



(19) INSTITUTO NACIONAL  
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL  
PORTUGAL

(11) Número de Publicação: PT 850232 E

(51) Classificação Internacional: (Ed. 6 )

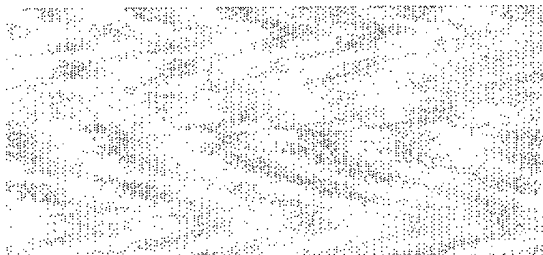
C07D277/68 A A61K031/425 B  
C07D417/12 B C07C311/03 B  
C07C311/04 B C07C311/06 B

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

<p>(22) Data de depósito: 1996.09.12</p> <p>(30) Prioridade: 1995.09.15 GB 9518952 1996.07.10 GB 9614346</p> <p>(43) Data de publicação do pedido: 1998.07.01</p> <p>(45) Data e BPI da concessão: 2000.03.15</p>	<p>(73) Titular(es): ASTRAZENECA UK LIMITED 15 STANHOPE GATE LONDON W1Y 6LN GB</p> <p>(72) Inventor(es): ROGER CHARLES BROWN GB ROGER VICTOR BONNERT GB FRANCIS INCE GB PETER ALAN CAGE GB GARRY PAIRAUDEAU GB</p> <p>(74) Mandatário(s): AMÉRICO DA SILVA CARVALHO RUA CASTILHO 201 3º AND. ESQ. 1070 LISBOA PT</p>
---	--

(54) Epígrafe: DERIVADOS DE BENZOTIAZOLONA

(57) Resumo:



Campo das Cebolas - 1149 - 035 LISBOA  
Telefs.: 01 888 51 51 / 2 / 3  
Linha azul: 01 888 10 78  
Fax: 01 887 53 08 - 886 00 66  
E-mail: inpi @ mail. telepac. pt



INSTITUTO NACIONAL  
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL  
MINISTÉRIO DA ECONOMIA

### FOLHA DO RESUMO

PAT. INV. <input checked="" type="checkbox"/>					MOD. UTI. <input type="checkbox"/>	MOD. IND. <input type="checkbox"/>	DES. IND. <input type="checkbox"/>	TOP. SEMIC. <input type="checkbox"/>	CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL (51)
N.º <u>850232</u> (11)					DATA DO PEDIDO ___/___/___ (22)				
REQUERENTE (71) (NOME E MORADA) ASTRA PHARMACEUTICALS LIMITED, inglesa, industrial e comercial, com sede em Home Park, Kings Langley, Herts WD4 8DH, Reino Unido  CÓDIGO POSTAL [ ][ ][ ][ ][ ][ ]									
INVENTOR(ES) / AUTOR(ES) (72) ROGER VICTOR BONNERT, ROGER CHARLES BROWN, PETER ALAN CAGE, FRANCIS INCE, GARRY PAIRAUDEAU									
REIVINDICAÇÃO DE PRIORIDADE(S) (30)						FIGURA ( para interpretação do resumo)			
DATA DO PEDIDO		PAÍS DE ORIGEM		N.º DO PEDIDO					
15-09-95 10-07-96		GRÃ-BRETANHA GRÃ-BRETANHA		9518952 9614346					
EPÍGRAFE (54) "DERIVADOS DE BENZOTIAZOLONA"									
RESUMO (max. 150 palavras) (57)									

NÃO ESCREVER NAS ZONAS SOMBREADAS

COLAR FIGURA

## DESCRIÇÃO

### *"DERIVADOS DE BENZOTIAZOLONA"*

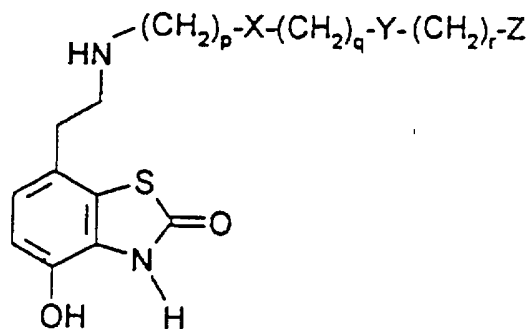
#### Domínio da invenção

A presente invenção refere-se a novos derivados de benzotiazolona, em particular a novos derivados de 7-(2-aminoetil)-benzotiazolona, e a processos para a sua preparação, a composições farmacêuticas que os contêm e a métodos para o tratamento que envolve o seu uso. Os novos compostos são agonistas do DA<sub>2</sub>-receptor da dopamina e agonistas do β<sub>2</sub>-adreno-receptor.

#### Técnica anterior

Os derivados de benzotiazolona são conhecidos. Por exemplo, os pedidos de patente internacional, com os números de publicação WO92/08708 e WO93/23385, descrevem aminas biologicamente activas, de entre as quais derivados de aminoetil benzotiazolona biologicamente activos, que são agonistas do β<sub>2</sub>-adreno-receptor e agonistas do DA<sub>2</sub>-receptor da dopamina, e que são indicados no tratamento de doenças de obstrução das vias respiratórias.

A WO 93/24473 revela compostos de 7-(2-aminoetil)-benzotiazolona de fórmula

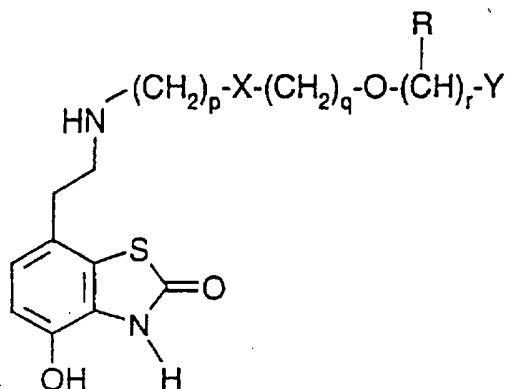


em que X e Y são, independentemente,  $-S(O)_n-$  ou  $-O-$ ; n é 0, 1 ou 2; p, q e r são, independentemente, 2 ou 3; Z é fenilo opcionalmente substituído por halogéneo,  $OR^1$ ,  $NO_2$  ou  $NR^2R^3$ ; ou Z é um heterociclo de 5 ou 6 membros contendo N, O ou S; e  $R^1$ ,  $R^2$  e  $R^3$  são, independentemente, hidrogénio ou alquilo em  $C_1-C_6$ . Os compostos são agonistas do  $\beta_2$ -adreno-receptor e agonistas do  $DA_2$ -receptor da dopamina, sendo indicados no tratamento de doenças de obstrução das vias respiratórias.

Descobrimos agora um grupo de novos derivados de 7-(2-aminoetil)-benzotiazolona que são úteis como agonistas do  $DA_2$ -receptor da dopamina e agonistas do  $\beta_2$ -adreno-receptor.

### Descrição da invenção

Deste modo, de acordo com um aspecto da presente invenção, proporcionam-se compostos de fórmula I, incluindo os seus isómeros ópticos,



em que

X representa  $-SO_2NH-$  ou  $-NHSO_2-$ ,

p, q e r representam, independentemente, 2 ou 3,

Y representa tienilo opcionalmente substituído por alquilo em  $C_1-C_6$  ou halogéneo, ou feniltio- ou fenilo opcionalmente substituído por alquilo em  $C_1-C_6$  ou halogéneo, e

cada um dos símbolos R, independentemente, representa H ou alquilo em  $C_1-C_6$ .

e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

Os compostos são farmacologicamente activos. Revelam ambos agonismo ao DA- $\alpha_2$ -receptor da dopamina e agonismo ao  $\beta_2$ -adreno-receptor. Exibem pouco ou nenhum agonismo ao  $\alpha_1$ -adreno-receptor. Os compostos têm uma duração de acção e uma proporção DA $_2$ /B $_2$  vantajosas.

De preferência, q na fórmula I acima é 2. r é, de preferência, 2.

Quando Y é fenilo substituído por alquilo, o grupo alquilo é, de preferência, um grupo em C $_1$ -C $_6$ , por exemplo, um grupo em C $_1$  ou C $_2$ , mais preferencialmente metilo.

Quando Y é fenilo substituído por halogéneo, o substituinte de halogéneo é, de preferência, um substituinte de cloro- ou de fluor-.

Os compostos preferidos da presente invenção são os compostos de fórmula I em que X é SO $_2$ NH, p é 3 e q e r são, cada um, 2. Outros compostos preferidos são os compostos de fórmula I em que X é NHSO $_2$ , e p, q e r são todos 2.

Os sais farmacologicamente aceitáveis apropriados dos compostos de fórmula I incluem sais de adição de ácidos derivados de ácidos inorgânicos e orgânicos. Os compostos podem também formar sais com bases apropriadas. Exemplos de sais apropriados incluem sais de cloridrato, citrato, D,L-lactato, hemi-sulfato, hemi-tartarato, D-gluconato, metano-sulfonato, p-tolueno-sulfonato, hemi-fumarato, benzoato, xinafoato, hemi-succinato, 3-hidroxi-2-naftoato, hemi-embonato, hemi-maleato, D-canfor-sulfonato, 10-undecanoato, mandelato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, 4-metoxibenzoato, 4-clorobenzoato, 5-metilsalicilato, sacarinato, monometil suberato, hemi-suberato e difenil acetato.

Os compostos mais preferidos da invenção são:

3-[2-(4-Hidroxi-2-oxo-3H-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]-N-[2-(2-feniletoksi)etil]-  
-propano-sulfonamida;

N-[2-[2-(4-Hidroxi-2-oxo-3H-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]etil]-2-(2-feniletoksi)etano-  
-sulfonamida;

3-[2-(4-Hidroxi-2-oxo-3H-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]-N-[2-[2-(5-metil-2-tienil)-  
etoksi]etil]-propano-sulfonamida;

N-[2-[2-(4-Fluorfenil)etoksi]etil]-3-[2-(4-hidroxi-2-oxo-3H-1,3-benzotiazol-7-il)-  
etilamino]propano-sulfonamida;

N-[2-[2-(4-Clorofenil)etoksi]etil]-3-[2-(4-hidroxi-2-oxo-3H-1,3-benzotiazol-7-il)-  
etilamino]propano-sulfonamida;

3-[2-(4-Hidroxi-2-oxo-3H-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]-N-[2-[2-(4-metilfenil)-  
etoksi]etil]propano-sulfonamida;

(R,S)-3-[2-(4-Hidroxi-2-oxo-3H-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]-N-[2-(2-fenil-1-  
-propoxi)etil]propano-sulfonamida;

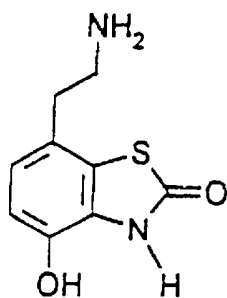
3-[2-(4-Hidroxi-2-oxo-3H-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]-N-[2-[2-(2-metilfenil)-  
etoksi]etil]propano-sulfonamida; e

3-[2-(4-Hidroxi-2-oxo-3H-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]-N-[2-(2-feniltioetoksi)-  
etil]propano-sulfonamida.

de preferência, na forma de sal e, mais preferencialmente, como cloridrato.

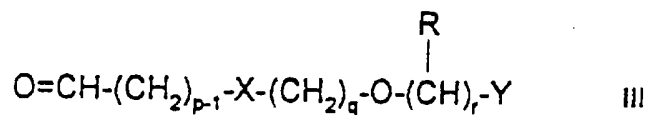
A presente invenção proporciona também um método para a produção de compostos de fórmula I, que compreende a alquilação redutiva selectiva de um composto de fórmula II,

*Ufens*



II

com um composto de fórmula III,



em que p, q, r, R, X e Y são tal como se definiram acima, na presença de um agente de redução.

O agente de redução pode ser, por exemplo, hidrogénio na presença de um catalisador, tal como platina, óxido de platina, paládio, óxido de paládio, níquel de Raney ou ródio, num suporte, por exemplo, carvão, usando um álcool, por exemplo, etanol, ou um éster, por exemplo, acetato de etilo, ou um éter, por exemplo, tetra-hidrofurano, ou água, como dissolvente da reacção, ou uma mistura de dissolventes, à temperatura e pressão normais ou a temperatura e pressão elevadas. A temperatura preferida é a temperatura ambiente. A pressão preferida é de 1-3 atmosferas. Em alternativa, o agente de redução pode ser boro-hidreto de sódio ou um hidreto de metal, por exemplo, cianoboro-hidreto de sódio. Os dissolventes apropriados para uso com agentes de redução de hidretos dependerão do hidreto usado em particular, sendo conhecidos pelos peritos na matéria. Os dissolventes apropriados incluem álcoois, por exemplo, etanol ou metanol.

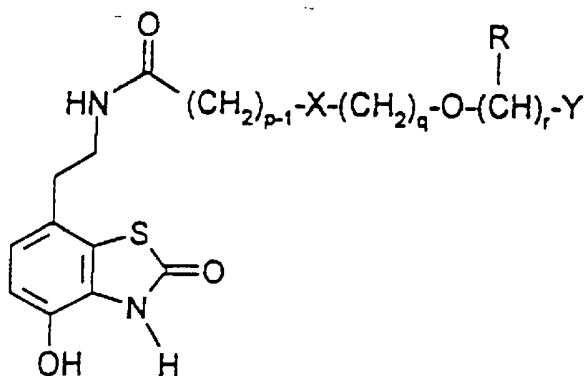
O processo pode dar lugar a compostos intermediários de imina que podem ser reduzidos nas condições descritas, para dar compostos de fórmula I.

O composto de fórmula II pode ser preparado por métodos conhecidos, por exemplo, pelo método descrito em J. Med. Chem., 1987, 30, 1116.

Os aldeídos de fórmula III podem ser preparados de várias maneiras conhecidas *per se*. Por exemplo, podem reduzir-se dióxidos de isotiazolidina (tal como no Exemplo 1c, por exemplo) com DIBAL em tolueno; podem hidrolizar-se acetais (tal como no Exemplo 2b, por exemplo) com ácido acético aquoso a 70%; e podem reduzir-se ésteres (tal como no Exemplo 3d, por exemplo) com DIBAL em tolueno. São descritas nos Exemplos sínteses específicas de certos compostos precursores, podendo ser adaptadas para vários fins.

Os aldeídos de fórmula III podem também ser preparados a partir dos álcoois correspondentes, através da oxidação parcial, usando DMSO, DCC e ácido fosfórico anidro; ou usando clorocromato de piridínio ou dicromato de piridínio.

A presente invenção proporciona também um outro processo para a preparação de compostos de fórmula I, que compreende a redução selectiva de um composto de fórmula IV,



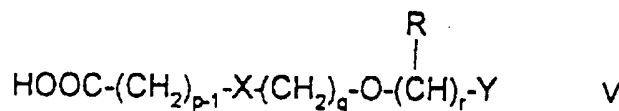
em que p, q, r, R, X e Y são tal como se definiu acima.

Os agentes de redução apropriados incluem agentes de redução electrofílicos, por exemplo, diborano e alano (alumínio hidreto), ou agentes de redução nucleofílicos, por exemplo, um hidreto de metal complexo, tal como bis(2-metoxietoxi)alumínio hidreto



de sódio. O agente de redução preferido é o diborano. O dissolvente deverá ser inerte para as condições reaccionais. São preferidos dissolventes apróticos, por exemplo, tetra-hidrofurano, éter dietílico ou 1,2-dimetóxietano. A reacção pode ser levada a cabo a uma temperatura compreendida entre cerca de 0° C e cerca de 100° C, de preferência, à temperatura de refluxo.

Os compostos de fórmula IV podem ser preparados acoplando a amina de fórmula II e um ácido apropriado, de fórmula V

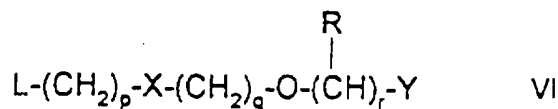


ou o cloreto de ácido correspondente, por meios convencionais. Por exemplo, o acoplamento pode ser realizado na presença de dicitlo-hexilcarbodiimida usando o método de Sheehan e Hess, J. Am. Chem. Soc., 1955, 77, 1067; ou 1,1'-carbonil-diimidazol, tal como descrito por Staab, Angew. Chem. Int. Ed. Engl, 1962, 1, 351; ou hexafluorofosfato de bromo-tripirrolidino-fosfónio num dissolvente, tal como DMF, seguindo o procedimento do Exemplo 1e. Os ácidos requeridos para o processo podem ser obtidos a partir dos ésteres correspondentes, por hidrólise com hidróxido de lítio em metanol aquoso, seguindo o procedimento do Exemplo 1b. Os Exemplos 1a, 2d, 3d, 4f, 5d, 6d, 7d, 8d e 9d descrevem processos específicos para a formação dos ésteres, podendo estes processos ser adaptados para dar outros ésteres, para formar outros ácidos para acoplamento com aminas de fórmula II. Os cloretos de ácido podem ser preparados a partir dos ácidos, por exemplo, por reacção com cloreto de oxalilo ou cloreto de tionilo em tolueno, a uma temperatura entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo.

Os compostos da presente invenção podem também ser preparados por vários outros métodos.

A alquilação do composto de fórmula II, ou um sal, éster ou amida, com um agente de alquilação de fórmula VI

Ligature



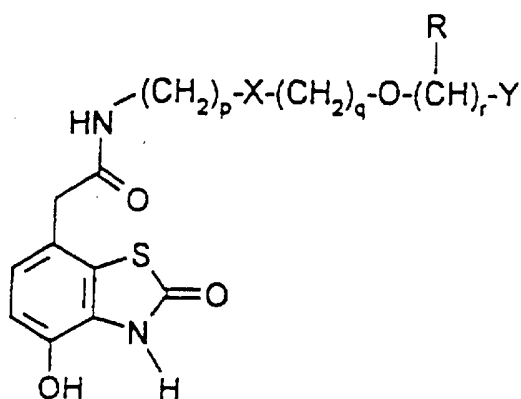
em que p, q, r, R, X e Y são tal como se definiu acima e L representa um bom grupo lábil, por exemplo, um halogeneto, por exemplo, cloreto, brometo ou iodeto, ou um grupo alquil-sulfoniloxi ou aril-sulfoniloxi, por exemplo, metano-sulfoniloxi, é um desses métodos.

A reacção pode ser realizada, por exemplo, na presença de uma base, por exemplo, uma base inorgânica, por exemplo, carbonato de sódio ou de potássio, ou uma base orgânica, por exemplo, trietilamina, N,N'-diisopropiletilamina ou piridina.

A reacção pode ser efectuada num dissolvente, por exemplo, um éter, por exemplo, tetra-hidrofurano ou dioxano, uma cetona, por exemplo, butanona ou metil isobutil cetona, uma amida substituída, por exemplo, dimetilformamida, ou um hidrocarboneto clorado, por exemplo, clorofórmio, a uma temperatura compreendida entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo do dissolvente. De preferência, a reacção é levada a cabo à temperatura ambiente.

O agente de alquilação de fórmula VI pode ser preparado a partir do álcool correspondente (isto é, o composto em que L representa OH) por métodos conhecidos pelos peritos na matéria. Por exemplo, pode-se fazer reagir o álcool com um agente de halogenação para originar o composto de fórmula VI, em que L representa um átomo de halogéneo. Os agentes de halogenação apropriados incluem, por exemplo, aductos de trifenilfosfina-tetra-halogenometano (convenientemente formado *in situ*, por exemplo, pela reacção de trifenilfosfina e tetrabrometo de carbono). A reacção pode ter lugar na presença de um dissolvente, tal como acetonitrilo, ou um hidrocarboneto clorado, por exemplo, diclorometano, por exemplo, a uma temperatura na gama entre 0-30° C.

Um outro método consiste na redução selectiva de um composto de fórmula VII,



VII

em que p, q, r, R, X e Y são tal como se definiu acima.

Os agentes de redução apropriados incluem agentes de redução electrofílicos, por exemplo, diborano e alano (alumínio hidreto), ou nucleofílicos, por exemplo, um hidreto de metal complexo, tal como bis(2-metoxietoxi)alumínio hidreto de sódio. O agente de redução preferido é o diborano. O dissolvente deverá ser inerte em relação às condições da reacção. São preferidos dissolventes apróticos, por exemplo, tetra-hidrofurano, éter dietílico ou 1,2-dimetoxietano. A reacção pode ser levada a cabo a uma temperatura entre cerca de 0° C e cerca de 100° C, de preferência à temperatura de refluxo.

Os compostos de fórmula VII podem ser preparados por acoplamento de uma amina e um ácido ou um cloreto de ácido por meios convencionais. Por exemplo, o acoplamento pode ser realizado na presença de díciclo-hexilcarbodiimida ou 1,1'-carbonildiimidazol ou hexafluorofosfato de bromo-tripirrolidino-fosfónio, tal como se descreveu acima em relação com os compostos de fórmula IV. As aminas requeridas para a reacção de acoplamento podem ser preparadas por reacção de compostos de fórmula VI, em que L representa um bom grupo lábil, por exemplo, um halogeneto, tal como cloreto ou brometo, com ftalimida, na presença de uma base. As imidas resultantes podem depois ser tratadas com hidrato de hidrazina em etanol para darem compostos de fórmula VI com o grupo lábil substituído por um grupo amino.

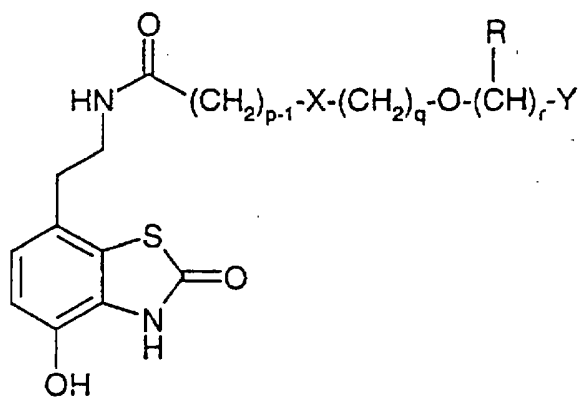
Nos processos acima, pode ser necessário que quaisquer grupos funcionais, por exemplo, os grupos hidroxí ou amino, presentes nos materiais de partida, sejam

protegidos. Os grupos de protecção apropriados e os métodos para a sua remoção são, por exemplo, os descritos em "Protective Groups in Organic Synthesis" por T. W. Greene e P. G. M. Wuts, John Wiley and Sons Inc., 1991.

Um outro processo para a preparação dos compostos de fórmula I compreende a remoção de um grupo de protecção a partir de um composto protegido correspondente de fórmula I, em que um ou mais dos grupos funcionais é protegido e, sempre que desejado ou necessário, converter o composto resultante de fórmula I num seu sal, éster ou amida farmacologicamente aceitável, ou vice-versa.

Os sais farmacologicamente aceitáveis podem ser preparados, por exemplo, fazendo reagir o composto de fórmula I com um ácido apropriado na presença de um dissolvente apropriado.

Os intermediários de fórmula IV são novos, pelo que, de acordo com um outro aspecto da presente invenção, proporcionam-se compostos de fórmula IV,



IV

em que p, q, r, R, X e Y são tal como se definiu acima.

Os intermediários de fórmula VII, tal como se definiram acima, são também novos e, por isso, proporcionam-se também de acordo com a presente invenção.

Além disso, os aldeídos de fórmula III, tal como se definiram acima, são novos e são proporcionados pela presente invenção.

Ainda os ácidos de fórmula V e os correspondentes cloretos de ácido são novos e são proporcionados pela presente invenção.

Os compostos de fórmula I e os seus sais são agonistas do DA<sub>2</sub>-receptor da dopamina. As afinidades de ligação dos compostos em ensaio para os sítios de ligação do DA<sub>2</sub>-receptor nas membranas pituitárias dos bovinos podem ser determinadas a partir da deslocação da [<sup>3</sup>H]-N-n-propilnorapomorfina e da [<sup>3</sup>H]-espiperona na ausência ou na presença do análogo de GTP não-hidrolisável respectivamente, D. R. Sibley, A. DeLean e I. Creese, "Anterior Pituitary Dopamine Receptors, Demonstration of Inconvertible High and Low Affinity States of the D-2 Dopamine Receptor", J. Biol. Chem., 1982, 257(11), 6351-6361. A actividade do DA<sub>2</sub>-receptor pode também ser demonstrada numa triagem funcional, a artéria da orelha isolada do coelho, tal como é descrito por Brown e O'Connor, Br. J. Pharmacol., 1981, 73, 189P. Os compostos são também agonistas do β<sub>2</sub>-adreno-receptor. Esta actividade pode ser demonstrada na traqueia isolada da cobaia, tal como descrito por I. G. Dougall, D. Harper, D. M. Jackson e P. Leff, Br. J. Pharmacol., 1991, 104, 1057. A actividade do α<sub>1</sub>-receptor pode ser analisada usando a triagem da artéria da orelha isolada do coelho descrita no Exemplo Farmacológico aqui descrito.

Os compostos de fórmula I e os seus sais são assim indicados para uso no tratamento de uma larga gama de doenças das vias respiratórias, incluindo estados tais como a asma, incluindo a asma brônquica, a asma alérgica, a asma intrínseca (por exemplo, a asma tardia e a hiper-resposta das vias respiratórias); e a bronquite e do género (veja-se, por exemplo, a Patente UK N° 2022078 e Br. J. Pharmacol., 1987, 24, 4983).

Os compostos de fórmula I e os seus sais são também indicados para uso no tratamento de vários outros estados, por exemplo, perturbações inflamatórias e alérgicas da pele, cancro, por exemplo, cancro das pequenas células do pulmão, falha cardíaca congestiva e glaucoma.

O termo "tratamento" tal como aqui é usado, inclui a profilaxia bem como o alívio dos sintomas da doença.

Deste modo, de acordo com um outro aspecto da presente invenção, proporciona-se um composto de fórmula I, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, para uso em terapia.

Ainda, proporciona-se o uso de um composto de fórmula I, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, no fabrico de um medicamento para o tratamento das doenças obstrutivas das vias respiratórias, em particular para o tratamento da asma ou da bronquite crónica.

As doses unitárias diárias típicas podem ser, por exemplo, de 1  $\mu\text{g}$  - 10 mg para a administração tópica, de preferência 10-500  $\mu\text{g}$ , por exemplo, divididas em duas ou três vezes, ou 10  $\mu\text{g}$  - 100 mg para a administração oral, de preferência 100  $\mu\text{g}$  - 100 mg, por exemplo, divididas em duas ou três vezes.

Os compostos de fórmula I e os seus sais podem ser usados como tal ou na forma de composições farmacêuticas apropriadas.

A administração pode ser através de inalação, bem como através de outras vias, por exemplo, por administração oral ou intravenosa.

A administração nasal ou pulmonar pode ser conseguida através de um dispositivo de inalação apropriado.

Por exemplo, podem ser usados dispositivos de inalação doseados para administrar o composto, disperso num propulsor apropriado e com ou sem excipientes adicionais, tais como etanol, agentes tensioactivos, lubrificantes e agentes de estabilização.

Os propulsores apropriados incluem os agentes propulsores de hidrocarboneto, clorofluorcarboneto e hidrofluoralcano, ou misturas de quaisquer desses propulsores. Os



propulsores especialmente preferidos são o P134a e o P227, cada um dos quais pode ser usado sozinho ou em combinação com outros propulsores e/ou agentes tensioactivos e/ou outros excipientes, por exemplo, em combinação uns com os outros.

Podem também ser empregues suspensões aquosas nebulizadas ou, de preferência, soluções, com ou sem um ajustamento do pH apropriado e/ou um ajustamento da tonicidade, quer como dispositivo de dose unitária quer como dispositivo de doses múltiplas.

Podem ser usados inaladores de pós secos para administrar o composto, sozinho ou em combinação com um agente veicular farmacologicamente aceitável, no último caso quer sob a forma de um pó finamente dividido quer sob a forma de uma mistura ordenada. O inalador de pó seco pode ser de dose única ou de doses múltiplas e pode utilizar um pó seco ou uma cápsula contendo pó.

Os dispositivos de inalador doseados, nebulizadores e inaladores de pó seco são bem conhecidos e existe uma larga variedade desses dispositivos.

A invenção é ilustrada, mas não é limitada de qualquer forma, pelos Exemplos seguintes, em que as temperaturas são em graus Celsius. Sempre que necessário, as reacções foram realizadas numa atmosfera inerte quer de azoto, quer de argon. Sempre que necessário, realizaram-se em geral separações de HPLC preparativas, usando uma coluna de Novapak<sup>®</sup>, Bondapak<sup>®</sup> ou Hypersil<sup>®</sup> cheia com sílica de fase invertida BDSC-18. A cromatografia rápida foi realizada usando sílica 60 Matriz Fisher, 35-70 micra.

### Exemplo 1

#### Cloridrato de 3-[2-(4-hidroxi-2-oxo-3H-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]-N-[2-(2-feniletoksi)etil]propano-sulfonamida

a) 3-[2-(2-feniletoksi)etilamino-sulfonil]propanoato de metilo

Agitou-se 2-(2-feniletoksi)etanamina<sup>1</sup> (1,95 g) em diclorometano, à temperatura ambiente. Adicionaram-se trietilamina (3,36 ml) seguida de 3-(cloro-sulfonil)propanoato<sup>2</sup> de metilo e agitou-se a mistura durante a noite, à temperatura ambiente. Diluiu-se a mistura com uma quantidade adicional de diclorometano, lavou-se com ácido clorídrico diluído, depois água e depois secou-se (MgSO<sub>4</sub>). Removeu-se o dissolvente em vácuo, para originar um óleo amarelo claro que foi ainda purificado por cromatografia rápida (etanol a 01%:diclorometano como eluente), para dar o composto do subtítulo sob a forma de um óleo amarelo claro (1,68 g).

Espectro de massa: FAB 316 (M+H);

rmn de <sup>1</sup>H (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,75 (2H, t), 2,85 (2H, t), 3,18-3,35 (4H, m), 3,46-3,57 (2H, m), 3,60-3,77 (5H, m), 4,44 (1H, brt), 7,12-7,35 (5H, m).

<sup>1</sup>Chem. Ber., 1964, 97, 510-519.

<sup>2</sup>J. Am. Chem. Soc., 1950, 72, 128-132.

b) Ácido 3-[2-(2-feniletoksi)etilamino-sulfonil]propanoico

Dissolveu-se o produto da operação a) (1,68 g) em metanol (30 ml). Adicionou-se hidróxido de lítio (0,45 g) em água (30 ml) e agitou-se a mistura durante a noite, à temperatura ambiente. Adicionou-se água e lavou-se a mistura com éter. Acidificou-se a camada aquósa com ácido clorídrico diluído e extraiu-se com éter. Lavou-se o extracto de éter com água e depois com salmoura, depois secou-se (MgSO<sub>4</sub>). Removeu-se o dissolvente em vácuo para dar o composto do subtítulo,



sob a forma de um sólido branco (0,97 g), que foi usado sem qualquer outra purificação.

P.f. 80-82°;

Espectro de massa: ESI 300 (M-H);

rmn de  $^1\text{H}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,77-2,95 (4H, m), 3,20-3,47 (4H, m), 3,51-3,58 (2H, m), 3,69 (2H, t), 4,66 (1H, t), 7,18-7,38 (5H, m).

c) 2-[2-(2-feniletóxi)etil]-3-isotiazolidinona-1,1'-dióxido

Dissolveu-se o produto da operação b) (34 g) em dimetilformamida (200 ml). Adicionou-se a esta solução agitada 1,1'-carbonildiimidazol (20,12 g) e agitou-se a mistura durante 2 horas. Adicionou-se trietilamina (15,7 ml) e agitou-se a mistura à temperatura ambiente, durante 60 horas. Vazou-se a mistura para dentro de ácido clorídrico diluído e extraiu-se com acetato de etilo (3 vezes). Lavaram-se os extractos combinados orgânicos com uma solução saturada de bicarbonato de sódio e depois com salmoura, secaram-se ( $\text{MgSO}_4$ ) e removeu-se o dissolvente em vácuo para originar um óleo amarelo claro, que foi depois purificado por cromatografia rápida (50% de acetato de etilo:petróleo como eluente), para dar o composto do subtítulo, sob a forma de um óleo (27,4 g).

Espectro de massa: ESI 301 (M+ $\text{NH}_4$ );

rmn de  $^1\text{H}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,87 (2H, t), 2,99 (2H, t), 3,51 (2H, t), 3,64-3,68 (4H, m), 3,76 (2H, t), 7,18-7,43 (5H, m).

d) Cloridrato de 3-[2-(4-hidroxi-2-oxo-3H-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]-N-[2-(2-feniletóxi)etil]propano-sulfonamida

Agitou-se o produto da operação c) (0,62 g) em tolueno (20 ml) e depois arrefeceu-se para -70°. Adicionou-se durante 15 minutos hidreto de diisobutilalumínio (1,6 ml de uma solução 1,5 M em tolueno), mantendo a temperatura abaixo de -58°. Agitou-se a mistura durante 10 minutos, depois do

que a cromatografia em camada fina revelou que não ficou qualquer material de partida. Adicionou-se cuidadosamente acetato de etilo (9 ml), mantendo a temperatura abaixo de  $-60^{\circ}$ . Deixou-se aquecer a mistura para a temperatura ambiente e adicionou-se uma solução aquosa a 10% de tartarato de sódio potássio. Depois de se agitar durante 1 hora, extraiu-se a mistura com acetato de etilo (3 vezes). Secaram-se os extractos orgânicos combinados ( $MgSO_4$ ) e depois removeu-se cerca de 70% do dissolvente em vácuo. Adicionou-se metanol (20 ml) à mistura e removeu-se depois novamente cerca de 70% do dissolvente em vácuo, repetindo-se esta operação mais duas vezes. Diluiu-se esta solução com metanol (20 ml) e adicionou-se bromidrato de 7-(2-aminoetil)-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-3H)-ona (0,64 g). Ajustou-se o pH para pH 4 com ácido acético glacial. Adicionou-se cianoboro-hidreto de sódio (0,14 g) seguido por sulfato de sódio (50 mg) e agitou-se a mistura durante 72 horas. Baseificou-se a mistura através da adição de uma solução concentrada aquosa de hidróxido de amónio. Removeram-se os materiais voláteis em vácuo e purificou-se o resíduo por cromatografia rápida (10-25% de metanol em clorofórmio como eluente). Purificou-se ainda o material por HPLC de fase inversa (25% de metanol em ácido trifluoroacético aquoso a 0,1% como eluente) para dar, depois da conversão no sal de cloridrato, o composto do título sob a forma de um sólido branco (0,417 g).

P.f. 205-206°;

Espectro de massa: FAB 480 (M+H);

rmn de  $^1H$  (360 MHz,  $d_6DMSO$ )  $\delta$ : 2,00 (2H, t), 2,73-2,92 (4H, m), 2,96-3,19 (8H, m), 3,44 (2H, t), 3,60 (2H, t), 6,75 (1H, d), 6,85 (1H, d), 7,13-7,35 (6H, m), 8,92 (2H, s), 10,41 (1H, s), 11,77 (1H, s);

Análise Encontrada: C, 51,48; H, 6,25; N, 8,41; S, 12,50%

Requirida para  $C_{22}H_{29}N_3O_5S_2 \cdot HCl$ : C, 51,20; H, 5,86; N, 8,14; S, 12,43%

Num método alternativo, repetiram-se as operações a) e b) acima, seguidas pelas operações e) e f) abaixo.

- e) N-[2-(4-hidroxi-2-oxo-3H-1,3-benzotiazol-7-il)etil]-3-[2-(2-feniletoxi)etilamino-sulfonil]propanamide

Arrefeceu-se para  $-15^{\circ}$  C uma solução do produto da operação b) (3,89 g), cloridrato de 7-(2-aminoetil)-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona (3,22 g), hexanofluorofosfato de bromotripirrolidino-fosfónio, PyBrop, (6,32 g) em dimetilformamida (50 ml) e adicionou-se, gota a gota, diisopropiletilamina (9,0 ml) durante 5 minutos. Agitou-se a solução a  $-15^{\circ}$  C durante 5 minutos e depois deixou-se aquecer para  $13^{\circ}$  C durante 4 horas. Adicionou-se depois esta mistura, gota a gota, durante 40 minutos, a ácido clorídrico diluído (2N, 500 ml) e, depois de se agitar durante o fim-de-semana, recolheu-se o sólido por filtração. Secou-se este sólido em vácuo, para dar o composto do subtítulo (4,5 g).

Espectro de massa: FAB 492 (M-H).

- f) Cloridrato de 3-[2-(4-hidroxi-2-oxo-3H-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]-N-[2-(2-feniletoxi)etil]propano-sulfonamida

A uma solução do produto da operação e) (0,28 g) em tetra-hidrofurano (2 ml) adicionou-se borano tetra-hidrofurano (2,44 ml de solução 1 M) durante 5 minutos. Aqueceu-se a mistura a refluxo durante 3 horas e, depois de arrefecer, adicionou-se cuidadosamente metanol (1 ml). Removeram-se os materiais voláteis em vácuo, voltou-se a dissolver o resíduo em metanol (5 ml) e adicionou-se ácido clorídrico concentrado (1 ml). Removeram-se novamente os materiais voláteis em vácuo. Dividiu-se o resíduo entre água e acetato de etilo, recolheu-se a camada aquosa e extraiu-se novamente com acetato de etilo. Baseificou-se então a camada aquosa com hidrogeno carbonato de sódio e extraiu-se quatro vezes com clorofórmio. Secaram-se os extractos de clorofórmio combinados e removeram-se os materiais voláteis em vácuo, para originarem, depois da conversão no sal de cloridrato, o composto do título (0,070 g).

## Exemplo 2

### Cloridrato de N-[2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-3H-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]etil]-2-(2-feniletoksi)etano-sulfonamida

#### a) Cloreto de 2-(2-feniletoksi)etano-sulfonilo

Saturou-se a 5-10° com cloro, durante 20 minutos, uma suspensão agitada de 2-(2-feniletoksi)etanotiol (1,0 g) em água (40 ml). Jorrou-se a mistura sob uma corrente de azoto para remover qualquer excesso de cloro. Extraiu-se então a mistura com diclorometano (2 vezes), lavaram-se os extractos orgânicos combinados com água e depois secaram-se (CaCl<sub>2</sub>). Removeu-se o dissolvente em vácuo, para dar um óleo que foi purificado por destilação azeotrópica com tolueno, para dar o composto do subtítulo sob a forma de um óleo amarelo (1,36 g) que foi usado sem qualquer outra purificação.

Espectro de massa: EI 248/250 (M);

rmn de <sup>1</sup>H (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 2,90 (2H, t), 3,74 (2H, t), 3,88 (2H, t), 3,99 (2H, t), 7,13-7,36 (5H, m).

#### b) N-(2,2-dimetoxietil)-2-(2-feniletoksi)etano-sulfonamida

Tratou-se gota a gota, durante 5 minutos, uma solução agitada do produto da operação a) (1,0 g) em diclorometano (20 ml) e piridina (0,358 ml) com uma solução de aminoacetaldeído dimetilacetal (0,438 ml) em diclorometano (5 ml). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 2 dias. Lavou-se a mistura com água e depois secou-se (CaCl<sub>2</sub>). Removeram-se os materiais voláteis em vácuo, para originarem um óleo laranja que foi depois purificado por cromatografia rápida (éter como eluente), para dar o composto do subtítulo sob a forma de um óleo amarelo (0,42 g).

Espectro de massa: 335 (M+NH<sub>4</sub>);

rmn de  $^1\text{H}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,90(2H, t), 3,13 (2H, t), 3,26 (2H, t), 3,38 (6H, s), 3,73 (2H, t), 3,85 (2H, t), 4,38 (1H, t), 4,46 (1H, t), 7,14-7,35 (5H, m).

c) Cloridrato de N-[2-(2-(4-hidroxi-2-oxo-3H-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino)etil]-2-(2-feniletóxi)etano-sulfonamida

Aqueceu-se a 100° durante duas horas uma solução do produto da operação b) (0,26 g) em ácido acético aquoso a 70% (5 ml), depois do que a cromatografia em camada fina indicou que não restava qualquer material de partida. Removeu-se o dissolvente em vácuo. Retirou-se o resíduo em metanol (10 ml) e adicionou-se a esta solução agitada bromidrato de 7-(2-aminoetil)-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona (0,238 g), cianoboro-hidreto de sódio (0,038 g) seguido de ácido acético (1 gota). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 24 horas. Baseificou-se a mistura através da adição de uma solução aquosa concentrada de hidróxido de amónio. Removeram-se os materiais voláteis em vácuo e purificou-se o material residual por cromatografia rápida (etanol a 17% em diclorometano como eluente) para dar uma goma amarela clara. Esta purificou-se depois por HPLC de fase inversa (acetonitrilo a 30-45% em ácido trifluoracético aquoso a 0,1% como eluente), para dar, depois da conversão no sal de cloridrato, o composto do título sob a forma de um pó branco (0,080 g).

Espectro de massa: 466 (M+H);

rmn de  $^1\text{H}$  (360 MHz,  $d_6\text{DMSO}$ )  $\delta$ : 2,81-2,90 (4H, m), 3,04-3,09 (4H, brd), 3,26-3,28 (2H, m), 3,24 (2H +  $\text{H}_2\text{O}$ ), 3,63 (2H, s), 3,74 (2H, t), 6,78 (1H, d), 6,87 (1H, d), 7,19-7,30 (5H, m), 7,43 (1H, t), 9,10 (2H, s), 10,16 (1H, s), 11,78 (1H, s);

Análise Encontrada: C, 49,35; H, 5,69; N, 8,30; S, 11,94%

Requerida para  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$ : C, 49,31; H, 5,67; N, 8,22; S, 12,52%

Num método alternativo, repetiu-se a operação a), seguida pelas operações d) a g) abaixo:

## d) [2-(2-feniletoksi)etil-sulfonilamino]acetato de metilo

Agitou-se a  $-18^{\circ}\text{C}$  uma suspensão de cloridrato de éster de metil glicina (2,52 g) em diclorometano (30 ml) e adicionou-se diisopropiletil amina (8 ml) durante 10 minutos. A esta solução adicionou-se o produto da parte a) (2,64 g) em diclorometano (10 ml), gota a gota, durante 10 minutos, mantendo a temperatura abaixo de  $-5^{\circ}\text{C}$ . Removeu-se o banho de arrefecimento e deixou-se aquecer a mistura agitada para a temperatura ambiente. Depois de mais 50 minutos, lavou-se a mistura com hidrogeno sulfato de potássio aquoso a 5%, secou-se ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e removeram-se os materiais voláteis em vácuo para dar o composto do subtítulo, sob a forma de um óleo castanho (58,5 g).

Espectro de massa: FAB 302 (M+H)

rmn de  $^1\text{H}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2,90 (2H, t), 3,36 (2H, t), 3,72-3,85 (7H, m), 3,96 (2H, t), 4,70 (1H, brs), 7,20-7,31 (5H, m).

e) Ácido 2-[(2-feniletoksi)etilsulfonilamino]acético

Arrefeceu-se num banho de gelo uma solução do produto da parte d) (3,2 g) em metanol (30 ml) e tratou-se com uma solução de hidróxido de lítio hidratado (1,06 g) em água (7 ml) durante 5 minutos. Removeu-se o banho de arrefecimento e agitou-se a mistura durante 16 horas. Acidificou-se a mistura com ácido clorídrico concentrado (3 ml) e depois concentrou-se em vácuo para aproximadamente 15 ml. Misturou-se o resíduo com bicarbonato de sódio e extraiu-se com éter. Voltou-se a acidificar a fase aquosa com uma solução aquosa saturada de hidrogeno sulfato de potássio e extraiu-se com éter. Secou-se este extracto ( $\text{MgSO}_4$ ) e removeram-se os materiais voláteis em vácuo, para dar um sólido. O produto foi ainda purificado por recristalização a partir de uma mistura de dicloroetano-tolueno, para dar o composto do subtítulo sob a forma de um sólido cristalino (1,57 g).

Espectro de massa: FAB 288 (M+H);

rmn de  $^1\text{H}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2,90 (2H, t), 3,32 (2H, t), 3,74-3,78 (4H, m), 3,89 (2H, t), 4,66 (1H, t), 7,20-7,33 (5H, m), 8,07 (1H, brs).

f) N-[2-(4-hidroxi-2-oxo-3H-1,3-benzotiazol-7-il)etil]-2-[2-(2-feniletoxi)etilsulfonil-amino]acetamida

Arrefeceu-se a  $-10^\circ\text{C}$  uma solução do produto da parte e) (70 g) em dimetilformamida (605 ml) e adicionou-se 1,1'-carbonildiimidazol (39,5 g). Agitou-se a mistura durante 119 minutos, depois adicionou-se cloridrato de 7-(2-aminoetil)-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona (68,87 g) seguido de trietilamina (34 ml), gota a gota, durante 3 minutos, mantendo a temperatura  $-10^\circ\text{C}$ . Depois de um período de mais 10 minutos a  $-10^\circ\text{C}$ , deixou-se aquecer a mistura para a temperatura ambiente e agitou-se durante 24 horas. Adicionou-se depois esta mistura, gota a gota, a ácido clorídrico diluído (2N, 1870 ml) e extraiu-se a mistura aquosa com acetato de etilo. Lavaram-se depois os produtos orgânicos com ácido clorídrico diluído, bicarbonato de sódio aquoso e depois secaram-se ( $\text{MgSO}_4$ ). Removeram-se os materiais voláteis em vácuo para originarem o composto do subtítulo, sob a forma de uma espuma (92,21 g).

Espectro de massa: FAB 480 (M+H);

rmn de  $^1\text{H}$  (360MHz,  $\text{d}_6\text{DMSO}$ ): 2,61 (2H, t), 2,81 (2H, t), 3,29-3,32 (4H, m sobrepondo-se água), 3,56 (2H, s), 3,61 (2H, t), 3,74 (2H, t), 6,70 (1H, d), 6,80 (1H, d), 7,16-7,53 (5H, m), 8,03 (1H, brt).

g) Cloridrato de N-[2-(2-(4-hidroxi-2-oxo-3H-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino)etil]-2-(2-feniletoxi)etano-sulfonamida

Arrefeceu-se num banho de acetona/gelo uma solução do produto da parte f) (38,7 g) em tetra-hidrofurano (200 ml) e adicionou-se durante 30 minutos boro-hidreto de lítio (727 ml, 2,0M em tetra-hidrofurano). Depois de 15 minutos, removeu-se o banho de arrefecimento e adicionou-se cloreto de trimetilsililo (205 ml) e continuou-se a agitação durante 162 horas, à temperatura ambiente.

Arrefeceu-se a mistura para  $-20^{\circ}$  C e adicionou-se cuidadosamente metanol. Depois desta adição, adicionou-se mais 50 ml de metanol saturado com cloreto de hidrogénio e deixou-se a mistura aquecer para a temperatura ambiente. Depois de 1 hora, aqueceu-se a mistura a refluxo durante 30 minutos, depois arrefeceu-se e removeram-se os materiais voláteis em vácuo. Adicionou-se água (400 ml) e agitou-se completamente o frasco e, depois de permanecer num banho de acetona/gelo durante 30 minutos, decantou-se a água. Adicionou-se uma quantidade suplementar de água (100 ml) e repetiu-se o processo. Dissolveu-se o semi sólido restante em etanol quente (40 ml), tratou-se com carvão activado (3 g) e agitou-se durante 1 hora. Filtrou-se a mistura e removeu-se o dissolvente em vácuo. Voltou-se a dissolver o resíduo em etanol quente (80 ml) e deixou-se em repouso, à temperatura ambiente, durante 16 horas. Os cristais que tinham precipitado foram então soltos e quebrados com uma espátula, fizeram-se rodopiar e deixaram-se repousar durante mais 16 horas. Recolheu-se então o sólido por filtração e lavou-se com etanol, depois secou-se com éter sob vácuo para originar o composto do título. (23 g).

### Exemplo 3

#### Cloridrato de 3-[2-(4-hidroxi-2-oxo-3H-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]-N-[2-[2-(5-metil-2-tienil)etoxi]etil]propano-sulfonamida

a) Ácido 2-[2-(5-metil-2-tienil)etoxi]acético

Suspendeu-se hidreto de sódio (0,622 g) em dimetilformamida seca (5 ml) e tratou-se, gota a gota, com uma solução de 2-(5-metil-2-tienil)etanol (1,0 g) em dimetilformamida seca (5 ml). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente sob azoto, durante 2 horas, e depois adicionou-se uma solução de ácido cloroacético (0,664 g) em dimetilformamida seca (5 ml). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante a noite. Removeram-se os materiais voláteis em vácuo e temperou-se o resíduo com água e extraiu-se com acetato de etilo. Ajustou-se a



camada aquosa para pH 2 usando ácido clorídrico diluído e depois extraiu-se com acetato de etilo. Lavou-se este extracto com água, salmoura e depois secou-se ( $\text{MgSO}_4$ ). Removeu-se o dissolvente em vácuo para dar um óleo castanho (1,51 g), que foi usado sem qualquer outra purificação.

Espectro de massa: 200 (M);

rmn de  $^1\text{H}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,45 (3H, s), 3,05-3,09 (2H, t), 3,75-3,83 (2H, t), 4,17 (2H, s), 6,56 (1H, d), 6,63 (1H, d).

b) 2-[2-(5-metil-2-tienil)etoxi]acetamida

Dissolveu-se o produto da operação a) (6,48 g) em tolueno (55 ml) e adicionou-se, gota a gota, cloreto de oxalilo (2,877 ml) à temperatura ambiente, sob azoto. Adicionou-se uma gota de dimetilformamida e agitou-se a mistura durante 3 horas, depois do que a cromatografia em camada fina não revelou qualquer material de partida. Removeram-se os materiais voláteis em vácuo para originarem um óleo castanho (6,7 g) que foi adicionado, gota a gota, a uma solução agitada de hidróxido de amónio concentrado (50 ml) a 0°. Deixou-se aquecer a mistura para a temperatura ambiente e agitou-se durante 4 horas. Precipitou um sólido castanho. Recolheu-se este sólido por filtração e lavou-se com água, para dar o composto do subtítulo (2,02 g).

Espectro de massa: 200 (M+H);

rmn de  $^1\text{H}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,45 (3H, s), 3,04 (2H, t), 3,73 (2H, t), 3,97 (2H, s), 5,61 (2H, brs), 6,57 (1H, d), 6,63 (1H, d).

c) 2-[2-(5-metil-2-tienil)etoxi]etanamina

Adicionou-se, gota a gota, uma solução de borano-tetra-hidrofurano (1,0 M em THF, 21,7 ml) a uma solução agitada do produto da operação b) (1,25 g) em tetra-hidrofurano seco (100 ml). Aqueceu-se a reacção a refluxo, sob uma atmosfera inerte, durante 5 horas. Arrefeceu-se a reacção e adicionou-se cuidadosamente

metanol (10 ml). Removeram-se os dissolventes em vácuo e dissolveu-se o resíduo em metanol (100 ml), ao qual se adicionou ácido clorídrico concentrado (sg. 1,18, 0,45 ml). Aqueceu-se esta solução a refluxo durante 15 minutos e depois removeu-se o dissolvente em vácuo. Purificou-se o resíduo por cromatografia rápida (5% de diclorometano:metanol como eluente) para dar o composto do subtítulo sob a forma de um sólido branco (0,916 g).

Espectro de massa: 186 (M+H);

rmn de  $^1\text{H}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,45 (3H, s), 3,04 (2H, t), 3,73 (2H, t), 3,97 (2H, s), 5,61 (2H, brs), 6,57 (1H, d), 6,63 (1H, d).

d) 3-[2-[2-(5-metil-2-tienil)etoxi]etilamino-sulfonil]propanoato de metilo

Agitou-se sob azoto o produto da operação c) como o sal de cloridrato (1,50 g) em diclorometano (25 ml). Adicionou-se trietilamina (2,21 ml) seguido por 3-(cloro-sulfonil)propanoato de metilo (1,18 g). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante a noite. Diluiu-se a solução com uma quantidade adicional de diclorometano e lavaram-se os produtos orgânicos com ácido clorídrico diluído, depois água e secaram-se ( $\text{MgSO}_4$ ). Filtrou-se a mistura e removeram-se os materiais voláteis em vácuo, para dar o composto do subtítulo sob a forma de um óleo (1,4 g).

Espectro de massa: 336(M+H);

rmn de  $^1\text{H}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,38 (3H, s), 2,80 (2H, t), 3,00 (2H, t), 3,26-3,36 (4H, m), 3,56 (2H, t), 3,64 (2H, t), 3,72 (3H, s), 4,71 (1H, t), 6,57 (1H, d), 6,60 (1H, d).

e) Cloridrato de 3-[2-(4-hidroxi-2-oxo-3H-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]-N-[2-[2-(5-metil-2-tienil)etoxi]etil]propano-sulfonamida

Dissolveu-se o produto da operação d) (0,60 g) em tolueno (30 ml) sob azoto e arrefeceu-se para  $-78^\circ$ . Adicionou-se, gota a gota, hidreto de diisobutilalumínio



(1,5 M em tolueno, 1,78 ml) e manteve-se a mistura a  $-78^{\circ}$  durante 10 minutos. Temperou-se a reacção com acetato de etilo seguido por uma solução de tartarato de sódio potássio aquosa a 10%. Arrefeceu-se a mistura para a temperatura ambiente e, depois de se agitar durante 1 hora, extraiu-se com tolueno (3 vezes). Lavaram-se os extractos orgânicos combinados com água, secaram-se ( $\text{MgSO}_4$ ) e depois removeu-se cerca de 70% do dissolvente em vácuo. Adicionou-se metanol (20 ml) à mistura e removeu-se novamente cerca de 70% do dissolvente em vácuo, repetindo-se este procedimento mais duas vezes. Diluiu-se esta solução com metanol (20 ml) e adicionou-se cloridrato de 7-(2-aminoetil)-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona (0,516 g). Ajustou-se o pH para pH 4 com ácido acético glacial. Adicionou-se cianoboro-hidreto de sódio (0,114 g) e agitou-se a mistura sob azoto durante 2 horas. Baseificou-se a mistura através da adição de uma solução aquosa concentrada de hidróxido de amónio. Removeram-se os materiais voláteis em vácuo e purificou-se o resíduo por cromatografia rápida (5-20% de metanol:diclorometano como eluente). Purificou-se depois o material por HPLC de fase inversa (metanol a 25-85% em ácido trifluoracético aquoso a 0,1% como eluente), para dar, depois da conversão no sal de cloridrato, o composto do título (0,12 g) sob a forma de um sólido branco.

P.f.  $210-212^{\circ}$ ;

Espectro de massa: FAB 500 (M+H);

rmn de  $^1\text{H}$  (360 MHz,  $d_6\text{DMSO}$ )  $\delta$ : 2,00 (2H, q), 2,37 (3H, s), 2,85 (2H, t), 2,93 (2H, t), 3,01-3,17 (8H, m), 3,46 (2H, t), 3,58 (2H, t), 6,60 (1H, d), 6,65 (1H, d), 6,75-6,88 (2H, m), 7,31 (1H, t), 8,93 (2H, s), 10,15 (1H, s), 11,7 (1H, brs).



#### Exemplo 4

#### Cloridrato de N-[2-[2-(4-fluorfenil)etoxi]etil]-3-[2-(4-hidroxi-2-oxo-3H-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]propano-sulfonamida

a) 3-[2-(4-fluorfenil)etoxi]propanoato de t-butilo

Misturaram-se juntamente 2-(4-fluorfenil)etanol (20,5 g) e Triton-B (2,4 ml, 40% em metanol) e removeu-se o metanol *em vácuo*. Adicionou-se acrilato de t-butilo (21,38 ml) e aqueceu-se a solução a 50° durante 2 horas e depois agitou-se à temperatura ambiente durante a noite. Diluiu-se a mistura com água e extraiu-se com éter dietílico. Lavaram-se os extractos orgânicos combinados com salmoura, secaram-se (MgSO<sub>4</sub>) e filtraram-se. Removeram-se os materiais voláteis em vácuo para dar o composto do subtítulo (37,91 g), que foi usado sem qualquer outra purificação.

rmn de <sup>1</sup>H (360MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,46 (9H, s), 2,47 (2H, t), 2,84 (2H, t), 3,55-3,69 (4H, m), 6,93-6,98 (2H, m), 7,15-7,18 (2H, m).

b) Ácido 3-[2-(4-fluorfenil)etoxi]propanoico

Dissolveu-se o produto da operação a) (37,91 g) em diclorometano (50 ml) e adicionou-se ácido trifluoracético (50 ml). Agitou-se a solução à temperatura ambiente, durante 1 hora, depois dilui-se com água e extraiu-se com acetato de etilo (4 vezes). Lavaram-se os extractos orgânicos combinados com água (4 vezes), depois salmoura, secaram-se (MgSO<sub>4</sub>) e filtraram-se. Removeram-se os materiais voláteis em vácuo para dar um óleo, retirou-se este óleo em éter dietílico e extraiu-se com uma solução aquosa de bicarbonato de sódio (3 vezes). Acidificaram-se as camadas aquosas combinadas com ácido clorídrico concentrado e depois extraíram-se com éter dietílico (4 vezes). Lavaram-se os extractos orgânicos combinados com salmoura, secaram-se (MgSO<sub>4</sub>) e filtraram-

-se. Removeram-se os materiais voláteis em vácuo para dar o composto do subtítulo (19,95 g), que foi usado sem qualquer outra purificação.

Espectro de massa: 212 (M);

rmn de  $^1\text{H}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,62 (2H, t), 2,85 (2H, t), 3,66 (2H, t), 3,73 (2H, t), 6,94-6,99 (2H, m), 7,14-7,18 (2H, m), 7,37 (1H, brs).

c) Isocianato de 2-[2-(4-fluorfenil)etoxi]etilo

Aqueceram-se o produto da operação b) (15,49 g), trietilamina (11,2 ml) e azida de difenilfosforilo (15,7 ml) em tolueno (150 ml) a  $80^\circ$ , durante 5 horas, sob azoto. Deixou-se arrefecer a mistura e depois deixou à temperatura ambiente durante a noite. Diluiu-se a mistura com água e extraiu-se com acetato de etilo (3 vezes). Lavaram-se os extractos orgânicos combinados com bicarbonato de sódio aquoso, diluíram-se com ácido clorídrico, salmoura, depois secaram-se ( $\text{MgSO}_4$ ) e filtraram-se. Removeram-se os materiais voláteis em vácuo e purificou-se ainda o resíduo por cromatografia rápida (50% de éter dietílico:isso-hexano como eluente) para dar o composto do subtítulo (5,54 g).

Espectro de massa: 209 (M);

rmn de  $^1\text{H}$  (360MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,89 (2H, t), 3,38 (2H, t), 3,56 (2H, t), 3,68 (2H, t), 6,95-7,01 (2H, m), 7,17-7,21 (2H, m).

d) N-[2-(2-(4-fluorfenil)etoxi)etil]carbamato de metilo

Dissolveu-se o produto da operação c) (9,0 g) em metanol (300 ml) e adicionou-se a esta solução agitada metóxido de sódio (4,65 g). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 3 horas. Removeram-se os materiais voláteis em vácuo e extraiu-se o resíduo com acetato de etilo. Lavou-se o acetato de etilo com salmoura, secou-se ( $\text{MgSO}_4$ ) e filtrou-se. Removeram-se os materiais voláteis em vácuo e purificou-se depois uma porção do resíduo por cromatografia rápida (60%

de éter dietílico:isoo-hexano como eluente) para dar o composto do subtítulo (0,375 g).

Espectro de massa: FAB 242 (M+H);

rmn de  $^1\text{H}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,84 (2H, t), 3,34 (2H, t), 3,49 (2H, t), 3,63 (2H, t), 3,67 (3H, s), 6,95-7,00 (2H, m), 7,14-7,18 (2H, m);

Análise encontrada: C, 59,1; H, 6,83; N, 5,83%

Requerida para  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{FNO}_3$ : C, 59,74; H, 6,68; N, 5,81%.

e) 2-[2-(4-fluorfenil)etoxi]etanamina

Dissolveu-se o produto da operação d) (8,0 g) em etileno glicol e, a este, adicionou-se hidróxido de potássio (48 g) e hidrato de hidrazina (8,3 ml). Aqueceu-se a mistura agitada para  $140^\circ$  durante 4 horas e depois deixou-se arrefecer para a temperatura ambiente durante a noite. Diluiu-se depois a mistura com água e extraiu-se com éter dietílico (3 vezes). Lavaram-se os extractos orgânicos combinados com salmoura, secaram-se ( $\text{MgSO}_4$ ) e filtraram-se. Removeram-se os materiais voláteis em vácuo para dar o composto do subtítulo (5,36 g).

Espectro de massa: 184 (M+H);

rmn de  $^1\text{H}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,82-2,88 (4H, m), 3,47 (2H, t), 3,64 (2H, t), 6,95-6,99 (2H, m), 7,16-7,20 (2H, m).

f) 3-[2-[2-(4-fluorfenil)etoxi]etilamino-sulfonil]propanoato de metilo

Preparou-se o composto do subtítulo (8,32 g) de acordo com o método do Exemplo 3d), usando 2-[2-(4-fluorfenil)etoxi]etanamina (5,36 g), trietilamina (4,6 ml) e 3-(cloro-sulfonil)propanoato de metilo (5,6 g) em éter dietílico (150 ml).

P.f.  $49^\circ$ ;

Espectro de massa: 334 (M+H);

rmn de  $^1\text{H}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,78-2,87 (4H, m), 3,24-3,28 (2H, m), 3,34 (2H, t), 3,51-3,56 (2H, m), 3,65 (2H, t), 3,73 (3H, s), 6,97-7,01 (2H, m), 7,15-7,19 (2H, m);

Análise Encontrada: C, 50,52; H, 6,24; N, 4,16; S, 9,40%

Requirida para  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{FNO}_5\text{S}$ : C, 50,44; H, 6,05; N, 4,20; S, 9,62%.

g) Cloridrato de N-[2-[2-(4-fluorfenil)etoxi]etil]-3-[2-(4-hidroxi-2-oxo-3H-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]propano-sulfonamida

Preparou-se o composto do título (0,092 g) de acordo com o método do Exemplo 3e), usando 3-[2-[2-(4-fluorfenil)etoxi]etilamino-sulfonil]propanoato de metilo (1,0 g), hidreto de diisobutilalumínio (1,5 M em tolueno, 4 ml), cloridrato de 7-(2-aminoetil)-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-(3H)-ona (0,875 g) e cianoboro-hidreto de sódio (0,354).

P.f. 195-7°;

Espectro de massa: FAB 498 (M+H);

rmn de  $^1\text{H}$  (360 MHz,  $d_6\text{DMSO}$ )  $\delta$ : 1,99 (2H, q), 2,78-2,87 (4H, m) 3,04-3,16 (8H,m), 3,45 (2H, t), 3,59 (2H, t), 6,86 (1H, d), 6,85 (1H, d), 7,01 (2H, t), 7,26-7,31 (3H, m), 8,90 (2H, s), 10,15 (1H, s), 11,77 (1H, brs);

Análise Encontrada: C, 49,01; H, 5,74; N, 7,96; S, 11,50%

Requirida para  $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$ : C, 49,48; H, 5,47; N, 7,87; S, 12,01%.



### Exemplo 5

#### Cloridrato de N-[2-[2-(4-clorofenil)etoxi]etil]-3-[2-(4-hidroxi-2-oxo-3H-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]propano-sulfonamida.

a) Ácido 2-[2-(4-clorofenil)etoxi]acético

Agitou-se 2-(4-clorofenil)etanol (10 g) em hidróxido de sódio aquoso a 50% (70 ml), brometo de tetrabutilamónio (1,4 g) e agitou-se a mistura durante 1 hora. Adicionou-se bromoacetato de t-butilo (28,6 ml) em tolueno (140 ml) e continuou-se a agitação durante 18 horas. Adicionou-se água (50 ml) e, depois de 2 horas, arrefeceu-se a mistura em gelo e acidificou-se para pH 1 com ácido clorídrico concentrado. Separou-se a camada orgânica e extraiu-se a fase aquosa com acetato de etilo. Lavaram-se os extractos orgânicos combinados com salmoura e secaram-se (MgSO<sub>4</sub>). Removeu-se o dissolvente em vácuo para dar um óleo amarelo claro. Dissolveu-se este óleo em diclorometano (100 ml) e adicionou-se ácido trifluoracético (100 ml) e aqueceu-se a mistura a refluxo durante 1 hora. Removeram-se os materiais voláteis em vácuo e retirou-se o resíduo em hidróxido de sódio e lavou-se com acetato de etilo. Acidificou-se depois a camada aquosa com ácido clorídrico concentrado e extraiu-se com acetato de etilo, lavou-se este acetato de etilo com água, secou-se (MgSO<sub>4</sub>) e removeram-se os materiais voláteis em vácuo, para originar o composto do subtítulo sob a forma de um sólido amarelo (16,4 g), que foi usado sem qualquer outra purificação.

Espectro de massa: EI 214/6 (M).

b) 2-[2-(4-clorofenil)etoxi]acetamida

Dissolveu-se o produto da parte a) (16,4 g) em tolueno (300 ml) e adicionou-se cloreto de oxalilo (13 ml), gota a gota, à temperatura ambiente e sob azoto. Agitou-se a mistura durante 1 hora e depois adicionou-se dimetilformamida



(0,3 ml). Depois de um período adicional de 2 horas, removeram-se os materiais voláteis em vácuo, para originar um óleo castanho, que foi adicionado, gota a gota, a uma solução agitada de hidróxido de amónio concentrado (60 ml). Recolheu-se por filtração o sólido que precipitou e lavou-se com água e iso-hexano, para originar o composto do subtítulo (6,6 g).

P.f. 106-9° C,

Espectro de massa: FAB 214/6 (m+H);

rmn de  $^1\text{H}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ); 2,89 (2H, t), 3,73 (2H, t), 3,93 (2H,s), 5,87 (1H, brs), 6,22 (1H, brs), 7,16 (2H, d), 7,28 (2H,d).

c) 2-[2-(4-clorofenil)etoxi]etanamina

Adicionou-se em porções o produto da operação b) (6 g) a uma solução agitada de boranotetra-hidrofurano (1,0 M em THF, 85 ml). Aqueceu-se depois a reacção a refluxo sob uma atmosfera inerte, durante 3 horas. Arrefeceu-se a reacção e adicionou-se cuidadosamente metanol (10 ml). Removeram-se os dissolventes em vácuo e dissolveu-se novamente o resíduo em metanol (100 ml), ao qual se adicionou ácido clorídrico concentrado (sg. 1,18, 4 ml). Aqueceu-se esta solução a refluxo durante 30 minutos e depois removeu-se o dissolvente em vácuo. Retirou-se o resíduo em água e lavou-se com éter. Adicionou-se bicarbonato de sódio e extraiu-se a fase aquosa com acetato de etilo. Lavou-se o acetato de etilo com água, salmoura e secou-se ( $\text{MgSO}_4$ ). Removeram-se os materiais voláteis em vácuo para proporcionarem o composto do subtítulo sob a forma de um óleo (5,5 g), que foi usado sem qualquer outra purificação.

Espectro de massa: EI 200/2 (M+H);

d) 3-[2-[2-(4-clorofenil)etoxi]etilamino-sulfonil]propanoato de metilo

Agitou-se o produto da parte c) (1,1 g) sob azoto, em diclorometano (30 ml), adicionou-se trietilamina (1,52 ml) seguido por 3-(cloro-sulfonil)propanoato de

metilo (2,04 g). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 3 horas. Removeram-se os materiais voláteis em vácuo e purificou-se o resíduo por cromatografia rápida sobre sílica (60% de éter/petróleo) para originar o composto do subtítulo, sob a forma de um óleo (1,1 g).

Espectro de massa: FAB 350/2 (m+H);

rmn de  $^1\text{H}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ); 2,80 (2H, t), 2,82 (2H, t), 3,26 (2H, q), 3,33 (2H, t), 3,54 (2H, t), 3,67 (2H, t), 3,72 (3H, s), 4,63 (1H, t), 7,14 (2H, d), 7,27 (2H, d).

e) Cloridrato de N-[2-[2-(4-clorofenil)etoxi]etil]-3-[2-(4-hidroxi-2-oxo-3H-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]propano-sulfonamida

Dissolveu-se o produto da parte d) (1,1 g) em tolueno (50 ml) sob azoto e arrefeceu-se para  $-78^\circ\text{C}$ . Adicionou-se, gota a gota, hidreto de diisobutilalumínio (1,5 M em tolueno, 2,6 ml) e manteve-se a mistura a  $-78^\circ\text{C}$  durante 10 minutos. Temperou-se a reacção com ácido clorídrico a 10% em metanol e deixou-se aquecer a mistura para a temperatura ambiente. Vazou-se a mistura para dentro de ácido clorídrico a 10% e extraiu-se com éter. Lavaram-se os extractos orgânicos combinados com água, depois secaram-se sobre sulfato de magnésio e depois removeu-se em vácuo cerca de 70% do dissolvente. Adicionou-se metanol (20 ml) à mistura e removeu-se novamente em vácuo cerca de 70% do dissolvente, repetindo-se esta operação mais duas vezes. Diluiu-se então a solução com metanol (20 ml) e adicionou-se cloridrato de 7-(2-aminoetil)-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona (0,92 g). Ajustou-se o pH para pH 4 com ácido acético glacial. Adicionou-se cianoboro hidreto de sódio (0,247 g) e agitou-se a mistura sob azoto durante 2 horas. Baseificou-se a mistura através da adição de uma solução aquosa concentrada de hidróxido de amónio. Removeram-se os materiais voláteis em vácuo e purificou-se o resíduo por cromatografia rápida (2,5-10% de metanol/diclorometano). O material foi posteriormente purificado por HPLC de fase inversa usando metanol a 50% a 100% em ácido trifluoracético aquoso a 0,1% como eluente, para originar, depois da conversão no sal de cloridrato, o composto do título (0,089 g), sob a forma de um sólido branco.

P.f.190-3° C;

Espectro de massa: FAB 514/6 (M+H);

rmn de  $^1\text{H}$  (360MHz.,  $d_6\text{DMSO}$ ) 1,99 (2H, m), 2,82 (4H, m), 3,12 (8H, m), 3,45 (2H, t), 3,60 (2H, t), 6,76 (1H, d), 6,87 (1H, d), 7,30 (5H, m), 8,87 (2H, brs), 10,14 (1H, s), 11,77 (1H, brs);

Análise Encontrada: C, 46,68; H, 5,55; N, 7,47; S, 10,86%.

Requirida para  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ ; C, 46,47; H, 5,50; N, 7,39; S, 11,28%.

### Exemplo 6

#### Cloridrato de 3-[2-(4-hidroxi-2-oxo-3H-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]-N-[2-[2-(4-metilfenil)etoxi]etil]propano-sulfonamida

a) Ácido 2-[2-(4-metilfenil)etoxiacético

Agitou-se 2-(4-metilfenil)etanol (8,16 g) em hidróxido de sódio aquoso a 50% (25 ml). Adicionou-se bromoacetato de t-butilo (9,05 ml) em tolueno (30 ml) juntamente com brometo de tetrabutilamónio (2,2 g) e agitou-se a mistura durante 18 horas. Adicionou-se água gelada (100 ml) seguido de éter, separou-se a camada orgânica e depois acidificou-se a camada aquosa com ácido clorídrico. Extraíu-se a camada aquosa acidificada com éter e lavou-se este extracto com salmoura e secou-se ( $\text{MgSO}_4$ ). Removeu-se o dissolvente em vácuo, para dar o composto do subtítulo sob a forma de um sólido branco (1,1 g), que foi usado sem qualquer outra purificação.

rmn de  $^1\text{H}$  (360MHz,  $\text{CDCl}_3$ ); 2,32 (3H, s), 2,91 (2H, t), 3,77 (2H, t), 4,10 (2H, S), 7,11 (4H, m).

b) 2-[2-(4-metilfenil)etoxi]acetamida

Preparou-se o composto do subtítulo (0,77 g) de acordo com o procedimento do Exemplo 1, parte b), usando ácido 2-[2-(4-metilfenil)etoxi]acético (1,1 g), cloreto de oxalilo (1,44 g), hidróxido de amónio concentrado (20 ml) e tolueno (40 ml).

P.f. 106-7° C;

Espectro de massa: 194 (M+H, 100).

c) Cloridrato de 2-[2-(4-metilfenil)etoxi]etanamina

Preparou-se o composto do subtítulo (6,25 g) de acordo com o procedimento do Exemplo 5, parte c), usando 2-[2-(4-metilfenil)etoxi]acetamida (5,79 g) e uma solução de borano-tetra-hidrofurano (1,0 M em THF, 75 ml) e tetra-hidrofurano (40 ml).

Espectro de massa: FAB 180 (M+H, 100);

rmn de <sup>1</sup>H (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>); 2,30 (3H, s), 2,87 (2H, t), 3,17 (2H, d), 3,65-3,73 (4H, m), 7,11 (4H, m), 8,30 (2H, brs).

d) 3-[2-[2-(4-metilfenil)etoxi]etilamino-sulfonil]propanoato de metilo

Preparou-se o composto do subtítulo (2,49 g) de acordo com o procedimento do Exemplo 5, parte d), usando cloridrato de 2-[2-(4-metilfenil)etoxi]etanamina (3,5 g), trietilamina (4,74 ml), 3-(cloro-sulfonil)propanoato de metilo (3,08 g) e diclorometano (80 ml).

Espectro de massa: FAB 330 (M+H, 119 (100)).

e) Cloridrato de 3-[2-(4-hidroxi-2-oxo-3H-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]-N-[2-[2-(4-metilfenil)etoxi]etil]propano-sulfonamida

Preparou-se o composto do título (0,2 g) de acordo com o procedimento do Exemplo 5, parte e), usando 3-[2-[2-(4-metilfenil)etoxi]etilamino-sulfonil]propanoato de metilo (2,49 g), hidreto de diisobutilalumínio (1,5 M em tolueno, 7,5 ml), cloridrato de 7-(2-aminoetil)-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona (2,2 g) e cianoboro-hidreto de sódio (0,48 g).

P.f. 213-5° C;

Espectro de massa: FAB 494 (M+H);

rmn de <sup>1</sup>H (360 MHz., d<sub>6</sub>DMSO) 1,99 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,74-2,84 (4H, m), 3,06-3,15 (8H, m), 3,45 (2H, t), 3,57 (2H, t), 6,75 (1H, d), 6,87 (1H, d), 7,10 (4H, m), 7,30 (1H, t), 8,61 (2H, s), 10,11 (1H, s), 11,77 (1H, brs).

Exemplo 7

Cloridrato de 3-[2-(4-hidroxi-2-oxo-3H-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]-N-[2-(2-fenil-1-propoxi)etil]propano-sulfonamida

a) Ácido 2-(2-fenil-1-propoxi)acético

Preparou-se o composto do subtítulo (14,95 g) de acordo com o procedimento do Exemplo 6, parte a), usando 2-fenil-1-propanol (13,6 g), bromoacetato de t-butilo (19,5 g), brometo de tetrabutilamônio (3,2 g), tolueno (70 ml), hidróxido de sódio aquoso a 50% (25 ml).

rmn de <sup>1</sup>H (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>); 1,32 (3H, d), 3,08 (1H, m), 3,67 (2H, t), 4,07 (2H, s), 7,23-7,34 (5H, m).

b) 2-(2-fenil-1-propoxi)acetamida

Preparou-se o composto do subtítulo (4,39 g) de acordo com o procedimento do Exemplo 5, parte b), usando ácido 2-(2-fenil-1-propoxi)acético (5,0 g), cloreto de oxalilo (4,5 ml), hidróxido de amónio concentrado (20 ml) e tolueno (30 ml).

Espectro de massa: GC 134 (M-59);

rmn de  $^1\text{H}$  (360MHz,  $\text{CDCl}_3$ ); 1,31 (3H, d), 3,05 (1H, m), 3,61 (2H, m), 3,90 (2H, q), 7,22 (3H, m), 7,33 (2H, m).

c) Cloridrato de 2-(2-fenil-1-propoxi)etanamina

Preparou-se o composto do subtítulo (3,58 g) de acordo com o procedimento do Exemplo 5, parte c), usando 2-(2-fenil-1-propoxi)acetamida (3,86 g), uma solução de borano-tetra-hidrofurano (1,0 M em THF, 50 ml) e tetra-hidrofurano (40 ml).

Espectro de massa: GC 180 (M+H).

d) 3-[2-(2-fenil-1-propoxi)etilamino-sulfonil]propanoato de metilo

Preparou-se o composto do subtítulo (2,0 g) de acordo com o procedimento do Exemplo 5, parte d), usando cloridrato de 2-(2-fenil-1-propoxi)etanamina (3,58 g), trietilamina (5,65 ml), (3-cloro-sulfonil)propanoato de metilo (3,73 g) e diclorometano (70 ml).

Espectro de massa: GC 224 (M-105);

rmn de  $^1\text{H}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ); 1,27 (3H, d), 2,75 (2H, t), 3,02 (1H, m), 3,20-3,29 (4H, m), 3,45-3,56 (4H, m), 3,72 (3H, s), 4,42 (1H, t), 7,21-7,34 (5H, m).



- e) Cloridrato de 3-[2-(4-hidroxi-2-oxo-3H-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]-N-[2-(2-fenil-1-propoxi)etil]propano-sulfonamida

Preparou-se o composto do título (0,164 g) de acordo com o procedimento do Exemplo 5, parte e), usando 3-[2-(2-fenil-1-propoxi)etilamino-sulfonil]-propanoato de metilo (1,01 g), hidreto de diisobutilalumínio (1,5 M em tolueno, 3 ml), cloridrato de 7-(2-aminoetil)-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona (0,89 g) e cianoboro-hidreto de sódio (0,19 g).

P.f. 183-4° C;

Espectro de massa: FAB 494 (M+H);

Análise Encontrada: C, 52,42; H, 6,31; N, 8,28; S, 11,74%.

Requirida para  $C_{23}H_{31}N_3O_5S_2 \cdot HCl$ ; C, 52,11; H, 6,08; N, 7,93; S, 12,10%.

### Exemplo 8

#### Cloridrato de 3-[2-(4-hidroxi-2-oxo-3H-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]-N-[2-[2-(2-metilfenil)etoxi]etil]propano-sulfonamida

- a) Ácido 2-[2-(2-metilfenil)etoxi]acético

Preparou-se o composto do subtítulo (8,91 g) de acordo com o procedimento do Exemplo 5, parte a), usando 2-(2-metilfenil)etanol (5,0 g), bromoacetato de t-butilo (5,47 ml), brometo de tetrabutylalumínio (0,78 g), tolueno (80 ml), hidróxido de sódio aquoso a 50% (40 ml), ácido trifluoracético (20 ml) e diclorometano (20 ml).

Rmn de  $^1H$  (360MHz,  $CDCl_3$ ); 2,34 (3H, s), 2,97 (2H, t), 3,75 (2H, t), 4,13 (2H, S), 7,12-7,17 (4H, m), 8,14 (1H, brs).

b) 2-[2-(2-metilfenil)etoxi]acetamida

Preparou-se o composto do subtítulo (5,02 g) de acordo com o procedimento do Exemplo 5, parte b), usando ácido 2-[2-(2-metilfenil)etoxi]acético (6,726 g), cloreto de oxalilo (6,22 ml), hidróxido de amónio concentrado (60 ml) e tolueno (60 ml).

Espectro de massa: FAB 194 (M+H);

rmn de  $^1\text{H}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ); 2,22 (3H, S), 2,86 (2H, t), 3,60 (2H, t), 3,80 (2H, S), 7,06-7,19 (4H, m), 7,25 (2H, brs).

c) Cloridrato de 2-[2-(2-metilfenil)etoxi]etanamina

Preparou-se o composto do subtítulo (5,4 g) de acordo com o procedimento do Exemplo 5, parte c), usando 2-[2-(2-metilfenil)etoxi]acetamida (5,13 g), uma solução de borano-tetra-hidrofurano (1,0 M em THF, 53,5 ml) e tetra-hidrofurano (100 ml).

Espectro de massa: FAB 180 ( $\text{M}^+\text{+H}$ ).

d) 3-[2-[2-(2-metilfenil)etoxi]etilamino-sulfonil]propanoato de metilo

Preparou-se o composto do subtítulo (5,4 g) de acordo com o procedimento do Exemplo 5, parte c), usando cloridrato de 2-[2-(2-metilfenil)etoxi]etanamina (5,4 g), trietilamina (8,73 ml), 3-(cloro-sulfonil)propanoato de metilo (4,66 g) e diclorometano (100 ml).

Espectro de massa: FAB 330 (M+H);

rmn de  $^1\text{H}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ); 2,32 (3H, s), 2,71 (2H, t), 2,91 (2H, t), 3,24 (2H, t), 3,34 (2H, t), 3,53 (2H, m), 3,62 (2H, t), 3,70 (3H, s), 4,64 (1H, t), 7,14 (4H, m).



- e) Cloridrato de 3-[2-(4-hidroxi-2-oxo-3H-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]-N-[2-(2-(2-metilfenil)etoxi)etil]propano-sulfonamida

Dissolveu-se o produto da parte d) (2,0 g) em tolueno (100 ml) sob azoto e arrefeceu-se para  $-78^{\circ}\text{C}$ . Adicionou-se, gota a gota, hidreto de diisobutilalumínio (1,5 M em tolueno, 6,22 ml) e manteve-se a mistura a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 10 minutos. Temperou-se a reacção com acetato de etilo seguido por uma solução aquosa de tartarato de sódio potássio 10%. Aqueceu-se a mistura para a temperatura ambiente e, depois de se agitar durante uma hora, extraiu-se a mistura com tolueno. Lavaram-se os extractos orgânicos combinados com água, depois secaram-se sobre sulfato de magnésio e depois removeu-se cerca de 70% do dissolvente em vácuo. Adicionou-se metanol (50 ml) à mistura e removeu-se novamente cerca de 70% do dissolvente em vácuo, repetindo-se esta operação mais duas vezes. Diluiu-se então esta solução com metanol (50 ml) e adicionou-se cloridrato de 7-(2-aminoetil)-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona (1,8 g). Ajustou-se o pH para pH 4 com ácido acético glacial. Adicionou-se cianoboro-hidreto de sódio (0,398 g) e agitou-se a mistura sob azoto durante 18 horas. Baseificou-se a mistura através da adição de uma solução aquosa concentrada de hidróxido de amónio e removeram-se então os materiais voláteis em vácuo. Purificou-se o resíduo por cromatografia rápida sobre sílica (1% de metanol/diclorometano). Purificou-se ainda o material por HPLC de fase inversa usando metanol a 35%-85% em ácido trifluoracético aquoso a 0,1% como eluente, para originar, depois da conversão no sal de cloridrato, o composto do título (0,38 g), sob a forma de um sólido branco.

P.f.  $184-7^{\circ}\text{C}$ ;

Espectro de massa: FAB 494 (M+H);

rmn de  $^1\text{H}$  (360 MHz.,  $d_6\text{DMSO}$ ) 1,74-1,77 (2H, m), 1,99 (2H, t), 2,27 (3H, s), 2,79-2,85 (4H, m), 3,07-3,16 (6H, m), 3,45-3,48 (2H, m), 3,55-3,61 (2H, m), 6,74 (1H, d), 6,88 (1H, d), 7,08-7,17 (4H, m), 7,32 (1H, t), 8,81 (1H, s), 10,17 (1H, s), 11,77 (1H, brs).



### Exemplo 9

#### Cloridrato de 3-[2-(4-hidroxi-2-oxo-3H-1,3-benzotiazol-7-il)-etilamino]-N-[2-(2-feniltioetoxi)etil]propano-sulfonamida

a) 2-(2-feniltioetoxi)acetato de t-butilo

Agitaram-se durante 72 horas 2-feniltioetanol (6,1 g), bromoacetato de t-butilo (7,9 ml), brometo de tetrabutilamônio (1,3 g), tolueno (80 ml) e hidróxido de sódio aquoso a 75% (40 ml). Separou-se a camada orgânica e extraiu-se a camada aquosa com diclorometano. Lavaram-se os materiais orgânicos combinados com salmoura, secaram-se ( $MgSO_4$ ) e removeu-se o dissolvente em vácuo para originar o composto do subtítulo (12,07 g).

Espectro de massa: FAB 269 (M+H).

b) 2-(2-feniltioetoxi)acetamida

Dissolveu-se o produto da parte a) (12,07 g) em diclorometano (50 ml), adicionou-se ácido trifluoracético (50 ml) e agitou-se a mistura durante 2 horas. Removeram-se os materiais voláteis em vácuo e retirou-se o resíduo em bicarbonato de sódio aquoso e lavou-se com éter. Acidificou-se então a camada aquosa com ácido clorídrico concentrado e extraiu-se com acetato de etilo. Lavou-se o acetato de etilo com salmoura, secou-se ( $MgSO_4$ ) e removeram-se os materiais voláteis em vácuo. Dissolveu-se o resíduo em tolueno (50 ml) e adicionou-se gota a gota cloreto de oxalilo (50 ml), à temperatura ambiente e sob azoto. Adicionou-se gota a gota dimetilformamida (0,3 ml) e agitou-se a mistura durante 45 minutos. Removeram-se os materiais voláteis e adicionou-se o cloreto de ácido impuro, gota a gota, a uma solução agitada de hidróxido de amônio concentrado (50 ml) a  $-10^\circ C$ . Recolheu-se por filtração o sólido que precipitou e lavou-se com água e éter, para originar o composto do subtítulo (3,53 g).



Espectro de massa: FAB 212 (M+H);

rmn de  $^1\text{H}$  (360MHz,  $\text{CDCl}_3$ ); 3,13 (2H, t), 3,72 (2H, t), 3,95 (2H, s), 5,58 (1H, brs), 6,56 (1H, brs), 7,20-7,39 (5H, m).

c) Cloridrato de 2-(2-feniltioetoxi)etanamina

Preparou-se o composto do subtítulo sob a forma do seu sal de cloridrato (6,0 g) de acordo com o procedimento do Exemplo 5, parte c), usando 2-(2-feniltioetoxi)-acetamida (5,5 g), uma solução de borano-tetra-hidrofurano (1,0 M em THF, 60 ml) e tetra-hidrofurano (60 ml).

d) 3-[2-(2-feniltioetoxi)etilamino-sulfonil]propanoato de metilo

Preparou-se o composto do subtítulo (2,85 g) de acordo com o procedimento do Exemplo 5, parte d), usando cloridrato de 2-(2-feniltioetoxi)etanamina (6 g), trietilamina (4 ml), 3-(cloro-sulfonil)propanoato de metilo (5,8 g) e diclorometano (50 ml).

Espectro de massa: FAB 348 (M+105).

e) Cloridrato de 3-[2-(4-hidroxi-2-oxo-3H-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]-N-[2-(2-feniltioetoxi)etil]propano-sulfonamida

Preparou-se o composto do título (0,106 g) de acordo com o procedimento do Exemplo 8, parte e), usando 3-[2-(2-feniltioetoxi)etilamino-sulfonil]propanoato de metilo (1,4 g), hidreto de diisobutilalumínio (1,5 M em tolueno, 3 ml), cloridrato de 7-(2-aminoetil)-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona (1,2 g) e cianoboro-hidreto de sódio (0,3 g).

P.f. 193-4° C;

Espectro de massa: FAB 512 (M+H);

rmn de  $^1\text{H}$  (360MHz,  $d_6\text{DMSO}$ ) 2,06 (2H, m), 2,85 (2H, m), 3,08 (6H, m), 3,15 (4H, m), 3,46 (2H, t), 3,59 (2H, t), 6,76 (1H, d), 7,19 (1H, m), 7,31-7,36 (4H, m), 9,06 (2H, s), 10,17 (1H, s), 11,78 (1H, br).

### Exemplo Farmacológico

Determinaram-se as afinidades de ligação dos compostos dos Exemplos acima para os sítios de ligação do  $\text{DA}_2$ -receptor em membranas da pituitária de bovinos, a partir da deslocação de [ $^3\text{H}$ ]-N-n-propilnorapomorfina e de [ $^3\text{H}$ ]-espiperona na ausência ou na presença do análogo de GTP não hidrolisável, respectivamente, D.R. Sibley, A. DeLean e I. Creese, "Anterior Pituitary Dopamine Receptors, Demonstration of Interconvertible High and Low Affinity States of the D-2 Dopamine Receptor", J. Biol. Chem., 1982, 257(11), 6351-6361.

A actividade do  $\text{DA}_2$ -receptor foi também demonstrada numa triagem funcional, a artéria da orelha isolada do coelho, tal como descrito por Brown and O'Connor, Br. J. Pharmacol., 1981, 73, 189P.

A actividade do  $\beta_2$ -adreno-receptor foi demonstrada na traqueia isolada da cobaia, tal como descrito por I. G. Dougall, D. Harper, D. M. Jackson e P. Leff, Br. J. Pharmacol., 1991, 104, 1057.

A actividade do  $\alpha_1$ -receptor foi determinada na artéria da orelha isolada do coelho usando o seguinte método:

### Artéria da orelha isolada do coelho

Mataram-se coelhos NZW machos (2,5-3,0 kg) por meio de injeção intravenosa de sódio pentobarbitona (60 mg/kg). Removeram-se as orelhas e expôs-se a porção

proximal da artéria de orelha média e canulou-se usando uma cânula de polipropileno (0,75 mm de diâmetro externo). Depois da remoção, limpou-se a artéria do tecido de ligação aderente e prepararam-se 6 anéis, com 5 mm de largura, preservando o plano do músculo liso circular. Montaram-se os tecidos em ganchos de arame de tungstênio finos (0,25 mm de diâmetro) em banhos de órgãos de 20 ml contendo uma solução de Krebs com a seguinte composição (mM): NaCl 117,56; NaHCO<sub>3</sub> 25,00; KCl 5,36; NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,89; MgSO<sub>4</sub> 1,18; glucose 11,10; e CaCl<sub>2</sub> 2,55. Incluíram-se cocaína (30 μM) e propranolol (1 μM) na solução de Krebs para bloquear a absorção neuronal e os β-receptores, respectivamente. Adicionou-se também ascorbato (100 μM) para evitar a oxidação da catecholamina. Manteve-se esta solução a 37° C e gaseificou-se continuamente com O<sub>2</sub> a 95%:CO<sub>2</sub> a 5%. Ligou-se o gancho de arame superior a um transdutor de deslocamento de força Ormed, ficando o gancho inferior ligado a um suporte estacionário no banho. Registaram-se as mudanças na força isométrica em gravadores de superfície plana Advance Bryans AB500.

### Parte Experimental

#### Geral

No início de cada experiência, aplicou-se uma força de 1,0 g a cada tecido. Voltou-se a aplicar esta força duas ou três vezes durante um período de estabilização de aproximadamente 60 minutos, até ficar constante. Ao mesmo tempo que a força era aplicada novamente, lavavam-se os banhos. Construíram-se curvas do efeito de concentração do agonista, E/[A], por adições cumulativas de agonista em incrementos de 0,5 log<sub>10</sub>. Registaram-se as respostas (contrações) como uma percentagem da resposta máxima do agonista padrão.

#### Quantificação do agonismo

Adoptou-se a fenilefrina como agonista padrão. Construiu-se primeiro uma curva E/[A] para a fenilefrina. Lavou-se então a fenilefrina e construiu-se uma curva E/[A] para o composto do teste. As respostas dos compostos que produziram agonismo foram

expressas como uma percentagem da resposta máxima à fenilefrina. O valor do assíntoto da curva do composto do teste em relação à fenilefrina indicou a actividade intrínseca dos compostos. (Assumi-se que a fenilefrina tinha uma actividade intrínseca de 1).

O valor  $p[A_{50}]$  é uma medida da potência agonista. É o logaritmo negativo da concentração agonista que produz uma resposta que é metade da resposta máxima. Para os compostos com actividades intrínsecas significativamente inferiores a 1, isto é,  $\leq 0,8$ , é possível calcular os valores de eficácia ( $\tau$ ) e os valores de afinidade ( $pK_A$ ) usando o método comparativo de análise. Esta análise assume que a fenilefrina actua como um agonista total neste sistema e, deste modo, usa-a para definir os parâmetros operacionais modelo  $E_m$  e  $n$  (ref. Leff, et al., "Estimation of agonist affinity and efficacy by direct and operational model fitting.", J. Pharmacol. Methods., 1989, 23, 225-237). Estes parâmetros podem depois ser utilizados para realizar uma análise comparativa no composto do teste a ser realizado. A afinidade é expressa como um  $pK_A$  (o logaritmo negativo da concentração agonista que ocupa metade dos receptores).

#### Quantificação do antagonismo

Investigaram-se os compostos que não demonstraram agonismo como antagonistas, através da incubação de tecidos que têm uma concentração do composto tão elevada quanto possível e, subsequentemente, construindo curvas de fenilefrina  $E/[A]$ . O grau do número à direita destas curvas de fenilefrina comparado com a curva de fenilefrina do controlo permitiu uma avaliação da afinidade de um composto do teste a ser feito. Essas avaliações de afinidade são mostradas como valores  $pA_2$  (logaritmo negativo da concentração de antagonista que produz uma deslocação duas vezes mais à direita da curva  $E/[A]$  de controlo).

#### Confirmação do agonismo mediado por $\alpha_1$

Adoptou-se prazosina como o antagonista  $\alpha_1$  padrão. Se um composto do teste revelou agonismo então, ao atingir o assíntoto da curva  $E/[A]$  do composto do teste,

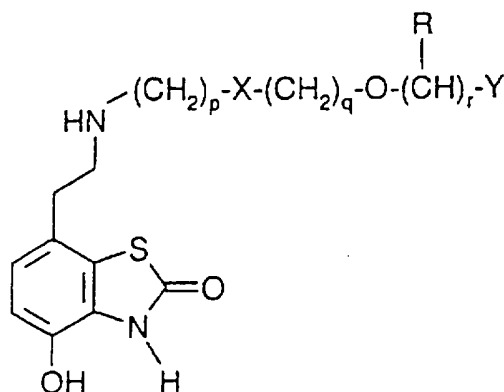
adicionou-se prazosina (1  $\mu$ M) para ver se a resposta se inverteu. Se um antagonista  $\alpha_1$  inverter a resposta do composto do teste, isto sugere que o agonismo é mediado por  $\alpha_1$ .

Lisboa, 19 ABR. 2000

**Américo da Silva Carvalho**  
Agente Oficial de Propriedade Industrial  
R. Castilho, 201 - 3.º E - 1070 LISBOA  
Telets. 385 13 39 - 385 46 13

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula I, que inclui os seus isómeros ópticos,



em que

X representa  $-\text{SO}_2\text{NH}-$  ou  $-\text{NHSO}_2-$ ,

p, q e r representam, independentemente, 2 ou 3,

Y representa tienilo opcionalmente substituído por alquilo em  $\text{C}_1\text{-C}_6$  ou halogéneo, ou feniltio- ou fenilo opcionalmente substituído por alquilo em  $\text{C}_1\text{-C}_6$  ou halogéneo, e

cada um dos símbolos R, independentemente, representa H ou alquilo em  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ,

e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que q é 2.
3. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que r é 2.
4. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que Y é fenilo substituído por metilo.



5. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que Y é fenilo substituído por um substituinte de halogéneo seleccionado de um substituinte de cloro ou flúor.
6. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que X é SO<sub>2</sub>NH, p é 3 e q e r são, cada um, 2.
7. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que X é NHSO<sub>2</sub>, e p, q e r são todos 2.
8. Composto de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, na forma de um sal farmacêuticamente aceitável seleccionado de sais de cloridrato, citrato, D,L-lactato, hemi-sulfato, hemitartarato, D-gluconato, metano-sulfonato, p-tolueno-sulfonato, hemifumarato, benzoato, xinafoato, hemi-succinato, 3-hidroxi-2-naftoato, hemiembonato, hemimaleato, D-canforsulfonato, 10-undecanoato, mandelato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, 4-metoxibenzoato, 4-clorobenzoato, 5-metilsalicilato, sacarinato, monometil suberato, hemi-suberato e difenil acetato.
9. Composto de acordo com a reivindicação 1, seleccionado de:  
  
3-[2-(4-hidroxi-2-oxo-3H-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]-N-[2-(2-feniletoksi)etil]-propano-sulfonamida;  
  
N-[2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-3H-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]etil]-2-(2-feniletoksi)etano-sulfonamida;  
  
3-[2-(4-hidroxi-2-oxo-3H-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]-N-[2-[2-(5-metil-2-

*Lucas*

-tienil)etoxi]etil]-propano-sulfonamida;

N-[2-[2-(4-fluorfenil)etoxi]etil]-3-[2-(4-hidroxi-2-oxo-3H-1,3-benzotiazol-7-il)-etilamino]propano-sulfonamida;

N-[2-[2-(4-clorofenil)etoxi]etil]-3-[2-(4-hidroxi-2-oxo-3H-1,3-benzotiazol-7-il)-etilamino]propano-sulfonamida;

3-[2-(4-hidroxi-2-oxo-3H-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]-N-[2-[2-(4-metilfenil)-etoxi]etil]propano-sulfonamida;

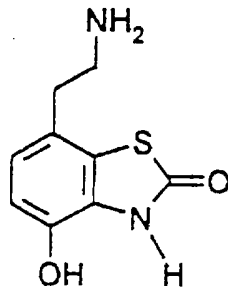
(R,S)-3-[2-(4-hidroxi-2-oxo-3H-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]-N-[2-(2-fenil-1-propoxi)etil]propano-sulfonamida;

3-[2-(4-hidroxi-2-oxo-3H-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]-N-[2-[2-(2-metilfenil)-etoxi]etil]propano-sulfonamida; e

3-[2-(4-hidroxi-2-oxo-3H-1,3-benzotiazol-7-il)etilamino]-N-[2-(2-feniltioetoxi)-etil]propano-sulfonamida.

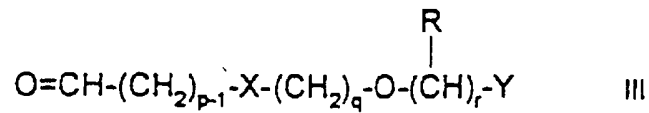
10. Composto de acordo com a reivindicação 9, na forma do sal de cloridrato.
11. Método para a produção de um composto de acordo com qualquer das reivindicações 1-10, que compreende a alquilação redutiva selectiva de um composto de fórmula II,

*W. J. Jones*



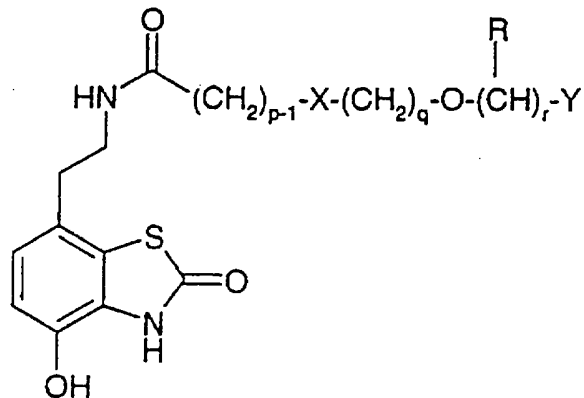
II

com um composto de fórmula III,



em que p, q, r, R, X e Y são tal como se definiram na reivindicação 1, na presença de um agente de redução.

12. Processo para a preparação de um composto de acordo com qualquer das reivindicações 1-10, que compreende a redução selectiva de um composto de fórmula IV,

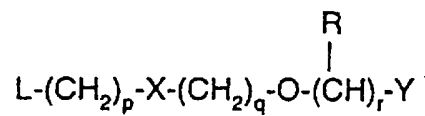


IV

*Handwritten signature*

em que p, q, r, R, X e Y são tal como se definiram na reivindicação 1 acima.

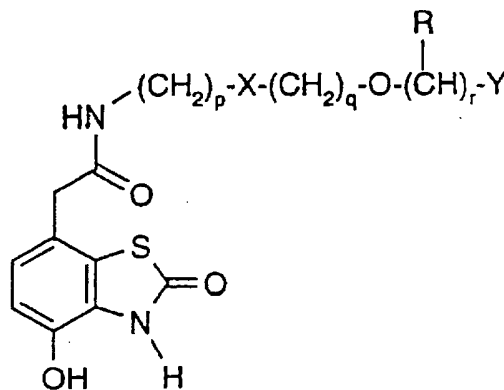
13. Processo para a preparação de um composto de acordo com qualquer das reivindicações 1-10, que compreende a alquilação do composto de fórmula II, tal como definido na reivindicação 11, ou de um seu sal, com um agente de alquilação de fórmula VI



VI

em que p, q, r, R, X e Y são tal como se definiram na reivindicação 1, e L representa um bom grupo lábil seleccionado de cloreto, brometo, iodeto e metano-sulfoniloxi.

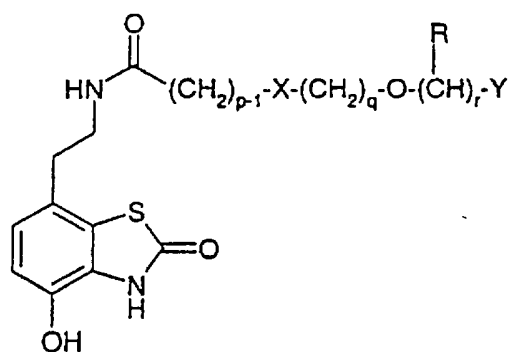
14. Processo para a preparação de um composto de acordo com qualquer das reivindicações 1-10, que compreende a redução selectiva de um composto de fórmula VII,



VII

em que p, q, r, R, X e Y são tal como se definiram na reivindicação 1.

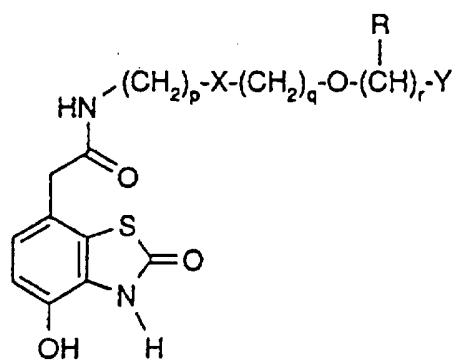
15. Compostos de fórmula IV,



IV

em que p, q, r, R, X e Y são tal como se definiram na reivindicação 1.

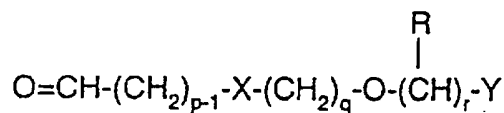
16. Compostos de fórmula VII,



VII

em que p, q, r, R, X e Y são tal como se definiram na reivindicação 1.

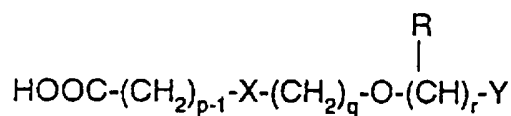
17. Compostos de fórmula III,



III

em que p, q, r, R, X e Y são tal como se definiram na reivindicação 1.

18. Compostos de fórmula V,



V

em que p, q, r, R, X e Y são tal como se definiram na reivindicação 1.

19. Composto de fórmula I, tal como se definiu na reivindicação 1, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, para uso em terapia.
20. Uso de um composto de fórmula I, tal como se definiu na reivindicação 1, ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável, no fabrico de um medicamento para o tratamento da doença da obstrução das vias respiratórias, em particular para o tratamento da asma ou bronquite crónica.
21. Composição farmacêutica que compreende um composto de fórmula I, tal como se definiu na reivindicação 1, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, dispersa



num agente propulsor que inclui opcionalmente agentes excipientes, lubrificantes ou estabilizadores.

22. Composição farmacêutica que compreende um composto de fórmula I, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, na forma de uma suspensão aquosa nebulizada ou uma solução opcionalmente com um ajustamento do pH e/ou da tonicidade.
23. Composição farmacêutica que compreende um composto de fórmula I, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, na forma de um pó seco para inalação, que inclui opcionalmente um agente veicular farmacêuticamente aceitável.

Lisboa, 19 ABR. 2000



**Américo da Silva Carvalho**  
Agente Oficial de Propriedade Industrial  
R. Castilho, 201 - 3.º E - 1070 LISBOA  
Telefs. 385 13 39 - 385 46 13