aminas correspondentes foi possível preparar os compostos



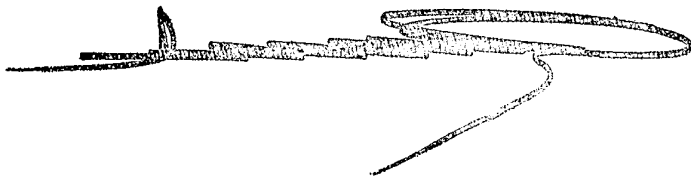
seguintes:

- n) dietil-amida do ácido 4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi-acético.  
Obteve-se um rendimento de 80% do valor teórico; óleo incolor.
- o) etil-amida do ácido 4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi-acético.  
Obteve-se um rendimento de 81% do valor teórico; p.f. 133-134°C.
- p) 4-metil-piperazida do ácido 4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi-acético.  
Obteve-se um rendimento de 78% do valor teórico; p.f. 110-112°C.
- q) 2-pirimidinil-amida do ácido 4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi-acético.  
Obteve-se um rendimento de 60% do valor teórico; sob a forma de cloridrato; p.f. 150-157°C.
- r) 3-piridil-amida do ácido 4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi-acético.  
Obteve-se um rendimento de 50% do valor teórico; sob a forma de cloridrato; p.f. 152-155°C.

#### Exemplo 2

#### 4-[3-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-butiramida.

A uma solução arrefecida para a temperatura de -10°C constituída por 100 ml de tetra-hidrofurano anidro, por 4.32 g (43 mmol) de trietil-amida e por 14.4 g (36 mmol) de ácido 4-[3-[2-(4-clorofenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-butírico, adicionou-se lentamente, gota a gota uma mistura de 4.02 g (37 mmol) de cloroformato de etilo e de 30 ml de tetra-hidrofurano anidro. Deixou-se a mistura de reacção aquecer até à temperatura ambiente, agitou-se durante mais 30 minutos e depois filtrou-se por sucção o precipitado de cloridrato de trietil-amina. Depois gaseificou-se o filtrado com amônia enquanto se arrefecia com gelo, após o que se manteve sob agitação durante 6 horas à temperatura ambiente e a seguir evaporou-se e misturou-se o resíduo com ácido clorídrico 2N. Adicionou-



-se-lhe acetato de etilo, misturou-se agitando vigorosamente e procedeu-se à separação das fases. Agitou-se a fase de acetato de etilo por duas vezes com uma solução de bicarbonato e duas vezes com água e depois secou-se com sulfato de sódio anidro e evaporou-se. Após a recristalização a partir de acetato de etilo obteve-se o produto pretendido com o aspecto de cristais incolores. Obteve-se um total de 12.8 g (89% do valor teórico); p.f. 110-112°C.

Os compostos adiante enumerados foram preparados por um processo análogo:

a) Etil-amida do ácido 3-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi-acético.

Obteve-se um rendimento de 83% do valor teórico; óleo incolor.

b) 4-piridil-amida do ácido 4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenil-acético.


Obteve-se um rendimento de 21% do valor teórico; sob a forma de cloridrato; p.f. 181°C.

Uma variante do processo consiste em utilizar um éster nitrofenílico activado para a formação da amida:

c) Piperidida do ácido 3-[2-(4-metil-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi-acético.

A uma solução aquecida para a temperatura de 40°C constitui da por 12.0 g (34 mmol) do ácido

3-[2-(4-metil-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi-acético e por 120 ml de tetra-hidrofurano anidro adicionou-se 5.6 g (34 mmol) de carbonil-bis-imidazol. Deixou-se a reacção evoluir durante 15 minutos, adicionou-se-lhe 0.5 g (3.4 mmol) de 4-nitro-fenol e deixou-se reagir durante mais 15 minutos e depois adicionou-se-lhe 2.92 g (34 mmol) de piperidina, após o que se manteve a mistura de reacção à temperatura de 60°C durante 2 horas. A seguir evaporou-se, misturou-se o resíduo com uma mistura de água gelada e de ácido clorídrico até a reacção ficar distintamente ácida e extraiu-se três vezes com acetato de etilo. Lavou-se o extracto três vezes com água, duas vezes com uma solução de carbonato de sódio 2N e uma vez com água, e depois secou-se com sulfato de sódio anidro e evaporou-se. Obteve-se um total de 10.4 g (73% do valor teórico); p.f. 119-120°C, após recrista



lização a partir de etanol.

Por um processo análogo ao da alínea c), a partir de ácido 4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-benzôico e de piperidina foi possível preparar os compostos seguintes:

d) Piperidida do ácido 4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-benzôico.

Obteve-se um rendimento de 62% do valor teórico; p.f. 190°C. e a partir de ácido 3-[4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenil]-propiónico e de piperidina preparou-se:

e) Piperidida do ácido 3-[4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenil]-propiónico.

Obteve-se um rendimento de 71% do valor teórico; p.f. 89-91°C.

### Exemplo 3


#### Bis-(2-hidroxi-etil)-amida do ácido 4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi-acético

Preparou-se uma mistura de 9.44 g (25 mmol) de 4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi-acetato de etilo, de 30 ml de metanol e de 30 ml de dietanol-amina e manteve-se à temperatura de refluxo durante 5 horas e depois evaporou-se. Misturou-se o resíduo com 300 ml de acetato de etilo e agitou-se esta solução com uma quantidade de ácido clorídrico 2N tal que a fase aquosa teve uma reacção ácida. Procedeu-se à separação das fases, lavou-se a fase de acetato de etilo com água de pH neutro, secou-se com sulfato de sódio anidro e depois evaporou-se. Obteve-se um total de 9.1 g (80% do valor teórico); óleo incolor.

Por um processo análogo, a partir de 4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi-acetato de etilo e das aminas adequadas foi possível preparar os compostos seguintes:

a) 2-hidroxi-etil-amida do ácido 4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi-acético.

Obteve-se um rendimento de 91% do valor teórico; p.f. 112-114°C.



b) Piperidida do ácido 4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi-acético.

Obteve-se um rendimento de 93% do valor teórico; p.f. 124-126°C.

c) Morfolida do ácido 4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi-acético.

Obteve-se um rendimento de 91% do valor teórico; óleo incolor.

d) 4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi-acetamida.

Dissolveu-se o éster em metanol, adicionou-se-lhe amônia líquida sob arrefecimento, deixou-se evaporar a amônia em excesso à temperatura ambiente e depois filtrou-se por sucção o produto precipitado. Obteve-se um rendimento de 88% do valor teórico; p.f. 158-159°C.

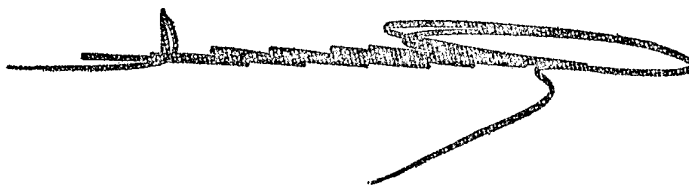
#### Aminas de fórmula geral I

##### Exemplo 4

#### 1-[3-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-2-amino-etano

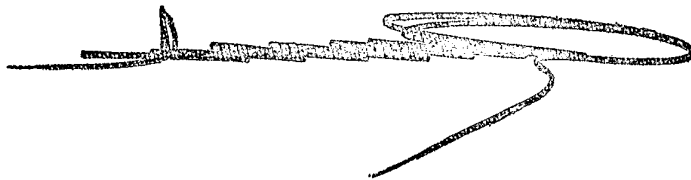
Preparou-se uma suspensão de 1.55 g (41 mmol) de hidreto de alumínio-lítio e de 200 ml de tetra-hidrofurano anidro e adicionou-se-lhe gota a gota, à temperatura ambiente e sob agitação, uma solução de 10.0 g (27 mmol) de 3-[2-(4-cloro-fenilsulfonil-amino)-etil]-fenoxi-acetamida (preparação descrita no Exemplo 14 do pedido de Patente Europeia número 89 115 911.3) e de 150 ml de tetra-hidrofurano anidro. Manteve-se a mistura de reacção durante 2 horas à temperatura de refluxo, e depois arrefeceu-se com gelo/água. Filtrou-se a mistura de reacção por sucção e evaporou-se o filtrado. Removeu-se o óleo remanescente com cloreto de metileno. Depois secou-se com sulfato de magnésio anidro, dissolveu-se em éter dietílico e fez-se precipitar o correspondente cloridrato adicionando-lhe éter dietílico misturado com ácido clorídrico. Após a recristalização a partir de etanol, obteve-se o produto pretendido sob a forma de cristais incolores.

Obteve-se um total de 9.3 g (88% do valor teórico); p.f. do cloridrato 183°C.



Os compostos a seguir enumerados foram preparados por um processo análogo:

- a) 1-[3-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-2-dietil-amino-etano a partir de dietil-amida do ácido 3-[2-[4-cloro-fenil-sulfonil-amino]-etil-fenoxi-acético].  
Obteve-se um rendimento de 77% do valor teórico; óleo incolor,  $n_D^{20} = 1.5552$ .
- b) 1-[3-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-2-1-piperidil-etano a partir de piperidida do ácido 3-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi-acético.  
Obteve-se um rendimento de 90% do valor teórico, óleo incolor,  $n_D^{20} = 1.5656$ .
- c) 1-[3-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-2-1-morfolinil-etano a partir de morfolida do ácido 3-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi-acético.  
Obteve-se um rendimento de 85% do valor teórico; óleo incolor,  $n_D^{20} = 1.5633$ .
- d) 1-[3-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-2-(4-metil-1-piperazinil)-etano a partir de 4-metil-piperazida do ácido 3-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi-acético.  
Obteve-se um rendimento de 86% do valor teórico; p.f. do di maleinato: 161-163°C. A base livre é um óleo incolor;  $n_D = 1.5578$ .
- e) 1-[3-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-2-2-hidroxi-etil-amino-etano a partir de 2-hidroxi-etil-amida do ácido 3-[2-[4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi-acético.  
Obteve-se um rendimento de 73% do valor teórico; base: óleo incolor.
- f) 1-[3-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-2-bis-(2-hidroxi-etil)-amino-etano a partir de bis-(2-hidroxi-etil)-amida do ácido 3-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi-acético.  
Obteve-se um rendimento de 60% do valor teórico; óleo incolor.
- g) 1-[4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-2-amino-etano a partir de 4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]



-fenoxi-acetamida.

Obteve-se um rendimento de 60% do valor teórico; p.f. do cloridrato 251-253°C.

h) 1-[4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-2-dietil-amino-etano a partir de dietil-amina do ácido 4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi-acético.

Obteve-se um rendimento de 58% do valor teórico; óleo incolor.

i) 1-[4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-2-(1-piperidil)-etano a partir de piperidida do ácido 4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi-acético.

Obteve-se um rendimento de 57% do valor teórico; p.f. de cloridrato 78-81°C.

j) 1-[4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-2-(1-morfolinil)-etano a partir de morfolidina do ácido 4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi-acético.

Obteve-se um rendimento de 53% do valor teórico; p.f. do cloridrato 177-179°C.

k) 1-[4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-2-(2-hidroxi-etil-amino)-etano a partir de 2-hidroxi-etil-amida do ácido 4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi-acético.

Obteve-se um rendimento de 62% do valor teórico; sob a forma de cloridrato, p.f. 206-208°C.

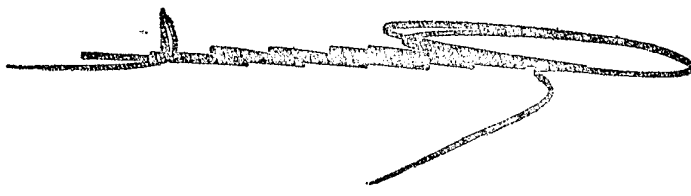
l) 1-[4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-2-bis-(2-hidroxi-etil-amino)-etano a partir de bis-(2-hidroxi-etil)-amida do ácido 4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi-acético.

Obteve-se um rendimento de 44% do valor teórico; sob a forma de cloridrato com o aspecto de uma massa vidrada.

m) 1-[4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenil]-3-amino-propano a partir de 3-[4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenil]-propionamida.

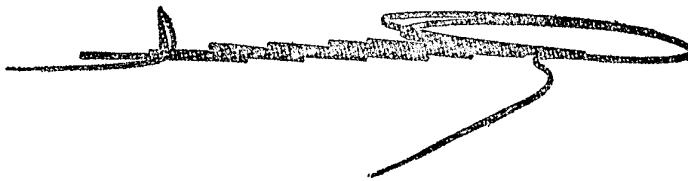
Obteve-se um rendimento de 74% do valor teórico; p.f. 124°C, após recristalização a partir de acetato de etilo.

n) 1-[4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenil]-2-(1-piperidil)-etano a partir de piperidida do ácido 2-[4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenil]-acético.



Obteve-se um rendimento de 51% do valor teórico; p.f. 76-78°C.

- o) 1-[4-[2-(fenil-sulfonil-amino)-etil]-2-amino-etano a partir de 4-[2-(fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi-acetamida. Obteve-se um rendimento de 56% do valor teórico; p.f. do cloridrato 197-199°C.
- p) 1-[4-[2-(fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-2-(4-metil-piperazinil)-etano a partir de 4-metil-piperazida do ácido 4-[2-(fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi-acético. Obteve-se um rendimento de 35% do valor teórico; sob a forma de dicloridrato; p.f. 104-114°C.
- q) 1-[4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-2-(4-metil-piperazinil)-etano a partir de 4-metil-piperazida do ácido 4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi-acético. Obteve-se um rendimento de 41% do valor teórico; sob a forma de dicloridrato; p.f. 187-193°C.
- r) 1-[4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenil]-3-(1-piperidil)-propano a partir de piperidida do ácido 3-[4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenil]-propiônico. Obteve-se o rendimento de 64% do valor teórico; p.f. 87-88°C.
- s) 1-[4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenil]-4-amino-butano a partir de 4-[4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenil]-butiramida. Obteve-se um rendimento de 71% do valor teórico; sob a forma de hidrogeno-sulfato; 230-233°C.
- t) 1-[3-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-butiramida a partir de 4-[3-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-butiramida. Obteve-se um rendimento de 66% do valor teórico; sob a forma de cloridrato; p.f. 153°C.
- u) 1-[3-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-2-etil-amino-etano a partir de etil-amida do ácido 3-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi-acético. Obteve-se um rendimento de 48% do valor teórico; sob a forma de cloridrato; p.f. 163-165°C.
- v) 1-[3-[2-(4-metil-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-2-ciclohexil-amino-etano a partir de ciclo-hexil-amida do áci-



do 3-[2-(4-metil-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi-acético. Obteve-se um rendimento de 85% do valor teórico; sob a forma de cloridrato e com o aspecto de um óleo viscoso.

w) 1-[4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-2-etil-amino-etano a partir de etil-amida do ácido 4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi-acético.

Obteve-se um rendimento de 40% do valor teórico; sob a forma de cloridrato; p.f. 234-236°C.

x) N-(4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-benzil)-piperidina a partir de piperidina do ácido 4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-benzóico.

Obteve-se o rendimento de 66% do valor teórico; sob a forma de cloridrato; p.f. 197-199°C.

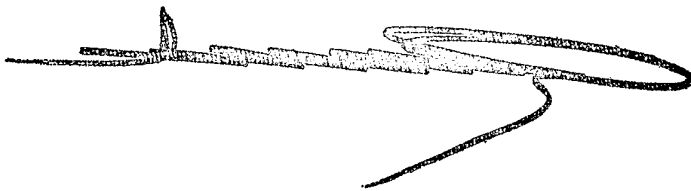
#### Exemplo 5

#### 1-[4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenil]-2-amino-etano

A uma quantidade de 250 ml de éter dietílico anidro, à temperatura de 0°C, adicionou-se em pequenas porções uma quantidade de 1.63 g (12 mmol) de cloreto de alumínio e depois adicionou-se 0.47 g (12 mmol) de hidreto de alumínio-lítio. Depois adicionou-se a essa suspensão, gota a gota, uma solução de 4.1 g (12 mmol) de cianeto de 4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-benzilo e de 75 ml de éter dietílico. Depois manteve-se a mistura de reacção à temperatura de refluxo durante 2 horas, arrefeceu-se e fraccionou-se com uma solução de gelo/hidrogeno-carbonato de sódio. Filtrou-se a mistura de reacção e extraiu-se a massa de hidróxido de alumínio várias vezes com acetato de etilo quente. Secou-se a solução de acetato de etilo utilizando sulfato de magnésio anidro e depois evaporou-se. Após a recristalização a partir de acetato de etilo obteve-se uma quantidade de 2.3 g (55% do valor teórico); p.f. 113-114°C.

O composto seguinte foi preparado por um processo análogo:

a) 1-[3-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-2-amino-etano a partir de 1-[3-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-



-etil]-fenoxi]-2-ciano-etano (p.f. 90-93°C) o qual pode ser preparado aquecendo à temperatura de 110°C durante 5 horas uma mistura de 1 mol de 3-[2-[4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-acetamida, de 2 moles de pentóxido de fósforo e de tolueno.

Obteve-se um rendimento de 63% do valor teórico; p.f. 94°C.

#### Exemplo 6

1-[3-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-2-acetamino-etano.

Preparou-se uma suspensão de 2.0 g (5.1 mmol) de cloridrato de 1-[3-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-2-amino-etano (ver Exemplo 1), de 50 ml de cloreto de metileno e de 1.56 g (15.3 mmol) de trietil-amina anidra e agitou-se durante 15 minutos, e a seguir adicionou-se-lhe uma quantidade catalítica de 4-dimetil-amino-piridina e depois arrefeceu-se para a temperatura de 0°C. Preparou-se depois uma solução de 0.4 g (5.1 mmol) de cloreto de acetilo e de 4 ml de cloreto de metileno anidro e adicionou-se-lhe gota a gota. Decorridas 2 horas, extraiu-se a mistura de reação duas vezes com ácido clorídrico diluído e depois com água, secou-se com sulfato de magnésio anidro e evaporou-se. Submeteu-se o óleo remanescente a cromatografia sobre gel de sílica utilizando como agente de eluição cloreto de metileno. Após a evaporação obteve-se um óleo incolor. A quantidade total obtida foi de 1.3 g (64% do valor teórico).

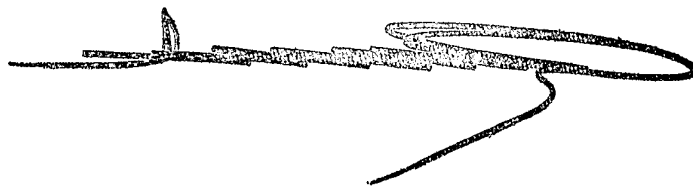
Por um processo análogo, utilizando cloreto de benzoilo, obteve-se o composto seguinte:

a) 1-[3-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-2-benzoil-amino-etano

Obteve-se um rendimento de 76% do valor teórico; óleo incolor.

#### Exemplo 7

1-[3-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-2-ciclohexil-amino-etano.



à temperatura do banho de gelo preparou-se uma mistura de 5.5 g (12.2 mmol) de ciclo-hexil-amida do ácido 3-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi-acético com 13 ml (0.142 mol) de oxicloreto de fósforo. Depois removeu-se o banho de gelo e agitou-se a mistura de reacção durante 20 minutos à temperatura ambiente. A seguir destilou-se o excesso de oxicloreto de fósforo no vácuo à temperatura de 20°C e dissolveu-se o resíduo em 40 ml de éter dimetílico de etileno-glicol. Arrefeceu-se novamente a solução para a temperatura do banho de gelo e adicionou-se-lhe progressivamente uma quantidade de 1.52 g (4 mmol) de boro-hidreto de sódio sob agitação vigorosa. A seguir agitou-se a mistura durante 16 horas à temperatura ambiente. Depois arrefeceu-se novamente para a temperatura de 0°C, adicionou-se-lhe uma quantidade de 25 ml de metanol contendo 1 mol de ácido clorídrico por litro e manteve-se sob agitação durante 1 hora em banho de gelo. Depois, evaporou-se a mistura de reacção à temperatura de 30°C, adicionou-se-lhe uma quantidade de 50 ml de uma solução de carbonato de sódio 2N seguindo-se a extracção com acetato de etilo. Secou-se o extracto com sulfato de sódio anidro e evaporou-se. Após a adição de éter dietílico e de um pouco de acetona filtrou-se o produto por sucção e deixou-se recristalizar a partir de etanol. A quantidade obtida foi de 4.7 g (82% do valor teórico); sob a forma de cloridrato; p.f. 150-151°C.

Por um processo análogo foi possível preparar os compostos adiante enumerados a partir das carbonamidas adequadas:

a) 1-[3-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-3-anilino-etano.

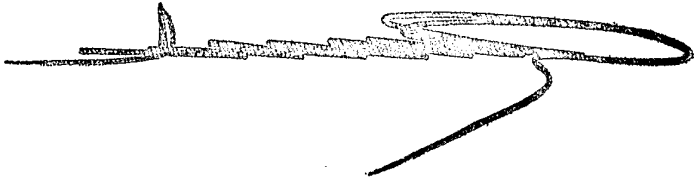
Obteve-se um rendimento de 66% do valor teórico; sob a forma de cloridrato; p.f. 124-126°C.

b) 1-[4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenil]-2-etil-amino-etano.

Obteve-se um rendimento de 62% do valor teórico; p.f. 212°C.

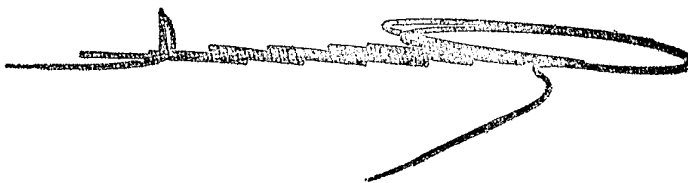
c) 1-[3-[2-(3-trifluoro-metil-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-2-amino-etano.

Obteve-se um rendimento de 53% do valor teórico; sob a forma de cloridrato; p.f. 159-161°C.

- 
- d) 1-[3-[2-(4-bromo-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-2-amino-etano.  
Obteve-se um rendimento de 48% do valor teórico, sob a forma de cloridrato; p.f. 183-185°C.
- e) 1-[4-[2-(4-trifluoro-metil-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-2-(N-alaninil)-etano a partir do éster alanina-etílico da amida do ácido 4-[2-(4-trifluoro-metil-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi-acético.  
p.f. 109-114°C e subsequente hidrólise do éster etílico.  
Obteve-se um rendimento de 31% do valor teórico; sob a forma de cloridrato; p.f. 187-191°C.
- f) 1-[4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-2-(N-alaninil)-etano a partir de éster alanina-etílico da amida do ácido 4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi-acético e subsequente hidrólise do éster etílico.  
Obteve-se um rendimento de 43% do valor teórico; sob a forma de cloridrato; p.f. 117-153°C (decomp.).
- g) éster L-alanina-etílico da amida do ácido 1-[3-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-acético e subsequente hidrólise do éster etílico.  
Obteve-se um rendimento de 54% do valor teórico; p.f. 70°C.
- h) 1-[4-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenil]-2-(L-2-hidroxi-1-metil)-etano.  
Obteve-se um rendimento de 39% do valor teórico; sob a forma de cloridrato; p.f. 181-184°C, após recristalização a partir de etanol.
- i) 1-[3-[2-(4-metil-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-2-(L-2-hidroxi-1-metil)-etano.  
Obteve-se um rendimento de 61% do valor teórico; sob a forma de cloridrato; óleo bastante viscoso.
- j) 1-[3-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-2-(L-2-hidroxi-1-fenil-metil)-etano.  
Obteve-se um rendimento de 67% do valor teórico; sob a forma de cloridrato; óleo bastante viscoso.

Exemplo 9

1-[3-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-2-amino-



### -etano


Preparou-se uma solução de 21.6 g (58.6 mmol) de 3-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi-acetamida e de 175 ml de dimetoxi-etano e adicionou-se-lhe progressivamente a uma temperatura entre 15 e 20°C, uma quantidade de 31.3 g (0.234 mol) de cloreto de alumínio anidro, mantendo-se sob agitação durante 30 minutos. Depois adicionou-se-lhe progressivamente uma quantidade de 8.85 g (0.234 mol) de boro-hidreto de sódio a uma temperatura entre 15 e 20°C durante 30 minutos. Após agitação durante 3 horas sob arrefecimento adicionou-se-lhe cuidadosamente, gota a gota, uma quantidade de 130 ml de gelo/água com as devidas precauções para que a temperatura interna não excedesse os 25°C. Enquanto se mantinha o arrefecimento com gelo ajustou-se o valor do pH para 8.5 adicionando uma solução concentrada de hidróxido de sódio e depois misturou-se com 75 ml de acetato de etilo e filtrou-se. A seguir lavou-se o precipitado com acetato de etilo. Após a separação das fases extraiu-se a fase aquosa com acetato de etilo. Procedeu-se à secagem dos extractos orgânicos, concentrou-se até cerca de 80 ml e misturou-se com 20 ml de éter dietílico contendo ácido clorídrico. Após o arrefecimento filtrou-se por sucção o produto obtido e a seguir lavou-se com acetato de etilo. A quantidade obtida foi de 16.7 g (73% do valor teórico) sob a forma de cloridrato; p.f. 187-190°C.

### Exemplo 9

#### 1-[3-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-3-amino-propano

#### 1. 1-[3-[2-(benzil-oxi-carbonil-amino)-etil]-fenoxi]-3-(N-ftalimido)-propano.

Preparou-se uma mistura de 24.4 g (90 mmol) de 3-[2-(benzil-oxi-carbonil-amino)-etil]-fenol, de 31.3 (117 mmol) de 1-bromo-3-(N-ftalimido)-propano, de 16.1 g (117 mmol) de carbonato de potássio em pó e de 100 ml de dimetil-formamida anidra, e agitou-se durante 20 horas a uma temperatura de 80°C. Depois arrefeceu-se a mistura de reacção, misturou-se com gelo/água e extraiu-se várias vezes com acetato de etilo.




Após a secagem com sulfato de sódio anidro evaporou-se a fase orgânica e agitou-se o resíduo oleoso com uma mistura de metanol/água (79:30 v/v), observando-se seguidamente a sua cristalização. Após a filtração por sucção e lavagem com água, dissolução em acetato de etilo e secagem com sulfato de sódio anidro, submeteu-se a nova evaporação e depois agitou-se com iso-hexano, filtrou-se por sucção e secou-se. A quantidade obtida foi de 36.4 g (88% do valor teórico); p.f. 84-85°C.

2. 1-[3-(2-amino-etil)-fenoxi]-3-(N-ftalimido)-propano.

Preparou-se uma mistura de 15.0 g (32.5 mmol) do composto obtido em conformidade com o passo 1 e 1 litro de metanol e 6.5 g de paládio sobre carvão (10%) e hidrogenou-se durante 24 horas à temperatura ambiente à pressão normal e depois removeu-se o catalisador filtrando-o por sucção. Misturou-se o filtrado com uma solução de éter dietílico contendo ácido clorídrico e depois evaporou-se. Após agitação com iso-hexano, filtração por sucção e secagem, obteve-se uma quantidade de 9.15 g (78% do valor teórico); sob a forma de cloridrato; p. f. 134-136°C, após recristalização a partir de etanol.

3. 1-[3-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-3-(N-ftalimido)-propano.

A uma suspensão de 6.0 g (16.6 mmol) de cloridrato de 1-[3-(2-amino-etil)-fenoxi]-3-(N-ftalimido)-propano, de 70 ml de cloreto de metileno e de 5.06 g de trietil-amina, sob agitação durante 15 minutos e sob arrefecimento para a temperatura de 0°C, adicionou-se lentamente, gota a gota, uma mistura de 3.6 g (17.1 mmol) de sulfocloreto de 4-cloro-benzeno e de 40 ml de cloreto de metileno. Depois agitou-se a mistura de reacção durante 1 hora à temperatura de 0°C e durante mais 1 hora à temperatura ambiente. A seguir diluiu-se com 100 ml de cloreto de metileno, extraiu-se duas vezes com ácido clorídrico diluído e depois tratou-se duas vezes com água, secou-se com sulfato de magnésio anidro e evaporou-se. O resíduo recristalizou a partir de etanol. A quantidade obtida foi de 6.79 g (82%



do valor teórico); p.f. 118°C.

#### 4. Composto em epígrafe

Preparou-se uma mistura de 3.6 g (7.2 mmol) do composto de grupo ftalimido obtido em conformidade com o passo 3. de 40 ml de etanol e de 5 ml de hidrato de hidrazina a 100% (100 mmol) e agitou-se durante 5 horas à temperatura de 50°C, ajustando-se depois o valor do pH para 6.8 adicionando ácido clorídrico bastante diluído e ajustou-se mais exactamente para o valor de pH 7 por adição de uma solução de hidrogeno-carbonato de sódio. Extraiu-se essa solução com acetato de etilo, secou-se o extracto com sulfato de sódio anidro e depois misturou-se com uma solução de éter dietílico contendo ácido clorídrico. Submeteu-se a evaporação, agitou-se com éter dietílico, filtrou-se por sucção e secou-se. A quantidade obtida foi de 2.3 g (79% do valor teórico) sob a forma de cloridrato; p.f. 174-176°C após recristalização a partir de água.

Os compostos adiante enumerados foram preparados por um processo análogo:

a) 1-[3-[2-(4-bromo-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-3-amino-propano, através dos passos:

1. 1-[3-[2-(4-bromo-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-3-(N-ftalimido)-propano a partir de sulfo-cloreto de 4-bromo-benzeno e de 1-[3-(2-amino-etil)-fenoxi]-3-(N-ftalimido)-propano.

Obteve-se um rendimento de 84% do valor teórico; p.f. 105-107°C, após recristalização a partir de etanol.

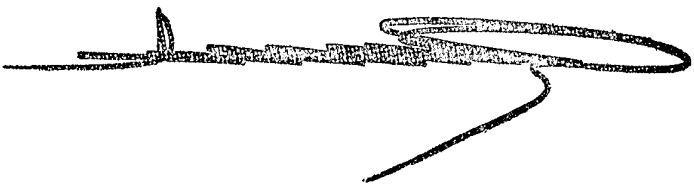
2. Composto em epígrafe.

Obteve-se um rendimento de 60% do valor teórico, sob a forma de cloridrato; p.f. 174-175°C, após recristalização a partir de água.

b) 1-[3-[2-(3-trifluoro-metil-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-3-amino-propano.

Obteve-se um rendimento de 68% do valor teórico, sob a forma de cloridrato, sendo o p.f. 151-153°C, após recristalização a partir de água através dos passos seguintes:

1-[3-[2-(3-trifluoro-metil-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-3-amino-propano.



xi]-3-(N-ftalimido)-propano a partir de sulfo-cloreto de 3-trifluoro-metil-benzilo e de 1-[3-(2-amino-etil)-fenoxi]-3-naftilimido-propano.

Obteve-se um rendimento de 82% do valor teórico; óleo incolor.

#### Exemplo 10

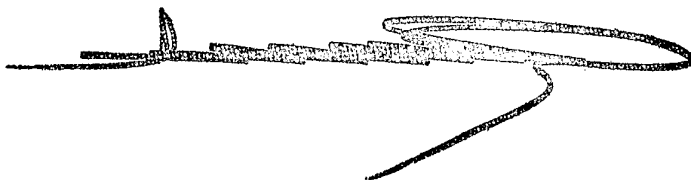
1-[3-[2-(4-metil-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-2-amino-etano.

1. Benzil-amida do ácido 3-[2-(4-metil-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi-acético

Aqueceu-se até à temperatura de 40°C uma mistura de 10.0 g (28.6 mmol) de ácido 3-[2-(4-metil-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi-acético e de 100 ml de tetra-hidrofurano anidro e adicionou-se-lhe uma quantidade de 4.64 (28.6 mmol) de carbonil-bis-imidazol e depois deixou-se reagir durante 10 minutos. A seguir adicionou-se-lhe uma quantidade de 0.4 g (28.6 mmol) de p-nitro-fenol. Decorridos 10 minutos adicionou-se-lhe uma quantidade de 3.1 g (28.6 mmol) de benzil-amina e depois deixou-se a mistura de reacção sob agitação durante 2 horas à temperatura de 60°C. Depois destilou-se o tetra-hidrofurano, misturou-se o resíduo com gelo e com ácido clorídrico diluído e agitou-se com cloreto de metileno. Extraiu-se a fase orgânica duas vezes com uma solução de hidrogeno-carbonato de sódio e uma vez com água. Após a secagem com sulfato de magnésio anidro submeteu-se a evaporação e a recristalização a partir de etanol. A quantidade obtida foi de 10.2 g (81% do valor teórico); p.f. 118-120°C.

2. 1-[3-[2-(4-metil-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-2-benzil-amino-etano.

A uma mistura de 200 ml de tetra-hidrofurano anidro e de 1.65 g (40 ml) de hidreto de alumínio-lítio adicionou-se gota a gota uma solução de 100 ml de tetra-hidrofurano anidro e uma quantidade de 9.5 g (20 mmol) da amida obtida em conformidade com o passo 1 e depois deixou-se em ebulição suavemente durante 4 horas. Depois arrefeceu-se e fraccionou-se



com gelo e com uma solução de hidrogeno-carbonato de sódio. Filtrou-se por sucção, extraiu-se o produto sólido da filtração várias vezes com acetato de etilo quente e depois secou-se as fases orgânicas combinadas utilizando sulfato de magnésio anidro, e a seguir evaporou-se. Removeu-se o resíduo da evaporação com acetato de etilo e adicionou-se a uma solução de éter dietílico contendo ácido clorídrico. Filtrou-se por sucção o cloridrato precipitado e deixou-se recristalizar a partir de etanol. A quantidade obtida foi de 3.9 g (39% do valor teórico) sob a forma de cloridrato; p.f. 154-156°C.

### 3. Composto em epígrafe


Preparou-se uma mistura de 3.5 g (7.6 mmol) do composto de grupo benzil-amino obtido em conformidade com o passo 2, de 50 ml de metanol e de 0.3 g de 10% de paládio sobre carvão e hidrogenou-se durante 48 horas à temperatura ambiente e sob pressão normal e depois filtrou-se por sucção, adicionou-se ao filtrado um pouco de éter dietílico contendo ácido clorídrico e a seguir evaporou-se. Após agitação com éter dietílico e subsequente secagem obteve-se uma quantidade de 2.28 g (81% do valor teórico) sob a forma de cloridrato; p.f. 128-130°C

#### Exemplo 11

N-[2-[3-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-etil]-glicina

#### 1. Éster etílico de N-[2-[3-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-etil]-glicina

Preparou-se uma suspensão de 5.0 g (12.8 mmol) de cloridrato de 1-[3-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenoxi]-2-amino-etano, de 100 ml de cloreto de metileno e de 3.88 g (38.3 mmol) de trietil-amina e agitou-se durante 30 minutos, adicionou-se-lhe uma quantidade de 4.70 g (28 mmol) de bromo-acetato de etilo e a seguir agitou-se a mistura de reação durante 6 horas à temperatura ambiente. Depois adicionou-se-lhe uma solução de carbonato de sódio e separou-se a fase orgânica. Secou-se com sulfato de magnésio anidro e evaporou-se. Após a separação por CLER preliminar (Europrep RP 18), metanol



65/tampão 7.8, 35 vol), obteve-se uma quantidade de 2.5 g (41% do valor teórico) de um óleo incolor.

## 2. Composto em epígrafe

Preparou-se uma mistura de 2.5 g (5.24 mmol) do éster obtido em conformidade com o passo 1 sob a forma de cloridrato, de 10 ml de uma solução de hidróxido de sódio 2N e de 10 ml de etanol e agitou-se durante 1 hora à temperatura de 50°C. Depois destilou-se o etanol, diluiu-se o resíduo com água e agitou-se duas vezes com acetato de etilo. Acidificou-se a fase aquosa com ácido clorídrico diluído, tendo conseqüentemente ocorrido a precipitação do cloridrato cristalino. Após a filtração por sucção, lavagem com água e secagem, obteve-se uma quantidade de 2.2 g (94% do valor teórico) sob a forma de cloridrato; p.f. 205-207°C, após recristalização a partir de uma solução aquosa de etanol.

### Exemplo 12

1-[3-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-fenil]-2-amino-etano.

#### 1. 1,3-bis-(2-amino-etil)-benzeno

Preparou-se uma mistura de 25.0 g (0.16 mmol) de dicianeto de m-xilileno de 300 ml de etanol e de 50 ml de uma solução concentrada de amônia e hidrogenou-se em presença de níquel de Raney durante 5 horas à temperatura de 150°C e sob uma pressão de 150 bar. Filtrou-se por sucção a mistura de reacção e evaporou-se o filtrado. Dissolveu-se o resíduo em éter dietílico, purificou-se a solução com carvão activado e finalmente misturou-se com uma solução de éter dietílico contendo ácido clorídrico, verificando-se conseqüentemente a precipitação do dicloridrato. Filtrou-se por sucção o produto obtido, lavou-se com éter dietílico e secou-se. A quantidade obtida foi de 23.2 g (61% do valor teórico), sob a forma de dicloridrato p.f. 282-286°C.

#### 2. Composto em epígrafe.

~~CONFIDENTIAL~~

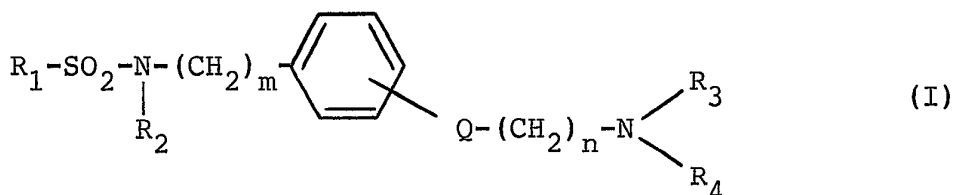
A uma mistura de 6.0 g (25.2 mmol) do cloridrato obtido em conformidade com o passo 1 e de 5.4 g (25.2 mmol) de sulfo-cloreto de 4-cloro-benzeno em 500 ml de metanol adicionou-se lentamente, gota a gota à temperatura de -50°C e sob agitação vigorosa, uma quantidade de 25.2 ml de uma solução de hidróxido de sódio 2N (50.5 mmol). Manteve-se a agitação durante 30 minutos e deixou-se a mistura de reação aquecer até à temperatura ambiente e a seguir misturou-se com uma solução de carbonato de sódio e agitou-se com acetato de etilo. Secou-se a fase de acetato de etilo com sulfato de sódio anidro e evaporou-se. Para se conseguir a purificação procedeu-se à separação por cromatografia em coluna de pressão média: RP 18, metanol/tampão, pH 7.8 = 7.3 vol. A quantidade obtida foi de 3.4 g (40% do valor teórico); p.f. 194-195°C; após recristalização a partir de metanol.

Como sub-produto obteve-se um pouco de 1,3-bis-[2-(4-cloro-fenil-sulfonil-amino)-etil]-benzeno; p.f. 135-136°C.

### R E I V I N D I C A Ç Õ E S

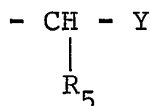
- 1ª -

Processo para a preparação de um composto de fórmula geral (I):



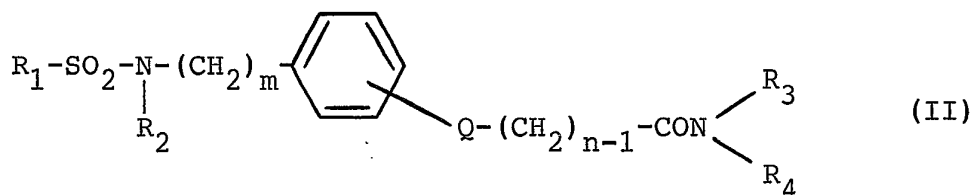
na qual o radical  $R_1$  representa o grupo arilo, aralquilo ou aralquênilo, cujo radical arilo pode em qualquer dos casos ser substituído um ou várias vezes por átomos de halogéneo ou por grupos ciano, alquilo, trifluoro-metilo, alcoxi, alquil-tio,

trifluoro-metoxi, hidroxilo ou carboxilo, o símbolo  $m$  representa um número inteiro compreendido entre 1 e 3, o símbolo  $n$  representa um número inteiro compreendido entre 1 e 5, o radical  $R_2$  representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo, aralquilo ou acilo, o símbolo  $Q$  representa uma ligação de valência ou um átomo de oxigénio, o radical  $R_3$  representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior o qual é facultativa e terminalmente substituído por um grupo carboxilo ou hidroxilo e o radical  $R_4$  representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior possuindo no máximo 4 átomos de carbono, o qual é facultativa e terminalmente substituído por um grupo carboxilo ou hidroxilo, um grupo facultativamente substituído fenilo, heteroarilo, ciclo-alquilo ou acilo ou um radical de fórmula geral:



na qual o radical  $R_5$  representa um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada possuindo até 4 átomos de carbono o qual facultativa e terminalmente substituído por um grupo carboxilo, alcoxi-carbonilo, amino-carbonilo, hidroxilo, mercapto, alquil-tio ou imidazolilo e o símbolo  $Y$  representa um grupo carboxilo, alcoxi-carbonilo, amino-carbonilo, ciano, formilo, hidroximetilo, amino-metilo ou um grupo ester de configuração orto, podendo consequentemente os radicais  $R_3$  e  $R_4$  representar também componentes de um heterociclo pentagonal ou hexagonal saturado ou insaturado facultativamente substituído possuindo até 4 heteroátomos que podem estar acoplados com outros compostos em anel através de uma ou várias ligações, e dos seus sais, esterés e amidas fisiologicamente aceitáveis, caracterizado pelo facto de:

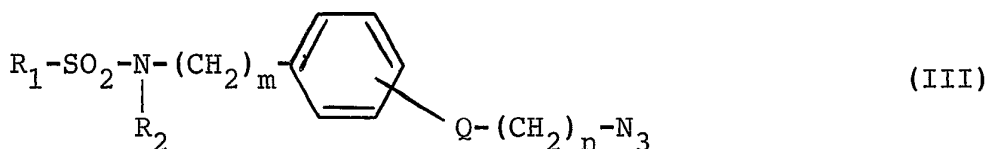
a) se efectuar a redução de um composto de fórmula geral (II):



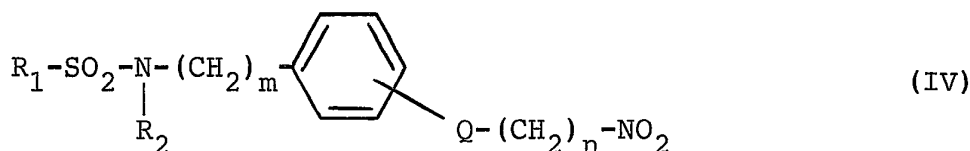
na qual os símbolos  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $Q$ ,  $m$  e  $n$  possuem as sig

nificações definidas antes, para proporcionar uma amina, ou  
 b) se efectuar a redução de um composto representado pelas fórmulas gerais III - VII, nas quais os símbolos  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $m$ ,  $n$  e Q possuem as significações definidas antes:

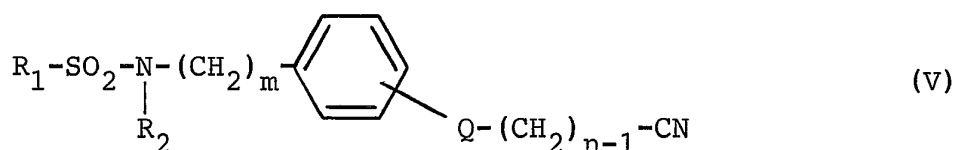
1. azidas de fórmula geral:



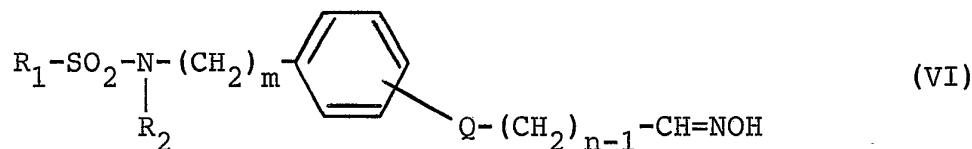
2. nitro-alcanos de fórmula geral:



3. nitrilos de fórmula geral:

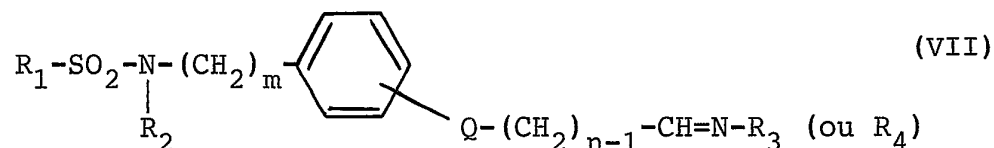


4. oximas de fórmula geral:



para proporcionar em qualquer dos casos aminas primárias (I,  $R_3=R_4=H$ ), ou

5. bases de Schiff de fórmula geral:



para proporcionar aminas secundárias, e depois se desejado, converte-se a amina obtida de fórmula geral I num outro composto de fórmula geral I e, se desejado, converte-se o composto obtido num sal, ester ou amida fisiologicamente aceitáveis.

- 2a -

Processo para a preparação de uma composição farmacéutica com actividade antagonística do tromboxano caracterizado pelo facto de se incorporar pelo menos uma quantidade eficaz de um composto quando preparado de acordo com a reivindicação 1 conjuntamente com veículos e adjuvantes convencionais.

A requerente reivindica a prioridade do pedido de patente alemão apresentado em 24 de Dezembro de 1990, sob o nº. P 40 41 780.8.

Lisboa, 23 de Dezembro de 1991.  
O AGENTE GENCIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

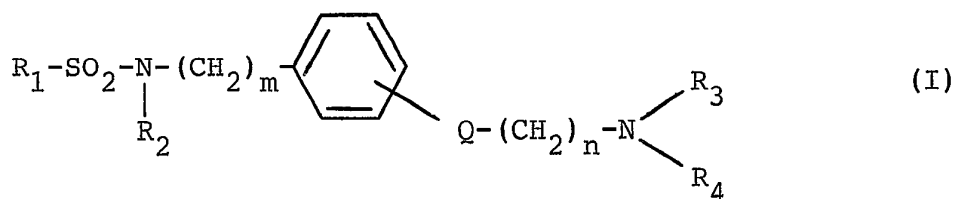


~~SECRET~~

RESUMO

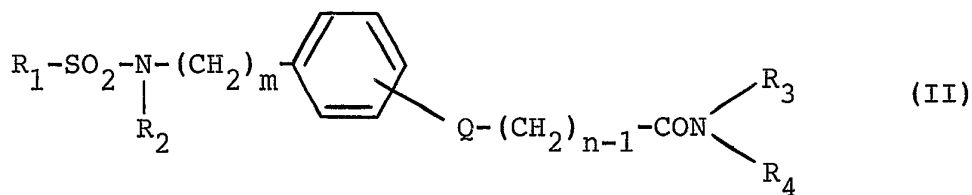
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVAS AMINAS E DE  
COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE AS CONTÊM"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de um composto com a fórmula geral (I):



e dos seus sais, esterés e amidas fisiologicamente aceitáveis, que compreende:

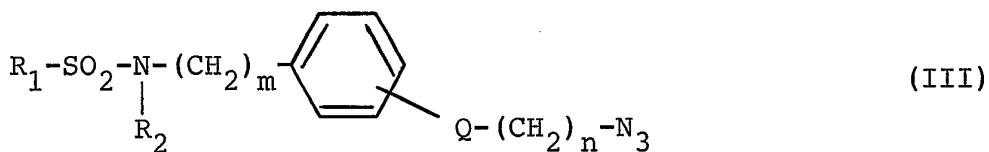
a) efectuar-se a redução de um composto de fórmula geral (II):



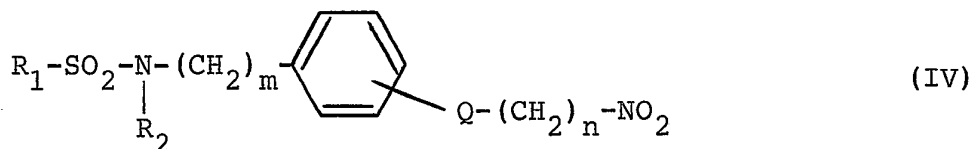
para proporcionar uma amina, ou

b) efectuar-se a redução de um composto representado pelas fórmulas gerais III - VII.

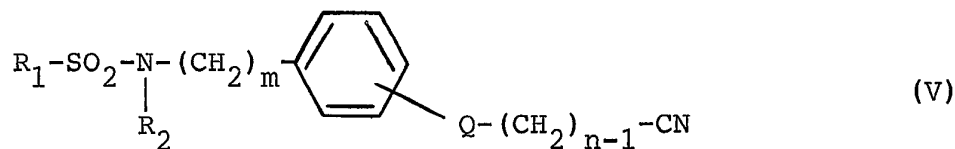
1. azidas de fórmula geral:



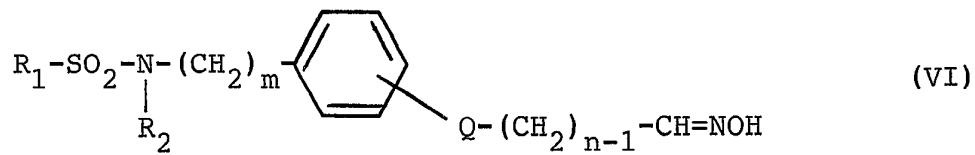
2. nitro-alcanos de fórmula geral:



3. nitrilos de fórmula geral:

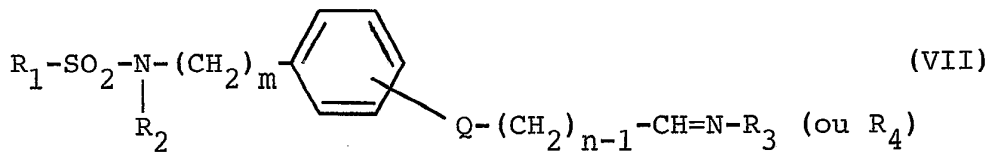


4. oximas de fórmula geral:



para proporcionar em qualquer dos casos aminas primárias (I,  $R_3 = R_4 = H$ ), ou

5. bases de Schiff de fórmula geral:



para proporcionar aminas secundárias, e depois se desejado, converter-se a amina obtida de fórmula geral I num outro composto de fórmula geral I e, se desejado, converter-se o composto obtido num sal, ester ou amida fisiologicamente aceitáveis.