



( I D ) INSTITUTO NACIONAL  
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL  
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 88242 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 5)

C07D317/22 A C07D327/04 B

C07D405/12 B C07D213/30 B

C07D213/32 B C07C323/53 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1988.08.11	(73) <i>Titular(es):</i> BOEHRINGER BIOCHEMIA ROBIN SPA. VIA S. UGUZZONE 5 MILÃO IT
(30) <i>Prioridade:</i> 1987.08.14 IT 21657	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1989.06.30	(72) <i>Inventor(es):</i> SILVANO SPINELLI IT LICIA GALLICO IT ROBERTO DI DOMENICO IT ERNESTO MENTA IT BRUNO LUMACHI IT
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 08/94 1994.08.08	(74) <i>Mandatário(s):</i> JORGE BARBOSA PEREIRA DA CRUZ RUA DE VÍTOR CORDON 10-A 3/AND. 1200 LISBOA PT
(54) <i>Epígrafe:</i> PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE ÉTERES E TIOÉTERES TENDO ACTIVIDADE TERAPÉUTICA	
(57) <i>Resumo:</i>	

[Fig.]

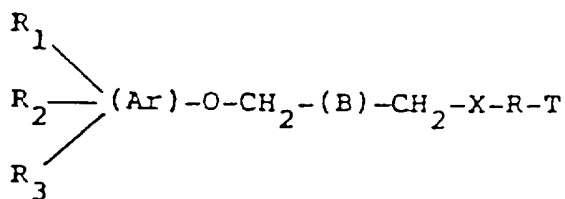
PT. Nº 88.242



MEMORIA DESCRITIVA

Resumo

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



=====

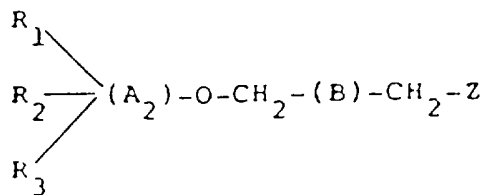
BOEHRINGER BIOCHEMIA ROBIN, S.p.A.

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE ETÉRES E TIOETÉRES TENDO ACTIVIDADE TERAPÉUTICA"



nos quais Ar é um anel fenilo opcionalmente substituído; B é uma ligação simples, um grupo  $-(CH_2OCH_2)_n$  sendo  $n=1$  ou  $2$ , um anel 2,4-dissubstituído-1,3-dioxolano ou um anel 2,4-dissubstituído-1,3-tioxalano, R é uma ligação simples, um grupo metileno ou etileno opcionalmente substituído e T é 2-, 3- ou 4-piridilo, um grupo carboxi opcionalmente salificado ou esterificado ou um grupo carboxiamida. Os referidos compostos são úteis no tratamento de doenças respiratórias.

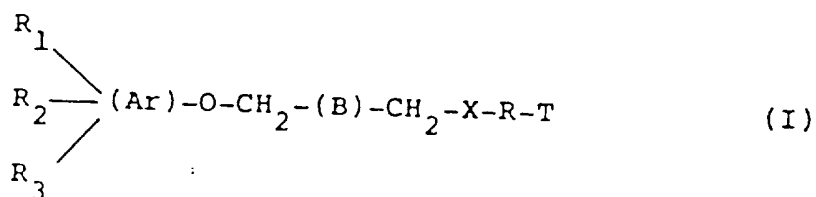
O processo é caracterizado por se fazer reagir um composto de fórmula II



com um composto (T)-(R)-W) em que R,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , B, Ar e T são como anteriormente definidos e um de Z e W é OH ou SH enquanto que o outro é um grupo separável.

O presente invento diz respeito a compostos dotados de actividades mucolíticas e antitússicas.

Os compostos do invento têm a fórmula I geral seguinte:



em que:

Ar é um anel fenilo não substituído ou poli-substituído;

B é seleccionado entre o grupo formado por uma ligação de valência, grupo  $-(\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2)_n$ , e um grupo radical 1,3-dioxolano-2,4-di-ilo ou 1,3-tioxolano-2,4-diilo o qual pode ser indiferentemente ligado às partes restantes da molécula dos carbonos C(2) e C(4) do anel heterocíclico;

X é enxofre ou oxigénio;

T é um grupo 2-, 3-, 4-piridilo, carboxilo,  $\text{CO}_2\text{R}_6$ ,  $\text{CO}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{CONRdRe}$ ,  $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{Rc})-\text{CO}_2\text{Ra}$  ou um grupo di- $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -alquilamino- $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -alquilaminocarbonilo, hidroxilo,  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -alcoxi- $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -alquil-aminocarbonilo, di- $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -alquil-amino- $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -alcoxi- $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -alquil-aminocarbonilo ou um grupo 2-, 3-, 4-piridilmetilamino-carbonilo;

R é um grupo  $(\text{CH}_2)_n$ ,  $-\text{CH}(\text{R}_4)-$ ,  $\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-$  ou  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}-\text{CoRa})$ ;

$\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  e  $\text{R}_3$ , que podem ser os mesmos ou diferentes, são seleccionados a partir do grupo formado por hidrogénio, hidroxilo,  $(\text{C}_1-\text{C}_5)$ -aciloxi,  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -alquilo,  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -alcoxilo,  $(\text{C}_2-\text{C}_4)$ -alquenilo, halogénio,  $(\text{C}_1-\text{C}_5)$ -acilamino, fenilo, fenoxi, imidazol-1-ilo, carboxilo,  $(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -alcoxi-carbonilo, carboxi- $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alquilo;

$\text{R}_4$  é um grupo  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -alquilo ou  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -alquenilo;

Ra é hidrogénio ou um grupo  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -alquilo;

$R_6$  é um grupo ( $C_1-C_6$ )-alquilo opcionalmente substituído por grupos ( $C_1-C_6$ )-alcoxi, carboxilo ( $C_1-C_4$ )-alquilamino, di-( $C_1-C_4$ )-alquilamino, morfolin-N-ilo, piperidin-1-ilo, 4-( $C_1-C_4$ )-alquil-piperazin-1-ilo, ( $C_3-C_6$ )-alquenilo, fenilo ou fenil-( $C_1-C_6$ )-alquilo;

$R_c$  é hidrogénio ou um grupo alquilo, aralquilo, ou heteroalquilo de um resíduo de  $\alpha$ -aminoácido natural;

$R_d$  e  $R_e$ , os quais podem ser os mesmos ou diferentes, são hidrogénio, um grupo ( $C_1-C_6$ )-alquilo, opcionalmente substituído por grupos ( $C_1-C_6$ )-alcoxi, morfolin-N-ilo, piperidin-1-ilo, 4-( $C_1-C_4$ )-alquil-piperazin-1-ilo, hidroxil-( $C_1-C_4$ )-alcoxi-( $C_1-C_4$ )-alquilo, ou di-( $C_1-C_4$ )-alquilamino-( $C_1-C_4$ )-alcoxi-( $C_1-C_4$ )-alquilo, quando  $R_d$  e  $R_e$  são tomados em conjunto com o átomo de azoto ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico seleccionado a partir do grupo formado por morfolin-N-ilo, piperidin-1-ilo e 4-( $C_1-C_4$ )-alquil-piperazin-1-ilo. No âmbito do invento estão também incluídos sais farmacêuticamente aceitáveis, antipodas ópticos, i.e. enantiómeros simples, misturas de antipodas ópticas, diastereoisómeros e misturas de diastereoisómeros de compostos de fórmula I

Os grupos carboxi atrás mencionados são opcionalmente salificadas com um catião amónio ou alcalino.

O termo halogénico é para ser entendido como significando flúor, cloro, bromo ou iodo, mas de preferência bromo ou cloro.

O radical aralquilo pode ser fenil-( $C_1-C_4$ )-alquilo ou naftil-( $C_1-C_4$ )-alquilo.

Um resíduo ( $C_1-C_6$ )-alquilo, ( $C_6-C_{14}$ )-aralquilo e heteroalquilo de um aminoácido natural significa, por exemplo, N-alanilo, N-valinilo, N-fenilalanilo, N-metionilo ou N-histidinilo.

Mais particularmente o presente invento

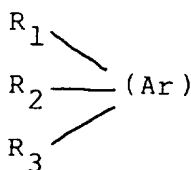
diz respeito a sais de adiçao com bases farmacêuticamente aceitáveis quando nos compostos de fórmula I existe um grupo carboxilico livre e sais de adiçao com ácidos farmacêuticamente aceitáveis, quando nos compostos de fórmula I há uma porção de base orgânica.

Exemplos tipicos de bases não tóxicas e farmacêuticamente aceitáveis são bases orgânicas, e.g. aminas tal como metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, di-isopropilamina, N-metil-N-hexilamina, trometamina, ciclo-hexilamina, N-metil-N-ciclo-hexilamina,  $\alpha$ -feniletilamina,  $\beta$ -feniletilamina, N,N-dimetiletanolamina, N,N-dietiletanolamina, etilenodiamina, piperidina, morfolina, piperazina, galactamina, N-metilglucamina, efedrina, lisina, arginina e bases inorgânicas tal como hidróxidos de metais alcalino e alcalino-terroso, bem como hidróxidos de zinco e aluminio.

Exemplos tipicos de ácidos não tóxicos, farmacológicamente aceitáveis são ácidos orgânicos, tal como ácidos acético, fórmico, propiónico, fumárico, tartárico, maleico, málico, malónico, benzóico, salicilico, 3,4,5-trimetoxibenzóico, metanossulfónico, benzenossulfónico, canforossulfónico, láctico, aspártico, glutâmico, L- ou D-2-fenil-tiazolidino-5-carboxilico, cistina e cisteina, e ácidos inorgânicos tal como ácidos nítrico, fosfórico, sulfúrico, clorídrico e bromídrico.

De acordo com o invento os grupos alquilo, alquênico, alcoxi podem ter cadeia linear ou ramificada.

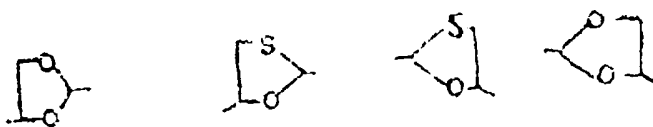
Exemplos não limitativos dos compostos do invento são aqueles em que o grupo



é fenilo, 2-hidroxifenilo, 2- ou 4-metoxifenilo, 2-metoxi-4-

-alil-fenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, 3,5-dimetoxi-4-hidroxi-fenilo, 3,5-diterc-butoxi-4-hidroxifenilo, 4-acetamidofenilo, 4-etoxicarbonilcarboxi-amido-fenilo, 4-(imidazol-1-il)-2-alil-fenilo;


B é uma ligação simples ou um grupo 1,3-dioxolano-4,2-di-ilo, 1,3-tioxolano-4,2-di-ilo, 1,3-tioxolano-2,4-di-ilo ou 1,3-dioxolano-2,4-di-ilo de fórmulas:



e X-R-T são um dos grupos tendo as fórmulas acima assinaladas:

Exemplos particularmente preferidos de compostos do invento são:

- 4- $\overline{4}$ -(2-metoxifenoxi)-metil-(E) (1,3)-dioxolano-2-il $\overline{7}$ -3-oxa butanóico de etilo;
- ácido 3-oxa-4- $\overline{4}$ -(2-metoxifenoxi)-metil-(E)-(1,3-dioxolano-2-il $\overline{7}$ butanóico;
- ácido 3-oxa-4- $\overline{4}$ -(2-metoxifenoxi-9-metil-(Z)-(1,3)-dioxolano-2-il $\overline{7}$ -butanóico;
- ácido 3-oxa-4- $\overline{4}$ -(2-metoxifenoxi)-metil-(Z,E)-(1,3)-dioxolano-2-il $\overline{7}$ butanóico;
- ácido 3-oxa-4- $\overline{4}$ -(3,5-diterbutil-4-hidroxifenoxi)-metil (Z,E)-(1,3)-dioxolano-2-il $\overline{7}$ -butanóico;
- ácido 3-oxa-4- $\overline{4}$ -(3,5-dimetoxi-4-hidroxifenoxi)metil (Z,E)-(1,3)-dioxolano-2-il $\overline{7}$ -butanóico;
- ácido 3-oxa-4- $\overline{4}$ -(3,4,5-trimetoxifenoxi)-metil-(Z,E) (1,3)-dioxolano-2-il $\overline{7}$ -butanóico;
- ácido 3-oxa-4- $\overline{4}$ -(2-metoxi-4-alil-fenoxi)metil-(Z,E) (1,3)-dioxolano-2-il $\overline{7}$ -butanóico;
- ácido 3-oxa-4- $\overline{4}$ -(4-metoxifenoxi)metil-(Z,E)(1,3)-dioxolano-2-il $\overline{7}$ -butanóico;
- ácido 3-tia-4- $\overline{4}$ -(2-metoxifenoxi)-metil-(Z,E)-dioxolano-2-il $\overline{7}$ -butanóico;
- ácido 3-tia-4- $\overline{4}$ -(2-fenoxi)metil-(Z)-(1,3)-dioxolano-2-il $\overline{7}$ -butanóico;
- ácido 3-tia-4- $\overline{4}$ -(4-metoxifenoxi)metil-(Z,E)-(1,3)-dioxolano-2-il $\overline{7}$ -butanóico;
- ácido 3-tia-4- $\overline{4}$ -(2-metoxifenoxi)-metil-(E)-(1,3)-dioxolano-2-il $\overline{7}$ -butanóico;
- ácido 3-tia-4- $\overline{4}$ -(2-hidroxifenoxi)metil-(Z,E)-(1,3)-dioxolano-2-il $\overline{7}$ -butanóico;
- ácido 3-tia-4- $\overline{4}$ -(3,4,5-trimetoxifenoxi)metil-(Z,E)-(1,3)-dioxolano-2-il $\overline{7}$ butanóico;
- ácido 3-tia-4- $\overline{4}$ -(3,5-dimetoxi-4-hidroxi-fenoxi)metil-(Z,E)-(1,3)-dioxolano-2-il $\overline{7}$ -butanóico;
- ácido 3-tia-4- $\overline{4}$ -(4-imidazol-1-il-fenoxi)-metil-(Z,E)-(1,3)-dioxolano-2-il $\overline{7}$ butanóico;

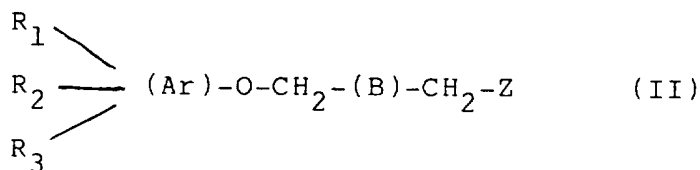


- ácido 3-tia-4-/\_4-(3,5-diterbutil-4-hidroxi-fenoxi)-metoxil (Z,E)-(1,3)-dioxolano-2-il7butanóico;
- ácido 3-tia-4-/\_4-(4-acetamidofenoxi)metil-(Z,E)-(1,3)-dioxolano-2-il7-butanóico;
- ácido 3-tia-4-/\_4-(2-metoxi-4-alil-fenoxi)metil-(Z,E)-(1,3)-dioxolano-2-il7butanóico;
- ácido 2-(acetilamino)-4-tia-5/\_4-(2-metoxifenoxi)metil(Z,E)-(1,3)-dioxolano-2-il7pentanóico;
- ácido 2-(acetilamino)-4-tia-5/\_4-(4-metoxifenoxi)metil-(ZE)-(1,3)-dioxolano-2-il7pentanóico;
- 2S-/\_4-(2-metoxifenoxi)metil-(Z,E)-(1,3)dioxolano-2-il7metiltio-propionil-glicina;
- ácido 3-tia-4/\_4-(2-metoxifenoxi)metil-(Z,E)-(1,3)-tioxlano-2-il7butanóico;
- ácido 3-tia-4/\_4-(4-metoxifenoxi)-metil-(Z,E)-(1,3)-tioxlano-2-il7butanóico;
- ácido 3-tia-4-/\_4-(3,4,5-trimetoxifenoxi)metil-(Z,E)-(1,3)-tioxlano-2-il7-butanóico;
- ácido 3-tia-4/\_4-(4-imidazol-1-il)-fenoxi)metil-(Z,E)-(1,3)-tioxlano-2-il7-butanóico;
- ácido 3-tia-4-/\_4-(4-acetamido-fenoxi)metil-(Z,E)-(1,3)-tioxlano-2-il7butanóico;
- ácido 2-acetilamino-4-tia-5-/\_4-(2-metoxifenoxi)metil-(Z,E)-(1,3)-tioxlano-2-il7pentanóico;
- ácido 2-acetilamino-4-tia-5-/\_4-(4-metoxifenoxi)metil-(1,3)-tioxlano-2-il7pentanóico;
- ácido 3-tia-4-/\_2-(2-metoxifenoxi)metil-(Z,E)-(1,3)-dioxolano-4-il7-butanóico;
- 2-(S)-acetilamino-4-tia-5-/\_2-(2-metoxifenoxi)metil-(Z,E)-(1,3)-dioxolano-4-il7pentanoato de metilo;
- 3-tia-5-(2-metoxifenoxi)-pentanóico;
- 3-tia-5-(4-metoxifenoxi)-pentanóico;
- 3-tia-5-(3,4,5-trimetoxifenoxi)-pentanóico;
- 3-tia-5-(3,5-dimetoxi-4-hidroxi-fenoxi)-pentanóico;
- 3-tia-5-(3,5-diterbutil-4-hidroxi-fenoxi)pentanóico;
- 3-tia-5-(4-imidazol-1-il-fenoxi)-pentanóico;
- 3-tia-5-(4-acetamido-fenoxi)-pentanóico;



- 3-tia-5-(2-metoxi-4-alil-fenil)-pentanóico;
- 1-(3-piridil-metiltio)metil-4-(2-metoxifenoxi)-metil-(1,3)-dioxolano;
- (Z,E)-2-(3-piridil-metiltio)-metil-4-(2-metoxifenoxi)metil-(1,3)-dioxolano;
- (Z,E)-4-(3-piridil-metiltio)metil-2-(2-metoxifenoxi)metil-(1,3)-dioxolano;
- (Z,E)-2-(3-piridil-metiltio)-metil-4-(metoxifenoxi)metil-(1,3)-dioxolano;
- (Z,E)-2-(3-piridil-metiltio)-metil-4-(2-metoxifenoxi)-metil-(1,3)-tioxolano;
- 1-(3-piridil)-2-tia-4(4-metoxifenoxi)butano;
- 1-(3-piridil)-2-tia-4(-acetamido-fenoxi)butano;
- 1-(3-piridil)-2-tia-4- $\int$ -4-(imidazol-1-il)-fenoxi $\int$ butano;
- 1-(3-piridil)-2-tia-4- $\int$ -2-metoxi-4-alil-fenoxi $\int$ butano;
- N-(3-piridil)metil-amida do ácido 3-tia-4- $\int$ -4-(2-metoxifenoxi)-metil-cis-trans-dioxolano-2-il $\int$ -butanóico
- N-(3-piridil)metil-amida do ácido 3-tia-5-(2-metoxifenoxi)pentanóico;
- N-(3-piridil)-amida do ácido 3-tia-5-(4-metoxifenoxi)-pentanóico;
- N-(3-piridil)-amida do ácido 3-tia-5-(3,4,5-trimetoxifenoxi)pentanóico;
- N-(3-piridil)metil-amida do ácido 3-tia-4- $\int$ -4-(2-metoxifenoxi)-metil-(Z,E)-(1,3)-dioxolan-2-il $\int$ butanóico;
- N-(3-piridil)metil-amida do ácido 3-tia-4- $\int$ -4-(4-metoxifenoxi)metil-(Z,E)-(1,3)-dioxolan-2-il $\int$ butanóico;
- ácido N-(3-piridil)metil-3-tia-4- $\int$ -2-(2-metoxifenoxi)metil-(Z,E)-(1,3)-dioxolano-4-il $\int$ -butanóico;
- N-(3-piridil)metil-amida do ácido 3-tia-4- $\int$ -4-(2-metoxifenoxi)metil-(Z,E)-(1,3)-dioxolano-4-il $\int$ -butanóico;
- N-(3-piridil)metil-amida do ácido 3-oxa-4- $\int$ -4-(2-metoxifenoxi)metil-(Z,E)-(1,3)-dioxolano-2-il $\int$ butanóico.

Os compostos do invento de fórmula I são preparados por um processo no qual um composto de fórmula geral II



reagiu com um composto de fórmula geral III



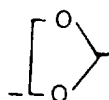
em que R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, Ar, B, T são como acima definidos e um de Z e W é OH ou -SH enquanto o outro é seleccionado entre o grupo de halogéneo, tioacetato, acetato, mesilato ou tosilato. A reacção entre um composto de fórmula II e um composto de fórmula III é efectuada reagindo quantidades estequiométricas destes reagentes num solvente apropriado em presença de uma quantidade estequiométrica ou um ligeiro excesso de uma base. Bases apropriadas são hidróxidos de metais alcalinos ou alcalino terrosos, carbonatos ou alcoolatos. Solventes, apropriados são metanol, etanol, isopropanol, terc-butanol aquoso ou suas misturas.

Bases apropriadas podem também ser hidretos de sódio ou potássio num solvente inerte, tal como hidrocarboneto, e.g. benzeno, tolueno, xileno, isooctano; um éter tal como éter dietílico, éter diisopropílico, éter terc-butílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano ou diglicima, dimetilformamida ou dimetilsulfóxido.

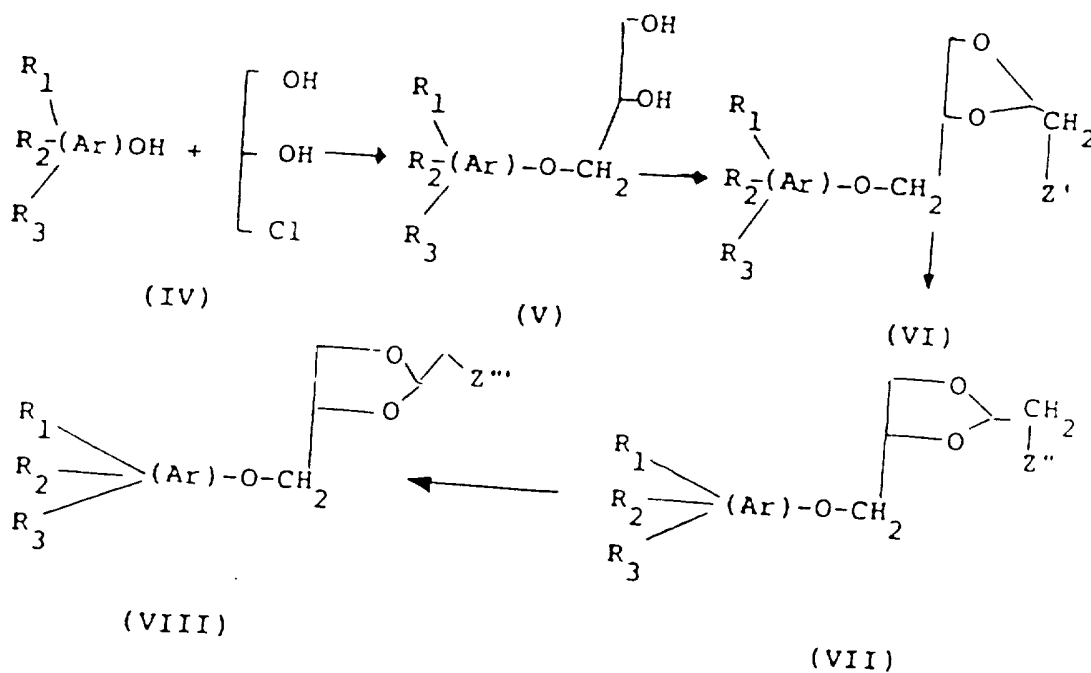
A reacção é efectuada a uma temperatura que varia de -20°C à temperatura de refluxo do solvente, ou de qualquer modo, a temperaturas que não excedam 100°C e o tempo de reacção pode variar entre uma hora a alguns dias. Quando nos compostos de fórmulas II e III um de W e Z é um grupo tiol livre a reacção é efectuada à temperatura ambiente na presença de um ligeiro excesso molar de etóxido de sódio, preferivelmente em etanol, e usualmente fica completa em 2 horas. Quando nos compostos de fórmula II e III um de W e Z é OH, a reacção é preferivelmente efectuada à temperatura am-

biente num solvente inerte, tal como, por exemplo, dimetilformamida, na presença de um ligeiro excesso molar de um hidreto alcalino tal como, por exemplo, hidreto de sódio e fica completa em 3 horas.

A seguir, a fim de encurtar, os simbolos usados anteriormente para as fórmulas gerais, terão o mesmo significado, a menos que de outro modo indicado no contexto. Os compostos de fórmula geral II são conhecidos e podem ser preparados seguindo métodos conhecidos. Particularmente, a preparação de compostos II em que B é



é resumida no esquema 1 seguinte



em que Z' é Cl, Br e Z'' é OCOCH<sub>3</sub> ou S-COCH<sub>3</sub>, e Z''' é OH ou SH.

Os compostos IV que são comercialmente disponíveis ou preparáveis de acordo com métodos conhecidos, reagem com 10% de excesso molar de um 3-halo-1,2-propandiol na presença de uma base tal como hidróxido de potássio ou sódio em água ou etóxido de sódio em etanol, de acordo com J. Org. Chem. (1950) 4986, para a preparação de dióis de fórmula geral V.

Os compostos de fórmula geral VI em que Z' é halogéneo, são preparados por reacção de compostos V com um dimetil- ou dietilacetal de um aldeído  $\alpha$ -halogeneo na presença de um solvente, a uma temperatura que varia de 50°C a 150°C, em presença ou **não de quantidades** catalíticas de ácido p-toluenosulfónico ou ácido sulfosalicílico variando de 10% molar a 25% molar em relação ao diol, ou de uma resina de preferência iónica na forma ácida.

A reacção é efectuada sob uma atmosfera de azoto por aquecimento de uma mistura de diol V com o  $\alpha$ -halo-acetal aldeído apropriado (num excesso molar de 10% a 150%) removendo por destilação o álcool formado. Preferivelmente 20% de excesso molar de  $\alpha$ -cloro ou  $\alpha$ -bromo dimetil (ou dietil-) acetal acetaldeído, 10% de excesso molar de ácido p-toluenosulfónico reagiram com o diol de fórmula V, a uma temperatura de 80°C, destilado o metanol ou etanol.

Os compostos VI em que Z' é iodo podem ser facilmente obtidos por tratamento de um composto de fórmula VI em que Z' é Cl, Br com um excesso de iodeto de potássio de acordo com métodos conhecidos.

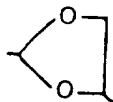
A transformação de um composto de fórmula VI num composto de fórmula VII em que Z''' é CH<sub>3</sub>COS ou CH<sub>3</sub>COO- é efectuada por tratamento de um composto de fórmula

VI com um acetato ou tioacetato alcalino (num excesso molar de 100% a 300%). A reacção é efectuada num solvente inerte tal como dimetilsulfóxido, dimetilformamida, dimetilacetamida, esametilfosfotriamida, acetona, acetonitrilo ou água ou suas misturas mantendo a temperatura na gama de 0°C a 100°C, durante 1 hora até vários dias.

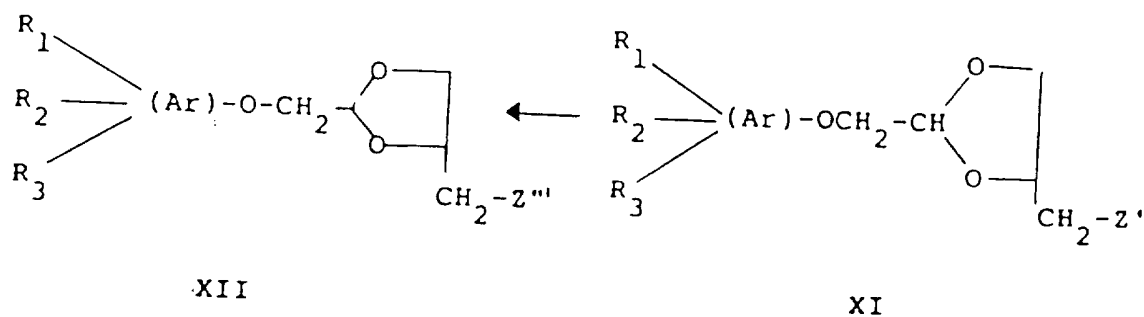
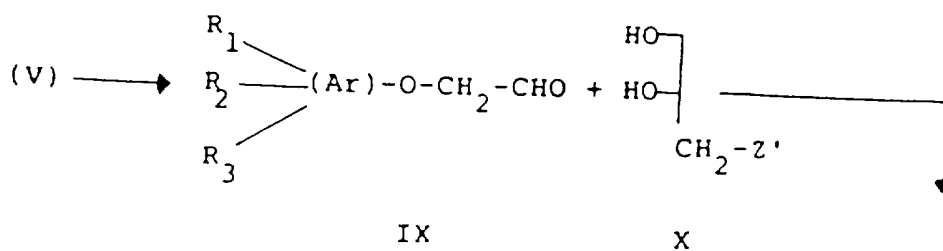
A permuta halogéneo-acetato é preferivelmente efectuada em dimetilsulfóxido, a 70°C, com acetato de potássio, num excesso molar de 100%, e a reacção é completada após 3 horas. A permuta halogéneo-tioacetato é preferivelmente efectuada em acetona, por exemplo, tioacetato de potássio (300% de excesso) à temperatura ambiente, ficando a reacção normalmente completa após uma noite.

Os compostos de fórmula geral VIII em que Z''' é OH ou SH podem ser preparados, se o desejarmos, por hidrólise dos acetatos e tioacetatos correspondentes com soluções aquosas concentradas de hidróxido de amónio, num solvente miscível em água tal como dimetoxietano, diglima, triglima, DMSO, TMF, e ou suas misturas à temperatura ambiente numa atmosfera de gás inerte; o tempo de reacção pode variar de alguns minutos a alguns dias.

Solvente preferido é o dimetoximetano; a reacção tem sido normalmente completada após 3 horas, à temperatura ambiente e sob atmosfera de gás inerte. Os compostos de fórmula geral I em que B é um



podem ser obtidos de acordo com o esquema 2



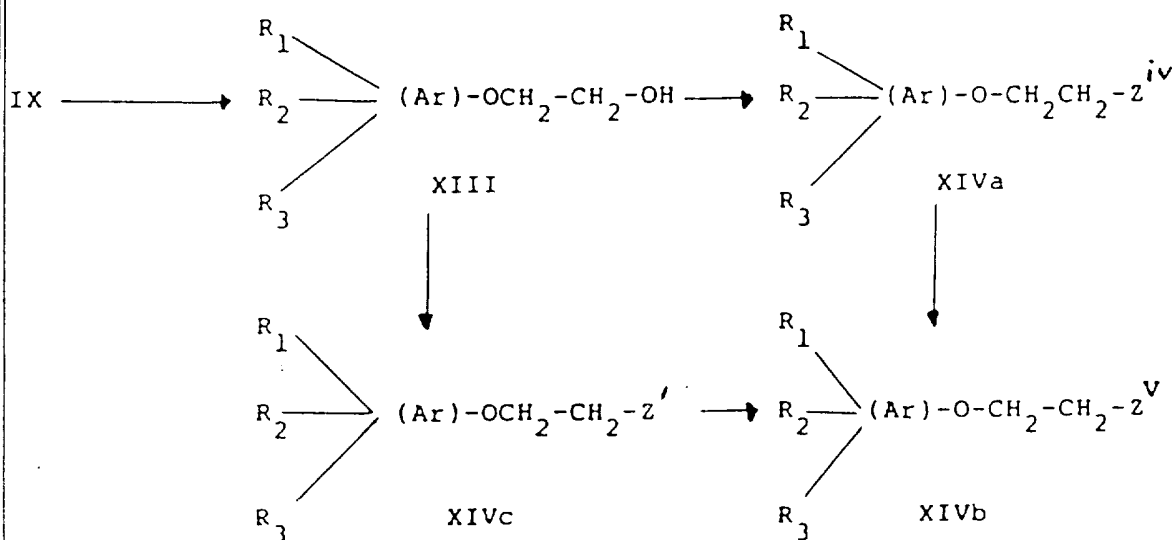
Oxidação com periodato de sódio, de acordo com "Il farmaco" Ed. Sc. 9, 156, (1956) dos dióis X, origina o aldeído IX o qual pode a seguir reagir com os 3-halo-1,2-propano dióis X comercialmente disponíveis para obtermos os dioxolanos XI.

A reacção dos compostos X, em que Z' é Cl ou Br, com os compostos IX (formação de dioxolano) pode ser efectuada por aquecimento à temperatura de refluxo de uma mistura do aldeído (IX) com um excesso molar (de 10% a 50%) do diol X, num solvente inerte tal como benzeno, tolueno ou xileno na presença de um catalizador ácido, tal como ácido p-toluenossulfónico, ácido sulfosalicílico ou uma resina de permutação iónica numa forma ácida por remoção azeotrópica de água num tempo que varia de 1 a 12 horas.

A transformação seguinte de um composto de fórmula XI (Z' = Cl ou Br) num composto de fórmula XII (Z'' = OH ou SH) é levada a cabo de acordo com o procedimento atrás discutido para ilustrar a conversão de um composto de

fórmula VI num composto de fórmula VIII.


A preparação de compostos de fórmula I em que B é uma ligação simples é resumida no esquema 3



em que Z<sup>iv</sup> é tosilato ou mesilato, Z' é Br ou Cl e Z<sup>v</sup> é SCOCH<sub>3</sub> ou SH.

Os aldeídos de fórmula geral IX podem ser reduzidos, se o desejarmos, por borohidreto de sódio, nos alcóois XIII correspondentes, de acordo com técnicas conhecidas.

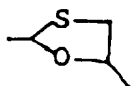
Os compostos XIII podem a seguir ser transformados nos tosilatos ou mesilatos correspondentes de fórmula IVa por reacção com um cloreto de mesil ou tosil de fórmula



XIVa na presença de uma amina terciária tal como trietilamina ou piridina. As referidas reacções são bem conhecidas na literatura química. Alternativamente, os álcoois XIII podem ser transformados nos halogenetos correspondentes XIVc em que Z''' é cloro ou bromo por tratamento respectivamente com cloreto de tionil ou com  $CBr_4$ -trifenilfosfina de acordo com Synth. Comm. (1986) 16, 1926.

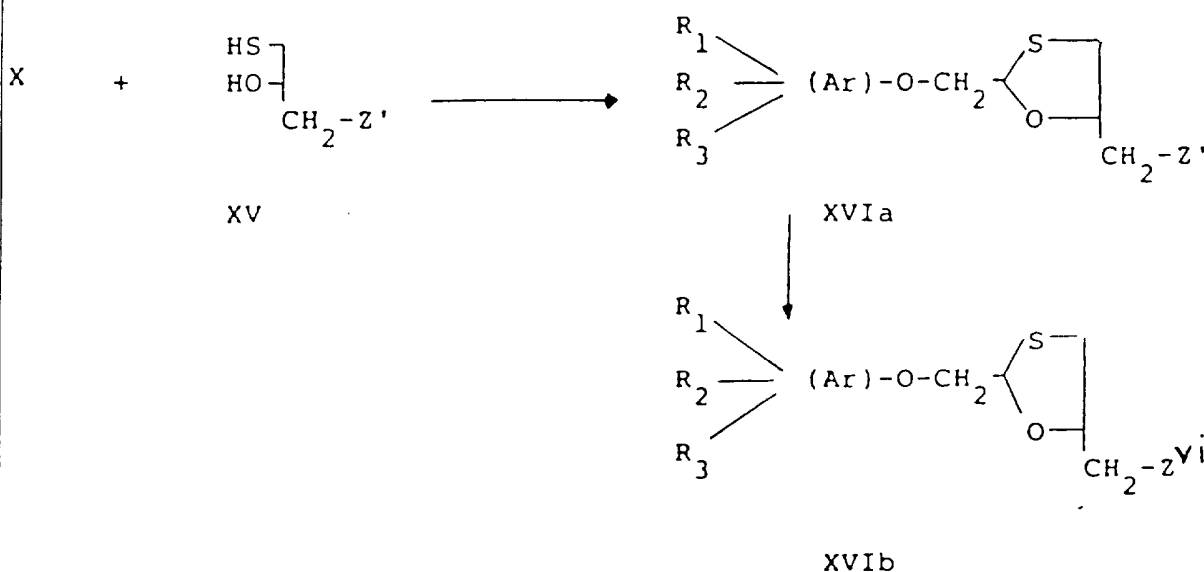
Conforme acima mencionado para a preparação de compostos VIII, os compostos XIVb em que  $Z^V$  é  $SCOCH_3$  podem ser obtidos por reacção de ambos os compostos XIVa e XIVa com tioacetato de potássio. Os tióis XIVb, em que Z é SH, podem ser obtidos por tratamento subsequente com hidróxido de amónio-trifenilfosfina.

A preparação dos compostos I em que B é



*[Handwritten signature]*

é resumida no esquema 4 seguinte

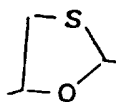


A reacção entre os compostos IX e os mercaptoalcóois XV, em que Z' é Cl ou Br, comercialmente disponíveis, é efectuada usando condições de reacção análogas às atrás descritas na reacção dos IX com dióis X.

Os 1,3-oxatíolanos XVII podem a seguir ser transformados nos acetatos correspondentes, tioacetatos, alcóois e tióis XVIb, em que Z<sup>vi</sup> é OCOCH<sub>3</sub>, SCOCH<sub>3</sub>, OH ou SH, de acordo com os processos acima descritos nas séries dioxolanos (XI).

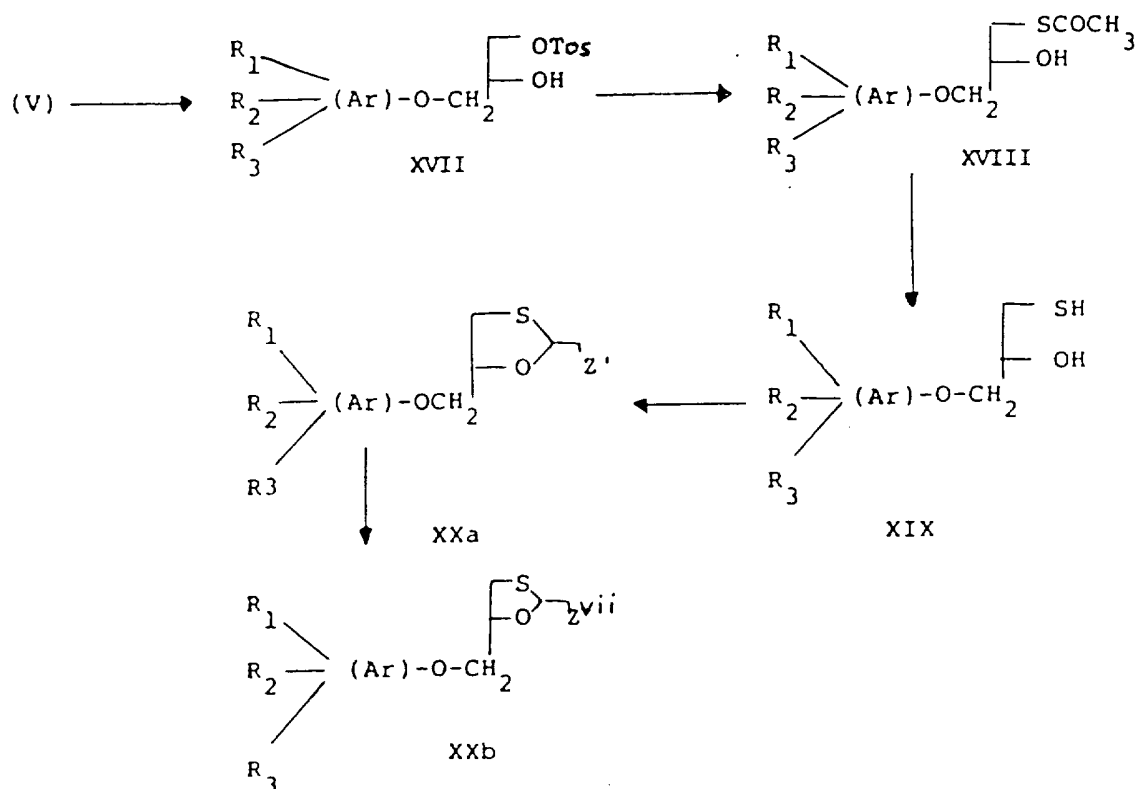
Os compostos de fórmula geral I em que

B é



*[Handwritten signature]*

podem também ser preparados de acordo com o esquema 5



usando processos conhecidos; obtemos monotosilatos XVII por monotosilação selectiva do grupo hidroxil primário do diol V e reagem com uma relação molar 1:1 de tioacetato de potássio e brometo de tetrabutyl amónio (num excesso molar de 300% em relação aos compostos XVII), à temperatura ambiente num solvente inerte tal como acetonitrilo ou acetona para obtermos compostos XVIII os quais são a seguir transformados em tióis XIX por amonólise. O tratamento subsequente de XIX com  $\alpha$ -halo-acetaldeido acetais origina os 1,3-tioxolanos XXa, em que Z' e Cl ou Br cujo átomo halogénico é transformado para

originar alcóois, acetatos, tióis, tioacetais, mesilato ou p-toluenosulfonatos XXb, em que  $Z^{vii}$  é  $OCOCH_3$ ,  $CH_3SO_3-$ ,  $CH_3-C_6H_4-SO_3-$ ,  $OH$ ,  $-SCOCH_3$ ,  $-SH$ , usando o processo atrás descrito no caso de dioxolanos VII e VIII.

Para melhorar os rendimentos e para minimizar o consumo de reagentes básicos, a acetilação do grupo fenólico, quando um de  $R_1$ ,  $R_2$  ou  $R_3$  é hidroxilado pode ser efectuada, se o desejarmos, usando processos conhecidos, por tratamento com acetaldeído, removendo a seguir o grupo de protecção acetato por hidrólise suave com soluções aquosas ou etanólicas de hidróxidos de sódio ou potássio.

Os compostos de fórmula III são comercialmente disponíveis ou substâncias conhecidas que são preparadas usando métodos conhecidos. Assim, por exemplo, os compostos de fórmula III em que T é 3-piridil, R é  $CH_2$  e W é cloro podem ser obtidos por tratamento de 3-piridinemetanol com  $50 Cl_2$ ; por outro lado este último composto pode reagir com cloreto de mesil e a seguir com tioacetato de potássio para obtermos compostos de fórmula III em que T é 3-piridil, R é  $CH_2$  e W é tioacetato e/ou tiol após amonólise.

A transformação de compostos de fórmula III em que W é Cl, Br ou I nos alcóois ou tióis correspondentes pode ser efectuada usando os processos para a preparação dos compostos de fórmula geral II.

Os compostos de fórmula geral I em que T é um grupo éster ou amida podem ser obtidos partindo de um composto de fórmula I em que T é  $COOH$  por reacção com um álcool ou amina apropriado usando processos bem conhecidos na arte.

Os compostos do invento de fórmula geral I são substâncias terapêuticamente úteis, sem os efeitos tóxicos e convenientemente usadas como agentes broncodilatadores,

reguladores do muco e anti-tússicos. Quando administradas por via oral e intraperitoneal a ratos e ratazanas (macho e fêmea) eles são desprovidos de efeitos tóxicos agudos; podemos observar LD<sub>50</sub> variando entre 1 a 5 g/kg.

Os compostos do invento são particularmente úteis como agentes anti-tússicos, fluidificantes de secreções brônquicas e anti-inflamatórias.

A capacidade de uma droga para modificar a secreção da mucosa traqueio-bronquial é avaliada medindo a excreção de um corante nas vias respiratórias.

De acordo com o processo de M. Manatari, Kagoshima Daigaken Igaken Zasshi, 27, 561 (1976), ratos albinos suíços fêmea são tratados por via oral com a droga e, 5 minutos após, com uma solução uranina 0,5 aquosa (0,1 ml/10 g de peso do corpo) por via subcutânea. Os animais são sacrificados após 30 minutos, a via respiratória é cortada e bem lavada. Os fluídos de lavagem (BAL) são recolhidos e avaliados para o seu teor em uranina usando a técnica espectrofluorimétrica.

Drogas terapêuticamente activas tal como bromexina e sobrerol são conhecidas por aumentar o teor de uranina nos BAL numa maneira dependente da dose em relação aos valores de control (BAL do animal tratado com o veículo). O fenol vermelho é também usado como corante, de acordo com o método de H. Hengler et al., (J. Pharm. Meth. 11, 251, 1984) o corante é administrado intraperitonealmente como uma suspensão 5% aquosa (500 mg/kg) 30 minutos após tratamento oral com a droga (ou placebo). Os ratos macho albinos suíços são usados neste teste e os animais são mortos 30 minutos após o tratamento com corante. O teor de corante nos BAL é avaliado espectrometricamente a 546 nm.

Um aumento da secreção de fenol vermelho

nas BAL após o tratamento pela droga significa estimulação da produção da mucosa. Na tabela seguinte, os resultados farmacológicos, obtidos com exemplos representativos dos compostos do invento:

- ácido 3-tia-5-(2-metoxi-fenoxi)-pentanóico (substância A);
  - amida ácido N-(3-piridil)metil-3-tia-5-(2-metoxi-fenoxi)-pentanóico (substância B);
  - ácido 3-tia-4-4-(2-metoxi-fenoxi)-metil-(Z,E)-dioxolan-2-il7-butanóico (substância C);
  - amida ácido N-(3-piridil)metil-3-tio-4-4-(2-metoxi-fenoxi)metil-(Z,E)-(1,3)-dioxolan-2-il7-butanóico (substância D),
- são assinalados e comparados com os obtidos com as substâncias em referência acima citadas: bromexina (substância E) e sobrerol (substância F).

% DE AUMENTO DA SECREÇÃO DE CORANTE NA BAL  
(em função dos animais não tratados)

SUBSTANCIA	FENOL VERMELHO						URANINA							
	mg/kg	os	A	B	C	D	E	F	A	B	C	D	E	F
25	25	12	47	49	28	nt	45	70	25	66	0	nt		
50	50	73	83	120	69	48	98	140	52	132	50	54		
100	104	126	143	179	83	69	138	190	101	284	63	104		
200	nt	nt	nt	nt	nt	111	nt	nt	nt	nt	nt	nt	144	

nt = não testado

E,F = substância de referência

O teste de fenol vermelho é também útil para avaliação da acção de longa duração das drogas investigadas. De facto, uma substância pode ser administrada 2, 1 e 1/2 hora antes da administração intraperitoneal do marcador fenol vermelho. Se os animais são mortos, como de costume, meia hora depois do tratamento com corante, o tempo global de acção da droga aumenta de 1 hora a 1 1/2 e 2 1/2 hrs respectivamente.

Os resultados deste estudo, em que usamos doses fixas totalmente activas, são assinaladas na tabela seguinte:

TEMPO DECORRIDO DE % DE AUMENTO DE EXCREÇÃO DE  
FENOL VERMELHO  
(em função dos animais não tratados)

Substancia	mg/kg	horas totais de experiência		
		1	1 1/2	2 1/2
-----				
A	100	104	98	62
B	100	126	119	62
C	100	143	72	42
D	100	179	111	58
-----				
Substâncias de Referência				
E	100	98	61	21
F	200	108	73	30
-----				



Os compostos do invento acima mencionados (substâncias A-D) foram também testados como drogas antitússicas. Todos os compostos possuem uma boa actividade, após administração oral (50 mg/kg) mediu-se uma inibição de 50% da tosse (induzida por aerosol de uma solução aquosa a 30% de ácido citrico).

Eles são úteis para o tratamento de hiperreactividade brônquica que se pensa ser parcialmente uma consequência de condições inflamatórias na árvore traqueio-respiratória.

A infiltração de eosinófilos, descamação de amplas áreas de epitélio, hipersecreção do muco e hiperplasia muscular brônquica suave são aspectos destes efeitos inflamatórios. Em modelos animais, os compostos do invento são particularmente capazes de evitar muitos destes efeitos experimentalmente introduzidos.

Por exemplo, a substância B (após tratamento e.v. de cobaias anestesiadas submetidas a uma respiração forçada de fumo de tabaco, na gama de dosagens de 5 a 30 mg/kg) é capaz de reduzir os espasmos hiperreactivos induzidos por desafio acetilcolina em via dependente da dose. As substâncias de referência positiva neste novo processo experimental são por exemplo: 6- $\alpha$ -metilprednisolona e dicromoglicato de sódio (i.m. administração).

Para os usos terapêuticos atrás mencionados, os compostos do invento são formulados em composições farmacêuticas, usando técnicas e excipientes convencionais, como descritas em "Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook", Hack Publi. Co., New York, U.S.A. Exemplos das referidas composições incluem cápsulas, pastilhas, maços, xaropes, soluções bebíveis, supositórios, frascos para administração parenteral ou inalatória, formas de libertação controlada, etc.

As dosagens variarão entre 100 e 200 mg por dia como quantidade total e serão administradas em porções divididas durante o dia, variando a dosagem especificada com a idade, peso e condições do doente, bem como da via de administração; dosagens maiores mesmo para períodos longos não têm contraindicações.

O invento será ilustrado pelos exemplos não limitativos seguintes.

#### EXEMPLO 1

Uma solução de 4-metoxifenol (20 g) em etanol absoluto é lentamente adicionada à temperatura ambiente a uma solução de etóxido de sódio (160 ml) preparada "in situ" dissolvendo 4,2 g de sódio sob atmosfera de azoto.

Após 30' juntamos uma solução de 3-cloro-propano-1,2-diol (14,7 ml) em etanol absoluto (20 ml) e a solução resultante é agitada durante 4 horas. Após arrefecimento e remoção dos sais por filtração, a mistura é seca e o resíduo é cristalizado a partir de éter dietílico. Obtivemos 29,8 g de 3-(4-metoxi)fenoxi-propano-1,2-diol, m.p. 67-69°C.

#### EXEMPLO 2

Usando um fenol apropriado no processo do exemplo 1, por reacção com 3-cloro-propano-1,2-diol obtivemos os propano-1,2-dióis seguintes:

- 3(2-hidroxi-fenoxi)-propano-1,2-diol;
- 3(3-4-5-trimetoxi-fenoxi)-propano-1,2-diol;
- 3(3-5-dimetoxi-4-hidroxi-fenoxi)-propano-1,2-diol;
- 3(3-5-ditercbutil-4-hidroxi-fenoxi)-propano-1,2-diol;
- 3/ 4-(imidazol-1-il)-fenoxi-7-propano-1,2-diol;

- 3(4-acetamido-fenoxi)propano-1,2-diol;
- 2/[2-metoxi-4-alil-fenoxi]7-propano-1,2-diol.

### EXEMPLO 3

Juntamos 3(4-metoxi-fenoxi)-propano-1,2-diol (65,3 g) a uma solução de periodato de sódio (60,5 g) em água (600 ml), arrefecida a 0°, e a suspensão resultante foi agitada a 0°C durante duas horas. Após adição de acetato de etil (1 L) a fase orgânica é separada, lavada com água, seca sobre sulfato de sódio. A remoção do solvente sob vácuo origina 2(4-metoxi-fenoxi)etanal (45 g) como um óleo limpo. IR:  $\nu$  1725  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  = CO); 835  $\text{cm}^{-1}$  ( $\delta$ CH são OUT, 2H adjacente); NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 3,8 3H(s)  $\text{OCH}_3$ ;  $\delta$  = 4,5 2H(s)  $-\text{CH}_2-\text{CHO}-$ ;  $\delta$  = 9,8 1H(s) CHO.

### EXEMPLO 4

Usando um 3-propano-1,2-diol substituído do exemplo 2 no processo do exemplo 3, obtivemos os seguintes etanóis 2-substituídos:

- 2(2-metoxifenoxi)etanol (m.p. 65-67°C);
- 2(3,4,5-trimetoxifenoxi)etanol;
- 2/[4-(imidazol-1-il)fenoxi]7-etanol;
- 2-[2-metoxi-4-alil-fenoxi]7-etanol.

### EXEMPLO 5

Juntamos borohidreto de sódio (3,78 g) a uma solução de 2(2-metoxifenoxietanol) (16,6 g) em metanol (20 ml) arrefecida a 0°C, em pequenas porções, mantendo a temperatura abaixo de 10°C. Após 30' a 10°C a mistura reagente é deitada em  $\text{NaHPO}_4$  aquoso a 30% (200 ml) e extraída com acetato de etilo (3x 100 ml). Os extractos orgânicos são lavados

com água, secos sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentrados sob vácuo para obtermos 2-(4-metoxi-fenoxi)etanol-2-(4-metoxifenoxi) (13,5 g) como um óleo amarelo (NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 2,8 = 3,7$ , 1H(m) OH desaparece com  $\text{D}_2\text{O}$ ; IR:  $\nu$  3000-3600  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  OH).

Uma solução de 5 g do produto anterior em dicloroetano (40 ml), arrefecida a  $0^\circ\text{C}$ , é tratada com trietilamina (4,6 ml) e com uma solução de cloreto metanosulfonil (2,55 ml) em dicloroetano o qual é a seguir adicionado gota a gota. A mistura reagente é agitada durante 3 horas à temperatura ambiente e a seguir filtrada.

O filtrado é lavado com água, com  $\text{NaHCO}_3$  aquoso a 5% e de novo com água. Após anidrificação sobre sulfato de sódio e remoção do solvente sob vácuo o resíduo cristalizou a partir de éter isopropílico para obtermos 5,4 g de 2-(2-metoxifenoxi)-etilmetanossulfonato, m.p.  $73-76^\circ\text{C}$ .

#### EXEMPLO 6

Após redução de um etanol 2-substituído apropriado dos exemplos 3 e 4 com  $\text{NaBH}_4$  e após reacção com cloreto de sulfonil metano, de acordo com o exemplo 5, obtemos os metanossulfonatos seguintes:

- 2-(2-metoxi-4-alil-fenoxi)-etil metanosulfonato;
- 2-(4-metoxifenoxi)etil metanossulfonato;
- 2-(4-imidazol-1-il-fenoxi)etil metanosulfonato;
- 2-(4-acetamidofenoxi)etil metanosulfonato.

#### EXEMPLO 7

Uma solução de 3-(2-metoxi-fenoxi)-propano-1,2-diol (4,7 g) em piridina, arrefecida a  $5-10^\circ\text{C}$ , é tratada sob agitação com uma solução de cloreto de p-toluenosulfonil (4,5 g) em benzeno (70 ml). A mistura reagente é agita-

da durante a noite à temperatura ambiente, e a seguir é lavada com HCl 2N (3x100 ml) e com água, seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporada à secura em vácuo. O resíduo oleoso é purificado por cromatografia de coluna (silica gel -230-400 mesh hexano/AcOEt = 3 (1) para obtermos 5 g de 3-(2-metoxi-fenoxi)-2-hidroxi-1-propil-p-toluenossulfonato (óleo, NMR (-CDCl<sub>3</sub>): = 2,4 3H (s) CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>; = 3,75-4,4 5H (m) OCH<sub>3</sub> + OCH<sub>2</sub>).

Juntamos tioacetato de potássio (2 g) e brometo de tetrabutílamônio (0,7 g) a uma solução de 4 g deste composto em acetonitrilo (50 ml) e a mistura é refluxada durante 3 horas. Após evaporação à secura, o resíduo é dividido entre água e acetato de etilo e a fase orgânica é evaporada à secura. Uma solução de óleo residual (2,5 g) de 3-(2-metoxifenoxi)-1-acetil-mercaptopropano-2-ol em dimetoxietano (50 ml) é tratada com hidróxido de amônio aquoso a 28% (10 ml), a mistura é mantida durante 3 horas à temperatura ambiente e a seguir é evaporada sob vácuo. O resíduo oleoso é purificado por cromatografia de coluna (silica gel-230-400 mesh-AcORt) para obtermos 1,7 g de 3-(2-metoxi-fenoxi-1-mercaptopropan-2-ol).

#### EXEMPLO 8

Usando no processo do exemplo 7 um 3-(ariloxi substituído)-1,2-propano-diol apropriado dos exemplos 1 e 2, obtivemos os compostos seguintes:

- 3(4-metoxi-fenoxi)-mercaptopropano-2-ol;
- 3(3,4,5-trimetoxi-fenoxi)-1-mercaptopropano-2-ol;
- 3(4-(imidazol-1-il)fenoxi)-1-mercaptopropano-2-ol;
- 3(4-acetamido-fenoxi)-1-mercaptopropano-2-ol.

- 3(4-acetamido-fenoxi)-1-mercapto-propano-2-ol.

EXEMPLO 9

Uma mistura agitada de 3-(2-metoxi-fenoxi)propano-1,2-diol (100 g), ácido sulfosalicílico (3 g) e 2-bromo-etanol, dietil acetal é aquecida durante 4 horas a 100°C, destilando o etanol. Após arrefecimento, a mistura reagente é diluída com acetato de etilo (100 ml), lavada com NaHCO<sub>3</sub> aquoso a 5% e água; após secagem sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> o solvente é evaporado em vácuo. O resíduo é cristalizado a partir de éter diisopropílico para obtermos 15,4 g de (Z,E)-2-bromo-metil-2(2-etoxi-fenoxi)metil-(1,3)-dioxolano, m.p. 45-53°C. Uma solução deste composto (10) em CCl<sub>4</sub> (25 ml) é adsorvida numa coluna de sílica gel (400 g) e eluída com AcOet /éter de petróleo (1:1) para obtermos 4 g de (E)-2-bromometil-4-(2-metoxi-fenoxi)-metil-1,3-dioxolano, m.p. 52-53°C e 4 g de (Z)-2-bromometil-4-(2-metoxi-fenoxi)metil-1,3-dioxolano, m.p. 60-61°C / após cristalização a partir de EtOH.

EXEMPLO 10

Usando no processo do exemplo 9 um 1,2-propandiol, 3-substituído apropriado obtivemos os compostos seguintes:

- (Z,E)-4-(2-hidroxi-fenoxi)metil-2-bromometil-(1,3)-dioxolano;
- (Z,E)-4-(3,4,5-trimetoxifenoxi)metil-2-bromometil-(1,3)-dioxolano;
- (Z,E)-4-(3,5-dimetoxi-4-hidroxi-fenoxi)metil-2-bromometil-(1,3)-dioxolano;
- (Z,E)-4-(3,5-diterbutil-4-hidroxi-fenoxi)metil-2-bromometil-(1,3)-dioxolano;
- (Z,E)-4-(4-(imidazol-1-il)fenoxi)-7-metoxi-2-bromometil(1,3)-dioxolano;

- (Z,E)-4-(4-acetamidofenoxi)metil-2-bromometil-(1,3)-dioxolano;
- (Z,E)-4-(2-metoxi-4-alil-fenoxi)metil-2-bromometil-(1,3)-dioxolano;
- (Z,E)-4-(4-metoxifenoxi)metil-2-bromometil-(1,3)-dioxolano.

EXEMPLO 11

Uma suspensão agitada de acetato de potássio (13,5 g) e de (Z,E)-2-bromometoxi-4-(4-metoxi-fenoxi)metil-1,3-dioxolano (20 g) em dimetilsulfóxido (100 ml) é aquecida durante 2 horas a 100°C. Após arrefecimento a mistura reagente é deitada em água gelada (250 ml) e extraída com éter dietílico. Após anidrificação sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e remoção do solvente, a purificação do resíduo em bruto por cromatografia de coluna silica gel 230-100 mesh, eluente: hexano/ AcOEt = 3:1) origina 15 g de (Z,E)-2-acetoximetil-4-(4-metoxifenoxi)-metil-(1,3)-dioxolano como um óleo limpo.

IR  $\nu$  = 1735 cm<sup>-1</sup> ( $\nu$  C = O),  $\nu$  = 1240 cm<sup>-1</sup> (C-O as, sim)  
 $\nu$  = 1100 cm<sup>-1</sup> ( $\nu$  como C-O-C éteres alicíclicos); NMR (CDCl<sub>3</sub>):  
:  $\delta$  = 2,34 3H (s) CH<sub>3</sub>CO.

Uma solução deste composto em dimetilsulfóxido é tratada com uma solução de carbonato de potássio (17 g) em água (60 ml) e aquecida durante 3 horas a 50°C. A solução aquosa é saturada com NaCl e extraída com acetato de etilo. Os extractos são secos descolorados com carvão e evaporados à secura sob vácuo para obtermos após digestão com éter diisopropílico 12 g de (Z,E)-2-hidroximetil-4-(4-metoxi-fenoxi)metil-1,3-dioxolano, m.p. 44-49°C.

EXEMPLO 12

Um 2-halometil-(1,3)-dioxolano 4-substituído apropriado dos exemplos 9 e 10 reagiu de acordo com o exemplo 11 e obtivemos os compostos seguintes:

- (E)-4-(2-metoxifenoxi)metil-2-hidroxi-2-metil-(1,3)-dioxolano, m.p. 68-69°C;
- (Z)-4-(2-metoxifenoxi)metil-2-hidroxi-2-metil-(1,3)-dioxolano, m.p. 57-59°C;
- (Z,E)-4-(4-metoxifenoxi)metil-2-hidroxi-2-metil-(1,3)-dioxolano;
- (Z,E)-4-(3,4,5-trimetoxifenoxi)metil-2-hidroxi-2-metil-(1,3)-dioxolano;
- (Z,E)-4-(3,5-dimetoxi-4-hidroxi-fenoxi)metil-2-hidroxi-2-metil-(1,3)-dioxolano;
- (Z,E)-3-(3,5-diterbutil-4-hidroxi-fenoxi)metil-2-hidroxi-2-metil-(1,3)-dioxolano;
- (Z,E)-4-(4-acetamidofenoxi)metil-2-hidroxi-2-metil-(1,3)-dioxolano;
- (Z,E)-4-(imidazol-1-il)fenoxi-2-metil-2-hidroxi-2-metil-(1,3)-dioxolano;
- (Z,E)-3-(2-metoxi-4-alil-fenoxi)-2-metil-(1,3)-dioxolano.

EXEMPLO 13

Uma suspensão agitada de (Z,E)-2-(2-metoxifenoxi)-metil-4-bromometil-1,3-dioxolano (6,84 g) e tioacetato de potássio (6,08 g) em acetonitrilo (300 ml) é refluxada durante 5 horas sob atmosfera de gás inerte. O solvente é concentrado até um pequeno volume e a mistura residual é deitada em água gelada.

A fase aquosa é extraída com acetato de etilo para obtermos após o processamento usual um resíduo oleoso o qual é purificado por cromatografia de coluna (silica gel-230-400 mesh-hexano/acetato de etilo = 1:1) originando assim

3 g de (Z,E)-2-(2-metoxifenoxi)-metil-4-acetil-tiometil-(1,3)-dioxolano como um óleo limpo, (IR =  $\sqrt{\quad}$  1690  $\text{cm}^{-1}$  ( $\sqrt{\quad}$  C = O de RCOSR) NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2,3 3H (s)  $\underline{\text{CH}_3}$ -COS-;  $\delta$  = 3,1-2,9 2H (d)  $\underline{\text{CH}_2}$ -S-;  $\delta$  = 5,2 1H (t)-O- $\underline{\text{CH}}$ -O). Uma solução de 2 g deste composto em dimetoxietano (15 ml) é tratada com hidróxido de amônio concentrado (5 ml) à temperatura ambiente, sob azoto. Após 24 horas a mistura reagente é concentrada à secura sob vácuo e o resíduo é diluído com acetato de etilo. A fase orgânica é lavada com água (2x5 ml), seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentrada à secura. O resíduo é purificado por cromatografia de coluna (silica gel - 230-400 mesh-hexano/acetato de etilo = 1:2) e 0,7 g de 2-(Z,E)-2-metoxifenoxi)metil-4-mercaptometil-(1,3)-dioxolano são obtidos como óleo não corado (IR =  $\sqrt{\quad}$  = 2250  $\text{cm}^{-1}$ , ( $\sqrt{\quad}$  SH) NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 3-3,15 2H dd- $\underline{\text{CHS}}$ -.

#### EXEMPLO 14

Usando no processo do exemplo 12 um 2-halo-metil-dioxolano apropriado dos exemplos 9 e 10, obtivemos os compostos seguintes:

- (Z,E)-2-acetil-tiometil-4-(4-metoxi-fenoxi)metil-(1,3)-dioxolano;
- (Z,E)-2-mercaptometil-4-(4-metoxi-fenoxi)metil (1,3)-dioxolano;
- (Z,E)-2-acetil-tiometil-4-(3,4,5-trimetoxifenoxi)metil-(1,3)-dioxolano.

#### EXEMPLO 15

Uma solução de (E)-2-hidroximetil-4-(2-metoxifenoxi)metil-1,3-dioxolano em dimetilformamida (DMF), é adicionada sob atmosfera de azoto a uma suspensão de hidreto de sódio (80% em óleo mineral; 0,57 g). A mistura é aquecida a 40°C durante 30', e a seguir arrefecida a 0-10°C, adicionando-se lentamente gota a gota a uma solução de bromoace-

tato de etilo (2,12 ml) em DMF. Após 12 horas à temperatura ambiente, a mistura reagente é diluída com  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  aquoso (100 ml) e extraída com acetato de etilo. Após lavagem com água (3x30 ml) a fase orgânica é seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e evaporada sob vácuo para obtermos 2,7 g de etil 4-/(E)-4-(2-metoxi-fenoxi)-metil-(1,3)-dioxolano-2-il7-3-oxa-butanoato como um óleo limpido (NMR  $\text{CDCl}_3$ ).

$\delta = 1,2,3$  H (t)  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$ ;  $\delta = 3,6$  2H(d)- $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{COOEt}$ ,  
 $\delta = 3,8$ , 3H (s)  $\text{CH}_3\text{-O-}$ ,  $\delta = 5,2$ , 1H (t)- $\text{O-CH-O}$ ;  $\delta = 6,8$   
4H (s) CH (aromático). Uma suspensão deste composto em NaOH N aquoso (20 ml) é agitada durante 3 horas à temperatura ambiente para obtermos uma solução limpida a qual é a seguir extraída com acetato de etilo (2x10 ml) e a fase orgânica é rejeitada. A fase aquosa é acidificada a pH 2,5-3 por tratamento com uma solução aquosa de  $\text{KHSO}_4$  a 10% e extraída com acetato de etilo (5x10 ml). Estes extractos orgânicos são recolhidos, lavados com água (2x10 ml) secos sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentrados à secura sob vácuo. O resíduo cristaliza a partir de éter diisopropílico originando 2,0 g de ácido 3-oxa-4-/(E)-4-(2-metoxi-fenoxi)metil-(E)(1,3)-dioxolano-2-il7butanóico; m.p. 86-88°C.

De uma maneira análoga e partindo de (Z)-4-/(2-metoxi-fenoxi)-metil7-2-bromo-metil(1,3)-dioxolano e de uma mistura (1:1) dos isómeros Z e E, obtivemos respectivamente os compstos seguintes:

- ácido 3-oxa-4-/(Z)-4-/(2-metoxifenoxi)metil-(Z)-(1,3)dioxolano-2-il7butanóico, m.p. 64-66°C e ácido 3-oxa-4-(2-metoxifenoxi)metil-(Z,E)-(1,3)-dioxolano-2-il7butanóico, m.p. 68-69°C.

EXEMPLO 16

Usando no processo do exemplo 14 um 4-substituído-2-bromometil-dioxolano apropriado dos exemplos 9 e 10, obtivemos os compostos seguintes:

- ácido 3-oxa-4- $\overline{4}$ -(3,5-diterbutil-4-hidroxifenoxi)metil-(Z,E)-(1,3)-dioxolano-2-il $\overline{7}$ -butanóico;
- ácido 3-oxa-4- $\overline{4}$ -(3,5-dimetoxi-4-hidroxifenoxi)metil(Z,E)-(1,3)-dioxolano-2-il $\overline{7}$ -butanóico;
- ácido 3-oxa-4- $\overline{4}$ -(3,4,5-trimetoxifenoxi)metil(Z,E)-(1,3)-dioxolano-2-il $\overline{7}$ -butanóico;
- ácido 3-oxa-4- $\overline{4}$ -(2-metoxi-4-alil-fenoxi)metil-(Z,E)-(1,3)-dioxolano-2-il $\overline{7}$ butanóico;
- ácido 3-oxa-4- $\overline{4}$ -(4-metoxi-fenoxi)metil-(Z,E)-(1,3)dioxolano-2-il $\overline{7}$ -butanóico.

EXEMPLO 17

Uma solução de tioglicolato de metilo (1.62 ml) em metanol (5 ml) é adicionada gota a gota sob uma atmosfera de gás inerte a uma solução agitada de metóxido de sódio ( de 0,46 g de Na) em metanol (40 ml); após 30 minutos junta 5 g de (Z,E)-2-bromo-metil-4-(2-metoxifenoxi)metil-1,3-dioxalano gota a gota à mistura.

A mistura é refluxada durante 2 horas, diluída com NaOH 2N aquosa (8.5 ml) e aquecida de novo, durante 2 horas à temperatura de refluxo.

Após concentração num pequeno volume a mistura é diluída com água (20 ml) e lavada com acetato de etilo e estes extractos são rejeitados. A fase aquosa é a seguir acidificada a pH 2.5 ( $H_2SO_4$  2N) e extraída com acetato de etilo (3x20 ml). O conjunto dos extractos é seco sobre  $Na_2SO_4$ , evaporado à secura sob vácuo para obtermos 3.2 g de ácido.

Ácido 3-tia-4-/-4-(2-metoxi-fenoxi)-metil-(Z,E)-(1,3)-dioxolan-2-il7-butanóico (m.p. 62-67°C).

Usando no mesmo processo, (Z) ou (E)-2-bromometil-dioxolanos puros, obtemos os seguintes isómeros geométricos puros:

ácido 3-tio-4-/-4-(2-metoxi-fenoxi)metil-(Z)-(1,3)-dioxolan-2-il7Butanóico (m.p. 82-84°C, e

ácido 3-tio-4-/-4-(2-metoxi-fenoxi)metil-(E)-(1,3)-dioxolan-2-il7butanóico (m.p. 78-82°C).

#### EXEMPLO 18

Usando no processo do exemplo 17 um 4-substituído-2-halometil-dioxolano apropriado dos exemplos 9 e 10, obtivemos os compostos seguintes:

- ácido 3-tia-4-/-4-(4-metoxi-fenoxi)metil-(Z,E)-(1,3) dioxolano-2-il7butanóico;
- ácido 3-tia-4-/-4-(2-hidroxi-fenoxi)metil-(Z,E)-(1,3)dioxolano-2-il7-butanóico;
- ácido 3-tia-4-/-4-(3,4,5-trimetoxi-fenoxi)metil-(Z,E)-(1,3)-dioxolano-2-il7-butanóico;
- ácido 3-tia-4-/-4-(3,5-dimetoxi-4-hidroxi-fenoxi)metil-(Z,E)-(1,3)-dioxolan-2-il7butanóico;
- ácido 3-tia-4-/-4-(4-imidazol-1-il-fenoxi)metil-(Z,E)-(1,3)-dioxolano-2-il7butanóico;
- ácido 3-tia-4-/-4-(3,5-diterbutil-4-hidroxi-fenoxi)metil-(Z,E)-(1,3)dioxolano-2-il7butanóico;
- ácido 3-tia-4-/-4-(4-acetamido-fenoxi)metil-(Z,E)-(1,3)-dioxolano-2-il7butanóico;
- ácido 3-tia-4-/-4-(2-metoxi-alil-fenoxi)metil-(Z,E)-(1,3)-dioxolano-2-il7butanóico.

EXEMPLO 19

Usando éster N-acetil-L-cisteína metílico e éster 2-(S)-mercapto-propionilglicina etílico em vez de metiltioglicolato no processo do exemplo 17 e por reacções com um 2-halo-metil-dioxolano apropriado dos exemplos 9 e 10, obtivemos os compostos seguintes:

- ácido 2-(acetilamino)-4-tia-5- $\overline{4}$ -(2-metoxi-fenoxi)metil-(Z,E)-(1,3)-dioxolano-2-il $\overline{7}$ pentanóico;
- ácido 2-(acetilamino)-4-tia-5- $\overline{4}$ - $\overline{4}$ -(4-metoxi-fenoxi)metil-(Z,E)-(1,3)-dioxolano-2-il $\overline{7}$ pentanóico;
- (2S)-2-metil-3-tia-4- $\overline{4}$ -(2-metoxi-fenoxi)metil-(Z,E)-(1,3)-dioxolano-2-il $\overline{7}$ -butanoilglicina;
- (2S)-2-metil-3-tia-4- $\overline{4}$ -(4-metoxi-fenoxi)metil-(Z,E)-(1,3)-dioxolano-2-il $\overline{7}$ butanóico glicina.

usando no processo do Exemplo 9 um 3-propano-1-mercapto-2-ol-substituído dos exemplos 7 e 8 em vez de 3-propano-1,2-diol-substituído por reacção com 2-bromo-etanol dietil acetal em presença de ácido sulfosalicílico, obtivemos os (1,3)-tio-xolanos seguintes:

- (Z,E)-4-(2-metoxi-fenoxi)metil-2-bromometil-(1,3)-tio-xolano;
- (Z,E)-4-(4-metoxi-fenoxi)metil-2-bromometil-(1,3)-tio-xolano;
- (Z,E)-4-(3,4,5-trimetoxi-fenoxi)metil-2-bromometil-(1,3)-tio-xolano;
- (Z,E)-4-(4-imidazol-1-il-fenoxi)metil-2-bromometil-(1,3)-tio-xolano;
- (Z,E)-4-(4-acetamido-fenoxi)metil-2-bromometil-(1,3)-tio-xolano.

EXEMPLO 21

Por reacção de um 2-halometil-(1,3)-tio-xolano do exemplo 20 com tioglicolato de etil, N-acetilcisteína metílico ou 2S-mercaptopriopionilglicina, de acordo com os exemplos 17 e 19, obtivemos os compostos seguintes:

- ácido 3-tia-4- $\overline{4}$ -(2-metoxi-fenoxi)metil-(Z,E)-(1,3)-tio-xolano-2-il $\overline{7}$ butanóico;
- ácido 3-tia-4- $\overline{4}$ -(4-metoxi-fenoxi)metil-(1,3)-tiooxolano-2-il $\overline{7}$ butanóico;
- 3-tia-4- $\overline{4}$ -(3,4,5-trimetoxi-fenoxi)metil-(Z,E)-(1,3)-tio-xolano-2-il-butanoíco;
- 3-tia-4- $\overline{4}$ -(4-imidazol-1-il-fenoxi)metil-(Z,E)-(1,3)-tio-xolano-2-il $\overline{7}$ butanóico;
- 3-tia-4- $\overline{4}$ -(4-acetamido-fenoxi)metil-(Z,E)-(1,3)-tio-xolano-2-il $\overline{7}$ -butanoíco;
- 2-(acetilamino)-4-tia-5 $\overline{4}$ -(2-metoxi-fenoxi)metil-(Z,E)--(1,3)-tio-xolano-2-il $\overline{7}$ pentanoíco;
- ácido 2-acetilamino-4-tia-5- $\overline{4}$ -(4-metoxi-fenoxi)metil-(1,3)-tio-xolano-2-il $\overline{7}$ pentanoíco;
- (2S)-2-metil-3-tia-4- $\overline{4}$ -(2-metoxi-fenoxi)metil-(Z,E)-(1,3)-tio-xolano-2-il $\overline{7}$ -butanoíco-glicina.

#### EXEMPLO 22

Uma solução de 2-(2-metoxi-fenoxi)etanal (48 g) 3-bromo-1,2-propandiol (52,7 g) e ácido p-toluenosulfónico (3,85 g) em benzeno (500 ml) é refluxada durante 5 horas com remoção azeotrópica da água formada durante a reacção.

Juntamos (20 g) de potássio, a suspensão é agitada durante a noite, filtrada e o filtrado é evaporado à secura em vácuo para obtermos um resíduo oleoso o qual é destilado em alto vácuo (m.p. 178-185°C 0,5 mm Hg) para obtermos 33,4 g de (Z,E)-2-(2-metoxifenoxi)-4-bromometil-1,3-dioxolano.

EXEMPLO 23

Usando no processo do exemplo 22 um etanal 2-substituído apropriado dos exemplos 3 e 4, obtivemos os compostos seguintes:

- (Z,E)-2-(4-metoxi-fenoxi)metil-4-bromometil-(1,3)-dioxolano;
- (Z,E)-2-(3,4,5-trimetoxifenoxi)metil-4-bromometil-(1,3)-dioxolano;
- (Z,E)-2-(4-imidazol-1-il-fenoxi)metil-4-bromometil-(1,3)-dioxolano;
- (Z,E)-2-(2-metoxi-4-alil-fenoxi)metil-4-bromometil-(1,3)-dioxolano.

EXEMPLO 24

Por reacção de um (Z,E)-2-(2-metoxi-fenoxi)-metil-4-bromometil-1,3-dioxolano dos exemplos 22 e 23 com acetato de potássio, de acordo com o exemplo 11, ou com tioacetato de potássio de acordo com o exemplo 13, ou respectivamente com tioglicolato de metil ou éster N-acetilcisteína metílico, de acordo com os exemplos 17 e 19, obtivemos os compostos seguintes:

- (Z,E)-2-(2-metoxi-fenoxi)metil-4-acetoximetil-dioxolano;
- (Z,E)-2-(2-metoxi-fenoxi)metil-4-hidroximetil-dioxolano;
- (Z,E)-2-(2-metoxi-fenoxi)metil-4-acetiltiometil-dioxolano;
- (Z,E)-2-(2-metoxi-fenoxi)metil-4-mercaptometil dioxolano;
- ácido 3-tia-4-(2-(2-metoxi-fenoximetil-(Z,E)-(1,3)-dioxolano-4-il)-butanóico;
- ácido 2-(acetilamino)-4-tia-5-(2-(2-metoxi-fenoxi)metil (Z,E)-(1,3)-dioxolano-4-il)-pentanóico (m.p. 80-82°C).

EXEMPLO 25

Por reacção de um metanossulfonato dos exemplos 5 e 6 com um tioglicolato de metil, de acordo com o exemplo 17, obtivemos os compostos seguintes:

ácido 3-tia-5-(2-metoxi-fenoxi)-pentanóico, m.p. 69-71°C;

ácido 3-tia-5-(4-metoxi-fenoxi)pentanóico;

ácido 3-tia-5-(3,4,5-trimetoxi-fenoxi)pentanóico;

ácido 3-tia-5-(3,5-dimetoxi-4-hidroxi-fenoxi)pentanóico;

ácido 3-tia-5-(4-imidazol-1-il-fenoxi)pentanóico;

ácido 3-tia-5-(4-acetamido-fenoxi)pentanóico;

ácido 3-tia-5-(2-metoxi-4-alil-fenoxi)-pentanóico.

EXEMPLO 26

Juntamos lentamente gota a gota cloreto de metanosulfonil (31,7 ml) a uma solução agitada de 3-piridilcarbonil (39,6 ml) e trietilamina (55,7 ml) em dicloroetano (600 ml), arrefecida a 0°C.

A mistura reagente é deixada durante 40 minutos a 0°C e filtrada. O filtrado orgânico é lavado com água (2x100 ml) e a seguir é tratado com uma solução de tioacetato de potássio (48 g) em água (250 ml) durante 2 horas sob agitação vigorosa.

A fase orgânica separada é lavada com água (2x100 ml), seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, e evaporada à secura em vácuo para obtermos um resíduo oleoso de 3-(acetiltiometil)-piridina em bruto (48 g). Uma solução de carbonato de potássio (1,4 g) em água (5 ml) e sulfonato de 2-(2-metoxi-fenoxi)-etil metano (1,05 g) a uma solução desta 3-(acetiltiometil)-piridina em bruto (0,7 g) em etanol (20 ml); a mistura agitada é asquecida durante 2 horas a 50°C. A mistura é arrefecida, diluída com água e extraída com acetato de etil (2x20 ml). Os extractos orgânicos recolhidos são lavados com água (3x10 ml),

secos e evaporados à secura em vácuo. O resíduo oleoso é purificado por cromatografia de coluna (silica gel-230-400 mesh-AcoEt) para obtermos lg de 1-(3-piridil)2-tia-4-(2-metoxifenoxi)butano como um óleo limpo.

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2,75, 2H (t)  $\underline{\text{CH}_2}$ -S-;  $\delta$  = 3,8-3,85, 3+ 2H (2s)- OCH<sub>3</sub> + S- $\underline{\text{CH}_2}$ -Py;  $\delta$  = 4,15 2H (t)  $\underline{\text{CH}_2}$ -O;  $\delta$  = 6,8 4H (s) fenil; 7-8,7 4H (m)-piridil.

Por reacção de um halometil-(1,3)-dioxolano apropriado dos exemplos 9, 10, 22 e 23 ou de um halometil-(1,3)-tioxolano apropriado do exemplo 20 e/ou metanosulfonatos apropriados dos exemplos 5 e 6 com uma (aciltiometil)-piridina preparada de acordo com o exemplo 26, obtivemos os compstos seguintes:

(Z,E)-2-(3-piridil-metiltio)metil-4-(2-metoxifenoxi)-metil-(1,3)-dioxolano;

(Z,E)-4-(3-piridil-metiltio)metil-2-(2-metoxifenoxi)-metil-(1,3)-dioxolano;

(Z,E)-2-(3-piridil-metiltio)metil-4-(4-metoxifenoxi)metil-(1,3)-dioxolano;

(Z,E)-2-(3-piridil-metiltio)metil-4-(2-metoxifenoxi)-metil-(1,3)-tioxolano;

1-(3-piridil)-2-tia-4-(4-metoxi-fenoxi)butano;

1-(3-piridil)-2-tia-4-(4-acetamido-fenoxi)-butano;

1-(3-piridil)-2-tia-4-(4-imidazol-1-il-fenoxi)butano;

1-(3-piridil)-2-tia-4- $\underline{\text{2-metoxi-4-alil-fenoxi}}$ butano.

#### EXEMPLO 28

Uma solução de diciclohexilcarbodiimida (2,5 g) em DMF (10 ml) é lentamente adicionada gota a gota a uma solução de ácido 3-tia-4- $\underline{\text{4-(2-metoxi-fenoxi)metil-(Z,E)-(1,3)-dioxolano-2-il}}$ butanóico (3,14 g) e 3-aminometil-piridina (1,08 g) em dimetilformamida (10 ml), arrefecida a 0°C.

Após 30' a 0°C, a temperatura da reacção é elevada até à temperatura ambiente. Após 4 horas a mistura é filtrada e concentrada à secura sob vácuo e o residuo é purificado numa coluna de silica gel (EtOAc/MeOH = 10:1) originando 2,5 g de ácido N-(3-piridil)-metil amida 3-tia-4- $\bar{4}$ -(2-metoxifenoxi)metil-(Z,E)-(1,3)-dioxolano-2-il $\bar{7}$ butanóico.

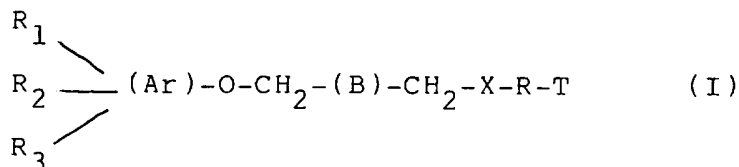
#### EXEMPLO 29

Por reacção de acordo com o exemplo 26 dos ácidos carboxilicos apropriados com 3-aminometil-piridina, obtivemos os seguintes compostos:

- ácido amida N-(3-piridil)metil-3-tia-5-(2-metoxi-fenoxi)pentanóico;
- ácido amida N-(3-piridil)metil-3-tia-5-(4-metoxi-fenoxi)pentanóico;
- ácido amida N-(3-piridil)metil-3-tia-5-(3,4,5-trimetoxi-fenoxi) pentanóico;
- ácido amida N-(3-piridil)metil-3-tia-4- $\bar{4}$ -(2-metoxi-fenoxi)metil-(Z,E)-(1,3)-dioxolano-2-il $\bar{7}$ butanóico;
- ácido amida N-(3-piridil)metil-3-tia-4- $\bar{4}$ -(4-metoxi-fenoxi)metil-(Z,E)-(1,3)-dioxolano-2-il $\bar{7}$ butanoico;
- ácido amida N-(3-piridil)metil-3-tia-4- $\bar{2}$ -(2-metoxi-fenoxi)metil-(W,E)-(1,3)-dioxolano-3-il $\bar{7}$ butanóico;
- ácido amida N-(3-piridil)metil-3-oxa-4- $\bar{4}$ -(2--metoxifeno-xi)metil-(Z,E)-(1,3)-dioxolano-2-il $\bar{7}$ butanóico.

REIVINDICAÇÕES

1ª. - Processo para a preparação de compostos de fórmula I



nos quais:

Ar é um anel fenilo não substituído ou polisubstituído;

$R_1$ ,  $R_2$  e  $R_3$  são substituintes do grupo fenilo Ar na posição 2,3, 4 e 5 e podem ser os mesmos ou diferentes e são selecionados a partir do grupo formado por hidrogénio, hidroxil,  $(C_1-C_5)$ -aciloxi,  $(C_1-C_4)$ -alquilo,  $(C_1-C_4)$ alcoxilo,  $(C_2-C_4)$ -alquênilo, halogénico,  $(C_1-C_5)$ -acilamino, fenilo, fenxi, imidazol-1-ilo, carboxilo,  $(C_1-C_3)$ -alcoxicarbonilo, carboxi- $(C_1-C_4)$ -alquilo;

B é uma ligação de valência,

um grupo  $-\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2)_n$ , um radical 1,3-dioxolano-di-ilo ou 1,3-tioxolano-di-ilo;

X é enxofre ou oxigénio;

R representa um grupo  $-(\text{CH}_2)_n$ ,  $-\text{CH}(\text{R}_4)-$ ,  $\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-$  ou  $-\text{CH}_2-\text{CH}-(\text{NH}-\text{CORa})$ ;

T é um grupo 2-, 3-, 4-piridilo, carboxilo,  $\text{CO}_2\text{R}_6$ ,  $-\text{COR}_6$ ,  $\text{CO}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{CONRdRe}$ ,  $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{Rc})-\text{CO}_2\text{Ra}$  ou um grupo di- $(C_1-C_4)$ -alquilamino- $(C_1-C_4)$ -alquil-aminocarbonilo, hidroxil- $(C_1-C_4)$ -alcoxi- $(C_1-C_4)$ -alquil-aminocarbonilo, di- $(C_1-C_4)$ -alquil-amino- $(C_1-C_4)$ -alcoxi- $(C_1-C_4)$ alquil-amino-carbonilo, ou um grupo 2-, 3-, 4-piridilmetilaminocarbonilo;

n é o inteiro 1 ou 2;

$R_4$  representa um grupo  $(C_1-C_4)$ -alquilo ou um grupo  $(C_2-C_4)$ alquênilo;

$R_6$  é um grupo  $(C_1-C_6)$ -alquilo o qual pode ser opcionalmente substituído por grupos  $(C_1-C_6)$ -alcoxi, carboxilo,  $(C_1-C_4)$ -

-alquilamino, di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilamino, morfolin-N-ilo, piperidin-1-ilo,

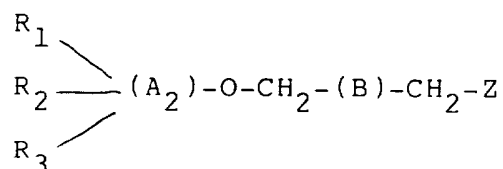
4-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquil-piperazin-1-ilo, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-alquenilo, fenilo ou fenil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo;

Ra é hidrogénio ou um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo e

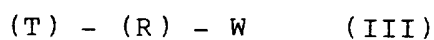
Rc é hidrogénio ou um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo, ou (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-ar-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo, ou

heteroalquilo, de um resíduo de um α-aminoácido natural;

Rd e Re, os quais podem ser os mesmos ou diferentes, são hidrogénio, um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo, opcionalmente substituído por um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alcoxi, morfolin-N-ilo, piperidin-1-ilo, 4-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquil-piperazin-1-ilo, hidroxil-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo ou di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquil-amino-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo ou Rd e Re tomados em conjunto com o átomo de azoto ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico seleccionado a partir do grupo formado por morfolin-N-ilo, piperidin-1-ilo e 4-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquil-piperazin-1-ilo, bem como de seus enantiómeros ou diastereoisómeros e de seus sais farmacologicamente aceitáveis, caracterizado por se fazer reagir um composto de fórmula geral II:



com um composto de fórmula geral III,



em que R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, B, Ar e T são como atrás definidos e um de Z e W é OH ou SH, enquanto o outro é um grupo separável.

2a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de X ser oxigénio.

3a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de X ser enxofre.

4a. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores caracterizado por B ser uma ligação de valência ou um grupo  $(\text{CH}_2\text{-OCH}_2)_n$ , em que n é 1 ou 2.

5a. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por B ser um grupo 1,3-dioxolano-2,4-di-ilo, 1,3-dioxolano-4,2-di-ilo, 1,3-tioxolano-2,4-di-ilo ou 1,3-tioxolano-4,2-di-ilo.

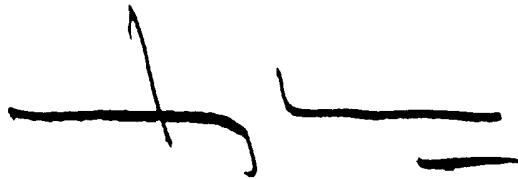
6a. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores caracterizado por T ser 2-, 3- ou 4-piridilo.

7a. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por T ser carboxilo,  $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ -alcoxicarbonilo, carboxiamida,  $\text{-CONRdRe}$ , (3-piridil)metilaminocarbonilo,  $\text{-CO-CH-(Rc)-CO}_2\text{Ra}$ , em que Rc é o residuo de um  $\alpha$ -aminoácido, seleccionado a partir do grupo que consiste em N-glicina, N-valina ou N-histidina.

8a. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  e  $\text{R}_3$  serem hidrogénio, hidroxí,  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alquilo,  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alcoxi,  $(\text{C}_2\text{-C}_4)$ -alquenilo, halogénio,  $(\text{C}_1\text{-C}_5)$ -acilamino, ou imidazolilo.

9ª. - Processo para a preparação de composições farmacêuticas com actividade mucolitica ou antitússica caracterizado por se incluir nas referidas composições, como principio activo, um composto preparado de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, juntamente com substâncias de suporte ou adjuvantes.

Lisboa, 11 de Agosto de 1988



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