

Handwritten marks and scribbles at the top of the page.

MEMORIA DESCRITIVA

Resumo

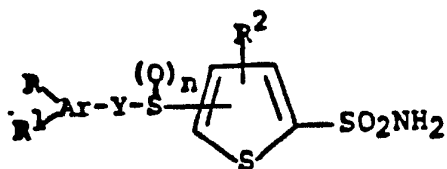
O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de aril (ou aralquil)-sulfonil tiofeno-2-sulfonamidas contendo um grupo funcional básico como substituinte as quais são eficazes no tratamento de pressão intraocular elevada e glaucoma através de administração ocular tópica.

Estes compostos apresentam a fórmula geral:

=====

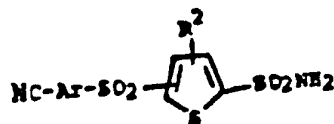
MERCK & CO., INC.

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE AGENTES ANTIGLAUCOMA DE TIOFENO-SULFONAMIDAS"



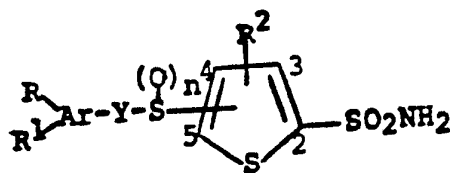
em que Ar é uma porção aromática seleccionada a partir de benzeno, tiofeno ou furano, R é hidrogénio, hidroxi, C<sub>1-3</sub> alcoxi, C<sub>1-3</sub> alquilo ou halo; R<sup>1</sup> é hidrogénio, halo, amino-(C<sub>1-5</sub>)alquilo ou amino(substituído)-(C<sub>1-5</sub>)alquilo; R<sup>2</sup> é hidrogénio ou C<sub>1-5</sub> alquilo, de cadeia linear ou ramificada, substituído ou insubstituído; e Y é uma ligação C<sub>1-5</sub> alquilenos insubstituído ou substituído.

O processo de preparação consiste, por exemplo, em se proceder à redução de nitrilo correspondente de fórmula



SUMARIO DO INVENTO

Este invento diz respeito a novos compostos de fórmula estrutural:



em que R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, Ar, n e Y são como a seguir definidos: Estes compostos são úteis no tratamento de pressão intraocular elevada e glaucoma.

O invento diz também respeito a novas formulações farmacêuticas compreendendo um dos novos compostos como ingrediente activo e um método de tratamento de pressão intraocular elevada e estados de doença com ela associados tal como glaucoma.

O invento diz também respeito a novos processos de preparação de novos compostos.

### ANTECEDENTES DO INVENTO

O glaucoma é uma desordem ocular associada com pressões intraoculares elevadas as quais são muito altas para a função normal e podem resultar na perda irreversível da função visual. Se não tratado, o glaucoma pode eventualmente levar à cegueira. A hipertensão ocular, i.e., a condição de pressão intraocular elevada sem danificação do nervo óptico da cabeça ou defeitos glaucomatosos característicos do campo da visão, é agora aceite por muitos oftalmologistas como representando a fase inicial do glaucoma.

Muitas das drogas anteriormente usadas para tratar o glaucoma não provaram ser inteiramente satisfatórias. Na verdade, poucos avanços foram feitos no tratamento do glaucoma desde que a pilocarpina e a fisostigmina foram introduzidos. Alguns agentes  $\beta$ -adrenérgicos de bloqueio são eficazes na redução da pressão intraocular mas muitos destes agentes também têm outras características, e.g. actividade estabilizadora da membrana, que faz com que eles sejam inaceitáveis para uso ocular crónico. (S)-1-terc-Butilamino-3-[(4-morfolino-1,2,5-tiadiazol-3-il)oxi]-2-propanol, num agente  $\beta$ -adrenérgico de bloqueio, foi observado reduzir a pressão intraocular e estar livre de de muitos efeitos laterais não pretendidos associados com pilocarpina e, em adição, possuir vantagens sobre muitos outros agentes  $\beta$ -adrenérgicos de bloqueio, e.g. serem livres de propriedades anestéticas locais, terem uma actividade de duração longa, e apresentar tolerância mínima.

Embora a pilocarpina, fisostigmina e os agentes de  $\beta$ -bloqueio acima mencionados reduzam a pressão intraocular, nenhuma destas drogas manifesta a sua acção por inibição de enzima anidrase carbónica e, por isso, impedindo a contribuição para formação de humor aquoso feita

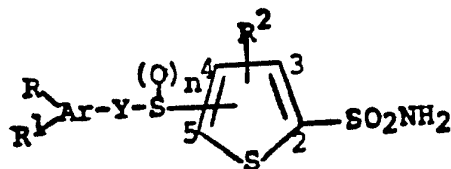
pela via anidrase carbónica.

Os agentes referidos como inibidores anidrase carbónico, bloqueiam ou impedem esta via de influxo por inibição da enzima, anidrase carbónica. Embora tais inibidores anidrase carbónico sejam agora usados para tratar a pressão intraocular pelas vias oral, intravenosa ou outra via sistémica, eles têm assim a desvantagem distinta de inibirem a anidrase carbónica através de todo o corpo tal desmenbramento enorme de um sistema enzima básico é justificado sómente durante um ataque agudo de pressão intraocular alarmantemente elevado, ou quando nenhum outro agente é eficaz. A despeito de desejabilidade de dirigirmos o inibidor anidrase carbónico sómente para o tecido oftálmico objectivo desejado, nenhuns inibidores anidrase carbónico tópicamente efectivos estão disponíveis para uso clinico.

No entanto, inibidores anidrase carbónico tópicamente efectivos são assinalados nas Patentes U.S. 4386098; 4416890; e 4426388. Os compostos aqui assinalados são 5 (e 6)-hidroxi-2-benzotiazolesulfonamidas e seus esterres de acil. Além disso a Patente U.S. 4542152 divulga sulfoniltiofeno-2-sulfonamidas aromáticas relacionadas de perto.

#### DESCRIÇÃO DETALHA DO INVENTO

Os novos compostos deste invento são representados pela fórmula estrutural:



ou um seu sal oftalmologicamente aceitável em que:

Ar é uma metade aromática seleccionada entre benzeno, tiofeno e furano,

R é hidrogénio, hidroxí, C<sub>1-3</sub> alcoxi, C<sub>1-3</sub> alquil, halo tal como fluoro ou cloro;

R<sup>1</sup> é hidrogénio, halo tal como fluoro ou cloro ou -X-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> em que X é C<sub>1-5</sub> alquileo

tal como -CH<sub>2</sub>-, -CH-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-,  $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{C}- \\ | \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$

ou análogos;

R<sup>3</sup> é hidrogénio ou C<sub>1-5</sub> alquil; e

R<sup>4</sup> é a) hidrogénio

b) C<sub>1-5</sub> alquil, ou insubstituído ou substituído

com:

- i) hidroxí,
- ii) C<sub>1-3</sub> alcoxycarbonil,
- iii) carboxi,
- iv) heterociclo de 5- ou 6- membros tal como 2,3, ou 4-piridil, furil tetrahidrotienil, pirrolidinil ou análogos,
- v) C<sub>3-6</sub> cicloalquil ou



$R^3$  e  $R^4$  se alquil inferior, podem ser ambos juntos directamente ou através de um seu átomo para formar, com o átomo de azoto ao qual eles estão ligados, um heterociclo saturado de 5 ou 6-membros tal como pirrolidinil, morfolinil, piperidil, piperazinil, N-metilpiperazinil, ou análogos.

$R^2$  é hidrogénio ou  $C_{1-5}$  alquil, de cadeia linear ou ramificada, ou insubstituído ou substituído com  $-OH$  ou  $-NR^5R^6$  em que  $R^5$  e  $R^6$  são independentemente seleccionados entre hidrogénio,  $C_{1-5}$  alquil de cadeia linear ou ramificada ou  $R^5$  e  $R^6$  se alquil inferior podem ser ambos juntos para formar um heterociclo de 5 ou 6 membros com o azoto ao qual eles estão ligados tal como piperidino, morfolino, ou piperazino;

Y é a) uma ligação,  
b) X, ou  
c)  $X-NR^5R^6$ ; e

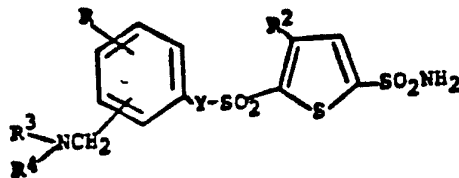
n é 0, 1 ou 2;

com a condição de que pelo menos um de  $R^1$ ,  $R^2$  ou Y inclui um substituinte básico  $-NR^3R^4$  ou  $-NR^5R^6$ ; e que a posição 3 do tiofeno é não substituído.

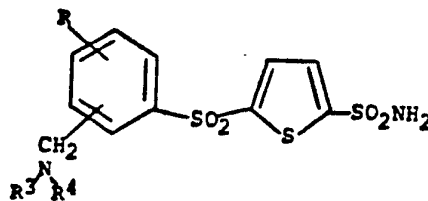
Numa execução preferida dos novos compostos, Ar é fenil. E também preferido que  $R^2$  seja hidrogénio, ou  $C_{1-5}$  alquil.

Um sub-género preferido tem fórmula estrutural:

*[Handwritten signature]*



Num sub-gênero ainda mais preferido tem a fórmula estrutural:



Os sais oftalmologicamente aceitáveis dos compostos deste invento incluem os formados a partir de ácidos inorgânicos tal como os ácidos clorídrico, sulfúrico e fosfórico e os formados a partir de ácidos orgânicos tal como ácido maleico, ácido 2-naftalenosulfônico, ácido 3,5-di-terc-butilsalicílico, 2-cloro-4,6-disulfamoilfenol, ácido 2,5-dihidroxibenzóico (ácido gentísico), ácido cítrico, ácido pâmico, ácido pirúvico, ácido isetiônico, ácido fumárico e análogos.

As novas formulações farmacêuticas deste invento são adaptadas para administração oral tal

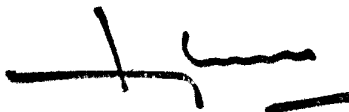
como pastilhas, cápsulas, ou análogos; para administração nasal, especialmente na forma de uma atomização ou spray; para injeção na forma de um líquido injectável estéril; ou para administração ocular tópica na forma de soluções, suspensões, untamentos, geles, ou inserções poliméricas sólidas solúveis em água.

Este invento diz respeito particularmente a formulações adaptadas para administração ocular tópica para o tratamento de glaucoma e outros estágios de pressão intraocular elevada e contem cerca de 0,1% a 15% em peso de medicamento, especialmente cerca de 0,5% a 2% em peso de medicamento, sendo o restante formado por suportes e outros excipientes bem conhecidos da arte.

O medicamento nas novas formulações oculares tópicas compreende um dos novos compostos deste invento ou só ou em combinação com um agente  $\alpha$ -adrenérgico de bloqueio tal como maleato de timolol ou um agente parasimpatomimético tal como pilocarpina. Em tais combinações os dois agentes activos estão presentes em quantidades aproximadamente iguais.

O novo método de tratamento deste invento compreende o tratamento de pressão intraocular elevada e glaucoma pela administração de um novo composto deste invento ou uma sua formulação farmacêutica. De interesse primário é o tratamento por administração ocular tópica de cerca de 0,1 a 25 mg e especialmente 0,2 a 10 mg de tal composto por dia, ou em dose simples ou num regime de uma dose de 2 a 4 por dia.

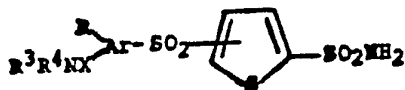
A utilidade dos novos compostos foi determinada a partir da observação de que a pressão intraocular (PIO) do olho de um rato  $\alpha$ -quimotripsimizado foi significativamente diminuída pela instalação bilateral de soluções de um número representativo de compostos apresentado

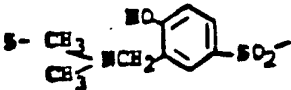
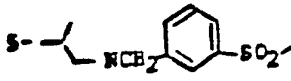
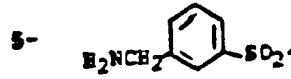
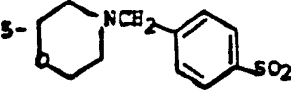
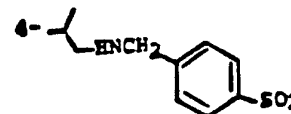
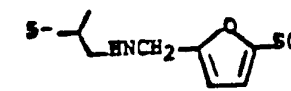
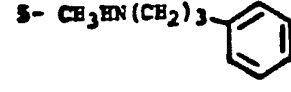
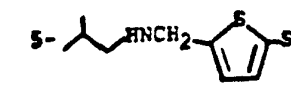
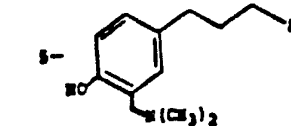


na tabela seguinte:

EFEITO DA DROGA ADMINISTRADA TOPICAMENTE SOBRE A  
ELEVAÇÃO  $\alpha$ -QUIMOTRIPSINA INDUZIDA DE PIO NO RATO (a)

---



COMPOSTO EM TESTE	DOSE % (b)	PIOW MAX. (mm Hg) (c)
	0,1	-7,0
	0,1	-3,7
	0,5	-4,7
	0,1	-4,5
	0,5	-5,3
	0,5	-4,3
	0,1	-4,6
	0,1	-4,7
	0,5	-7,3

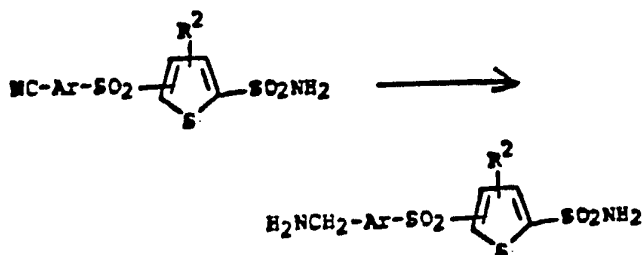
(a) Os ratos foram pré-tratados com  $\alpha$ -quinotripsina pelo menos 1 mês previamente somente no olho direito. O com-

posto ou veículo (0,5% HEC) foi introduzido lentamente (50 µl) em ambos os olhos. Para o protocolo completo ver Sugrue et al., J. Pharm. Exp. Ther., 232, 534 (1985).

- (b) Uma só gota 50 µl do composto de teste foi aplicada tópicamente como uma formulação da % da formulação indicada no veículo 0,5% de hidroxietilcelulose (HEC) preparado de fresco.
- (c) O número assinalado é o máximo, estatisticamente significativo em PIO registado durante a duração de 5 horas do ensaio.

Outro aspecto deste invento são os novos processos usados para preparação dos novos compostos.

Para os compostos em que o grupo funcional básico é um aminoalquil livre, o processo compreende a redução do nitrilo correspondente, por exemplo como se mostra a seguir:

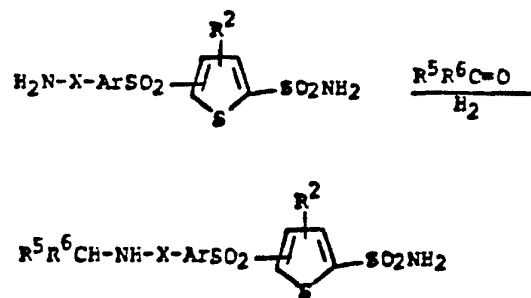


A redução pode ser efectuada com um hidreto de metal complexo tal como NaBH<sub>3</sub> (OCOCF<sub>3</sub>) num solvente etereal tal como éter dietílico, THF, 1,2-dimetoxietano ou análogos a cerca de -10 a +30°C durante cerca de 1 a

4 horas. O excesso de hidreto é arrefecido com ácido dihidro.

Outros agentes de redução úteis neste processo incluem trietilborohidreto de lítio e hidreto de bis-(2-metoxietoxi)alumínio e sódio.

Um processo para a preparação de compostos amino substituídos do invento é uma base de formação sequencial Schiff a formação e redução da qual pode ser exemplificada como se segue:

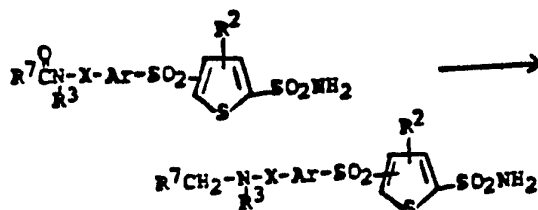


em que  $\text{R}^5\text{R}^6\text{CH-}$  é  $\text{R}^4$ .

A cetona ou aldeído, acima identificado como  $\text{R}^5\text{R}^6\text{C=O}$ , e a amina num solvente alcanol inferior tal como etanol são tratados com um catalizador de hidrogenação tal como óxido de platina ou paládio sobre carbono e agitados numa atmosfera de hidrogénio a cerca de 15 a 65 psi, (22,3 a 96  $\text{Nm}^{-2}$ ) durante cerca de 1 a 4 horas.

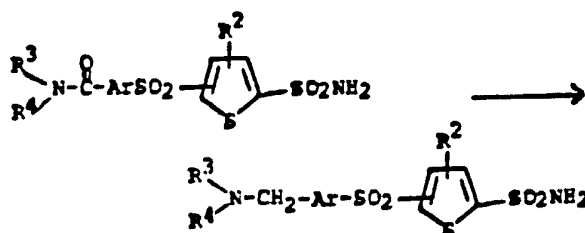
A redução pode também ser efectuada com  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  num solvente etéreo.

Outro processo para a preparação de compostos amino substituídos é a redução de uma amida:



em que  $\text{R}^7\text{CH}_2\text{-}$  é  $\text{R}^4$ .

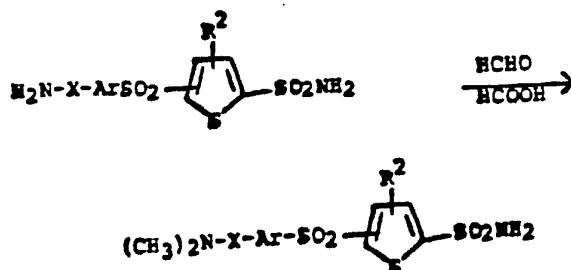
Analogamente novos compostos amino deste invento podem também ser preparados por redução da amida, a seguir apresentada:



A redução compreende o tratamento de uma solução da amida num solvente etéreo tal como éter dié

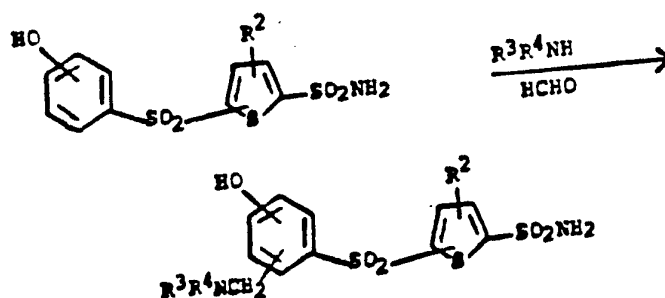
tílico, THF ou 1,2-dimetoxietano lentamente com um complexo de borano-sulfureto de metil a cerca de 5 a 60°C durante cerca de 1 a 24 horas.

Os compostos dimetilamino deste invento são convenientemente preparados por uma reacção Eschweiler-Clarke exemplificada como se segue:



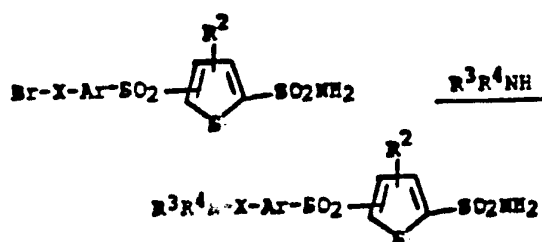
Uma mistura do composto amino, ácido do fórmico e formaldeído é aquecida a cerca da temperatura do banho de vapor durante cerca de 8 a 24 horas.

Para aqueles compostos em que Ar é fenil e R é -OH, os compostos amino são prontamente preparados por uma reacção Mannich como representado por:



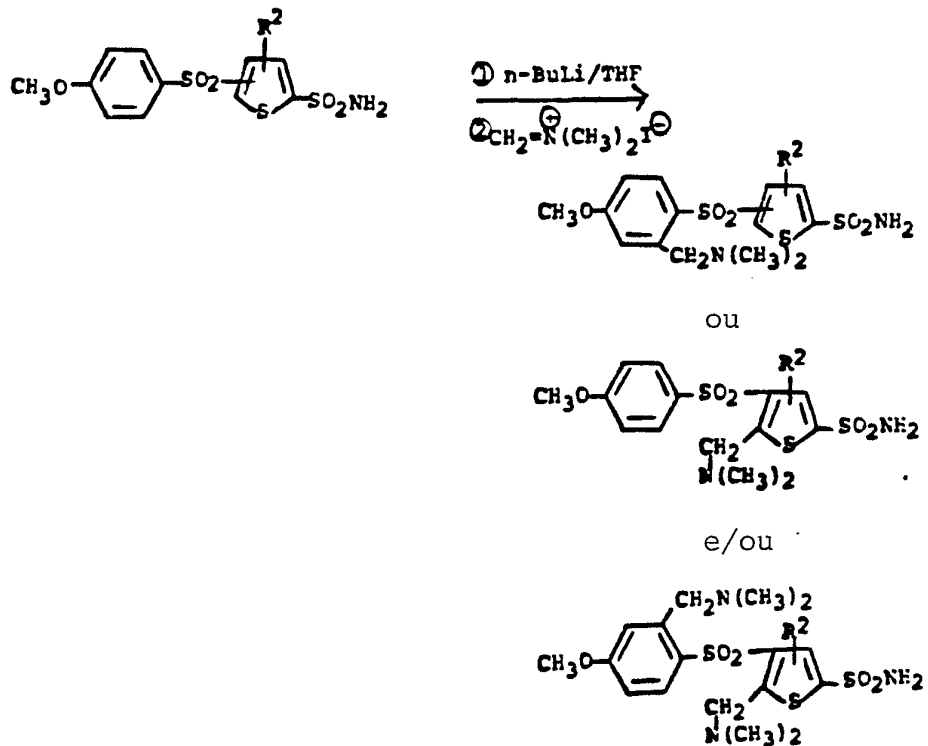
A reacção compreende o refluxo de uma mistura do fenol, amina aquosa secundária e formalina em etanol durante cerca de 12 a 36 horas.

Outro processo apropriado para fabricar alguns dos novos compostos é a alquilação da amina de fórmula  $R^3R^4NH$ :

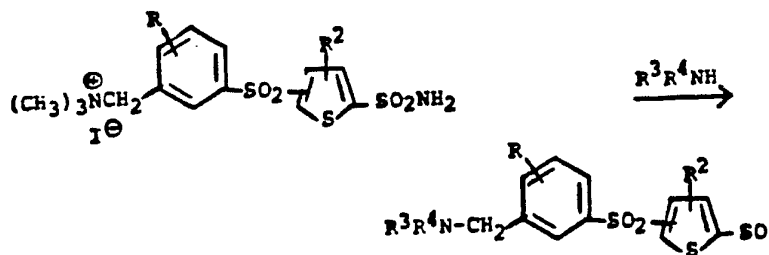


A reacção compreende a mistura de dois reagentes num solvente etéreo tal como éter dietílico, THF, 1,2-dimetoxietano ou análogos a cerca de 10 a 30°C durante cerca de 8 a 24 horas.

Alguns dos novos compostos podem também ser fabricados por alquilação do anião formado por tratamento de um composto aromático sulfonil com n-butillítio com um sal imínio exemplificado como se segue:

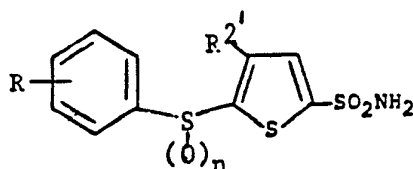


Um processo adicional para preparação dos novos compostos pode ser ilustrado como se segue:



O iodeto quaternário e a amina são aquecidos em conjunto a cerca de 50-80°C durante cerca de 1 a 4 horas.

Este invento diz também respeito a novos intermediários na síntese dos compostos farmacologicamente activos deste invento. Estes intermediários são representados pela fórmula estrutural:



em que n e R são como previamente definidos e R<sup>2</sup> é C<sub>1-5</sub> hidroxi alquil.

As execuções preferidas desta classe são aqueles em que R<sup>2</sup> é 1-hidroxi etil, R é hidroxi ou metoxi e n é 0 ou 2.

#### EXEMPLO 1

5-[4-Aminometil-2-fluorofenilsulfonil]tiofeno-2-sulfonamida

ETAPA A: Preparação de (4-ciano-2-fluorofeniltio)tiofeno

Lavamos hidreto de sódio (1,80 g 60% de dispersão em óleo, 0,045 mol) com éter de petróleo e a seguir suspendem-se em DMF desgasificado de fresco (50 ml). Juntamos tiofeno tiol (5,22 g; 0,045 mol) gota a gota sob azoto e a mistura foi agitada até acabar a libertação do gás. Juntamos 3,4-difluorobenzonitrilo (5,0 g; 0,036 mol) em porções e a mistura foi refluxada cerca de 1,5 horas, após o que a mistura foi arrefecida à temperatura ambiente. A mistura reagente foi deitada em H<sub>2</sub>O fria e extraída com 3 x 100 ml de éter. Os extractos etéreos foram lavados com água e água salgada, e a seguir tratados com carvão descolorizante e sulfato de magnésio. Após filtração e evaporação do solvente o óleo residual (8,46 g) cristalizou.

ETAPA B: Preparação de sal potássio de ácido 5-[4-ciano-2-fluorofeniltio]tiofeno-2-sulfónico

Juntamos anidrido acético (7,34 g; 0,072 mol) a (4-ciano-2-fluorofeniltio)tiofeno (8,46 g; 0,036 mol) em 200 ml de acetato de etil a 0°C. Juntamos numa solução arrefecida de ácido sulfúrico (3,88 g; 0,0395 mol) e acetato de etilo (10 ml) gota a gota e deixamos agitar à temperatura ambiente durante a noite. Após arrefecimento a 0°C juntamos lentamente acetato de potássio (4,23 g; 0,043 mol) numa quantidade minima de etanol. Recolhemos um sólido branco (11,70 g) após agitação durante uma hora.

ETAPA C: Preparação de 5-[4-ciano-2-fluorofeniltio]tiofeno-2-sulfonamida

O sal potássio de ácido 5-[4-ciano-2-fluorofeniltio]tiofeno-2-sulfônico (11,0 g; 33,12 mmol) foi suspenso em acetato de etil e cloreto de oxalil (8,41 g; 66,23 mmol), e a seguir arrefecido a  $-50^{\circ}\text{C}$ , juntamos DMF gota a gota (1,21 g; 16,56 mmol) e a agitação à temperatura ambiente contínuo durante a noite. A mistura foi a seguir cuidadosamente diluída com 150 ml de água salgada. Após lavagem da camada orgânica com  $\text{H}_2\text{O}$ , juntamos 50 ml de  $\text{NH}_4\text{OH}$  concentrado e a mistura foi agitada durante 2 horas. A solução foi tornada ácida com  $\text{HCl}$  e diluída com água. As camadas foram separadas e a fase orgânica foi seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtradas e concentradas à secura para obtermos 4,83 g de sólido.

ETAPA D: Preparação de 5-[4-ciano-2-fluorofenilsulfonil]tiofeno-2-sulfonamida

Dissolvemos 5-[4-ciano-2-fluorofeniltio]tiofeno-2-sulfonamida (4,83 g; 15,33 mmol) e 5 ml de  $\text{H}_2\text{O}_2$  a 30% em 75 ml de ácido acético. Esta solução foi aquecida num banho de vapor durante a noite. A solução quente foi a seguir deitada em 300 g de gelo e agitada durante uma hora. A filtração originou 3,3 g de um sólido branco,  $\text{mp} = 200-202^{\circ}\text{C}$ .

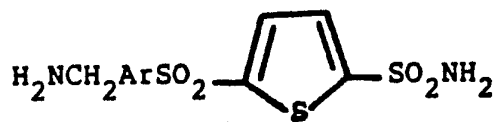
ETAPA E: Preparação de 5-[4-aminometil-2-fluorofenilsulfonil]tiofeno-2-sulfonamida

Borohidreto de sódio (1,8 g; 47,55 mmol) foi suspenso em THF e arrefecido a 0°C. Juntamos ácido trifluoroacético (5,42 g; 47,55 mmol) à mistura arrefecida a um ritmo tal para manter uma temperatura de menos do que 20°C e a agitação continuo até acabar a libertação do gás. Juntamos 5-[4-ciano-2-fluorofenilsulfonyl]tiofeno-2-sulfonamida (3,3 g; 9,51 mmol) em porções e a seguir a suspensão foi agitada durante duas horas. A reacção foi arrefecida com 40 ml de HCl a 10% e o THF foi evaporado in vacuo. A mistura aquosa foi extraída com acetato de etil e a seguir neutralizada com bicarbonato de sódio. Esta solução neutr l foi extraída com 3 x 50 ml de acetato de etil. Após secagem sobre MgSO<sub>4</sub> e filtração o solvente foi evaporado para obtermos 3,9 g de um sólido.

A cromatografia (50 mm x 5 polegadas, 230-400 mesh de sílica gel; clorofórmio/metanol 8 : 2) originou 2,57 g de produto na forma de um sólido branco. Este sólido foi dissolvido em 30 ml de HCl metanólico e concentrado à secura para obtermos 2,57 g de produto como o sal cloreto, m.p. 247-250°C. Anal Calc'd. para C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>3</sub>.  
HCl: C, 34,15; H, 3,13; N, 7,24  
Observada: C, 34,39; H, 3,24; N, 7,19

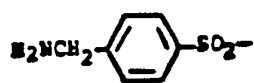
Seguindo o processo substancialmente como descrito no Exemplo 1, Etapas A até E mas substituindo o halonitrilo apropriado pelo 3,4-difluorobenzonitrilo usado na Etapa A, preparamos 5-(aminometilarilsulfonyl) tiofeno-2-sulfonamidas assinaladas na tabela I:

TABELA I

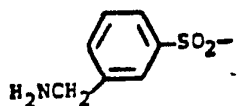


H<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>ArSO<sub>2</sub>-

m.p. (°C)

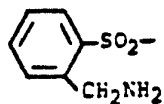


304-305 (HCl sal)

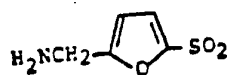


125-127

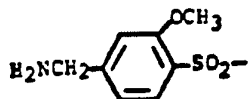
114-117 (HCl sal)



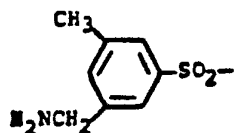
235-237 (HCl sal)



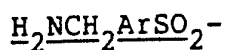
220-223 (HCl sal)



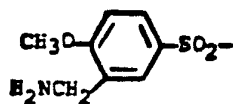
-



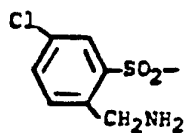
-



m.p. (°C)



-



-

EXEMPLO 2

5-[4-n-Propilaminometilfenilsulfonil]tiofeno-2-sulfonamida

Dissolvemos 5-[4-aminometilfenil-sulfonil]tiofeno-2-sulfonamida (1,9 g; 5,15 mmol) e propionaldeido (0,314 g; 5,40 mmol) em etanol (75 ml). Juntamos óxido de platina (300 mg) e a mistura foi hidrogenada num aparelho Parr a cerca de 65 psi (96 Nm<sup>-2</sup>) durante cerca de 2 horas. A mistura foi filtrada através de um auxiliar filtrante e evaporado à securo. O óleo residual foi cromatografado (50



mm x 5 in, 230-400 mesh de sílica gel; metanol de clorofórmio, 9 para 1 respectivamente) e juntamos as fracções apropriadas e tratamos com HCl metanólico.

A evaporação do solvente originou um sólido branco a qual após secagem durante 2 horas sob vácuo elevado à temperatura ambiente, apresentou m.p. 151-153°C.

Anal. Calc'd. para:

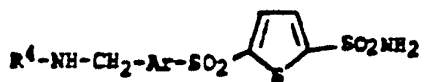
$C_{14}H_{18}N_2O_4S_3 \cdot HCl$ : C, 40,91; H, 4,65; N, 6,82

Observada : C, 40,72; H, 4,60; N, 6,89.

Seguindo o processo substancialmente como descrito no Exemplo 2, mas substituindo pelo propionaldeído e dos materiais de partida aminometil neles usados, o respectivo aldeído ou cetona e composto aminometil preparamos os compostos aminometil substituídos apresentados na Tabela II:

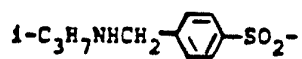
~~\_\_\_\_\_~~

TABELA II

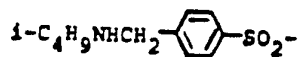


R<sup>4</sup>NHCH<sub>2</sub>ArSO<sub>2</sub>-

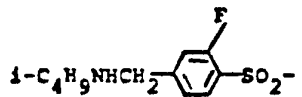
m.p. (°C)



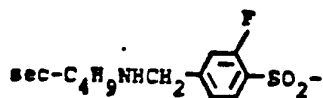
169-172 (HCl sal)



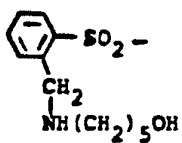
198-200 (HCl sal)



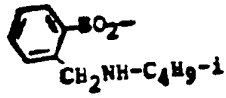
123-125 (HCl sal)



193-195 (HCl sal)



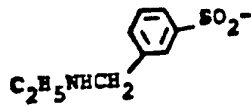
80-83 (HCl sal)



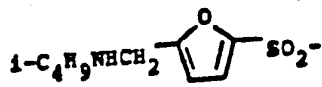
210 (HCL sal)



109-112 (HCl, H<sub>2</sub>O)



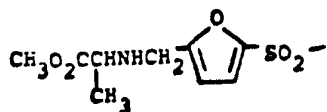
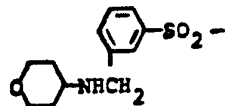
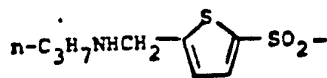
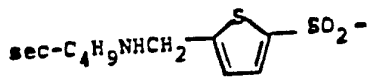
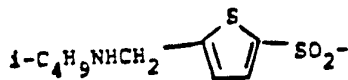
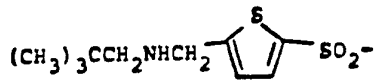
166-169 (1.25 HCl)



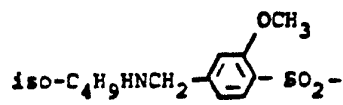
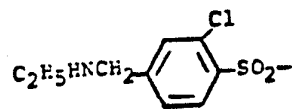
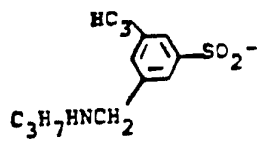
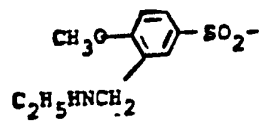
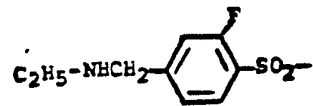
166-168 (HCl sal)



180-182 (HCl sal)



*[Handwritten signature]*



EXEMPLO 3

5-[2-Fluoro-4-etilaminometilfenilsulfonil]tiofeno-2-sulfonamida

ETAPA A: Preparação de 5-[2-fluoro-4-acetilaminometilfenil sulfonil]tiofeno-2-sulfonamida

Dissolvemos 5-[2-fluoro-4-amino-  
metilfenilsulfonil]tiofeno-2-sulfonamida (0,3 g; 0,86 mmol) em 20 ml de THF e arrefecemos num banho de gelo/acetona. A esta solução juntamos anidrido acético (0,087 g; 0,86 mmol) e trietilamina (0,087 g; 0,86 mmol). A agitação continuou a 0°C durante 30 minutos. A mistura foi filtrada e o solvente foi evaporado para obtermos 0,3 g de um óleo. A cromatografia (20 mm x 5 polegadas, 20-400 mesh de sílica gel, clorofórmio, metanol 9 : 1) originou 0,2 g de um sólido branco o qual foi empapado com 10 ml de HCl 3N, filtrado e seco 48 horas a 60°C sob vácuo elevado para obtermos o produto em causa, m.p. 174-176°C.

ETAPA B: Preparação de 5-[2-fluoro-4-etilaminometilfenil sulfonil]tiofeno-2-sulfonamida

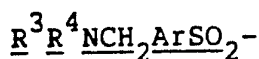
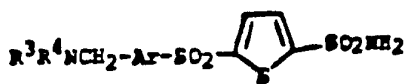
Dissolvemos 5-[2-fluoro-4-acetil-  
aminometilfenilsulfonil]tiofeno-2-sulfonamida (3,16 g; 8,05 mmol) em THF e arrefecemos a 10°C. Juntamos gota a gota sulfureto de metil borano (8,04 ml; 16,08 mmol) e deixamos a agitar durante a noite à temperatura ambiente. A mistura reagente foi diluída com 50 ml de HCl 6N e o THF foi evaporado in vacuo. A mistura aquosa restante foi filtrada e deixada

arrefecer. O sólido branco precipitado foi recolhido e seco a 60°C sob vácuo elevado, m.p. 146-148°C. Anal. Calc'd para  $C_{13}H_{15}FN_2O_4S_3 \cdot H_2O$ , HCl: C, 36,83; H, 4,04; N, 6,61

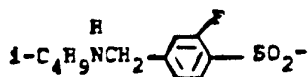
Observado : C, 36,91; H, 4,08; N, 6,81.

Seguindo o processo substancialmente como descrito no Exemplo 3, mas substituindo o anidrido de ácido apropriado ou cloreto ácido por anidrido acético e usando os compostos aminometil apropriados seguidos por redução da amida resultante como na Etapa B, preparamos os compostos apresentados na Tabela III:

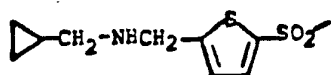
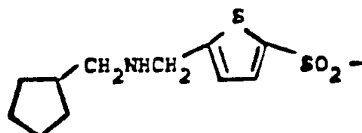
TABELA III



m.p. (°C)



123-125 (HCl, H<sub>2</sub>O)



202-204 (HCl sal )

EXEMPLO 4

5-[4-Dimetilaminometilfenilsulfonil]tiofeno-2-sulfonamida

5-[4-aminometilfenilsulfonil]tiofeno-2-sulfonamida (1,7 g; 4,6 mmol); ácido fórmico (1,173 g, 23 mmol) e formaldeído (0,865 g; 10,12 mmol) foram combinados com arrefecimento, e a seguir refluxados num banho de vapor durante a noite. Os solventes foram removidos sob pressão e o resíduo processado em HCl a 10% quente, após arrefecimento precipitou um sólido branco o qual foi recolhido (0,90 g). Após recristalização a partir de 2-propanol, e secagem a 100°C durante a noite tinha m.p. 225-228°C. Anal Calc'd para  $C_{13}H_{16}N_2O_4S_3 \cdot HCl$ : C, 39,33; H, 4,32; N, 7,06

Observado : C, 39,59; H, 4,01; N, 7,01

Seguindo o processo substancialmente como descrito no Exemplo 4 mas substituindo o material de partida aqui usado o composto 3-aminometil correspondente, produzimos cloreto de 5-(3-dimetilaminometilfenilsulfonil)-tiofeno-2-sulfonamida, m.p. 147-150°C.

EXEMPLO 5

5-[4-(2-dimetilaminobutil)fenilsulfonil]tiofeno-2-sulfonamida

ETAPA A: Preparação de 5-(4-carboximetilfeniltio)-tiofeno-2-sulfonamida

Dissolvemos ácido 4-mercaptofenilacético (2,3 g) em dimetilformamida sob uma atmosfera de azoto e juntamos 1,8 g de hidróxido de potássio dissolvido numa quantidade minima de água. Juntamos 5-bromotiofeno-2-sulfonamida (3,3 g) dissolvido em dimetilformamida e a mistura foi aquecida a 120°C durante 2 horas. Após arrefecimento à temperatura ambiente juntamos água à mistura reagente, o pH foi ajustado a 8,6 e a mistura foi extraída com acetato de etil. A fase aquosa foi separada e acidificada, causando a precipitação de um sólido. O sólido foi recolhido por filtração e seco sob vácuo até um peso de 3,25 g.

ETAPA B:    Preparação de 5-(4-carboximetilfenilsulfonil)tiofeno-2-sulfonamida

O sólido da Etapa A foi dissolvido em metanol, e juntamos um volume de água igual seguido por 12 g de Oxono<sup>®</sup>. A mistura reagente foi agitada à temperatura ambiente até que a cromatografia sobre camada fina mostrou que nenhum material de partida restou. Os sólidos foram filtrados da mistura reagente e o filtrado foi concentrado sob vácuo para remover o metanol. O resíduo sólido-líquido assim obtido foi filtrado e o sólido foi lavado com água e seco sob vácuo até um peso de 3,2 g. Este sólido foi mostrado ser uma mistura de ácido carboxílico desejado e seus ester metílico. O sólido em acetato de etil e extraído com bicarbonato de sódio aquoso. A fase aquosa foi separada e acidificada.

O precipitado sólido resultante foi recolhido por filtração e recristalizado a partir de 60% de etanol-40% de água, m.p. 221-224°C. N.M.R. (acetona, d<sub>6</sub>) δ: 3,80 (2H,s), 7,17 (2H, amplo s), 7,60 (3H,m), 7,76 (1H,d) 8,01 (2H,d). Anal. Calc'd para:

$C_{12}H_{11}NO_6S_3$ : C, 39,88; H, 3,07; N,3,88

observado: C, 40,46; H, 3,23; N,3,86.

De maneira análoga sintetizamos 5-[4-(2-carboxietil)fenilsulfonil]tiofeno-2-sulfonamida (m. p. 195-197°C) e 5-[4-(3-carboxipropil)fenilsulfonil]tiofeno-2-sulfonamida (m.p. 124-126°C).

ETAPA C: Preparação de 5-(4-dimetilcarbamoilmetilfenilsulfonil)tiofeno-2-sulfonamida

Dissolvemos 5-(4-carboximetilfenil sulfonil)tiofeno-2-sulfonamida (1,6 g) em 50 ml de tetrahidro furano e juntamos 0,75 g de carbonildiimidazol. Após agitação durante uma hora à temperatura ambiente juntamos dimetilamina aquosa em excesso e a mistura foi agitada durante a noite. A mistura reagente foi concentrada sob vácuo e o resíduo dividido entre acetato de etil e água. A fase orgânica foi separada, seca sobre sulfato de sódio e concentrada sob vácuo, originando um óleo pesando 1,35 g. N.M.R. (acetona,  $d_6$ )  $\delta$ : 2,92 (3H,s), 3,08 (3H,s), 3,84 (2H,s), 7,02 (2H,s), 7,50 (3H,m) 7,65 (1H,d), 7,90 (2H,d). Os compostos seguintes foram também fabricadas por processos análogos.

5-(4-etoxicarbamoilmetilfenilsulfonil)tiofeno-2-sulfonamida, 5-[4-(2-metilcarbamoiletil)fenilsulfonil]tiofeno-2-sulfonamida, e 5-[4-(3-dimetilcarbamoilpropil)fenilsulfonil]tiofeno-2-sulfonamida.

ETAPA D: Preparação de 5-[4-(2-dimetilaminobutil)fenilsul-  
fonil]tiofeno-2-sulfonamida

Dissolvemos 5-(4-dimetilcarbamoil metilfenilsulfonil)tiofeno-2-sulfonamida (1,35 g) em 30 ml de tetrahydrofurano sob uma atmosfera de azoto. Juntamos um complexo de borano tetrahydrofurano (8 ml de solução 1 molar) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. Juntamos então unidades cuidadosamente ácido clorídrico (20 ml de 6N) e a mistura foi aquecida num banho de vapor, para vaporizar o tetrahydrofurano. A solução acidica foi arrefecida à temperatura ambiente e extraída com clorofórmio. A fase aquosa foi separada e o seu pH ajustado a pH 8,5 antes da sua extracção com acetato de etilo. A fase acetato de etilo foi seca sobre sulfato de sódio e concentrada sob vácuo para obtermos um resíduo de um sólido oleoso. Este foi cromatografado sobre sílica gel para obtermos um produto puro, m. p. 169-172°C. N.M.R. (DMSO,  $d_6$ )  $\delta$ : 2,17 (6H,s), 2,50 (2H,T, J = 6Hz), 2,82 (2H,T,J = 6Hz), 7,55 (2H,d,J = 9Hz), 7,60 (1H, d,J = 4Hz), 7,87 (1H, d, J = 4Hz), 7,94 (2H,d,J = 9Hz), 8,04 (2H, s amplo). Anal calc'd para:

$C_{14}H_{18}N_2O_4S_3$ : C, 44,90; H, 4,84; N,7,48

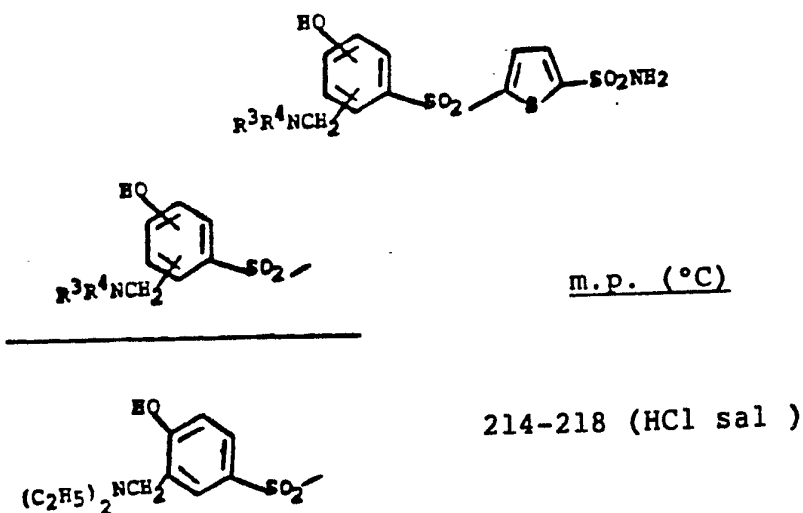
Observado: C, 44,54; H, 4,89; N,7,60

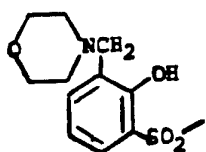
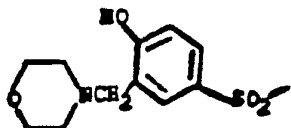
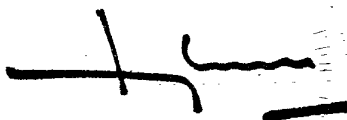
Os compostos seguintes foram também fabricados por processos análogos: 5-[4-(2-etilaminoetil)fenilsulfonil]tiofeno-2-sulfonamida (m.p. 174-177), 5-[4-(3-metilaminopropil)fenilsulfonil]tiofeno-2-sulfonimida (m.p. 178-179,5°C), 5-[4-(3-dimetilaminopropil)fenilsulfonil]tiofeno-2-sulfonamida (m.p. 163-164,5°C), e 5-[4-(4-dimetilaminobutil)fenilsulfonil]tiofeno-2-sulfonamida (m.p. 186-189°C)..

EXEMPLO 65-(3-Dimetilaminometil-4-hidroxifenilsulfonyl)tiofeno-2-sulfonylamida

Uma mistura de 5-(4-hidroxifenilsulfonyl)tiofeno-2-sulfonylamida (15 g; 0,047 mole), dimetilamina aquosa a 40% (15,7 ml; 0,14 mole), solução de formalina (3,5 ml; 13,3 M; 0,047 mole) em etanol absoluto (50 ml) foi refluxada durante dezoito horas. O solvente foi removido, o residuo dissolvido em água e o pH ajustado a 6. A solução aquosa foi extraída com acetato de etil e o extracto orgânico foi cromatografado sobre sílica gel usando clorofórmio metanol-hidróxido de amónio (90:10:1). O produto, 5,8 g, foi convertido no seu sal cloreto por tratamento com ácido clorídrico etanólico, m.p. 233°C.

Empregando o processo como substancialmente descrito no Exemplo 6, mas partindo da amina e hidroxifenilsulfonyltiofeno-2-sulfonylamida preparamos:





155-156

### EXEMPLO 7

#### 5-[4-Isobutilaminometilfenilsulfonil]tiofeno-2-sulfonamida

ETAPA A: Preparação de N,N-dimetil-N<sup>1</sup>-[5-(4-metilfenilsulfonil)tiofeno-sulfonil]formamidina

Juntamos DMF dimetil acetil (4,34 g; 0,036 mol) gota a gota a uma suspensão de 5-[4-metilfenilsulfonil]tiofeno-2-sulfonamida (10,5 g; 0,033 mol) em acetonitrilo (100 ml). Após agitação de cerca de uma hora, o solvente foi evaporado, o residuo foi empapado com álcool e de novo o solvente foi evaporado. Após secagem durante a noite a 60°C sob vácuo elevado obtemos 12,14 g de produto, m.p. 124-126°C.

ETAPA B:    Preparação de N,N-dimetil-N<sup>1</sup>-[5-(4-bromometilsulfonyl)tiofeno-2-sulfonyl]formamidina

Dissolvemos N,N-dimetil-N<sup>1</sup>-[5-(4-metilfenilsulfonyl)tiofeno-2-sulfonyl]formamidina (0,372 g; 1 mmol), N-bromosuccinimida (NBS) (0,445 g; 2,5 mmol), e uma quantidade catalitica de benzoilperóxido em 15 ml de clorofórmio. Esta solução foi refluxada e irradiada com uma lâmpada de sol durante 10 minutos. Juntamos outro equivalente de NBS e a solução foi refluxada e irradiada durante mais 30 minutos. A mistura foi arrefecida e lavada com 3 x 20 ml de H<sub>2</sub>O; 1 x com 1,5 g de tiosulfato de sódio em 30 ml de H<sub>2</sub>O; a seguir secamos sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. A remoção do solvente originou 0,4 g de uma mistura de bromometil e dibromometil.

ETAPA C:    Preparação de 5-[4-isobutilaminometilfenilsulfonyl]tiofeno-2-sulfonamida

Dissolvemos N,N-dimetil-N<sup>1</sup>-[5-(4-bromometilfenilsulfonyl)tiofeno-2-sulfonyl]formamidina (0,4g 0,89 mmol) e isobutilamina (0,065 g; 0,89 mmol) em THF e deixamos agitar à temperatura ambiente durante a noite. A remoção do solvente originou um óleo o qual foi cromatografado (20 mm x 5 polegadas; 230-400 mesh de silica gel, clorofórmio; metanol: 9:1) para obtermos 0,08 g. O óleo foi a seguir tratado com hidróxido de sódio a 10% (5 ml) e aquecemos em banho de vapor durante 1 hora. A solução foi neutralizada e extraída com 2 x 15 ml de acetato de etil. Os extractos foram lavados com água salgada, secos sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrados e evaporados à secura. O residuo oleoso foi dissolvido em HCl etanólico e concentramos à secura. O produto sólido (0,08 g) tinha m.p. 198-200°C.

EXEMPLO 8

5-(3-Dimetilaminometil-4-hidroxifenilsulfonil)-4-metiltiofe-  
no-2-sulfonamida

ETAPA A: Preparação de 2-(4-metoxifeniltio)-3-metiltiofeno

A uma solução agitada de 2-bromo-3-metiltiofeno (23,0 g; 0,13 mol) em éter anidro (100 ml) arrefecida a  $-78^{\circ}\text{C}$  juntamos n-butil litio 1,6M em hexano (81,3 ml; 0,13 mol) gota a gota durante 1 hora. A solução foi agitada a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante mais 3/4 hora e juntamos rapidamente uma solução de disulfureto de 4-metoxifenil (38,14 g; 0,137 mol) em éter anidro (100 ml). A temperatura subiu para  $40^{\circ}\text{C}$  e a seguir desceu rapidamente para  $-78^{\circ}\text{C}$ . A mistura foi agitada durante a noite ao mesmo tempo que a temperatura subiu de  $-78^{\circ}$  para a temperatura ambiente. A suspensão foi arrefecida a  $-10^{\circ}\text{C}$  e juntamos 100 ml de água. A camada etérea foi separada e foi lavada com KOH 0,5 N e com água, seca, filtrada e concentrada in vacuo. O residuo liquido em bruto foi cromatografado sobre sílica gel usando 10% de acetato de etil hexano. Este processo originou 24,39 g de liquido amarelo N.M.R. suportou a estrutura. O rendimento foi 79%.

ETAPA B: Preparação de 5-(4-metoxifeniltio)-4-metiltiofeno-  
-2-sulfonamida

A uma solução agitada de 2-(4-metoxifeniltio)-3-metiltiofeno (24,35g; 0,103 mol) em THF (100 ml) arrefecida a  $-75^{\circ}\text{C}$  juntamos n-butil litio 1,6 M em hexano (67,5 ml; 0,108 mol) gota a gota durante 3/4 hora. A solução

foi agitada durante mais 1 hora a  $-75^{\circ}\text{C}$ . A seguir borbulhamos dióxido de enxofre anidro sobre a superfície da solução durante 1 1/4 hora ao mesmo tempo que a temperatura foi subindo lentamente de  $-75$  a  $10^{\circ}\text{C}$ . A concentração desta solução in vacuo originou o sal litio como uma espuma sólida castanha em rendimento quantitativo. O sólido foi dissolvido em  $\text{NaHCO}_3$  saturado (150 ml) e juntamos N-clorosuccinimida (20,0 g; 0,15 mol) durante 15 minutos à temperatura de um banho de gelo. A mistura foi agitada à temperatura do banho de gelo durante 1 1/4 hora, e a seguir foi extraída com clorofórmio. A solução de clorofórmio foi lavada com água, seca, filtrada e concentrada in vacuo. O cloreto de sulfonyl foi obtido como um sólido cinzento (39,5 g). O sólido em bruto foi dissolvido em acetona (50 ml) e foi adicionado gota a gota durante 1/2 hora a  $\text{NH}_4\text{OH}$  concentrado (150 ml) à temperatura do banho de gelo. A mistura foi agitada à temperatura do banho de gelo durante 1 1/2 horas e a seguir foi concentrada in vacuo para remover a cetona. O óleo que foi separado foi extraído em éter, lavado com água,  $\text{NaHCO}_3$  saturado e novamente com água. A solução de éter seca foi filtrada e concentrada in vacuo. Este processo originou um sólido branco (24,9 g). O rendimento foi 77%. Uma amostra foi recristalizada a partir de cloreto de n-butyl, m.p.  $107-109,5^{\circ}\text{C}$ . A pureza e a estrutura foram confirmadas por análises C, H, N, HPLC e NMR.

ETAPA C:      Preparação de 5-(4-metoxifenilsulfonyl)-4-metil-  
tiofeno-2-sulfonamida

Dissolvemos 5-(4-metoxifeniltio)-  
-4-metiltiofeno-2-sulfonamida (3,15 g; 0,01 mol) em etanol  
quente (20 ml) e juntamos água (20 ml), seguida por Oxone<sup>®</sup>  
(12,30; 0,02 mol). A suspensão que se formou foi agitada à  
temperatura ambiente durante 3 1/2 horas. A suspensão acidi-

ca foi neutralizada com excesso de  $\text{NaHCO}_3$  e a mistura foi concentrada in vacuo. O resíduo sólido húmido foi processado em acetato de etil e água. A solução de acetato de etil foi lavada com NaCl saturado, filtrada e concentrada in vacuo. Este processo originou uma goma a qual cristalizou a partir de 1,2-dicloroetano como um sólido branco (3,16 g). O rendimento foi 91%, m.p. 140,5-143°C. A pureza e estrutura foram confirmados por análises C, H, N, HPLC e NMR.

ETAPA D:      Preparação de 5-(4-hidroxifenilsulfonyl)-4-metil-tiofeno-2-sulfonamida

5-(4-metoxifenilsulfonyl)-4-metil-tiofeno-2-sulfonamida (9,75 g; 0,028 mol) foi suspensa em cloreto de metileno (150 ml) e juntamos gota a gota numa solução 1,0 M de tribrometo de boro em cloreto de metileno (90 ml; 0,09 mol) durante 1/2 hora, a 0°C. A seguir a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 5 horas. A solução foi adicionada a gelo e água (500 ml) e juntamos acetato de etil (500 ml). A camada orgânica foi separada, lavada com NaCl saturado,  $\text{NaHCO}_3$  saturado e novamente com NaCl saturado, seco, filtrado e concentrado in vacuo. Obtemos um sólido amarelo o qual cristalizou a partir de acetato de etil-cloreto-de-n-butyl. Rendimento de 67%. O sólido branco cristalizado fundiu a 170-172°C. A pureza e estrutura foram confirmadas por análises C, H, N, HPLC e NMR.

ETAPA E:      Preparação de 5-(3-dimetilaminometilhidroxifenil-sulfonyl)-4-metiltiofeno-2-sulfonamida


A 5-(4-hidroxifenilsulfonil)-4-metil tiofeno-2-sulfonamida (2,0 g; 0,006 mol) em etanol (10 ml) juntamos dimetilamina aquosa a 40% (2,7 g; 0,024 mol) seguindo por formaldeido aquoso a 37% (0,59g; 0,0072 mol). A solução foi agitada num banho de óleo (98°C) durante 16 1/2 horas. O solvente foi removido in vacuo. O óleo residual foi processado em acetato de etil e extraído com HCl diluído. O extracto de HCl foi basificado com NaHCO<sub>3</sub> e o produto foi extraído em acetato de etil. O extracto foi lavado com água, seco, filtrado e concentrado in vacuo. Este processo originou uma espuma sólida com 44% de rendimento a qual foi convertida no sal cloreto com HCl etanólico. O sólido branco sal de HCl fundiu a 262-263°C. A pureza e estrutura foram confirmadas por análises C,H,N, HPLC e NMR.

#### EXEMPLO 9

#### 4-[(4-Isobutilaminometil)fenilsulfonil]tiofeno-2-sulfonamida

ETAPA A: Preparação de cloreto de 4-(4-bromometilfenilsulfonil)tiofeno-2-sulfonil

Uma solução de 18,0 g (0,053 M) de cloreto de 4-(4-metilfenilsulfonil)-tiofeno-2-sulfonil, 46,0g (0,258 m) de N-bromosuccinimida e 100 mg de peróxido de benzóil em 175 ml de CHCl<sub>3</sub> foi aquecida a refluxo e irradiada com uma lâmpada solar durante 45 minutos. A mistura arrefecida foi a seguir extraída com porções de água de 3 x 100 ml, 5% de tiosulfato de sódio, água salgada e seca. O solvente foi vaporizado para obtermos o compostos em epigrafe como um



óleo.

ETAPA B:      Preparação de 4-(4-bromometilfenilsulfonyl)tio-  
feno-2-sulfonamida

A 22,0 g (0,053 mole) de produto de etapa A dissolvido em 150 ml de  $\text{CHCl}_3$  juntamos  $\text{NH}_3$  gasoso a  $0-10^\circ\text{C}$  durante 5 minutos. A mistura reagente foi a seguir agitada à temperatura ambiente durante 2,5 horas. O solvente foi a seguir removido in vacuo e o resíduo foi purificado por cromatografia de expansão sobre sílica gel eluindo com 4% de metanol/ $\text{CHCl}_3$  para obtermos o composto puro em epigrafe, como um óleo.

ETAPA C:      Preparação de cloreto de 4-[(4-isobutilaminome-  
til)fenilsulfonyl]tiofeno-2-sulfonamida

A 1,0 g (0,0025 ml) de produto da Etapa B dissolvida em 15 ml de THF juntamos 5 ml de isobutilamina e a solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 48 horas. O solvente e excesso de amina foram removidos in vacuo e o resíduo foi processado em  $\text{H}_2\text{O}$ , acidificado com  $\text{HCl}$  6N e extraído com acetato de etil. A fase aquosa foi basificada com  $\text{NH}_4\text{OH}$  concentrada a pH 8 e esta foi extraída com acetato de etil. A fase orgânica foi seca e o solvente evaporado para obtermos um resíduo que foi purificado por cromatografia de expansão sobre sílica gel, eluindo com 10% de metanol/clorofórmio. A remoção do solvente das frações homogêneas originou um óleo o qual foi tratado com  $\text{HCl}$  etanólico com agitação durante 1 hora. O sólido resultante foi recolhido e seco para obtermos o composto em epigrafe puro: m.p.  $207-209^\circ\text{C}$

Seguindo os processos substancialmente descritos no Exemplo 9, mas substituindo pela isobutilamina usada na Etapa C, quantidades aproximadamente equimolares de morfolina, N-metilpiperazina, n-butilamina e  $\alpha$ -picolinamina, produzimos respectivamente:

cloreto de 4-[4-(4-morfolinil metil)fenilsulfonil]-2-tiofenesulfonamida, m.p. 238<sup>o</sup>-241<sup>o</sup>C (dec.).

dicloreto de 4-[4-(metil-1-piperazinil)metil]-fenilsulfonil]-2-tiofenesulfonamida, m.p. 238<sup>o</sup>-242<sup>o</sup>C (dec.).

4-[4-(n-butilaminometilfenilsulfonil)-2-tiofenosulfonamida, m.p. 207<sup>o</sup>-209<sup>o</sup>C.

dicloreto de 4-[4-(2-piridinilmetilaminometil)fenilsulfonil]-2-tiofenesulfonamida, m.p. 90-100<sup>o</sup>C.

#### EXEMPLO 10

4-(1-Etilaminoetil)-5-(4-hidroxifenilsulfonil)tiofeno-2-sulfonamida

ETAPA A: Preparação de 3-bromo-2-(4-metoxifeniltio)tiofeno

A uma solução de 2,3-dibromotiofeno (18,1 g; 0,075 mol) em éter anidro (100 ml) juntamos gota a gota durante 3/4 hora n-butilitio 1,55 M em hexano (51 ml; 0,079 mol) a -70<sup>o</sup>C sob atmosfera de azoto. A solução foi agitada durante mais 1/4 hora e a seguir juntamos disul-

fureto de 4-metoxifenil sólido (20,9 g; 0,075 mol). A mistura foi agitada durante a noite enquanto a temperatura sobe lentamente para condições ambiente. A suspensão castanha que se formou foi arrefecida a 0°C e juntamos água (100 ml) lentamente. A camada de éter foi separada e foi lavada com NaOH a 10% e água até a lavagem ser neutra. Após a solução estar seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> foi filtrada e concentrada in vacuo. O líquido bruto obtido foi destilado duas vezes. Este processo originou 12,9 g de um óleo incolor, bp 153-157°C a 0,5 mm. O rendimento foi 57%. NMR suportou a estrutura.

ETAPA B:      Preparação de 2-(4-metoxifeniltio)tiofeno-3-carboxaldeido

A uma solução agitada de 3-bromo-2-(4-metoxifeniltio)tiofeno (12,77 g; 0,042 mol) em éter anidro (100 ml) arrefecemos a -78°C juntamos gota a gota durante 1 hora n-butil litio 1,55 M em hexano (28,7 ml; 0,045 ml) sob atmosfera de azoto. A solução foi agitada a -78°C durante outra hora e a seguir a temperatura subiu para -30°C durante 1/4 hora. A temperatura baixou para -60°C e juntamos dimetilformamida seca (6,2 g; 0,085 mol) durante 5 minutos. O banho de arrefecimento foi removido e a temperatura foi permitido subir para 15°C durante 3/4 hora. A mistura foi arrefecida a -20°C e acidificada por adição lenta de HCl 3 N (40 ml). A camada éterea foi separada e lavada com NaCl saturado, NaHCO<sub>3</sub> saturado e novamente com NaCl saturado. A solução foi seca, filtrada e concentrada in vacuo. Obtivemos uma quantidade recuperada de um óleo ambar o qual solidificou numa cera amarelo sólido. O produto recristalizou a partir de cloreto de n-butil-hexano, m.p. 58-60°C. A estrutura e pureza foram confirmadas por NMR, análise espectral de massa e análise elementar.

ETAPA C: Preparação de 3-(1-hidroxi-etil)-2-(4-metoxifenil-tio)tiofeno

A uma solução agitada de brometo de metilmagnésio (20,7 ml; 0,06 mol de solução 2,9 M em éter) em éter anidro (50 ml) arrefecida a  $-5^{\circ}\text{C}$ , juntamos 2-(4-metoxifeniltio)tiofeno-3-carboxaldeido (10,0 g; 0,04 mol) em éter anidro (40 ml) durante um período de 1/2 hora sob atmosfera de azoto. A mistura foi agitada a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 2 horas e foi decomposta por adição de uma solução de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5,3 g; 0,1 mol) em água (50 ml) durante um período de 20 minutos de 0 a  $15^{\circ}\text{C}$ . Separou-se a camada etérea, lavou-se com  $\text{HCl}$  3N,  $\text{NaHCO}_3$  saturado e água. Secou-se, filtrou-se e concentrou-se in vacuo à temperatura ambiente para obtermos um óleo âmbar. O produto foi purificado por cromatografia de culuna de sílica gel usando hexano-acetato de etilo 50/50. Este processo originou 8,8 g de óleo âmbar. O rendimento foi 83%.

ETAPA D: Preparação de 4-(1-hidroxi-etil)-5-(4-metoxifenil-tio)tiofeno-2-sulfonamida

Juntamos n-butiltio (42,2 ml; 0,0654 mol de uma solução 1,55 M em hexano) gota a gota durante 1 hora a  $-70^{\circ}\text{C}$  a uma solução agitada de 3-(1-hidroxi-etil)-2-(4-metoxifeniltio)tiofeno em tetrahidrofurano seco (150 ml) sob atmosfera de azoto. A solução cor de laranja foi agitada a  $-20^{\circ}\text{C}$  durante cerca de 2 horas. Então arrefecem-se a  $-50^{\circ}\text{C}$  e juntamos gota a gota uma solução de  $\text{SO}_2$  (2,09 g; 0,0327 mol) em THF frio (20 ml) e a suspensão âmbar foi concentrada in vacuo. A goma castanha restante foi processada em água (100 ml) e juntamos acetato de sódio (8,0 g; 0,098 mol). A suspensão resultante juntamos ácido hidroxilamina-0-sulfônico (5,54 g; 0,049 mol) e a mistura foi agitada

à temperatura ambiente durante a noite. A mistura reagente foi extraída com acetato de etil (150 ml) e a seguir a solução de acetato de etil foi lavada com água e concentrada in vacuo para obtermos 11,5 g de um óleo âmbar. Este material foi purificado por cromatografia sobre sílica gel usando acetato de etil-hexano 40/60 para obtermos 5,4 g de um sólido branco (48%). O produto recristalizou a partir de nitrometano, m.p. 149-151°C. HPLC, análise elementar e NMR suportou a pureza e estrutura.

ETAPA E:      Preparação de 4-(1-hidroxi-etil)-5-(4-metoxifenil-sulfonil)tiofeno-2-sulfonamida

Dissolvemos 4-(1-hidroxi-etil)-5-(4-metoxifenil)tiofeno-2-sulfonamida (1,39 g; 0,004 mol) em etanol (5 ml) e juntamos água (5 ml). A esta solução nebulosa juntamos Oxone® (3,69 g; 0,006 mol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 6 horas. Juntamos NaHCO<sub>3</sub> sólido para neutralizar a mistura e a suspensão foi filtrada. Os sólidos foram lavados com etanol e o filtrado e lavagens foram juntos e concentrados in vacuo. Os sólidos residuais foram processados em acetato de etil (50 ml) e água (50 ml). A camada de acetato de etil seca, filtrada e concentrada in vacuo para obtermos 1,51 g de sólido. O produto foi purificado por recristalização a partir de nitrometano para obtermos 0,86 g de sólido branco, m.p. 141-144°C. (57%). A pureza e estrutura foram confirmadas por análises HPLC, C, H, N e NMR.

ETAPA F:      Preparação de 4-(1-Acetamidoetil)-5-(4-metoxifenilsulfonil)tiofeno-2-sulfonamida

Arrefecemos acetonitrilo (30 ml) em gelo e juntamos  $H_2SO_4$  concentrado (4,4 ml; 0,083 mol) durante cerca de 5 minutos. A seguir juntamos 4-(1-hidroxietil)-5-(4-metoxifenilsulfonil)tiofeno-2-sulfonamida (3,13 g; 0,0083 mol) em acetonitrilo (20 ml) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante um fim de semana. A reacção foi diluída com água (10 ml) e foi neutralizada com  $NaHCO_3$ . A suspensão foi filtrada e os sólidos foram lavados com acetonitrilo. O filtrado e lavagens foram concentrados in vacuo. O óleo residual foi processado em acetato de etil e água. O acetato de etil foi separado, lavado com NaCl saturado, seco, filtrado e concentrado in vacuo. Obtemos uma espuma sólida branca, 3,18 g, rendimento 92%. A estrutura foi suportada por análise NMR.

ETAPA G:      Preparação de 4-(1-etilaminoetil)-5-(4-metoxifenilsulfonil)tiofeno-2-sulfonamida

A uma solução refluxante de 4-(1-acetamidoetil)-5-(4-metoxifenil)tiofeno-2-sulfonamida (3,1 g; 0,0074 mol) em tetrahydrofurano seco (50 ml) juntamos um complexo de dimetilsulfureto de bromo 10 M (3,0 ml; 0,03 mol) em tetrahydrofurano (10 ml) gota a gota durante 1/2 hora sob atmosfera de azoto. A solução foi refluxada durante 2 1/2 horas. A reacção foi arrefecida em gelo e acidificada com HCl 6N (4 ml) adicionado gota a gota. A mistura acidificada foi concentrada in vacuo. O sólido branco residual foi processado em água e acetato de etil, o acetato de etil foi lavado com NaCl saturado, seco, filtrado e concentrado in vacuo para obtermos 2,7 g de espuma sólida a qual foi purificada por cromatografia sobre sílica gel usando metanol a 7% em clorofórmio. O óleo puro recuperado (1,58 g) foi convertido no sal cloreto com HCl etanólico. O sólido branco decompôs-se

lentamente a temperatura acima de 140°C. A pureza e estrutura do produto foram confirmadas por análise elementar, HPLC e NMR. O rendimento foi 53%.

ETAPA H: Preparação de 4-(1-etilaminoetil)-5-(4-hidroxifenilsulfonil)tiofeno-2-sulfonamida

A NaH a 60% suspenso em óleo mineral (810 mg; 20,4 mmol) em DMF seco (30 ml) juntamos etanotiol (1,37 ml; 18,5 mmol) à temperatura do banho de gelo sob azoto. A mistura foi agitada durante 1/4 hora e a seguir tratada com 4-(1-etilaminoetil)-5-(4-metoxifenilsulfonil)tiofeno-2-sulfonamida (750 mg; 1,85 mmol). A reacção foi agitada num banho de óleo (100°C) durante 1 3/4 hora. A solução resultante foi arrefecida em gelo e foi acidificada com HCl 6N (5 ml). A solução acidificada foi lavada com éter e foi basicificada com NaHCO<sub>3</sub>. O produto foi extraído em acetato de etil, lavado com NaCl saturado, seco, filtrado e concentrado in vacuo para obtermos um sólido branco (540 mg). O rendimento foi 75%. O produto foi convertido no sal cloreto com HCl etanólico. O sólido branco obtido decompôs-se lentamente >180°C. A pureza e estrutura foram confirmadas por análise C, H, N, HPLC e NMR.

EXEMPLO 11

4-(1-Hidroxietil)-5-[(3-dimetilaminometil-4-hidroxifenil)sulfonil]tiofeno-2-sulfonamida

ETAPA A:      Preparação de 4-(1-hidroxi-etil)-5-(4-hidroxifenilsulfonil)tiofeno-2-sulfonamida

Juntamos etanotiol (2,1 ml; 0,028 mol) gota a gota durante um período de 10 minutos a uma suspensão agitada de NaH a 60% em óleo mineral (1,4 g; 0,035 mol) em dimetilformamida (50 ml) à temperatura do banho de gelo sob uma atmosfera de azoto. Após o hidreto de sódio ter reagido, juntamos 4-(1-hidroxi-etil)-5-(4-metoxifenilsulfonil)tiofeno-2-sulfonamida (2,64 g; 0,007 mol) à solução e a solução foi aquecida num banho de óleo a 80°C durante 3 1/2 horas. A solução foi arrefecida à temperatura de banho de gelo e juntamos HCl 3N (20 ml). A mistura acidica foi extraída com acetato de etil. O extracto de acetato de etil foi lavado com NaCl saturado, NaHCO<sub>3</sub> saturado, e novamente com NaCl saturado, seco, filtrado e concentrado in vacuo. O óleo âmbar em bruto obtido foi lavado com éter de petróleo várias vezes para remover o óleo mineral e foi solidificado por digestão em nitrometano. Obtivemos um sólido branco, 2,2 g. A recristalização a partir de nitrometano originou um material de mp 173-175°C. Rendimento 87%. A pureza e estrutura foram confirmadas por análises HPLC, C, H, N e NMR.

ETAPA B:      Preparação de 4-(1-hidroxi-etil)-5-[(3-dimetilaminometil-4-hidroxifenil)sulfonil]tiofeno-2-sulfonamida

Empregando o processo substancialmente como descrito no Exemplo 8, Etapa E, mas partindo do produto da Etapa A deste Exemplo 11 produzimos o composto em epigrafe.

EXEMPLO 12

4-(1-Hidroxietyl)-5-[(3-dimetilaminometil-4-hidroxifeniltio)-  
tiofeno-2-sulfonamida

ETAPA A: Preparação de 4-(1-hidroxietyl)-5-(4-hidroxife-  
niltio)tiofeno-2-sulfonamida

Juntamos etanotiol (2,1 ml; 0,028 mol) gota a gota durante 10 minutos a uma suspensão agitada de NaH a 60% em óleo mineral (1,28 g; 0,032 mol) em DMF (30 ml) à temperatura do banho de gelo sob azoto. Após o hidreto de sódio ter reagido, juntamos 4-(1-hidroxietyl)-5-(4-metoxifeniltio)tiofeno-2-sulfonamida (1,0 g; 0,0029 mol) e a solução foi agitada à temperatura do banho de vapor durante a noite. A mistura foi arrefecida em gelo e acidificada com HCl 3N (20 ml). A mistura foi extraída com acetato de etil e o extracto foi lavado com NaCl saturado, NaHCO<sub>3</sub> saturado e novamente com NaCl saturado. O extracto foi seco, filtrado e concentrado in vacuo. O óleo residual foi lavado com éter de petróleo para remover o óleo mineral e foi purificado por cromatografia de sílica gel usando 10% de metanol em cloroformio. O produto sólido branco foi obtido com um rendimento de 61%, mp. 133-137°C. A pureza e estrutura foram confirmadas por análises HPLC, C, H, N e NMR.

ETAPA B: Preparação de 4-(1-hidroxietyl)-5-[(3-dimetilami-  
nometil-4-hidroxifenil)tio]tiofeno-2-sulfonamida

Empregando o processo substancialmente como descrito no Exemplo 8, Etapa E mas partindo do produto da Etapa A deste Exemplo 12, produzimos o composto em epigrafe.

### EXEMPLO 13

#### 5-(3-Etilamino-3-fenil-1-propilsulfonil)tiofeno-2-sulfonamida

##### ETAPA A: Preparação de 2-(3-hidroxi-propiltio)tiofeno

A uma suspensão de hidreto de alumínio e litio (20,1 g; 0,53 mol) em THF (125 ml), arrefecida a 0°C juntamos gota a gota uma solução de 5-(2-carboxietiltio)tiofeno (25,0 g; 0,13 mol) em THF (125 ml). A mistura foi refluxada durante 2 horas, arrefecida a 0°C e juntamos gota a gota Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> saturado. O sólido foi filtrado, lavado com CHCl<sub>3</sub> e o filtrado foi concentrado. Juntamos água ao residuo e extraímos com CHCl<sub>3</sub>. A secagem e evaporação do solvente originou um produto oleoso (21,7 g; 96%).

##### ETAPA B: Preparação de 3-(2-tieniltio)acetaldeido

A uma solução de cloreto de oxalil (1,6 ml; 18,9 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (47,2 ml) arrefecida a -60°C juntamos gota a gota uma solução de DMSO (2,7 ml; 37,8 mmol)

em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8,6 ml). Juntamos gota a gota uma solução do produto da Etapa A (3,0 g; 17,2 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (17,2 ml) e a mistura foi agitada a  $-60^\circ\text{C}$  durante 0,5 hora. Juntamos trietilamina (12,0 ml; 86 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. Juntamos água, separamos da camada orgânica e extraímos com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . O conjunto das camadas orgânicas foi lavado com HCl 1N, solução diluída de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , água e água salgada. A secagem e evaporação do solvente originou um produto oleoso (2,9 g).

ETAPA C:      Preparação de 2-(3-hidroxi-3-fenilpropiltio)tiofeno

---

A brometo de fenilmagnésio (47,0 ml; 3,0 M em éter; 0,14 mol), arrefecido a  $0^\circ\text{C}$  juntamos gota a gota uma solução de produto da Etapa B (17,2 g; 0,10 mole) em THF (167 ml), mantendo uma temperatura de  $10^\circ\text{C}$ . A mistura reagente foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Juntamos gota a gota solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , filtramos a mistura através de super-cel e o sólido foi lavado com  $\text{CHCl}_3$ . O filtrado foi concentrado, juntamos água e extraímos com  $\text{CHCl}_3$ . A secagem e evaporação do solvente originou um óleo (25,0 g) e a cromatografia de coluna (silica gel, 100% de  $\text{CHCl}_3$ ) originou o composto em epigrafe (18,9; 76%).

Análogamente preparado foi 2-[3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)propiltio]tiofeno, num óleo (60% de rendimento).

ETAPA D:      Preparação de 2-(3-metoxietoximetoxi-3-feniltio)tiofeno

---

A uma solução do produto da Etapa C (3,0 g; 12,0 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (3,1 ml; 18,0 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (24 ml) juntamos gota a gota cloreto de metoxietoximetil (2,0 ml; 18,0 mmol). A solução foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura reagente foi lavada com HCl 0,5 N, solução de  $\text{NaHCO}_3$  saturado, água e água salgada. A secagem e evaporação do solvente originou um óleo (3,6 g) e a cromatografia de coluna (silica gel, 10% de acetato de etil hexano) originou o composto em epigrafe (2,9 g; 71%).

ETAPA E:            Preparação de 5-(3-metoxietoximetoxi-3-feniltio)tiofeno-2-sulfonamida

A uma solução de produto da Etapa D (4,9 g; 14,5 mmol) em THF (72,5 ml), arrefecido a  $-23^\circ\text{C}$  juntamos gota a gota n-butillitio (10,9 ml, 1,6 M em éter-hexano, 17,4 mmol). A mistura foi agitada a  $-23^\circ\text{C}$  durante 0,5 hora. Borbulhamos vigorosamente dióxido de enxofre sobre a superfície da reacção, mantendo o arrefecimento durante 40 minutos, produzindo uma mudança de cor de castanho a amarelo. Juntamos éter e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. O solvente foi evaporado, o residuo dissolvido em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (181 ml) e arrefecido a  $0^\circ\text{C}$ . Juntamos N-cloro-succinimida (1,9 g; 14,5 mmol) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Juntamos auxiliar filtrante, a mistura foi filtrada e o solvente evaporado. O residuo foi dissolvido em acetona e deitado em  $\text{NH}_4\text{OH}$  (75 ml). A solução foi concentrada, juntamos água, e a mistura foi extraída com acetato de etil. As camadas orgânicas foram lavadas com água salgada, secas e concentradas para obtermos um produto oleoso (5,0 g).

ETAPA F:      Preparação de 5-(3-metoxietoximetoxi-3-fenilpropilsulfonyl)tiofeno-2-sulfonamida

A uma solução do produto da Etapa E (5,0 g; 11,9 mmol) em metanol (24 ml) juntamos gota a gota uma solução de Oxone® (12,4 g; 20,2 mmole) em água (67 ml) e a suspensão resultante foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi concentrada, juntamos água, e a mistura foi extraída com acetato de etil. As camadas orgânicas foram lavadas com água salgada, secas e concentradas para obtermos um óleo (4,9 g) e a cromatografia de coluna (silica gel, 40-45% de acetato de etil-hexano) originou o composto em epigrafe (3,8 g, 70%):

ETAPA G:      Preparação de 5-(3-hidroxi-3-fenilpropilsulfonyl)tiofeno-2-sulfonamida

A uma solução de ácido sulfúrico (76,7 ml) em água (76,7 ml), arrefecida a 0°C juntamos uma solução do composto da Etapa F (5,2 g; 11,5 mmol) em metanol (76,7 ml) e a mistura reagente foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. Juntamos água, extraímos com acetato de etil e as camadas orgânicas foram lavadas com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> e água salgada. A secagem e evaporação do solvente originou um óleo (4,4 g) e a cromatografia de coluna (silica gel, 40% de acetato de etil-hexano) originou um produto sólido (2,3 g; 56%; m.p. 119-121°C).

Etapa H:      Preparação de 5-(3-acetamido-3-fenilpropilsulfonyl)tiofeno-2-sulfonamida

A ácido sulfúrico (3,4 ml), arrefecido a 0°C juntamos gota a gota uma solução do composto da etapa G (1,2 g; 3,3 mmol) em acetonitrilo (11 ml) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi deitada em gelo (75 ml) e agitada durante 1 hora. A solução foi extraída com acetato de etil e as camadas orgânicas foram lavadas com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> e água salgada. A secagem e evaporação do solvente originou um produto sólido (1,3 g).

ETAPA I:      Preparação de hidrogeno maleato de 5-(3-etilamino-3-fenilpropilsulfonil)tiofeno-2-sulfonamida

A uma solução de composto da Etapa H (1,3 g; 3,2 mmol) em THF (18,8 ml), aquecida à temperatura de refluxo juntamos gota a gota o complexo de sulfureto de metil-borano (0,96 ml; 10,0 M em BH<sub>3</sub>; 9,6 mmol). A mistura reagente foi refluxada durante 1 hora, recolhendo o sulfureto de metil através de um aparelho de destilação de caminho curto. A solução foi concentrada, o residuo dissolvido em isopropanol e a formação de sal foi obtida com ácido maleico originou o composto em epigrafe (1,2 g; 75%; m.p. 179-181°C).

EXEMPLO 14

Hidrogeno maleato de 5-[3-etilamino-3-(4-hidroxifenil)propilsulfonil]tiofeno-2-sulfonamida

ETAPA A:      Preparação de 5-[3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)propiltio]tiofeno-2-sulfonamida

A uma solução de 2-[3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)propiltio]tiofeno (3,3 g; 0,012 mol) em THF (60 ml) e arrefecida a  $-23^{\circ}\text{C}$ , juntamos gota a gota n-butil-lítio (15,0 ml; em éter-hexano 1,6 M; 0,024 mol). A mistura foi agitada a  $-23^{\circ}\text{C}$  durante 2 horas. A reacção foi arrefecida a  $-78^{\circ}\text{C}$  e juntamos  $\text{SO}_2$  líquido (0,5 ml; 0,012 mol). Após agitação à temperatura ambiente durante 1,5 horas, juntamos ácido acético (0,7 ml) e hexano (60 ml). A mistura reagente foi filtrada e o sólido lavado com hexano. O sólido foi dissolvido em água (20 ml) e juntamos acetato de sódio (1,6 g; 0,012 mmol) e ácido sulfónico-0-hidroxilamina (1,6 g; 0,014 mol). A mistura foi a seguir agitada à temperatura ambiente durante a noite. A fase aquosa foi extraída com acetato de etil e o conjunto das camadas orgânicas foi seco. A evaporação do solvente originou um óleo (2,4 g); a cromatografia de coluna (silica gel, 40% de acetato de etil-hexano) e a recristalização a partir de  $\text{CHCl}_3$  originou o composto em epigrafe (1,2 g; 28%); m.p.  $111-112^{\circ}\text{C}$ .

Anal. Calc'd para  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}_3$ :

C, 46,77; H, 4,78; N, 3,90.

observada: C, 46,81; H, 4,78; N, 4,24.

ETAPA B:      Preparação de 5-[3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)propilsulfonil]tiofeno-2-sulfonamida

Juntamos metanol (n 10 ml) ao composto da Etapa A (1,0g; 2,8 mmol) para produzir uma solução. Juntamos tungstato de sódio ( $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , 0,03 g, 0,084 mmol),

seguido por  $H_2O_2$  (0,7 ml, 30% em água, 5,6 mmol) gota a gota e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Juntamos sulfito de sódio (solução a 10%) para destruir os peróxidos e a mistura reagente foi concentrada. Juntamos água e extraímos com acetato de etil. A secagem e evaporação do solvente originou um sólido; a recristalização a partir de  $CHCl_3$  originou o composto em apigrafe (0,8 g; 42%); m.p. 129-130°C.

Anal. Calc'd para  $C_{14}H_{17}NO_6S_3$ :

C, 42,95; H, 4,38; N, 3,58.

Observada: C, 43,25; H, 4,39; N, 3,64.

ETAPA C:      Preparação de 5-[3-acetamido-3-(4-metoxifenil)propilsulfonil]tiofeno-2-sulfonamida

A ácido sulfúrico (5,2 ml), arrefecido a 0°C juntamos gota a gota uma solução de produto da Etapa B (2,0 g; 5,1 mmol) em acetonitrilo (17 ml) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi deitada em gelo (100 ml) e agitada durante 1 hora. A solução extraída com acetato de etil e as camadas orgânicas foram lavadas com água e solução saturada de  $NaHCO_3$ . A secagem e evaporação do solvente originou o composto em epi-grafe (2,0 g; 91%).

ETAPA D:      Preparação de hidrogeno maleato de 5-[3-etil-amino-3-(4-metoxifenil)propilsulfonil]tiofeno-2-sulfonamida

A uma solução de produto da Etapa C (2,0 g; 4,6 mmol) em THF (23 ml), aquecida à temperatura de refluxo juntamos gota a gota o complexo de sulfureto de metil borano (1,4 ml; em  $\text{BH}_3$  10,0M, 13,8 mmol). A mistura reagente foi refluxada durante 1 hora, recolhendo o sulfureto de metil através de um aparelho de destilação de via curta. A solução foi concentrada à secura, juntamos HCl 6N (50 ml), e a mistura foi refluxada durante 1 hora. A mistura reagente foi concentrada e o residuo dissolvido em acetato de etil. Juntamos solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , separou-se da camada orgânica e extraiu-se com acetato de etil. A secagem e evaporação do solvente originou um óleo (1,9 g); obteve-se a formação de sal com ácido maleico em isopropanol-éter-clorofórmio para obtermos o composto em epigrafe (0,7g; 29%); m.p. 110-120°C.

Anal. Calc'd para  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_9\text{S}_3$ :

C, 44,92; H, 4,91; N, 5,24.

Observada: C, 44,76; H, 4,55; N, 5,14.

ETAPA E:      Preparação de hidrogeno maleato de 5-[3-etil-amino-3-(4-hidroxifenil)propilsulfonil]-tiofeno-2-sulfonamida

A uma solução de produto da Etapa D, (0,7 g; 1,6 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (27 ml) arrefecida a -78°C juntamos gota a gota  $\text{BBr}_3$  (5,3 ml; 1,0M em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; 5,3 mmol) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi recolhida e arrefecida a 0°C, juntamos água e solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  e a mistura foi extraída com acetato de etil. A secagem e evaporação do solvente originou um óleo (0,7 g). Obtivemos a formação de sal com ácido maleico em  $\text{CHCl}_3$  para originar o composto em epigrafe (0,4 g; 57%);

m.p. 152-154°C.

Anal. Calc'd para  $C_{19}H_{24}N_2O_9S_3$ :

C, 43,83; H, 4,66; N, 5,38.

Observada: C, 43,78; H, 4,84; N, 5,61.

EXEMPLO 15

4-(2-Dimetilaminometil-4-metoxifenilsulfonil)tiofeno-2-sulfonamida

A 0,96 g (3 mmole) de 4-(4-metoxifenilsulfonil)tiofeno-2-sulfonamida dissolvidas em 10 ml de THF e arrefecidas a -78°C sob  $N_2$  juntamos gota a gota 18 mmole de n-butillitio (em hexano) a -70°C e a solução resultante foi agitada a -78°C durante 15 minutos. A seguir, juntamos em porções 1,39 g (7,5 mmole) de iodeto de N,N-dimetil-N-metileno iminio e a mistura reagente resultante foi agitada a -70°C durante 3 horas. A reacção foi arrefecida com 25 ml de solução saturada de cloreto de amónio e extraída com porções de 4 x 75 ml de acetato de etil. O conjunto dos extractos orgânicos foi seco e evaporado para obtermos um óleo que foi purificado por cromatografia de expansão sobre sílica gel eluindo com  $CHCl_3$  (9)/MeOH (1) para obtermos o produto desejado (base livre) como um óleo limpo. O tratamento com HCl etanólico forneceu o sal cloreto, m.p. 260-263°C (dec.).

EXEMPLO 16

5-(3-Isobutilaminometil-4-hidroxifenilsulfonil)-tiofeno-2-sulfonamida

ETAPA A:           Preparação de iodeto de [2-hidroxi-5-(5-sulfonamidotien-2-ilsulfonil)fenil]-metil trimetilamônio

Uma mistura de 5-(3-dimetilaminometil-4-hidroxifenilsulfonil)tiofeno-2-sulfonamida (2,5 g; 6,6 mm) e iodeto de metil (1,9 g; 13,2 mm) em etanol (30 ml) foi refluxada dezoito horas. A reacção foi arrefecida em gelo e filtrada. O sólido foi recristalizado da mistura de etanol/metanol; m.p. 138-140°C.

ETAPA B:           Preparação de 5-(3-isobutilaminometil-4-hidroxifenilsulfonil)tiofeno-2-sulfonamida

O sal iodeto de tetrametil (1 g; 1,9 mm) e 35 ml de isobutilamina foram aquecidos a 65°C durante duas horas. A reacção foi filtrada a quente e o filtrado concentrado in vacuo. O óleo resultante foi digerido com clorofórmio para formar um sólido (430 mg). O sólido foi recristalizado a partir de etanol. O produto foi convertido no seu sal cloreto por tratamento com ácido clorídrico etanólico (389 mg) m.p. 214-215°C.

Empregando o processo substancialmente como descrito no Exemplo 14, mas substituindo pela isobutilamida aí usada, etilamina, ciclopropilmetilamina, mor-

folina, 1-metilpiperazina, n-butilamina, 2-piridinilmetilamina, e isobutilamina juntamente com o derivado tiofeno apropriado produzimos, respectivamente:

5-(3-etilaminometil-4-hidroxifenilsulfonil)tiofeno-2-sulfonamida, m.p. 241-242°C;

5-(3-ciclopropilaminometil-4-hidroxifenilsulfonil)-tiofeno-2-sulfonamida;

cloreto de 4-[4-(4-morfolinilmetil)fenilsulfonil]tiofeno-2-sulfonamida, m.p. 238-241°C (dec.);

dicloreto de 4-[4-[(4-metil-1-piperazinil)-metil]fenilsulfonil]tiofeno-2-sulfonamida, m.p. 238-242°C (dec.);

4-[4-(n-butilaminometil)fenilsulfonil]tiofeno-2-sulfonamida, m.p. 207-209°C;

dicloreto de 4-[4-(2-piridinilmetilaminometil)fenilsulfonil]tiofeno-2-sulfonamida, m.p. 90-100°C; e

cloreto de 4-[4-(isobutilaminometil)fenilsulfonil]tiofeno-2-sulfonamida, m.p. 208-209°C.

EXEMPLO 17

5-[3-(3-dimetilaminometil-4-hidroxifenil)-propilsulfonil]tiofeno-2-sulfonamida

ETAPA A:            Preparação de 3-[2-(4-metoxibenzoil)etilsulfo-  
nil]tiofeno-2-sulfonamida

Uma solução de Reagente Jones foi preparado por dissolução de 26,72 g de trióxido crômico em 23 ml de ácido sulfúrico concentrado e diluindo com água até um volume de 100 ml. A uma solução de 5-[3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)propilsulfonyl]tiofeno-2-sulfonamida (1,4 g; 3,9 mmol) em acetona (39 ml) juntamos gota a gota Reagente de Jones (5,8 ml) e a reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. Juntamos água à mistura e a mistura foi extraída com acetato de etil. A secagem e evaporação do solvente originou um sólido (1,3 g). A recristalização a partir de  $\text{CHCl}_3$  originou o composto em epigrafe (0,8 g; 53%).

ETAPA B:            Preparação de 5-[3-(4-metoxifenil)-propilsul-  
fonyl]tiofeno-2-sulfonamida

A uma solução de produto da Etapa A (0,4 g; 1,0 mmol) em ácido trifluoroacético (1,5 ml) juntamos trietilsilano (0,6 ml; 4,0 mmol) e a reacção foi refluxada durante 3 horas. A mistura foi tornada básica com solução saturada de bicarbonato e extraída com acetato de etil. A secagem e evaporação do solvente originou um sólido (0,7 g). A recristalização a partir de  $\text{CHCl}_3$  originou o composto em epigrafe (270 mg; 68%); m.p. 136-138°C.

ETAPA C:            Preparação de 5-[3-(4-hidroxifenil)propilsul-  
fonyl]tiofeno-2-sulfonamida

A uma suspensão de produto da Etapa B, (3,0 g; 8,0 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (132 ml), arrefecido a  $-78^\circ\text{C}$ , juntamos gota a gota tribrometo de boro (25,9 ml; 1,0M em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; 25,9 mmol) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A reacção foi arrefecida a  $0^\circ\text{C}$ , juntamos água e solução saturada de bicarbonato e extraímos com acetato de etil. A secagem e evaporação do solvente originou um sólido (2,9 g); a recristalização a partir de  $\text{CHCl}_3$  originou o composto em epigrafe (1,5 g; 52%); m.p.  $112-115^\circ\text{C}$ .

ETAPA D:                   Preparação de 5-[3-(3-dimetilaminometil-4-hidroxi-fenil)propilsulfonil]-tiofeno-2-sulfonamida

---

A uma solução de produto da ETAPA C, (1,2 g; 3,3 mmol) em etanol (16,5 ml) juntamos formaldeído (0,3 ml; 37% em água; 3,6 mol) e dimetilamina (0,8 ml; 40% em água; 6,6 mmol). A reacção foi refluxada durante 3 horas e a seguir agitada à temperatura ambiente durante a noite. A solução foi concentrada, juntamos HCL 3N e extraímos com acetato de etil. A fase aquosa foi tornada básica com solução saturada de bicarbonato e extraída com acetato de etil. A secagem e evaporação do solvente originou um óleo (1,1 g). A cromatografia de coluna (silica gel, 5% de metano- $\text{CHCl}_3$ ) originou o composto em epigrafe (0,8 g; 57%).

EXEMPLO 18

Composição da solução	a	b
Composto	1 mg	15 mg
Fosfato de sódio monobásico . $2H_2O$	9,38 mg	6,10 mg
Fosfato de sódio dibásico . $12H_2O$	28,48 mg	16,80 mg
Cloreto de benzalquónio	0,10 mg	0,10 mg
Água para injeção q.s. ad.	1,0 mg	1,0 mg

Composto, sais fosfato tampão, e cloreto de benzalquónio são adicionados e misturados com água. O pH da mistura resultante é ajustado a 6,8 e a formulação final diluída ao volume. A formulação é tornada estéril por meios apropriados, tal como partindo do processo preparativo com componentes estéreis e procedendo em condições estéreis, irradiando ou autoclavando a formula acabada, ou análoga.

EXEMPLO 19

Composto: 5 mg.  
Petrolato q.s. ad.: 1 grama

Composto e petrolato combinam-se asépticamente.

EXEMPLO 20

Composto: 1 mg  
Hidroxipropilcelulose q.s.: 12 mg

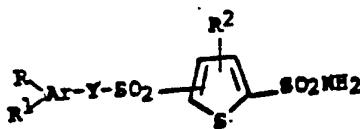
Inserções oftálmicas são fabricadas a partir da compressão de filmes moldados os quais são preparados numa Prensa Carver por submissão da mistura em pó dos ingredientes anteriores a uma força compressional de 12000 libras (manométricas) a 300°F durante um a quatro minutos. O filme é arrefecido sob pressão fazendo circular água fria na mesa da prensa. Inserções oftálmicas são a seguir individualmente cortadas do filme com um punção em forma de varão. Cada inserção é colocada num frasco, o qual é a seguir colocado num gabinete húmido (88% de H.R. a 30°C) durante dois a quatro dias. Após remoção do gabinete húmido, os frascos são tapados e encapsulados. Os frascos contendo a inserção hidrato são a seguir autoclavados a 250°F durante 1/2 hora.

EXEMPLO 21

- Composto	0,10%
- Gelrite <sup>R</sup>	0,6 %
- Cloreto de benzalquónio	0,01%
- Manitol	4 %
- Agua suficiente para prefazer	100%

REIVINDICAÇÕES:

1ª. - Processo para a preparação de um composto de fórmula estrutural



ou de um seu sal oftalmologicamente aceitável, em que: Ar é uma porção aromática seleccionada entre benzeno, tiofeno e furano;

R é hidrogénio, hidroxí, C<sub>1-3</sub> alcoxi; C<sub>1-3</sub> alquilo, ou halo; R<sup>1</sup> é hidrogénio, halo ou -X-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> em que X é C<sub>1-5</sub> alquilenó; R<sup>3</sup> é hidrogénio ou C<sub>1-5</sub> alquilo; e R<sup>4</sup> é

a) hidrogénio

b) C<sub>1-5</sub> alquilo insubstituído ou substituído com:

i) hidroxí,

ii) C<sub>1-3</sub> alcóxicarbonilo,

iii) carboxí,

iv) heterociclo de 5 ou 6 membros

v) C<sub>3-6</sub> cicloalquilo ou

R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup>, se forem alquilo inferior, podem ligar-se entre si quer directamente quer através de um hetero átomo para formar, com o átomo de azoto ao qual eles estão ligados, um heterociclo saturado de 5 ou 6 membros; R<sup>2</sup> é hidrogénio ou C<sub>1-5</sub> alquilo, de cadeia linear ou ramificada, insubstituído ou substituído com -OH ou -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> em que R<sup>5</sup> e R<sup>6</sup> são independentemente seleccionados entre hidrogénio, C<sub>1-5</sub> alquilo de cadeia li-

near ou ramificada, ou  $R^5$  e  $R^6$ , se forem alquilo inferior podem ligar-se entre si para formar um heterociclo de 5 ou 6 membros; e Y é

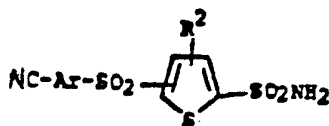
a) uma ligação,

b) X, ou

c)  $X-NR^5R^6$

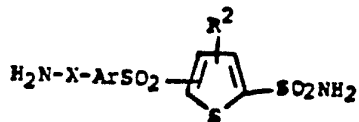
com a condição de que pelo menos um de  $R^1$ ,  $R^2$  ou Y incluir um substituinte básico  $-NR^3R^4$  ou  $NR^5R^6$ ; e de a posição 3 do tiofeno ser insubstituída, caracterizado por:

a) a redução do nitrilo correspondente de fórmula



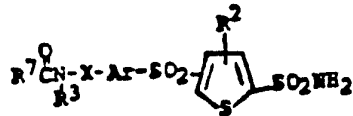
ou,

b) a formação sequencial de uma base de Schiff e redução, a partir de um composto de fórmula



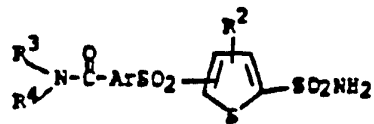
ou

c) a redução de uma amida de fórmula



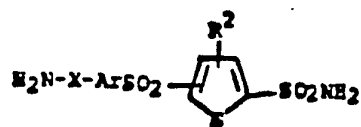
ou

d) a redução de uma amida de fórmula



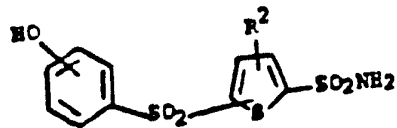
ou

e) uma reacção de Eschweiler-Clarke sobre um composto de fórmula



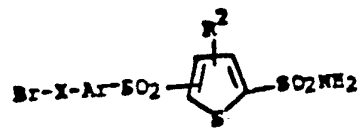
ou

f) uma reacção de Mannich sobre um composto da fórmula



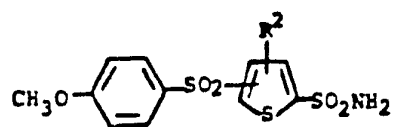
ou,

g) a alquilação de um composto da fórmula



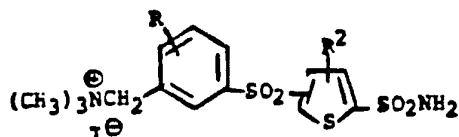
com uma amina de fórmula  $R^3R^4NH$  ou,

h) o tratamento de um composto da fórmula



com n-butil-lítio e alquilação do anião obtido com um sal de imínio, ou

i) a reacção de um composto de fórmula

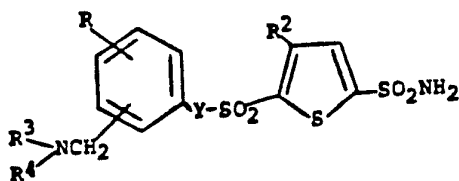


com uma amina de fórmula  $\text{R}^3\text{R}^4\text{NH}$ .

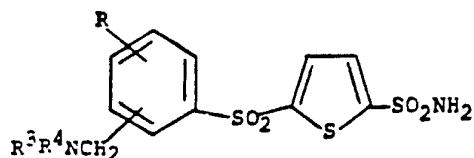
2ª. - Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto em que Ar é benzeno.

3ª. - Processo, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por se preparar um composto em que  $\text{R}^2$  é hidrogénio ou  $\text{C}_{1-5}$  alquilo.

4ª. - Processo, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por se preparar um composto de fórmula estrutural:



5ª. - Processo, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se preparar um composto de fórmula estrutural:

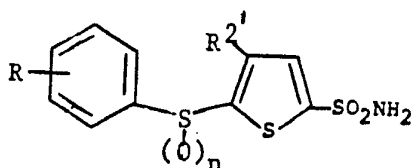


ou um seu sal oftalmologicamente aceitável.

6ª. - Processo, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por se preparar a 5-(3-dietilaminometil-4-hidroxifenilsulfonil)tiofeno-2-sulfonamida; ou a 5-[3-(2-metilpropil)aminometilfenilsulfonil]tiofeno-2-sulfonamida; ou a 5-[3-etilamino-3-(4-hidroxifenil)propilsulfonil]tiofeno-2-sulfonamida; ou a 5-[3-(3-dimetilaminometil-4-hidroxifenil)propilsulfonil]tiofeno-2-sulfonamida; ou a 5-(3-dimetilaminometil-4-hidroxifenilsulfonil)tiofeno-2-sulfonamida; ou um seu sal oftalmologicamente aceitável.

7ª. - Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por se preparar a 5-(3-dimetilaminometil-4-hidroxifenilsulfonil)tiofeno-2-sulfonamida ou um seu sal oftalmologicamente aceitável.

8ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto de fórmula estrutural:



em que R é hidrogênio, hidroxí, C<sub>1-3</sub> alcoxi, C<sub>1-3</sub> alquilo, ou halo; n é 0, 1 ou 2 e R<sup>2''</sup> é C<sub>1-5</sub> hidroxialquilo.

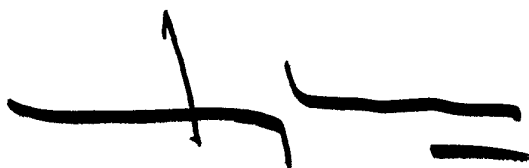
9ª. - Processo de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por se preparar um composto em que R é hidroxí ou metoxi; n é 0 ou 2 e R<sup>2'</sup> é 1-hidroxí-etilo.

10ª. - Processo para a preparação de uma formulação oftálmica para o tratamento de pressão intraocular elevada e/ou glaucoma caracterizado por se incluir na referida composição um suporte oftalmologicamente aceitável e uma quantidade eficaz diminuidora, da pressão intraocular e/ou antiglaucoma do composto obtido de acordo com a reivindicação 1.

11ª. - Método de tratamento de pressão intraocular elevada e/ou glaucoma caracterizado por

compreender a administração ocular tópica, a um doente com necessidade de tal tratamento, de uma quantidade eficaz diminuidora da pressão intraocular e/ou antiglaucoma do composto obtido de acordo com a reivindicação 1, sendo a gama de dosagem de 0,1 a 25 mg, em especial de 0,2 a 10 mg por dia, numa única dose ou em 2 a 4 doses por dia.

Lisboa, 31 de Maio de 1988



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