

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 96.141

REQUERENTE: AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION, norte-
-americana, industrial, com sede em
685 Third Avenue, New York, N.Y.10017,
Estados Unidos da América do Norte

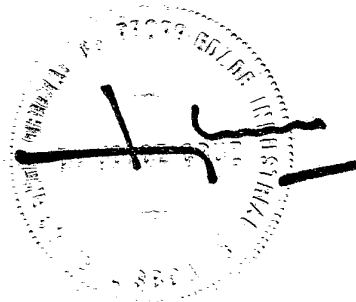
EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE
1-ARILOXI-2-PROPANOLAMINA E PROPILAMINA
N-SUBSTITUIDOS COM HETEROARALQUILO QUE
POSSUEM ACTIVIDADE ANTI-ARRITMICA DA CLASSE
III"

INVENTORES: JOHN ANTHONY BUTERA e JEHAN FRAMAZ BAGLI

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

11 de Dezembro de 1989 e em 10 de Maio de 1990 sob os
Nos.451,391 e 521,787, nos Estados Unidos da América do
Norte

96.141



AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATE

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE 1-ARILOXI-2-PROPANOLAMINA E PROPILAMINA N-SUBSTITUÍDOS COM HETEROARALQUILO QUE POSSUEM ACTIVIDADE ANTI-ARRÍTMICA DA CLASSE III"

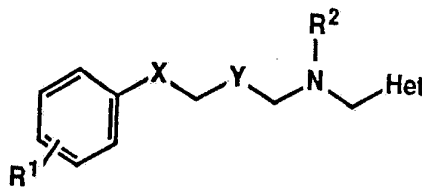
=====

MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

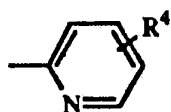
O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de derivados de 1-ariloxi-2-propanolamina e propilamina N-substituídos com heteroalquilo, que possuem actividade anti-arrítmica, e de composições farmacêuticas que os contêm.

Os compostos agora preparados apresentam a fórmula (I):



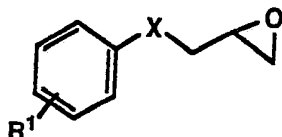
(I)

em que R^1 é, por exemplo, alquilsulfonamido de 1 a 6 átomos de carbono; R^2 é uma cadeia de alquilo ramificada ou linear de 1 a 6 átomos de carbono; X é O, S, ou NR^3 em que R^3 é H ou uma cadeia de alquilo ramificada ou linear de 1 a 6 átomos de carbono; Y é CH_2 ou $CHOH$; Het é, por exemplo,

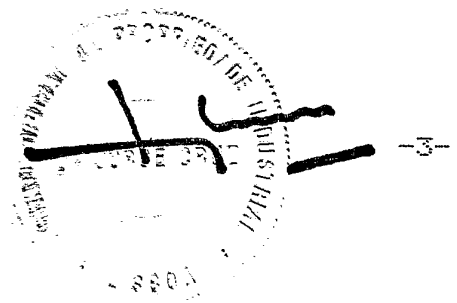


em que R^4 é H, $-NHSD_2$ (alquil C_1 a C_6), $-NHCO$ (alquil C_1 a C_6) ou NO_2 ; e de seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

O referido processo consiste, por exemplo na reacção de um aril-epóxido apropriadamente substituído de fórmula:



com a amina secundária apropriadamente substituída, $HN(R^2)(CH_2-Het)$, em acetona ou acetonitrilo.



Isto é uma continuação de parte da aplicação em apêndice U.S.S.N. 07/451.391, datada de Dezembro 11, 1989.

ANTECEDENTES DO INVENTO

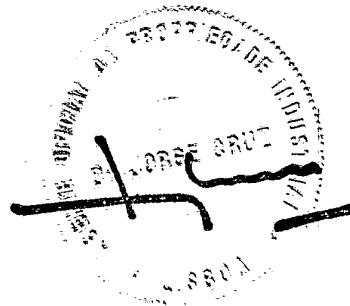
Agentes anti-arrítmicos da Classe III podem ser classificados como tendo a capacidade de marcadamente prolongar a duração potencial da acção da fibra de Purkinje em cães sem a produção de variações significativas na velocidade ascendente máxima. Diferentemente dos agentes anti-arrítmicos da Classe I, um agente da Classe III puro provoca nenhum efeito nos canais de sódio cardíacos. As propriedades electrofisiológicas de um composto que define o perfil de actividade da Classe III são observadas in vivo como efeitos negligíveis nas linhas de condução H-V, enquanto que produzem um aumento marcado (maior do que 20 por cento) em ambos períodos refractários atrial e ventricular. Em contraste, agentes da Classe I demonstraram um abaixamento marcado na velocidade de condução ventricular, geralmente sem variações significativas no período refractário. Revisões recentes destes agentes foram feitos por: Bexton et al., Pharmac. Ther., 17, 315-55 (1982); Vaughan-Williams, J. Clin. Pharmac., 24, 95-108 (1986).

Os trabalhos seguintes descreveram a actividade anti-arrítmica da Classe III selectiva de um enanteómero dextro de 4-(2-isopropilamino-1-hidroxietil)-metanosulfonamida (MJ-1999, Sotalol): Taggart et al., Clin. Sci., 69, 631-636 (1985) e McComb et al., J. Am. Coll. Cardiol., 5, 438 (1985).

Wohl et al., descreve o hidrocloreto de N-[2-(dietilamino)etil]-4-[(metilsulfonil)amino]-benzamida como um agente anti-arrítmico da classe III potencial, na Patente dos EU 4.544.654, de Outubro 1, 1985.

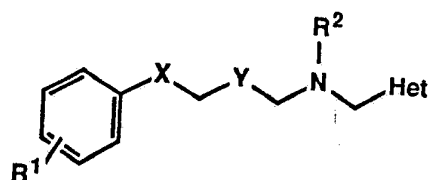


Cross et al., descreveram recentemente vários derivados de α -feniletilamina N-heterociclo-metilo substituído como agentes anti-arrítmicos úteis, na Patente Europeia 0281254, de Setembro 7, 1988, assim como outros compostos de alquil-sulfonamida descritos na Patente Europeia 0286277 e na Patente Europeia 0286278, de Outubro 12, 1988.



DESCRIÇÃO DO INVENTO

De acordo com este invento, fornece-se um grupo de agentes anti-arrítmicos classificados pelo seu perfil farmacológico como agentes anti-arrítmicos da Classe III de fórmula (I):

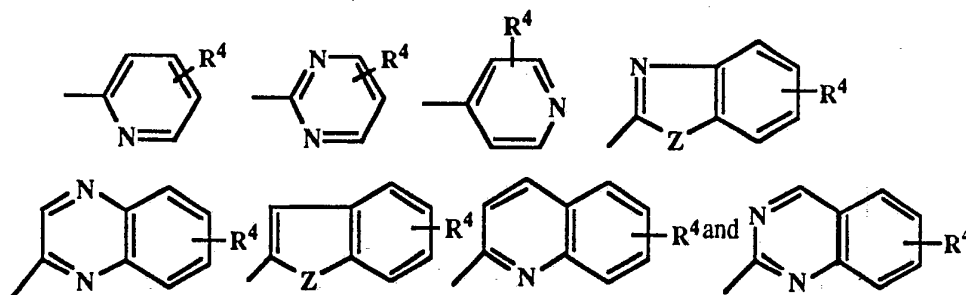


(I)

em que R^1 é alquilsulfonamido de 1 a 6 átomos de carbono, arilsulfonamido de 6 a 10 átomos de carbono, perfluoroalquilsulfonamido de 1 a 6 átomos de carbono, perfluoroalquilamido de 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfona ou alquilsulfóxido de 1 a 6 átomos de carbono, NO_2 , CN, ou 1-imidazolilo; R^2 é cadeia de alquilo linear ou ramificada de 1 a 6 átomos de carbono; X é O, S, ou NR^3 em que R^3 é H ou uma cadeia de alquilo linear ou ramificada de 1 a 6 átomos de carbono; Y é CH_2 ou CHOH; Het é seleccionado a partir do grupo que consiste em

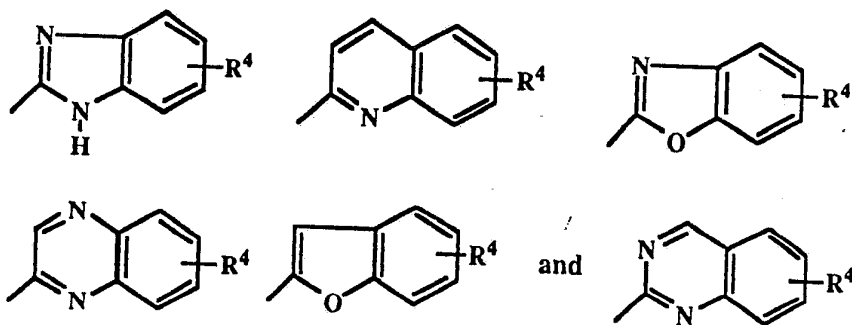


-6-



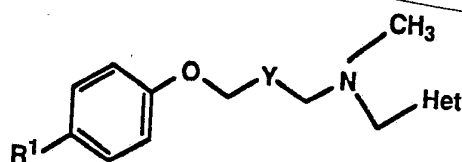
em que R⁴ é -NHSD₂(alquilo C₁ a C₆), -NHCO(alquilo C₁ a C₆) ou NO₂; e Z é O, S, ou NR⁵ em que R⁵ é H, alquilo C₁ a C₆ ou o alquilsulfonamido de 1 a 6 átomos de carbono e seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Exemplos de alquilo como um grupo ou parte de um grupo, e.g. alquilsulfonamido, são metilo, etilo, isopropilo e butilo. Exemplos de perfluoroalquilo são CF₃, C₂F₅ e C₃F₇. Exemplos de arilo são fenilo, naft-1-ilo e naft-2-ilo. Valores preferidos para R¹ são nitro e alquilsulfonamido como metilsulfonamido. Preferencialmente X é O. Valores preferidos de Het são



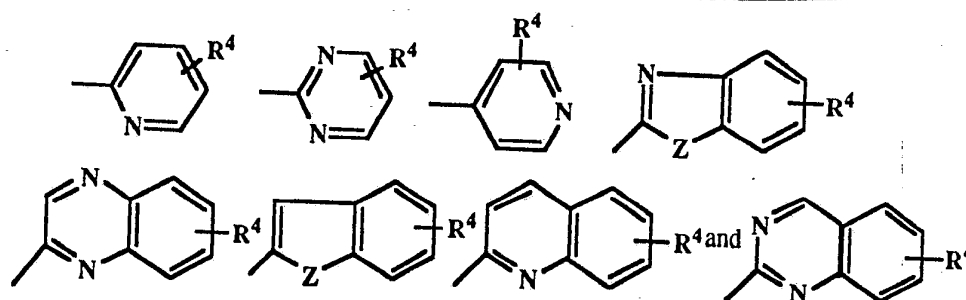
Preferencialmente R^4 é hidrogénio ou alquilsulfonamido, e.g. metilsulfonamido.

Um aspecto preferido do presente invento são os compostos de fórmula (II)



(II)

em que R^1 é NO_2 ou metilsulfonamido; Y é CH_2 ou CHOH ; e Het é seleccionado a partir do grupo que consiste em



em que R^4 é H ou metilsulfonamido e seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Um outro aspecto do presente invento são os compostos

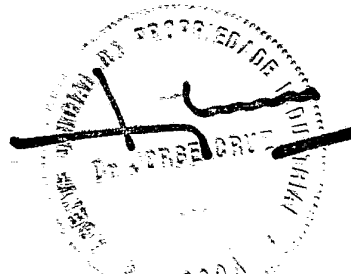
N-[4-[2-hidroxi-3-[metil(2-quinolinilmetil)amino]propoxilfenil]m-etanosulfonamida;

N-[4-[3-[metil(2-quinolinilmetil)amino]propoxilfenil]metanosulfonamida;

N-[4-[3-[metil(2-quinoxalinilmetil)amino]propoxilfenil]metanosulfonamida;

1-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)metilamino]-3-(4-nitrofenoxi)-2-propanol;

N-[4-[3-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)metilamino]-2-hidroxipropoxilfenil]metanosulfonamida;



1-[metil(2-quinolinilmetil)amino]-3-(4-nitrofenoxi)-2-propanol;

1-[2-benzofuranilmetil)metilamino]-3-(4-nitrofenoxi)-2-propanol;

N-[4-[3-[(2-benzofuranilmetil)metilamino]-2-hidroxipropoxilfenil]-metanosulfonamida;

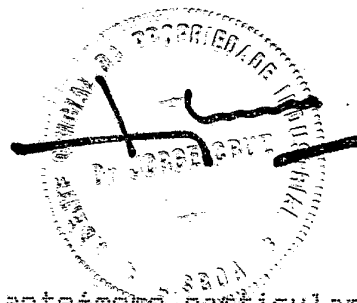
1-[2-benzoxazolilmetil)metilamino]-3-(4-nitrofenoxi)-2-propanol;

e seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Deve ser entendido que a definição dos compostos de fórmulas (I) e (II) engloba todos os estereoisómeros e suas misturas que possuem a actividade discutida a seguir. Em particular, engloba modificações racémicas e qualquer isómero óptico que possua a actividade indicada.

Isómeros ópticos podem ser obtidos na forma pura por técnicas de separação. Por exemplo, uma mistura racémica pode ser convertida a uma mistura de diastereoisómeros opticamente activos por reacção com um único enantiómero de um agente de resolução por exemplo por formação de sal ou formação de uma ligação covalente. A mistura resultante dos diastereoisómeros opticamente activos pode ser separada por técnicas padrão (e.g. cristalização ou cromatografia) e os diastereoisómeros opticamente activos individuais podem depois ser tratados para a remoção do agente de resolução, por conseguinte libertação do único enantiómero do composto do invento. Cromatografia quiral (usando um suporte quiral, eluente quiral ou agente de par de ião) pode ser usada para a separação de misturas enantioméricas directamente.

Síntese estereoespecífica usando materiais de partida opticamente activos e/ou catalizador quiral e/ou solventes podem



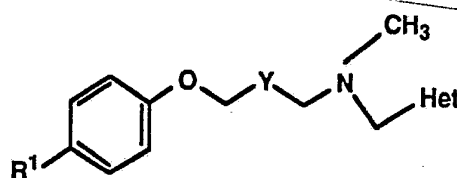
ser empregues na preparação de um enantiómero particular.

Por exemplo, quando o composto de fórmula (I) for preparado por um processo de adição criando um centro óptico então a realização da reacção usando um catalizador quiral ou um reagente quiral ou num ambiente quiral pode originar o produto como um único enantiómero.

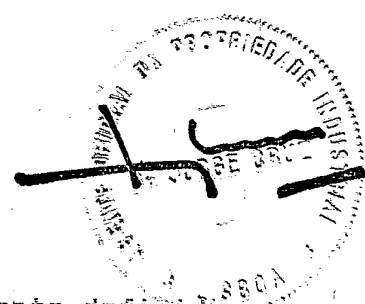
Sais farmacêuticamente aceitáveis de agentes anti-arrítmicos deste inveto são preparados directamente por neutralização de uma base livre. Estes sais fisiologicamente aceitáveis podem ser formados com ácidos orgânicos ou inorgânicos, como ácido clorídrico, brómico, fosfórico, sulfúrico, sulfâmico, nítrico, metilsulfónico, acético, maléico, succínico, fumárico, tartárico, cítrico, salicílico, láctico, naftalenosulfónico e semelhante.

Este invento também fornece processos para a preparação de compostos de fórmula (I). Mais particularmente, os compostos de fórmula (I) podem ser preparados por um dos processos seguintes:

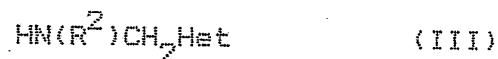
a) reacção de um composto de fórmula



(II)



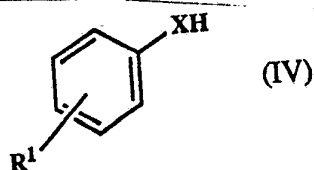
em que X e R^1 são como anteriormente definidos, com um composto de fórmula



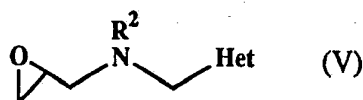
em que R^2 e Het são como anteriormente definidos, para originar um composto de fórmula (I) em que Y é CHOH;

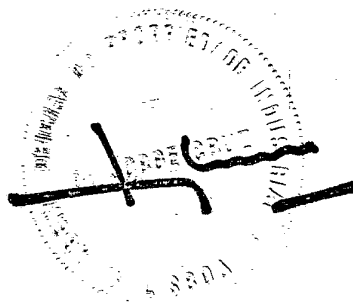
ou

b) reacção de um composto de fórmula



em que R^1 e X são como anteriormente definidos, com um composto de fórmula

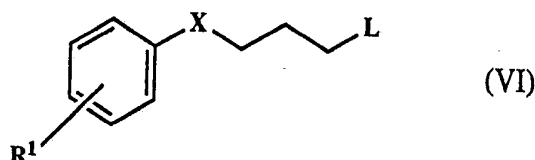




em que R^2 e Het são como anteriormente definidos, para originar um composto de fórmula (I) em que Y é CHOH;

ou

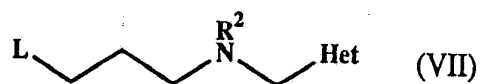
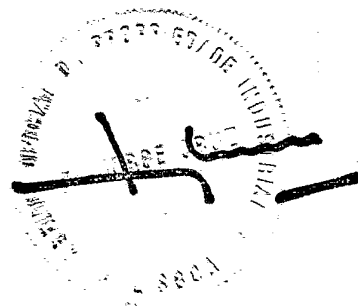
c) reacção de um composto de fórmula



em que R^1 e X são como anteriormente definidos e L é um grupo facilmente separável, e.g. um grupo aril- ou alquil-sulfoniloxi como p-tolil- ou metano-sulfoniloxi, com um composto de fórmula (III) como anteriormente definido, para originar um composto de fórmula (I) em que Y é CH₂;

ou

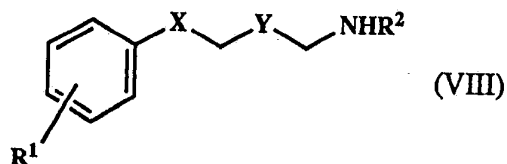
d) reacção de um composto de fórmula (IV) como anteriormente definido, com um composto de fórmula



em que R^2 , Het e L são como anteriormente definido, para originar um composto (I) em que Y é CH_2 ;

ou

e) reacção de um composto de fórmula



em que R^1 , X e R^2 são como anteriormente definidos, com

A) um composto de fórmula



ou

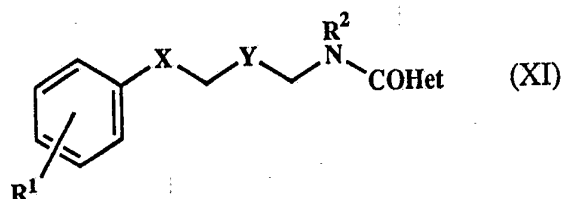
B) um composto de fórmula



em que L e Het são como anteriormente definidos, sendo a reacção realizada sob condições de aminação redutiva quando o composto de fórmula (X) for usado, para originar um composto de fórmula (I);

ou

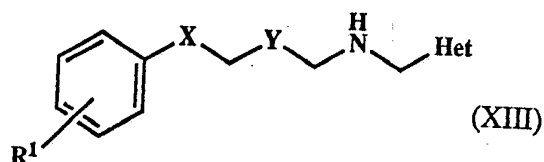
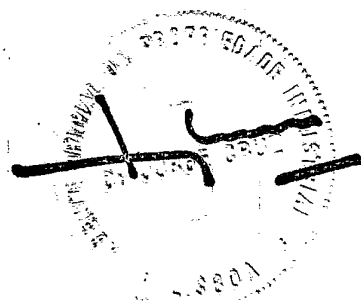
f) redução de um composto de fórmula



em que X, Y, R¹, R² e Het são como anteriormente definidos, para originar um composto de fórmula (I);

ou

g) aminação redutiva de um composto de fórmula



em que R^1 , X, Y, e Het são como anteriormente definidos, com um aldeído de fórmula $R^3\text{CHO}$ em que R^3 representa hidrogénio ou alquilo de 1 a 5 átomos de carbono;

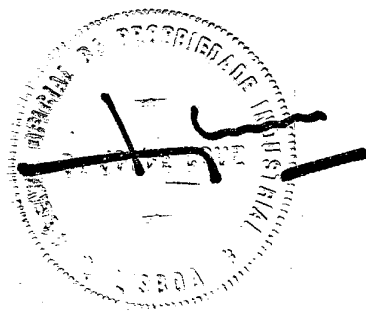
ou

h) acilação de um composto de fórmula (I) em que R^1 é amino, para originar um composto correspondente de fórmula (I) em que R^1 é um grupo alquil-, aril-, ou perfluoroalquil-sulfonamido ou um grupo perfluoroalquilamido;

ou

i) acidificação de um composto de fórmula (I), para originar um sal de adição de ácidos ou neutralização de um sal de adição de ácidos de um composto de fórmula (I), para originar uma base livre.

Em relação com os processos a) e b) a reacção pode ser convenientemente realizada à temperatura ambiente ou com aquecimento num solvente inerte polar como um álcool, acetona ou acetonitrilo.



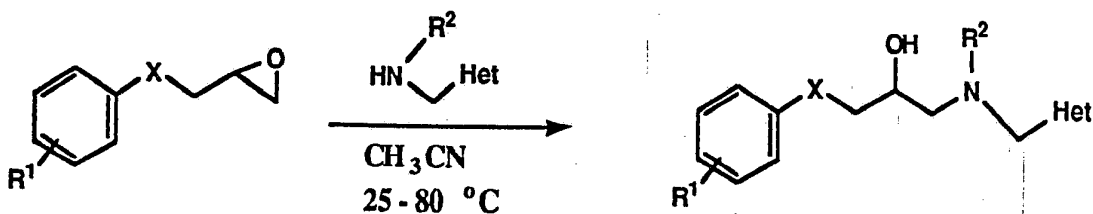
Em relação aos processos c), d) e e) A) a reacção pode ser realizada na presença de uma base adequada como di-isopropilamina, trietilamina ou um carbonato ou um bicarbonato de um metal alcalino num solvente polar inerte.

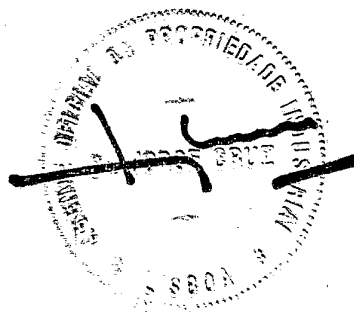
Em relação aos processo e) B) e g) a aminação redutiva pode ser efectuada usando hidrogénio na presença de um catalizador adequado como paládio sobre carbono ou cianoboro-hidreto de sódio de acordo com procedimentos padrão, e.g. usando um solvente alcoólico.

O processo f) pode ser convenientemente realizado usando um agente de redução como diborano ou hidreto de alumínio e lítio num solvente inerte.

O processo h) pode ser realizado através de procedimentos padrão de acilação na presença de uma base.

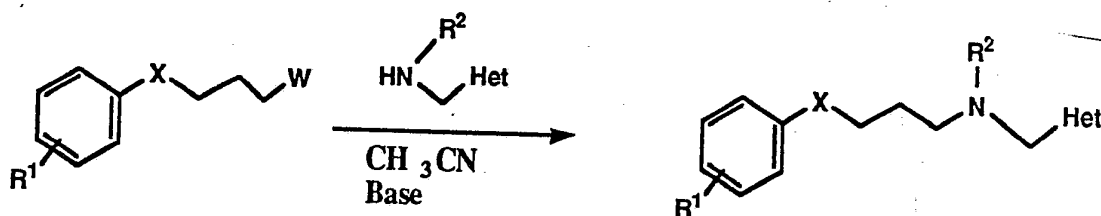
Os compostos deste invento em que Y é CHOH podem ser preparados por reacção de um epóxido de arilo apropriadamente substituído com a amina secundária necessária em solventes como acetona ou acetonitrilo:





em que R^1 , R^2 , Het e X são como anteriormente definidos.

Quando Y é CH_2 , os compostos podem ser preparados por reacção de um haleto de alquilo substituído apropriadamente substituído com a amina secundária necessária na presença de uma base adequada em solventes como acetona ou acetonitrilo:



em que R^1 , R^2 , Het e X são como anteriormente definidos e W é cloro ou bromo.

Estes reagentes são geralmente conhecidos ou de outra forma são rotineiramente preparados através de técnicas bem conhecidas por aqueles que são peritos em química.

Os compstos deste invento demonstram actividade anti-arritmica quando testados em animais experimentais padrão de acordo com o procedimento seguinte.



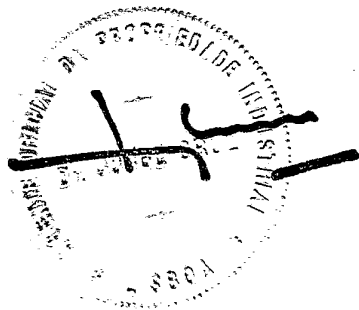
LIMITE DE FIBRILIZAÇÃO VENTRICULAR

Cães Mongrel de ambos os sexos pesando 12 a 18 Kg foram anestesiados com pentabarbital de sódio (35 mg/Kg i.v., com um suplemento de 5 mg/Kg/h) e artificialmente ventilados com ar ambiente (volume num minuto: 200ml/Kg).

Uma toracotomia direita foi realizada no quinto espaço intercostal e o coração suspenso num pericárdio de origem. Eléctrodos bipolares para estimulação foram suturados à parede livre da aurícula direita e ao ventrículo direito.

Pressão sanguínea arterial e ECG de chumbo II foram medidos num registador de mapa e monitorizados num osciloscópio. O coração do cão foi compassado por um estímulo através de condução de uma unidade de isolamento de corrente constante.

Limite de fibrilação ventricular (LFV) foi determinado durante um conta-passo atrial aos 2,5 Hg. Conjuntos de pulsações de ondas quadradas com 4-mseg de duração (50 Hz, duração de 200-mseg) foram entregues ao ventrículo direito por via do eléctrodo bipolar do epicárdio (prata contacta 1 mm em diâmetro e 5 mm de parte embebidos numa matriz acrílica). Conjuntos de pulsações foram entregues todos os 120 batimentos compassados e foram cronometrados para terminar com o final da onda T de ECG. Intensidade de corrente foi aumentada progressivamente até que a fibrilação ventricular (FV) ocorra. A menor intensidade de corrente que produz FV foi definida como o limite de fibrilação ventricular (LFV). Quando fibrilação ocorre o coração é desfibrilado em 10 segundos a partir do ataque de fibrilação, usando um desfibrilador carregado a 10 J. Depois da desfibrilação o animal foi deixado para recuperar durante pelo menos 30 minutos ou até que o ECG volte ao normal. LFV foi medido duas vezes antes da



administração da droga para a estabilização de um limite de pré-droga estável.

Cães foram misturados aleatoriamente para receber ou a droga teste ou o veículo por via i.v.. Animais tratados com veículo não mostram qualquer aumento significativo de LFV. A capacidade dos agentes teste para a elevação do limite geralmente é aceite como uma indicação da capacidade antifibrilatória potencial, como animais tratados com veículo em repetidas tentativas não mostram qualquer aumento apreciável de LFV. Esta conclusão é suportada por observação de uma fracção substancial dos animais tratados com a droga teste que desfibrila espontaneamente e volta ao conta-passo sinuoso. Desfibrilação espontânea de animais tratados com veículo é um fenómeno excessivamente raro.

LIMITE DE FIBRILAÇÃO VENTRICULAR EM CÃES

(n = 6; x + D. Q.)

Veículo de Pré-Droga

Comp 4

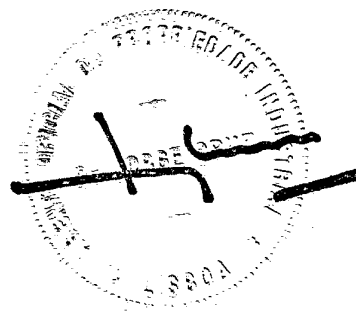
(5 mg/kg)

8 + 2*

25 + 7^o

* Limite de corrente em mA necessário para induzir fibrilação.

^o 2 a 6 animais desfibrilaram espontaneamente.



ELECTROFISIOLOGIA CARDÍACA

Os compostos deste invento dispõem de um perfil anti-arrítmico da Classe III. A actividade anti-arrítmica da Classe III foi estabelecida in vitro e in vitro de acordo com os procedimentos teste padrão seguintes:

In Vitro

Maços de fibras de Purkinje livres com miocárdio ligado obtidos a partir de ambos os ventrículos de cão adulto foram seguros sem torção ao fundo de uma câmara de tecido de 10 ml e continuamente superfundidos com solução de Tyrode oxigenada a uma velocidade de fluxo de 5 ml/minuto. A composição da solução de Tyrode era (mM): NaCl, 138; KCl 4; $MgCO_3$, 0,5; dextrose, 5,5. A solução foi arejada com 95 % de O_2 - 5 % de CO_2 aos 37°C. A temperatura do banho foi mantida aos $37 \pm 0,5^\circ C$, devido à circulação do superfusato pré-aquecido através de um banho de água termostaticamente controlado, imediatamente antes da entrada na câmara de tecido.

As preparações foram estimuladas através de arames de prata revestidos de Teflon bipolares, isolados nas extremidades, colocados na superfície endocárdica do miocárdio ligado, usando um estimulador digital preparado para entregar pulsações de corrente constante com 1,5-mseg de duração a comprimentos de ciclo de 300 a 1000 mseg. A força dos estímulos foi estabelecida a aproximadamente 2 x limite diastólico, e ajustado como necessário durante a experiência. Todas as preparações foram deixadas equilibrar na câmara de tecido durante pelo menos 1 hora antes das medições terem começado. Subsequentemente, um mínimo de 60 minutos foram deixados para o equilíbrio com cada superfusato que contém a droga, antes das medições de pós-droga serem feitas.

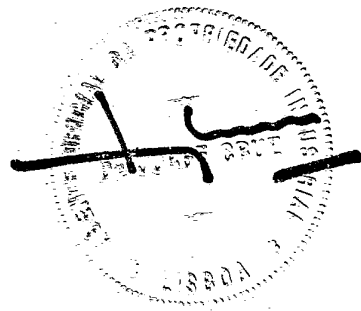


Empalações foram feitas nos sítios 6 a 10 durante a preparação antes e depois da exposição à droga. Potenciais equivalentes foram verificados depois de cada impalação.

Microelétrodos de vidro cheios de KCl 3 M foram acoplados a electrometros de capacitância negativa de impedância elevada e meias células de Ag/AgCl foram usadas como eléctrodos de referência. O primeiro derivado da acção ascendente potencial (V_{max}) foi obtido usando um circuito diferenciador análogo, acoplado a um circuito medidor de crista que retém o valor registado de V_{max} de 30 a 70-mseg. Vestígios de acção potencial e de V_{max} foram dispostos num osciloscópio de armazenagem, e fotografados para posterior análise. Em adição, registos de papel em mapa de V_{max} foram obtidos num dispositivo medidor de crista.

Soluções de estoque novas de droga foram preparadas para cada experiência. Compostos foram dissolvidos em água destilada a uma concentração total de 1 a 10 mg/mL, e subsequentemente diluídas a uma concentração final de 3 a 10 μ M em volumes apropriados de solução Tyrode para avaliação.

Parâmetros de acção potencial (AP) medidos incluem: diástole potencial de evacuação (ou voltagem de activação, $V_{(act)}$); para além dos limites de AP (V_{pa}); duração de AP medida como o tempo necessário a repolarizar a -20 mV (DAP_{-20}), -60 mV (DAP_{-60}) e -80 mV (DAP_{-80}); e velocidade ascendente máxima (V_{max}). Um aumento em DAP_{-60} que ocorreu sem uma variação significativa em V_{max} foi considerada, por definição, como indicação da actividade anti-aritmica da Classe III "in vivo".



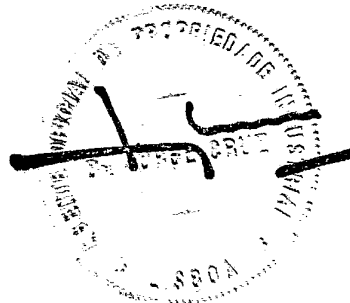
In Vivo

Cães Mongrel de ambos os sexos pesando 12 a 18 Kg foram anestesiados com pentabarbital de sódio (35 mg/Kg i.v. com suplemento de 5 mg/Kg/h) e ventilado artificialmente com ar ambiente (volume num minuto: 200 mL/Kg).

O coração foi exposto a uma toractomia direita realizada no quinto espaço intercostal e suspenso num pericárdio de origem. Eléctrodos epicardiais para estimulação e registo foram suturados à parede livre da aurícula direita inferior e perto da base do ventrículo direito. Cada eléctrodo colocado continha um conjunto linear de eléctrodos que consiste em 1 eléctrodo de estimulação bipolar e em 2 eléctrodos de registo bipolares embebidos numa matriz de acrílico rígida. O bipolo de estimulação estava a 7 mm do eléctrodo de registo mais próximo, que por sua vez estava a 10 mm do bipolo de registo distal. Cada conjunto de eléctrodos foi orientado para estar paralelo ao eixo da fibra epicárdica.

Pressão sanguínea arterial e ECG de chumbo II foram medidos num registador e monitorizados num osciloscópio. Tempos de condução e períodos refractários foram medidos durante contapassos a um comprimento de ciclo de 300 mseg. O coração do cão foi compassado por um estimulador que conduz uma unidade de isolamento de corrente constante. Sinais eléctricos dos eléctrodos atrial e ventricular foram medidos num osciloscópio digital e registados por um registador de tinta. Limite diastólico foi determinado antes e depois de cada tentativa.

Períodos refractários da aurícula direita e do ventrículo direito (AERP e VERP) foram determinados por introdução de um extra-estímulo (S_2) em todos os 8 batimentos compassados (S_1).



Os extra-estímulos foram seguidos por um intervalo de descanso de 4 segundos, durante o qual nenhum conta-passo ocorreu. Ambos S_1 e S_2 foram de intensidade idêntica (duas vezes o limite) e de duração idêntica (2 mseg). O intervalo S_1-S_2 foi gradualmente diminuído em conta-passos de 2 mseg até que o extra-estímulo falhou na indução de uma resposta propagada. Este intervalo S_1-S_2 foi considerado para definir o período refractário eficaz.

Tempos de condução atrial e ventricular (TCA e TCV) foram medidos como o intervalo de tempo entre os 2 electrogramas registados nos sítios distal e proximal do conjunto de eléctodos de registo. O tempo de activação para os electrogramas com complexos predominantemente bifásicos foi considerado como o momento quando o traço cruzou a linha de referência de zero, e para complexos trifásicos, como o pico de maior deflecção.

Animais receberam o composto teste por injeção i.v. As drogas foram administradas cumulativamente aos níveis de dose seguintes: 1; 2,5; 5; 7,5; 10 mg/Kg. Cada dose foi administrada durante um período de 3 minutos. Teste electrofisiológico foi realizado 15 minutos a seguir do final da dosagem. Todos os 30 minutos o cão recebeu a dose incremental seguinte.

Animais tratados com veículo não mostraram qualquer variação significativa dos parâmetros electrofisiológicos. Um aumento no ERP que ocorreu sem uma diminuição significativa de CT foi considerado, por definição como indicativo da actividade anti-aritmica da Classe III "in vivo".

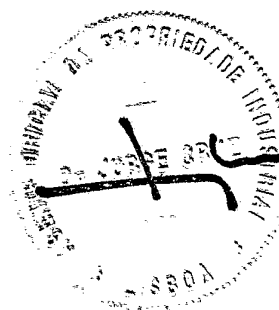
Os resultados dos ensaios foram os indicados no quadro seguinte:



Dados Biológicos				
Fibra de Purkinje 3 μ M				
BCL = 300			BCL = 1000	
Exemplo	APD ₋₆₀	V _{max}	APD ₋₆₀	V _{max}
1	71	1*		
2 [□]	61	7	38	9
3	(não compassado)		129	8
7	18	2	32	15
6	17	2	43	1
5	8	12	26	26
4	27 $\pm$ 4 (n=3)	-9 $\pm$ 3	62 $\pm$ 10	-7 $\pm$ 6
8	22	+3 (n=2)	45	5
9	27	-1	43	-4

* compassado aos 500 msec

□ Dosado aos 10 mg/Kg em cães anestesiados e a 10 μ M na fibra de Purkinje.



Dados Biológicos						
Cães Anestesiados (5 mg/Kg)						
BCL = 300						
Exemplo	AERP	VERP	ACT	VCT	HR	BP
1	71	17	-4	-3	-24	-22
2 ^o	41	18	26	-6	-20	-22
3	90	14	-5	-8	-25	-13
7						
6	36	11	-8	-6	8	-8
5	25	13	-7	0	-23	8
4	51	27	-11	0	-22	-17
	(n=2)			(n=2)		
8	52	30	-6	1	-21	-8
9						

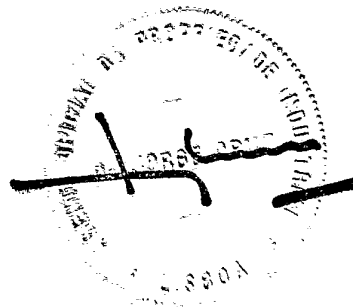
* Compassado aos 500 mseg.

□ Dosado a 10 mg/Kg em cães anestriizados e a 10 μ M na fibra de Purkinge.



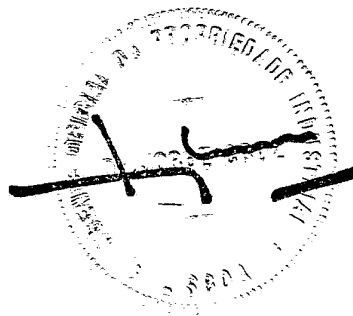
Na base do perfil de actividade provocado pelos compostos deste invento nos modelos teste cientificamente reconhecidos padrão acima descritos, os compostos são considerados como agentes anti-arrítmicos no tratamento de arritmia cardíaca e de condições caracterizadas por vaso-espasmos de artérias coronárias. Para esse fim, os compostos podem ser administrados oralmente ou parenteralmente em formas de dosagem compatíveis com a via de administração, quer seja oral, intraperitoneal, intramuscular, intravenosa, intranasal, bucal, etc. A gama de dosagem eficaz determinada nos modelos teste de animais foi estabelecida desde cerca de 1 a cerca de 5 miligramas por kilograma do peso corporal do hospedeiro (preferencialmente desde 2 a 10 mg/Kg) i.v., e desde cerca de 2 a cerca de 10 mg/Kg (preferencialmente 5 a 20 mg/Kg) p.o., a ser administrada numa única dose ou em várias doses como necessário para a libertação da disfunção arrítmica. O regime de dosagem específico para um dado paciente dependerá da idade, estado patológico, gravidade da disfunção, dimensão do paciente, etc. Administração oral é realizada com unidade de dosagem líquida ou sólida em qualquer forma convencional como comprimidos, cápsulas, soluções, etc., que compreende uma dose unitária (e.g. desde cerca de 50 miligramas a cerca de 400 miligramas) de ingrediente activo sozinho ou em combinação com adjuvantes necessários para revestimento, compressão, solubilização, gosto ou coloração convencionais. Administração parenteral com formas de dosagem unitárias líquidas pode ser por via de soluções ou de suspensões estéreis em meio aquoso ou oleoginuso. Veículo aquoso isotónico para injeção é preferido com ou sem estabilizadores, conservantes e agentes de emulsão.

De acordo, este invento também fornece uma composição farmacêutica que compreende um composto de fórmula (I) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável e um suporte farmacêuticamente



aceitável.

Os exemplos seguintes ilustram a preparação de um número representativo de compostos deste invento.



EXEMPLO 1

Di-hidrocloreto de 1-[1H-Benzimidazol-2-ilmetil)metil aminol-3-(4-nitrofenoxi)-2-propanol

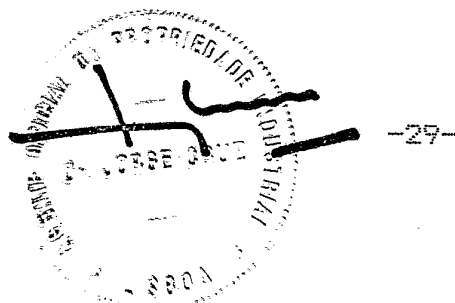
Passo 1) Preparação de 1-p-Nitrofenoxi-2,3-propeno

A uma solução de p-nitro-fenóxido de sódio (30 g; 0,166 mol) em DMF (400 mL) foi adicionado brometo de alilo (24 mL; 0,28 mol). A mistura reaccional foi agitada sob uma atmosfera de azoto à temperatura ambiente durante 48 horas, depois foi diluída com água (300 mL) e extractada com éter (3 x 100 mL). A fracção orgânica combinada foi diluída com pentano até que começou a ficar turva. Foi depois lavada com água (2 x 100 mL), seca ($MgSO_4$), e concentrada para originar 27,5 g de produto (83%) na forma de um óleo vermelho de pureza suficiente para ser usado no passo seguinte.

RMN 1H ($CDCl_3$): δ 8,19 (d, 2H, J = 8 Hz; ArH); 6,97 (d, 2H, J = 8 Hz, ArH); 6,17 (m, 1H, $-CH=CH_2$); 4,65 (d, 2H, J = 6 Hz, $O-CH_2-$).

Passo 2) Preparação de 1,2-Epoxi-3-(p-nitrofenoxi)propeno

A uma solução de 1-p-nitrofenoxi-2,3-propeno (19,25 g; 0,107 mol) em cloreto de metileno seco (300 mL) foi lentamente adicionado ácido meta-cloroperbenzoico (24,13 g; 0,14 mol). A mistura reaccional foi agitada sob atmosfera de azoto durante 48 horas. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado para originar um resíduo amarelo. Trituração do resíduo amarelo com éter originou o produto em bruto na forma de cristais amarelos. Purificação por cromatografia flash originou 11,75 g (56%) de produto na forma de um sólido amarelo claro, p.f. 63-65°C.



RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,15 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 ArH); 6,95 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 ArH); 4,36 e 3,98 (2m, $-\text{OCH}_2-\text{CH}$); 3,36 (m, 1H, metino do epóxido); 2,92 e 2,76 (2m, 2H, metileno do epóxido).

Análise Calculada: C. 59,19; H. 5,87; N. 6,27

Encontrada: C. 59,51; H. 5,84; N. 6,31.

Passo 3) Preparação de 2-(Metilaminometil)benzimidazole

2-Clorometilbenzimidazole (3,00 g; 18,01 mmol) foi dissolvido em metilamina aquosa (50 mL; 40% em peso em H_2O) aos 10°C sob N_2 . Depois de 30 minutos, a mistura reaccional foi aquecida à temperatura ambiente e agitada durante 4 horas. Água foi adicionada e a mistura extractada com cloreto de metileno. A fase orgânica foi seca (MgSO_4) e concentrada para obter produto em bruto que foi purificado por CLAR (gradiente de metanol/cloreto de metileno) para originar 0,650 g (22%) de produto puro na forma de um sólido de cor parda.

RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,56 (m, 2H, ArH); 7,22 (m, 2H, ArH); 4,07 (s, 3H, CH_2NHCH_3); 2,51 (s, NHCH_3).

Passo 4) Preparação de Di-hidrocloreto de 1-[(1H-Benzimidazol-2-ilmetil)metilamino]-3-(4-nitrofenoxi)-2-propanol

2-(Metilaminometil)benzimidazole (0,459 g; 3,07 mmol) foi adicionado a uma solução de 1,2-epoxi-3-(p-nitrofenoxi)propano (0,600 g; 3,07 mmol) em acetonitrilo (10 mL). A mistura reaccional foi agitada ao refluxo durante 18 horas, arrefecida e concentrada in vacuo. O resíduo foi purificado por cromatografia (10 % de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), depois tratado com HCl etanólico e com éter para originar 0,450 g (34%) de produto na forma de um sal de hidrocloreto sólido amarelo claro, p.f. $207-209^\circ\text{C}$.



RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8,20 (d, $J = 9,22$ Hz, 2H, ArH); 7,73 (m, 2H, ArH); 7,39 (m, 2H, ArH); 7,13 (d, $J = 9,32$ Hz, ArH); 4,74 (s, 2H, $\text{C}-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_3$); 4,45 (m largo, 1H, CHOH); 4,15 (m, 2H, OCH_2); 3,43 e 3,37 (m, 2H, $-\text{CHOHCH}_2-\text{N}-$); 2,95 (s, 3H, NCH_3).

IV (KBr , cm^{-1}): 3280 (NH^+), 1500 ($\text{C}=\text{N}$).

EM (m/e): 357 (MH^+ , 94%), 133 (100%).

Análise Calculada: C. 50,35; H. 5,16; N. 13,05

Encontrada: C. 50,09; H. 5,02; N. 13,04.



EXEMPLO 2

N-[4-[3-[1H-Benzimidazol-2-ilmetil]metilamino]-2-hidroxi propoxil]fenil]metanosulfamida

Passo 1) Preparação de 3-[(4-Amino)fenoxil]-1-propeno

A 3-[(4-nitro)fenoxil]-1-propeno, preparado pelo processo do Exemplo 1, Passo 1, (12,65; 70,67 mmol) em HCl concentrado (85 mL) aos 0°C, foi lentamente adicionado cloreto estanooso (48 g; 212 mmol). Depois de agitação durante 20 minutos aos 55°C, a mistura foi arrefecida aos 0°C e cuidadosamente basificada com NaOH a 50%. A mistura nublada foi extractada com éter. A fase orgânica foi descolorada (carvão mineral), seca ($MgSO_4$), e concentrada para originar o produto (8,50 g; 81%) na forma de um óleo amarelo que foi usado directamente no passo seguinte.

RMN 1H ($CDCl_3$): δ 7,05 (m, 4H, ArH); 6,4 (m, 1H, $OCH_2-CH=CH_2$); 5,70 (m, 2H, $CH_2CH=CH_2$); 4,80 (d, 2H, $OCH_2CH=CH_2$).

Passo 2) Preparação de N-[4-(2-Propenoxi)fenil]metanosulfonamida

Cloreto de metanosulfonilo (5,06 mL; 65,32 mmol) foi adicionado a uma solução de 3-[(4-amino)fenoxil]-1-propeno agitada (8,11 g; 54,43 mmol) em piridina (80 mL) aos 0°C. A mistura foi agitada durante 72 horas e foi depois vazada lentamente em água-gelo e extractada com éter. A fase orgânica foi lavada com HCl 1N frio e depois extractada com solução de NaOH 1N. A fase aquosa foi acidificada e o produto (9,05 g; 73%) foi precipitada na forma de um óleo branco.

RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,18 (d, $J = 6,75$ Hz, 2H, ArH); 6,88 (d, $J = 8,94$ Hz, 2H, ArH); 6,00 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 5,40 e 5,30 (2m, $\text{OCH}=\text{CH}_2$); 4,50 (m, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$).

Análise Calculada: C. 52,85; H. 5,76; N. 6,16

Encontrada: C. 52,80; H. 5,63; N. 5,99.

Passo 3) Preparação de 1-[(4-Metanosulfonamido)fenoxi]-2,3-propenóxido

Ácido *m*-cloroperoxibenzoico (12,16 g; 70,48 mmol) foi adicionado a uma solução de *N*-[4-(2-propenoxi)fenil]metanosulfonamida (8,00 g; 35,24 mmol) em cloreto de metileno (120 mL). A mistura foi agitada durante a noite ao refluxo, arrefecida, e filtrada. Concentração originou o produto em bruto que foi purificado por cromatografia flash usando hexano/acetato de etilo 1:1. Rendimento de 5,55 g (65%) de sólido branco.

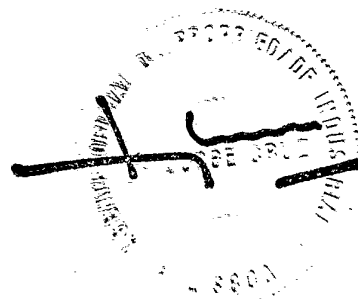
RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,17 (d, $J = 6,87$ Hz; 2H, ArH); 6,90 (d, $J = 8,93$ Hz, 2H, ArH); 6,40 (s largo, NHSD_2CH_3); 4,20 (dd, $J_1 = 5,54$ Hz, $J_2 = 2,98$ Hz, 1H, CH_2 do epóxido); 3,90 (dd, $H_1 = 5,54$, $J_2 = 5,78$ Hz, CH_2 do epóxido); 3,35 (m, 1H, CH do epóxido); 2,94 (s, 3H, NHSD_2CH_3); 2,90 e 2,76 (2m, OCH_2).

IV (KBr): 3240 (NH).

EM (m/e): 243 (60% de M^+), 164 (100 %).

Análise Calculada: C. 49,37; H. 5,39; N. 5,76

Encontrada: C. 49,69; H. 5,63; N. 5,63.



Passo 4) N-[4-[3-[(1H-Benzimidazol-2-ilmetil)metilamino]-2-hidroxi]propoxil]fenil]metanosulfonamida

2-(Metilaminometil)benzimidazole, preparado pelo procedimento do Exemplo 1, Passo 3, (0,993 g; 6,16 mmol) foi adicionado a uma solução de 1,2-epoxi-3-(p-metanosulfonamidofenoxi)propano (1,5 g; 6,16 mmol) em acetonitrilo (12 mL). A mistura reaccional foi agitada durante 18 horas, arrefecida aos 0°C e filtrada ao vácuo. Os sólidos foram lavados ao refluxo com éter frio e secos sob vácuo aquecido para originar 1,32 g (53%) de produto analiticamente puro, p.f. 163-165°C.

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 9,33 (s largo, 1H, NHSO_2CH_3); 7,52 e 7,44 (m, 2H, ArH); 7,10 (d, $J = 9,02$ Hz, 2H, ArH); 7,09 (m, 2H, ArH); 6,98 (d, $J = 8,96$ Hz, 2H, ArH); 4,93 (s largo, 1H, OH); 3,95 (m, 2H, OCH_2); 3,79 (s e m, 3H, CH_3NCH_2 e CHOH); 2,86 (s, 3H, NHSO_2CH_3); 2,59 e 2,51 (m, 2H, $\text{CHOCH}_2\text{NCH}_3$); 2,27 (s, 3H, NCH_3).

IV (KBr, cm^{-1}): 3290 (NH).

EM (m/e): 405 (MH^+ , 18 %), 131 (100%).

Análise Calculada: C. 56,42; H. 5,98; N. 13,85

Encontrada: C. 56,24; H. 5,94; N. 13,81.



EXEMPLO 3

Di-hidrocloreto de 1-[Metil(2-quinolinilmetil)amino]-3-(4-nitrofenoxi)-2-propanol

Passo 1) Preparação de 2-(Metilaminometil)quinolina

Hidrocloreto de 2-clorometilquinolina (3,00 g; 14,01 mmol) foi suspenso em metilamina aquosa (40 mL; 40 % em peso em H_2O) aos 10°C sob uma atmosfera de N_2 . Depois de 20 minutos, a mistura reaccional foi aquecida à temperatura ambiente e agitada durante 3 horas. A mistura foi diluída com água e extractada com cloreto de metileno. Os extractos orgânicos foram secos ($MgSO_4$) e concentrados para originar 2,22 g (92%) de produto puro na forma de um óleo castanho.

RMN 1H ($CDCl_3$): δ 8,08 (m, 2H, ArH); 7,78 (d, $J = 8,11$ Hz, 1H, H_4 da quinolina); 7,69 (m, 1H, ArH); 7,52 (d, $J = 7,03$ Hz, 1H, ArH); 7,44 (d, $J = 8,72$ Hz, 1H, H_3 da quinolina); 4,06 (s, 2H, CH_2NHCH_3); 2,55 (s, 3H, $NHCH_3$).

Passo 2) Preparação de Di-hidrocloreto de 1-[Metil(2-quinolinil)amino]-3-(4-nitrofenoxi)-2-propanol

2-(Metilaminometil)quinolina (1,76 g; 10,22 mmol) foi adicionado a uma solução de 1,2-epoxi-3-(p-nitrofenoxi)propano, preparado pelo procedimento do Exemplo 1, Passo 2, (1,00 g; 5,12 mmol) em acetonitrilo (10 mL). A mistura reaccional foi agitada ao refluxo durante 18 horas, arrefecida e concentrada in vacuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em coluna (3% de MeOH - CH_2Cl_2) e depois tratada com HCl etanólico e éter para originar 0,510 g (13%) de produto na forma de um sal de di-hidrocloreto sólido branco, p.f. 154-157°C.

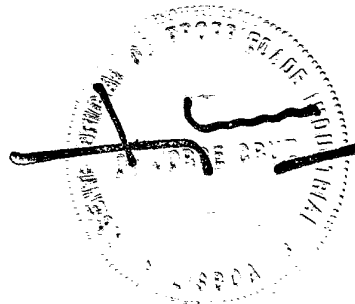


RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 10,27 (s largo, 1H, NH^+); 8,50 (d, $J = 8,43$ Hz, 1H, H da quinolina); 8,17 (d, $J = 9,28$ Hz, 2H, ArH); 8,03 (tr, $J = 6,89$ Hz, 2H, ArH); 7,82 (m, 1H, ArH); 7,72 (d, $J = 8,46$ Hz, H da quinolina); 7,67 (m, 1H, ArH); 7,07 (d, $J = 9,26$ Hz, 2H, ArH); 4,78 (s, 2H, $\text{C-CH}_2\text{NCH}_3$); 4,50 (m largo, 1H, CHOH); 4,12 (d, $J = 5,04$ Hz, 2H, OCH_2); 3,50 e 3,36 (m, 2H, $\text{CHOH-CH}_2\text{-N}$); 3,01 (s, 3H, NCH_3).

IV (KBr, cm^{-1}): 3260 (NH^+).

EM (m/e): 368 (MH^+).

Análise Calculada: C. 54,56; H. 5,27; N. 9,54
Encontrada: C. 55,00; H. 5,58; N. 9,16.



EXEMPLO 4

N-[4-[3-[(2-Quinolinilmetil)metilamino]-2-hidroxi-propo-
xilfenil]metanosulfonamida

2-(Metilaminometil)quinolina preparada pelo procedimento do Exemplo 3, Passo 1, (1,69 g; 9,86 mmol) em acetonitrilo (4 mL) foi adicionado a uma solução agitada de 1,2-epoxi-3-(p-metanosulfonamidofenoxi)propano, preparado pelo procedimento do Exemplo 2, Passo 3, (2,00 g; 8,22 mmol) em acetonitrilo (12 mL). A mistura reaccional foi aquecida ao refluxo durante 18 horas, arrefecida e concentrada in vacuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em coluna (10% de MeOH - CH_2Cl_2) e depois triturada com acetato de etilo/éter, filtrada e seca sob vácuo aquecido para originar 1,52 g (44%) de produto analiticamente puro, p.f. 118-120°C, na forma de um sólido de cor parda.

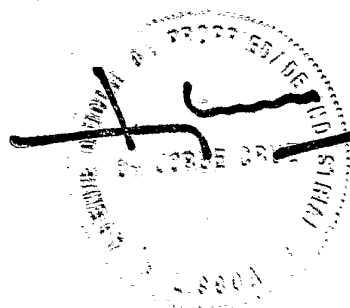
RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,34 (s, 1H, NHSO_2CH_3); 8,24 (d, J = 8,48 Hz; 1H, H da quinolina); 7,94 (m, 2H, ArH); 7,72 (m, 1H, ArH); 7,61 (d, J = 8,52 Hz, 1H, H da quinolina); 7,56 (m, 1H, ArH); 7,11 (d, J = 9,01 Hz, 2H, ArH); 6,84 (d, J = 8,93 Hz, 2H, ArH); 5,00 (d largo; 1H, OH); 3,96 (m, 2H, OCH_2); 3,82 (m, 3H, $\text{CCH}_2\text{NCH}_3 + \text{CHOH}$); 2,87 (s, 3H, NHSO_2CH_3); 2,61 e 2,49 ($\text{CHOHCH}_2\text{NCH}_3$); 2,28 (s, 3H, NCH_3).

IV (KBr , cm^{-1}): 3450 (OH), 3180 (NH).

EM (m/e): 416 (MH^+ , 60%).

Análise Calculada: C. 60,70; H. 6,06; N. 10,11

Encontrada: C. 60,60; H. 6,08; N. 9,85.



EXEMPLO 5

Hidrocloreto de 1-[(2-Benzoxazolilmetil)metilaminol-3
-(4-nitrofenoxi)-2-propanol

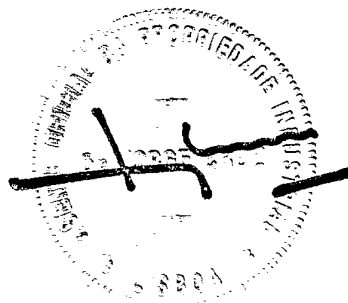
Passo 1) Preparação de 2-(Clorometil)benzoxazole

Uma mistura de o-aminofenol (4,00 g; 36,6 mmol) e hidrocloreto de cloroacetimidato de etilo (8,68 g; 54,98 mmol) em etanol (55 mL) foi aquecida ao refluxo durante 18 horas. A mistura reaccional foi arrefecida à temperatura ambiente e filtrada em vácuo. O filtrado foi concentrado in vacuo, diluído com cloreto de metileno e novamente filtrado. O filtrado de cloreto de metileno foi seco (MgSO_4) e concentrado para originar 3,99 g (65%) de produto na forma de um óleo castanho que foi usado directamente no passo seguinte.

RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,73 (m, 1H, ArH); 7,56 (m, 1H, ArH); 4,76 (s, 2H, CH_2Cl).

Passo 2) Preparação de 2-(Metilaminometil)benzoxazole

2-(Clorometil)benzoxazole (3,99 g; 23,8 mmol) foi dissolvido em metilamina aquosa (40 mL, 40% em peso em H_2O) aos 10°C sob uma atmosfera de azoto. Depois de 20 minutos, a mistura reaccional foi aquecida à temperatura ambiente e agitada durante 1 hora. A mistura foi diluída com água e extractada com cloreto de metileno. A fase orgânica foi seca (MgSO_4) e concentrada para originar um produto que foi purificado por cromatografia flash em coluna (5% de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) para originar 3,18 g (82%) de produto puro na forma de um óleo amarelo.



RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,72 (m, 1H, ArH); 7,54 (m, 1H, ArH); 7,33 (m, 2H, ArH); 4,08 (s, 2H, CH_2NHCH_3); 2,56 (CH_2NHCH_3).

Passo 3) Preparação de Hidrocloreto de 1-[(2-Benzoxazolinilmetil)metilamino]-3-(4-nitrofenoxi)-2-propanol

2-(Metilaminometil)benzoxazole (1,86 g; 11,53 mmol) foi adicionado a uma solução de 1,2-epoxi-3-(p-nitrofenoxi)propano, preparado pelo processo do Exemplo 1, Passo 2, (1,5 g; 7,68 mmol) em acetonitrilo (25 mL). A mistura reaccional foi aquecida ao refluxo durante 24 horas e depois agitada à temperatura ambiente durante 24 horas adicionais. A mistura foi concentrada in vacuo. O resíduo foi purificado por cromatotron (10% de MeOH - CH_2Cl_2), depois tratada com HCl etanólico para originar 2,12 g (70%) de produto puro na forma de um sal de hidrocloreto sólido esbranquiçado, p.f. 214-216°C.

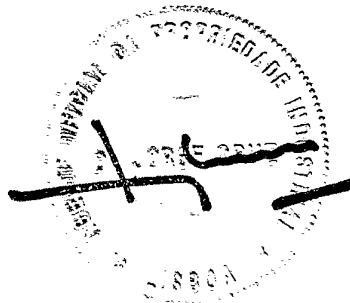
RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8,20 (d, $J = 9,13$ Hz, 2H, ArH); 7,84 (dd, $J_1 = 7,67$ Hz, $J_2 = 4,15$ Hz, 1H, ArH); 7,80 (dd, $J_1 = 8,50$ Hz, $J_2 = 1,25$ Hz, 1H, ArH); 7,50 (m, 1H, ArH); 7,45 (m, 1H, ArH); 7,14 (d, $J = 9,33$ Hz, 2H, ArH); 4,87 (s, 2H, $\text{C}-\text{CH}_2\text{NCH}_3$); 4,50 (m largo, 1H, CHOH); 4,15 (d, $J = 4,77$ Hz, 2H, OCH_2); 3,54 (m, 2H, $\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{N}$); 3,05 (s, 3H, NCH_3).

IV (KBr, cm^{-1}): 3160 ($\text{OH} + \text{NH}^+$).

EM (m/e): 358 (MH^+).

Análise Calculada: C. 54,90; H. 5,12; N. 10,67

Encontrada: C. 55,35; H. 5,11; N. 10,68.



EXEMPLO 6

N-[4-[3-[(2-Benzofuranilmetil)metilamino]-2-hidroxi-propil]fenil]metanosulfonamido

Passo 1) Preparação de Benzofuran-2-metanol

Diborano 1 Molar em tetra-hidrofurano (61,6 mL; 61,6 ml) foi adicionado gota a gota durante 10 minutos a uma solução agitada de ácido benzofuran-2-carboxílico (5,00 g; 30,8 mmol) em tetra-hidrofurano (50 ml) aos 0°C. Agitação foi continuada aos 0°C durante 30 minutos, depois à temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura reaccional foi extinta cuidadosamente por adição lenta de THF/H₂O 1:1, e extractada com éter. Os extractos orgânicos foram secos (MgSO₄) e concentrados para originar 3,58 g (78%) de produto na forma de um óleo incolor.

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 7,57 (m, 2H, ArH); 7,27 (m, 2H, ArH); 6,75 (s, 1H, CH=C-); 4,58 (s, 2H, CH₂OH).

Passo 2) Preparação de 2-(Clorometil)benzofurano

Cloreto de tionilo (5,14 mL; 70,46 mmol) foi adicionado gota a gota a uma solução de benzofuran-2-metanol (3,58 g; 23,48 mmol) e piridina (10 gotas) em cloreto de metileno (60 mL). A agitação foi continuada à temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura foi cuidadosamente diluída com água e extractada com cloreto de metileno. Os extractos orgânicos foram lavados com bicarbonato de sódio aquoso, secos (MgSO₄) e concentrados para originar o produto em bruto que foi purificado por cromatografia flash em coluna (10% de EtOAc/hexanos) para originar 2,77 g (69%) de produto puro na forma de um óleo amarelo.



RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,52 (m, 2H, ArH); 7,27 (m, 2H, ArH); 6,73 (s, 1H, $\text{CH}=\text{C}-$); 4,69 (s, 2H, CH_2Cl).

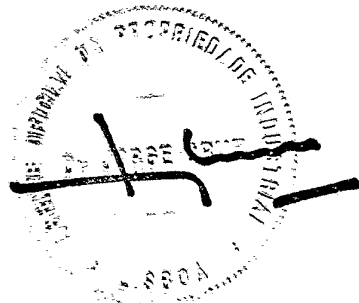
Passo 3) Preparação de 2-(Metilaminometil)benzofurano

2-(Clorometil)-benzofurano (2,77 g; 16,63 mmol) foi dissolvido em metilamina aquosa (40 mL; 40 % em peso em H_2O) aos 10°C sob uma atmosfera de azoto. Depois de 10 minutos, a mistura reaccional foi aquecida à temperatura ambiente e a agitação foi continuada durante 72 horas. A mistura foi diluída com água e extractada com cloreto de metileno. A fase orgânica foi seca (MgSO_4) e concentrada para originar o produto em bruto que foi purificado por cromatografia flash em coluna (10% de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) para originar 1,00 g (37%) de produto na forma de um óleo amarelado claro.

RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,48 (m, 2H, ArH); 7,21 (m, 2H, ArH); 6,56 (s, 1H, $\text{CH}=\text{C}-$); 3,89 (s, 2H, CH_2NHCH_3); 2,47 (s, 3H, NHCH_3).

Passo 4) Preparação de N-[4-[3-[(2-Benzofuranilmetil)-metilamino]-2-hidroxipropoxi]fenil]metanosulfonamida

2-(Metilaminometil)benzofurano (0,927 g; 6,16 mmol) foi adicionado a uma solução de 1,2-epoxi-3-(p-metanosulfonamidofenoxi)propano (1,4 g; 6,16 mmol) em acetonitrilo (12 mL). A mistura reaccional foi aquecida ao refluxo durante 48 horas, arrefecida e concentrada in vacuo. O residuo foi purificado por cromatotron (10% de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) duas vezes para originar um óleo que foi tratado com HCl etanólico e éter para originar 0,640 g (25%) de produto puro na forma de sal de hidrocloreto sólido branco, p.f. $182-183^\circ\text{C}$.



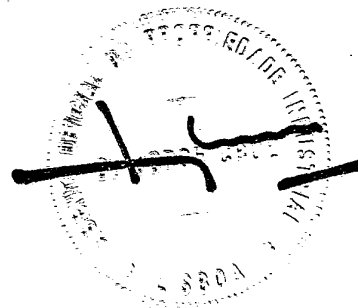
RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 9,14 (s, 1H, NHSO_2CH_3); 7,72 (d, $J = 7,68$ Hz, ArH); 7,61 (d, $J = 6,39$ Hz, 1H, ArH); 7,39 (m, 1H, ArH); 7,30 (tr, $J = 7,34$ Hz, ArH); 7,23 (s, 1H, $\text{CH}=\text{C}-$); 7,13 (d, $J = 8,85$ Hz, 2H, ArH); 6,88 (d, $J = 8,93$ Hz, 2H, ArH); 6,02 (m largo, 1H, OH); 4,65 (s largo, 2H, $-\text{C}-\text{CH}_2\text{NCH}_3$); 4,41 e 4,29 (m largo, 1H, CHOH); 3,91 (d, $J = 4,98$ Hz, OCH_2); 3,34 (s, 3H, NHSO_2CH_3); 3,26 (m, 2H, $\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{N}$); 2,87 (s, 3H, NCH_3).

IV (KBr, cm^{-1}): 3320 (NH).

EM (m/e): 404 (M^+), 131 (100%).

Análise Calculada: C. 54,48; H. 5,71; N. 6,35

Encontrada: C. 54,43; H. 5,64; N. 6,15.



EXEMPLO 7

Hidrocloreto de 1-[(2-Benzofuranilmetil)metilaminol-3 -(4-nitrofenoxi)-2-propanol

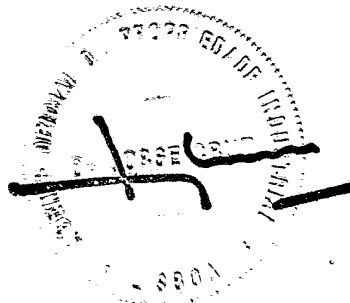
2-(Metilaminometil)benzofurano, preparado pelo processo do Exemplo 6, Passo 3, (0,991 g; 6,14 mmol) foi adicionado a uma solução de 1,2-epoxi-3-(p-nitrofenoxi)propano, preparado pelo processo do Exemplo 1, Passo 2, (0,600 g, 3,07 mmol) em acetonitrilo (10 mL). A mistura reaccional foi agitada ao refluxo durante 18 horas, arrefecida e concentrada in vacuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em coluna (5% de MeOH/CH₂Cl₂), depois tratada com HCl etanólico e éter para originar 0,8 g (66%) de sal de hidrocloreto puro na forma de um sólido amarelo claro, p.f. 208-209°C.

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 10,44 (s largo, 1H, NH⁺); 8,20 (d, J = 9,28 Hz, ArH); 7,72 (d, J = 7,63 Hz, 1H, ArH); 7,61 (d, J = 8,28 Hz, ArH); 7,39 (m, 1H, ArH); 7,30 (m, 1H, ArH); 7,25 (s, 1H, CH=C-); 7,12 (d, J = 9,24 Hz, 2H, ArH); 6,12 (s largo, 1H, OH); 4,65 (s, 2H, C-CH₂NCH₃); 4,49 e 4,37 (m largo, 1H, CHOH); 4,13 (d, J = 3,86 Hz, OCH₂); 3,39 e 3,29 (m, 2H, CHOH-CH₂-N-); 2,87 (s, 3H, NCH₃).

IV (KBr, cm⁻¹): 3220 (NH⁺).

EM (m/e): 356 (M⁺), 131 (100%).

Análise Calculada: C. 58,09; H. 5,39; N. 7,13
Encontrada: C. 58,00; H. 5,61; N. 6,92.



EXEMPLO 8

N-[4-[3-[Metil(2-quinolinilmetil)aminolpropoxilfenil]
metilsulfonamida

Passo 1) Preparação de
2-[N-[3-(4-Nitrofenoxi)propil]metilaminometil]quinolina

A uma suspensão de 2-(metilaminometil)quinolina, preparada pelo procedimento do Exemplo 3, Passo 1, (3,67 g; 21,35 mmol), iodeto de sódio (2,78 g; 18,56 mmol), e carbonato de potássio (3,08 g; 138,21 mmol) em acetonitrilo (80 mL) foi adicionado éter de 3-cloropropil-4-nitrofenilo (4,00 g; 18,56 mmol). A mistura foi agitada aos 80°C durante a noite, concentrada e dividida entre 10% de K_2CO_3 e acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca ($MgSO_4$), e concentrada para obter um óleo. O produto foi purificado por CLAR (10% de $MeOH/CH_2Cl_2$) para originar 2,34 g (36%) de produto puro na forma de um óleo amarelo.

RMN 1H ($CDCl_3$): δ 8,2 - 7,9 (m, 4H, H da quinolina); 7,7 (m, 2H, H da quinolina); 7,5 (d, $J = 6$ Hz, 2H, ArH); 6,8 (d, $J = 6,2$ Hz, ArH); 4,1 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H, $-OCH_2$); 3,8 (s, 2H, $-NCH_2$); 2,62 (t, $J = 4$ Hz, $-CH_2N-$); 2,35 (s, 3H, NCH_3); 2,0 (m, 2H, $-CH_2CH_2CH_2-$).



Passo 2) Preparação de 2-[N-[3-(4-Aminofenoxy)propil]-metilaminometil]quinolina

Uma mistura de N-[4-(4-nitrofenoxi)propoxil[metil]]amino-metilquinolina (1,97 g; 5,61 mmol) e 5% de Pd/C (0,197 g) em acetato de etilo (40 mL) num reactor de Parr foi carregado com H_2 a 50 PSI e deixada durante a noite. A mistura foi depois filtrada através Solka-Floc concentrada para originar 1,86 g (100%) de amina na forma de um óleo amarelo que foi usado directamente no passo seguinte.

RMN 1H ($CDCl_3$): δ 8,1 (m, 2H, H da quinolina); 7,8 - 7,4 (m, 4H, H da quinolina); 6,70 (q largo, 4H ArH); 3,95 (t, $J = 4,8$ Hz, $-OCH_2-$); 3,84 (s, 2H, $N-CH_2-$); 3,38 (s largo; 2H, $-NH_2$); 2,64 (t, $J = 4,8$ Hz, $-CH_2-N-$); 2,31 (s, 3H, $-NCH_3$); 1,97 (m, 2H, $-CH_2-CH_2-CH_2-$).

Passo 3) Preparação de N-[4-[3-[Metil(2-quinolinilmetil)amino]propoxil]fenil]metanosulfonamida

Cloreto de metanosulfonilo (0,52 mL; 6,73 mmol) foi adicionado gota a gota a uma solução agitada de N-[4-(4-aminofenoxy)propoxil[metil]]aminometilquinolina (1,80 g; 5,61 mmol) em piridina (20 mL) aos $0^\circ C$. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A reacção foi extinta com bocadinhos de gelo e extractada com acetato de etilo. A fase orgânica foi seca ($MgSO_4$), descolorada (carvão mineral), e concentrada para originar o produto em bruto que foi purificado por cromatotron (5% de CH_3OH/CH_2Cl_2) para originar 0,88 g de um óleo que foi triturado com éter/hexano para formar um sólido branco, p.f. $83-86^\circ C$.

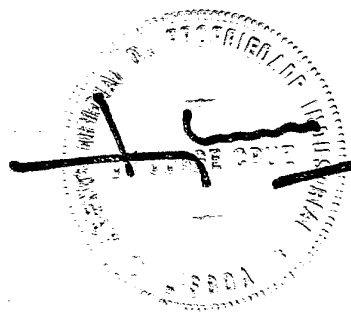
RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,06 (m, 2H, H da quinolina); 7,8 (d, J = 8,1 Hz, H da quinolina); 7,7 (m, 1H, H da quinolina); 7,58 (d, J = 8,47 Hz, H da quinolina); 7,52 (m, 1H, H da quinolina); 7,15 (d, J = 8,85 Hz, 2H, ArH); 6,81 (d, J = 8,88 Hz, 2H, ArH); 4,02 (t, J = 6,26 Hz, 2H, $-\text{OCH}_2-$); 3,86 (s, 2H, NCH_2-); 2,95 (s, 3H, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$); 2,66 (t, J = 6,93 Hz, $-\text{CH}_2\text{N}-$); 2,34 (s, 3H, NCH_3); 2,01 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$).

IV (KBr , cm^{-1}): 2900 (NH).

EM (m/e): 400 (MH^+ , 100%), 259, 144.

Análise Calculada: C. 63,13; H. 6,31; N. 10,52

Encontrada: C. 62,86; H. 6,23; N. 10,30.



EXEMPLO 9

N-[4-[3-[Metil(2-quinoxalinilmetil)aminolpropoxilfenil]
metanosulfonamida

Passo 1) Preparação de 2-(Bromometil)quinoxalina

A uma solução de 2-metilquinoxalina (20,0 g; 155 mmol) e peróxido de benzoilo (3 g; 12 mmol) em tetracloreto de carbono (800 mL) foi adicionado hidantoina de 1,3-dibromo-5,5-dimetilo (22 g; 77 mmol). A mistura resultante foi irradiada com uma lâmpada (200 watt) durante 1,5 horas. A mistura foi arrefecida, filtrada, concentrada para originar o produto em bruto que foi purificado por CLAR (hexano/EtOAc 4:1) para originar 14,0 g de produto de monobromometilo (40%) na forma de um sólido cinzento:

RMN ^1H (CDCl_3): δ 9,00 (s, 1H, ArH); 8,10 (m, 2H, ArH); 7,80 (m, 2H, ArH); 4,72 (s, 2H, $\text{BrCH}_2\text{-Ar}$); e 15,0 g de produto de dibromometilo (35%) na forma de um sólido castanho: RMN ^1H (CDCl_3): δ 9,39 (s, 1H, ArH); 8,15 (m, 2H, ArH); 7,90 (m, 2H, ArH); 6,76 (s, 1H, $\text{Br}_2\text{CH-Ar}$).

Passo 2) Preparação de 2-(Metilaminometil)quinoxalina

O 2-(bromometil)quinoxalina (3,0 g; 13,4 mmol) foi adicionado em porções a uma solução agitada de metilamina (30%) em etanol (100 mL) aos 0°C. A reação foi agitada aos 0°C durante 2 horas, concentrada, e dividida entre 10% de carbonato de potássio aquoso/acetato de etilo. A fase orgânica foi seca (MgSO_4), descolorada (carvão mineral) e concentrada. Purificação foi conseguida por eluição da amostra através de uma pequena tampa de sílica para originar 1,80 g (78%) de um óleo castanho.

RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,85 (s, 1H, ArH); 8,10 (m, 2H, ArH); 7,73 (m, 2H, ArH); 4,15 (s, 2H, NCH_2Ar); 2,60 (s, 3H, NCH_3).

Passo 3) Preparação de éter de 3-Iodopropil-4-nitrofenilo

A uma solução de 4-nitrofenol (10,0 g; 71,94 mmol) em tetra-hidrofurano (100 mL) aos 0°C foi adicionado trifenilfosfina (22,6 g; 86,33 mmol), 3-iodopropanol (16,73 g; 89,93 mmol), e dietilazodicarboxilato (14,3 mL; 86,33 mmol). A mistura resultante foi agitada aos 25°C durante a noite. A mistura foi dividida entre salmoura e acetato de etilo. A fase orgânica foi seca e concentrada. O resíduo foi triturado com éter/acetato de etilo 8:1 para induzir a precipitação de 22 g de óxido de trifenilfosfina que foi separado por filtração. O filtrado foi pré-absorvido em sílica gel e cromatografado em flash (hexano/EtOAc 5:1) para originar 17,5 g (79%) de produto sólido branco.

RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,22 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H, ArH); 6,96 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, ArH); 4,15 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H, OCH_2); 3,37 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H, CH_2); 2,31 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{I}$).

Passo 4) Preparação de 2-[N-[3-(4-Nitrofenoxi)propil]-metilaminometil]quinoxalina

A uma suspensão agitada de 2-(metilaminometil)quinoxalina (1,10 g; 6,35 mmol) e carbonato de potássio (0,88 g; 6,35 mmol) em acetonitrilo/etanol 2:1 (40 mL) foi adicionado éter de 3-iodopropil-4-nitrofenilo (1,95 g; 6,35 mmol). A mistura resultante foi aquecida aos 85°C durante a noite, concentrada, e dividida entre acetato de etilo e 10% de carbonato de potássio aquoso. A fase orgânica foi seca (MgSO_4), descolorada (carvão mineral), e concentrada para originar 1,86 g (83%) de produto na forma de um semi-sólido amarelo que era de pureza suficiente para



ser usado no passo seguinte.

RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,95 (s, 1H, ArH); 8,10 (d, $J = 9,4$ Hz, 2H, ArH); 8,0 (m, 2H, ArH); 7,72 (m, 2H, ArH); 6,76 (d, $J = 9,8$ Hz, 2H, ArH); 4,09 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H, OCH_2); 2,67 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H, CH_2N); 2,41 (s, 3H, CH_3N); 2,05 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$).

Passo 5) Preparação de 2-[N-[3-(4-Aminofenoxi)propil]metilaminometil]quinoxalina

Uma mistura de N-[4-(nitrofenoxi)propoxi[metil]]aminometilquinoxalina (1,75 g; 4,97 mmol) e PtO_2 (0,14 g; 0,62 mmol) em etanol (170 mL) foi carregada com 1 atmosfera de H_2 (g). Depois de 30 minutos, a mistura foi filtrada através de Solka-Floc e concentrada para originar o produto em bruto que foi purificado por CLAR para originar 1,18 g (74%) de um óleo amarelo.

RMN ^1H (CDCl_3): δ 9,00 (s, 1H, ArH); 8,07 (m, 2H, ArH); 7,73 (m, 2H, ArH); 6,02 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, ArH); 3,95 (t, $J = 6$ Hz, 2H, OCH_2); 3,89 (s, 2H, NCH_2Ar); 3,40 (s largo, 2H, NH_2); 2,68 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H, CH_2N); 2,33 (s, 3H, NCH_3); 1,99 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$).

Passo 6) Preparação de N-[4-[3-[Metil(2-quinoxalinilmetil)amino]propoxi]fenil]metanosulfonamida

A uma solução agitada de N-[4-(aminofenoxi)propoxi[metil]]aminometilquinoxalina (0,93 g; 2,89 mmol) e piridina (0,47 mL; 5,78 mmol) em diclorometano (20 mL) aos 0°C sob N_2 foi adicionado em porções cloreto de metanosulfonilo (0,25 mL; 3,21 mmol). A mistura foi aquecida aos 25°C , agitada durante 2,5 horas, e depois dividida entre NaHCO_3 aquoso a 10% e acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca (MgSO_4),



-47-

descolorada (carvão mineral), e concentrada para originar 0,93 g (80%) de produto na forma de um óleo amarelo (uma mancha por CCF). O composto foi tratado com HCl etanólico/éter para originar 0,75 g de sal de hidrocloreto na forma de um pó cinzento, p.f. 165-170°C (decomposição).

RMN ^1H (DMSO- D_6): δ 9,42 (s, 1H, NHSO_2CH_3); 9,20 (s, 1H, ArH); 8,16 (m, 2H, ArH); 7,95 (m, 2H, ArH); 7,14 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H, ArH); 6,87 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, ArH); 4,84 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{-Ar}$); 4,05 (t, $J = 6$ Hz, 2H, $\text{OCH}_2\text{-}$); 3,40 (m, 2H, $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2,93 (s, 3H, NCH_3); 2,87 (s, 3H, NHSO_2CH_3); 2,26 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$).

IV (KBr): 2900 (NH).

EM (m/e): 400 (M^+ , 5%), 257, 144.

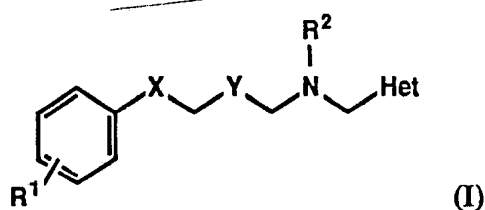
Análise (%) Calculada: C. 54,98; H. 5,77; N. 12,82

Encontrada: C. 54,76; H. 5,87; N. 12,60.

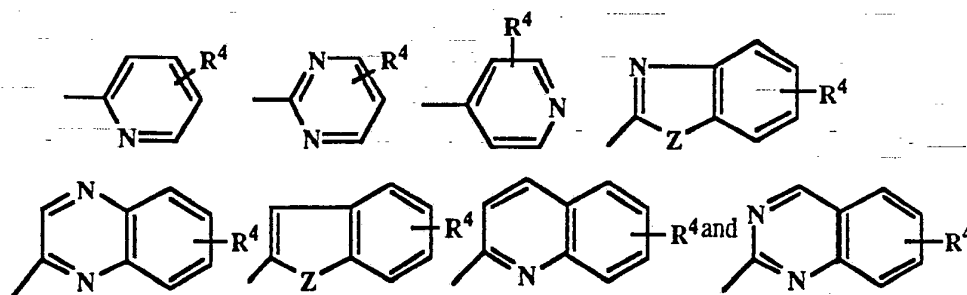


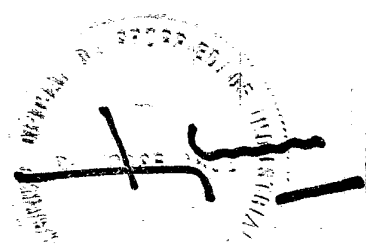
REIVINDICAÇÕES

18. - Processo para a preparação de compostos de fórmula (I):



em que R^1 é alquilsulfonamido de 1 a 6 átomos de carbono, aril-sulfonamido de 6 a 10 átomos de carbono, perfluoroalquilsulfonamido de 1 a 6 átomos de carbono, perfluoroalquilamido de 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfona ou alquilsulfóxido de 1 a 6 átomos de carbono, NO_2 , CN, ou 1-imidazolilo; R^2 é uma cadeia de alquilo ramificada ou linear de 1 a 6 átomos de carbono; X é O, S, ou NR^3 em que R^3 é H ou uma cadeia de alquilo ramificada ou linear de 1 a 6 átomos de carbono; Y é CH_2 ou CHOH ; Het é selecionado a partir do grupo que consiste em

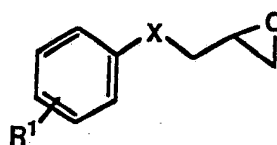




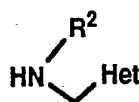
em que R^4 é H, $-NHSD_2$ (alquil C_1 a C_6), $-NHCO$ (alquil C_1 a C_6) ou NO_2 ; e Z é O, S, ou NR^5 em que R^5 é H, alquilo C_1 a C_6 ou o alquilsulfonamido de 1 a 6 átomos de carbono e de seus sais farmacêuticamente aceitáveis;

caracterizado por compreender:

a) a reação de um aril-epóxido apropriadamente substituído de fórmula:

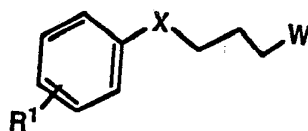


em que R^1 e X são como anteriormente definidos, com a amina secundária apropriadamente substituída:

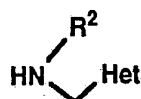


em que R^2 e Het são como anteriormente definidos, em acetona ou acetonitrilo; ou

b) a reação do haleto de alquilo apropriadamente substituído de estrutura:

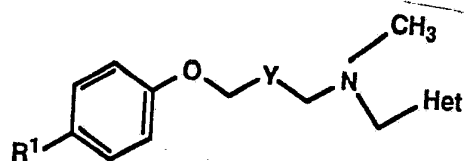


em que R^1 e X são como anteriormente definidos e W é cloro ou bromo com a amina secundária apropriadamente substituída de estrutura:



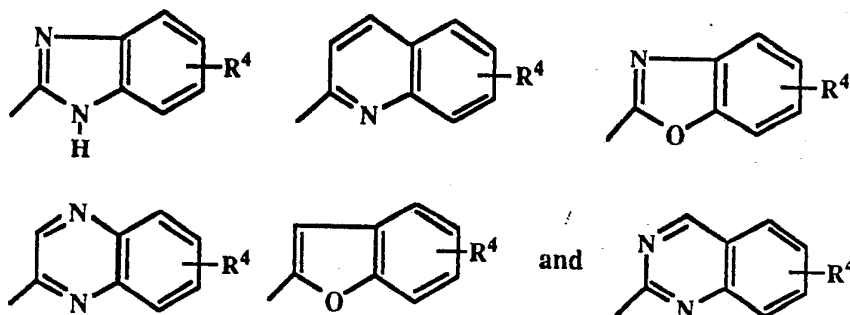
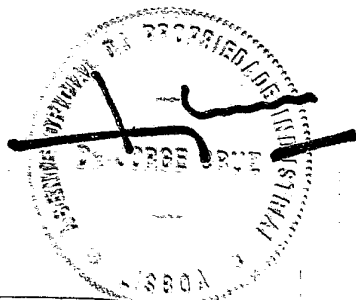
na presença de uma base adequada, em acetona ou acetonitrilo.

2a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se prepararem compostos de fórmula (II):



(II)

em que R^1 é NO_2 ou metilsulfonamido; Y é CH_2 ou CHOH ; e Het é seleccionado a partir do grupo que consiste em:



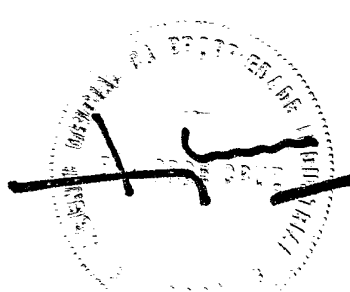
em que R⁴ é H ou metilsulfonamido e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

3a. - Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por se preparar a N-[4-[2-hidroxi-3-[metil(2-quinolinilmetil)amino]propoxil]fenil]metano-sulfamida e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

4a. - Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por se preparar a N-[4-[3-[metil(2-quinolinilmetil)amino]propoxil]fenil]metano-sulfonamida e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

5a. - Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por se preparar a N-[4-[3-[metil(2-quinoxalinilmetil)-amino]propoxil]fenil]metano-sulfonamida e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

6a. - Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por se preparar o 1-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)metilamino]-3-(4-nitrofenoxi)-2-propanol e seus sais farmacologicamente aceitáveis.



7a. - Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por se preparar a N-[4-[3-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-metilamino]-2-hidroxilfenil]metano-sulfonamida e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

8a. - Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por se preparar o 1-[metil(2-quinolinilmetil)amino]-3-(4-nitrofenoxi)-2-propanol e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

9a. - Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por se preparar o 1-[(2-benzofuranilmetil)metilamino]-3-(4-nitrofenoxi)-2-propanol e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

10a. - Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por se preparar a N-[4-[3-[(2-benzofuranilmetil)-metilamino]-2-hidroxipropoxilfenil]metano-sulfonamida e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

11a. - Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por se preparar o 1-[(2-benzooazolilmetil)metilamino]-3-(4-nitrofenoxi)-2-propanol e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

12a. - Processo para a preparação de uma composição farmacêutica que tem propriedades anti-arrítmicas, caracterizado por que se incluir na referida composição uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I) da reivindicação 1 ou de seus sais de adição de ácidos fisiologicamente tolerados e um suporte e/ou diluente farmaceuticamente aceitável.

13a. - Método de tratamento da arritmia, caracterizado



-55-

por compreender a administração de uma quantidade eficaz de fórmula (I) da reivindicação 1 ou de seus sais de adição de ácidos farmacêuticamente aceitáveis, sendo a gama de dosagem de composto activo de cerca de 1 mg a cerca de 20 mg por quilograma de peso corporal.

Lisboa, 10 de Dezembro de 1990

J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.º
1200 LISBOA