(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 900760 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS**
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE PUBLIC

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 900760

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
C07C311/21
C07C311/29
C07C317/14
C07C323/67

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **15.02.1990**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **15.02.1990**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **19.08.1990**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

18.02.1989 DE 3905075

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •**Hoechst Aktiengesellschaft,** 65926 Frankfurt am Main, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •**Lang, Hans-Jochen,** Hofheim/Taunus, SAKSA, (DE)
2 •**Granzer, Ernold,** 6233 Kelkheim (Taunus), SAKSA, (DE)
3 •**Kerekjarto, Bela,** BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

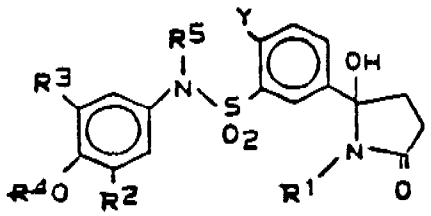
Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention
Bentseenisulfonamidit ja menetelmä niiden valmistamiseksi
Benzensulfonamider och förfarande för deras framställning

Bentseenisulfonamidit ja menetelmä niiden valmistamiseksi

Keksintö koskee bentseenisulfonamideja.

Tiedetään, että kaavan IV mukaisilla bentseenisulfonamideilla

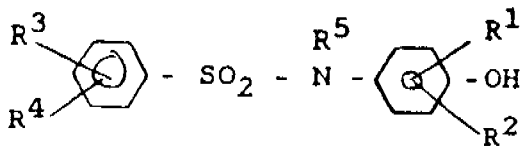


on salidiureettisia ja verenpainetta alentavia ominaisuuksia ja ne kykenevät samanaikaisesti alentamaan seerumin LDL-fraktion aterogeenisten eli valtimoiden seinämiin rasvakerrostumia muodostavien lipidien määrää (saksalainen patenttijulkaisu 3 713 757 vastaten patenttijulkaisua EP-A-0 288 028 ja US patenttia no. 4 849 444).

Salidiureesi ja verenpaineen lasku osoittautuvat kuitenkin häiritseviksi hyperlipidemia- potilailla, joilla ei esiinny samanaikaisesti verenpainetautia ja/tai sydämen vajaatoimintaa.

Keksinnön tehtävänä on asettaa käyttöön bentseenisulfonamidijohdannaiset, joilla ei ole salidiureettista eikä verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Todettiin, että salidiureettisia ja verenpainetta alentavia ominaisuuksia ei enää esiinny seuraavilla kaavan I mukaisilla bentseenisulfonamideilla



I

Keksintö koskee tämän johdosta kaavan I mukaisia bentseenisulfonamideja, joissa

R^1 on 1-5 C-atomia sisältävä alkyyli, 3-5 rengasjäsentä sisältävä sykloalkyyli,

R^2 on haarautunut, 3 - 5 C-atomia sisältävä alkyyli,

R^3 on vety, halogeeni, alkyyli tai alkoksi, joissa on kulloinkin 1 - 4 C-atomia,

R^4 on vety, 1 - 3 C-atomia sisältävä alkyyli, halogeeni, trifluorimetyyli, ryhmä $-SO_n-A$, jossa A on 1 - 3 C-atomia sisältävä sisältävä alkyyli tai, jos n=2, niin A on NR^6R^7, jolloin R^6 ja R^7 merkitsevät vetyä tai 1 - 4 C-atomia sisältävää alkyyliä, n = 0, 1,2,

R^5 on vety tai 1 - 3 C-atomia sisältävä alkyyli.

Substituenteissa R^1, R^3, R^4 ja R^5 sekä R^6 ja R^7 ovat alkyyliryhmät ovat suoraketjuisia tai haarautuneita. Vastaava pätee myös alkoksiryhmään. Halogeeni on fluori, kloori, bromi ja jodi, edullisesti kloori.

Keksintö koskee erityisesti kaavan I mukaisten yhdisteiden käyttöä lääkeaineina.

Edullisina pidetään yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa

R^1 on metyyli, isopropyyli, tert.-butyyli,

R^2 on isopropyyli, tert.-butyyli,

R^3 on vety, kloori, suoraketjuinen tai haarautunut, 1 - 3 C-atomia sisältävä alkoksi,

R^4 on trifluorimetyyli tai ryhmä $-SO_n-A$, jossa A ja n merkitsevät samaa kuin edellä,

R^5 on vety tai 1 - 3 C-atomia sisältävä alkyyli.

Erityisen edullisina pidetään seuraavia kaavan I mukaisia yhdisteitä:

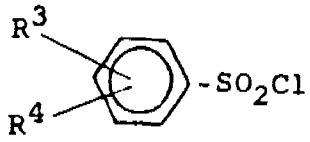
5-N-(3,5-di-tert.-butyyli-4-hydroksifenyylisulfamoyyli)-2-klooribentseeni-N,N-dimetyylisulfonamidia,

5-N-(3,5-di-tert.-butyyli-4-hydroksifenyylisulfamoyyli)-2-klooribentseeni-N-metyylisulfonamidia,

5-N-(3,5-di-tert.-butyyli-4-hydroksifenyylisulfamoyyli)-2-klooribentseenisulfonamidia,

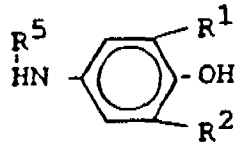
3-N-(3,5-di-tert.-butyyli-4-hydroksifenyylisulfamoyyli)-4-klooribentseenisulfonamidia.

Keksintö koskee edelleen menetelmää kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, ja menetelmä on tunnettu siitä, että kaavan II mukaisten yhdisteiden



II

annetaan reagoida kaavan III mukaisen amiinin kanssa



III,

jolloin R^1 - R^5 merkitsevät samaa kuin edellä, ja mahdollisesti saadut kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R^5 on vety, muutetaan alkyloimalla tavanomaisesti kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi, joissa R^5 on 1-3 C-atomia sisältävä alkyyliryhmä.

Kaavan II mukaisten yhdisteiden annetaan reagoida sinänsä tunnetulla tavalla rakenteen III mukaisen aminofenolin kanssa, jolloin R_1 - R_5 merkitsevät samaa kuin edellä, kaavan I mukaisten yhdisteiden muodostuessa. Tällöin menetellään edullisesti siten, että molempien reagoivien aineiden annetaan reagoida moolisuhteessa 1:1 vedessä tai inertissä, polaarisessa, orgaanisessa liuottimessa, kuten dimetyyliformamidissa, dimetyyliasetamidissa, dioksaanis-

sa, tetrahydrofuraanissa, dietyleeniglykolidimetyylieetterissä, alemmissa , 1 - 4 C-atomia sisältävissä alkoholeissa, esim. metanolissa, etanolissa, isopropanolissa, samoin myös alkaanihappoalempialkyyliesterissä, esimerkiksi etikkahappometyyli- tai -etyyliesterissä.

Tällöin on osoittautunut edulliseksi käyttää vähintään 1, mieluummin 2 tai useampaa moolia sopivaa protoneja sitovaa apuemästä, kuten esimerkiksi alkali- tai maa-alkalihydroksidia, kuten KOH:ta, NaOH:ta, $Ca(OH)_2$:ta, alkalimetallikarbonaattia tai -vetykarbonaattia kuten Na_2CO_3:a, K_2CO_3:a, $NaHCO_3$:a, $KHCO_3$:a tai edullisesti tertiäristä amiinia, kuten trimetyyliamiinia, trietyyliamiinia, tripropyyliamiinia, tributyyliamiinia, disykloheksyylietyyliamiinia tai pyridiiniä, mutta myös heikkojen alkaanikarboksyylihappojen alkali- sekä maa-alkalisuoloja, kuten esim. natriumasetaattia.

Kaavan II mukaiset sulfonihappokloridit ja kaavan III mukaiset aminofenolit, joissa R^1 - R^5 merkitsevät samaa kuin edellä, ovat kirjallisuudesta tunnettuja ja , jos ne eivät ole tunnettuja, niin niitä voidaan valmistaa vastaavasti, kuten tunnetuissa menetelmissä.

Menetelmätuotteet ovat arvokkaita lääkeaineita ja niillä on erittäin edullisia terapeuttisesti käyttökelpoisia ominaisuuksia.

Keksintö koskee tämän johdosta myös farmaseuttisia valmisteita, joiden perustana kaavan I mukaiset yhdisteet ovat, sekä niiden käyttöä lääkeaineina, erityisesti lipidiaineenvaihdunnan häiriöiden hoidossa. Keksintö koskee edelleen kaavan I mukaisten yhdisteiden käyttöä lääkeaineiden valmistamiseksi.

Kohonneet VLDL- ja LDL-pitoisuudet altistavat tämänhetkisen näkemyksen mukaan oleellisesti ateroskleroosin eli valtimoiden seinämien kovetustaudin kehittymiselle ja taudin etenemiselle. Erityisesti hapettunut LDL on voimakkaasti aterogeeninen eli valtimoiden seinämiin rasvaker-

rostumia muodostava ja soluille myrkyllinen. Kohonneiden VLDL- ja LDL-arvojen alentaminen ja patofysiologisten hapetustapahtumien estäminen, tarkoituksena vaikuttaa ateroskleroottisiin prosesseihin on terapeuttisesti erittäin mielenkiintoista. Joidenkin potilaiden kohdalla kohonneella verenpaineella on kuitenkin ratkaiseva merkitys. Näitä potilaita varten kehitettiin bentseenisulfonamidit (DE-A-3 713 757), joilla on salidiureettisia eli keittosuolan virtsaan erittymistä lisääviä ja verenpainetta alentavia ominaisuuksia, ja, jotka kykenevät samanaikaisesti alentamaan seerumin LDL-fraktion aterogeenisten lipidien määrää. Mutta potilaille, jotka eivät sairasta verenpainetautia ja/tai sydämen vajaatoimintaa, mutta joiden lipiditaso on kohonnut, salidiureesi ja verenpaineen lasku osoittautuvat häiritseviksi. Keksinnön mukaisilla, kaavan I mukaisilla sulfonamideilla on uudenlainen vaikutus, koska niitä käytettäessä ei enää esiinny salidiureettisia ja verenpainetta alentavia ominaisuuksia. Uudet yhdisteet kykenevät alentamaan oleellisesti suuremmassa määrin aterogeenisten lipidien määrää ja ne voivat ehkäistä hapettavia prosesseja. Ne täyttävät tämän johdosta ne vaatimukset, jotka on asetettu veren rasvojen säätelyyn käytettäville lääkeaineille hoidettaessa hyperlipidemia-potilaita, joilla ei ole verenpainetautia ja, jotka eivät kärsi sydämen vajaatoiminnasta. Tämän lisäksi aineet voivat olla arvokkaita lääkeaineita hoidettaessa sairauksia, joissa hapettavilla prosesseilla on merkitystä. Suuri merkitys on myös sillä tosiasialla, että tämä uudenlainen vaikutus voitiin saavuttaa bentseenisulfonamidien luokkaan kuuluvilla yhdisteillä, jotka eivät hyvän siedettävyytensä johdosta kuulu perusterapeuttisiin lääkkeisiin.

Lukuisista, viime vuosien aikana ilmestyneistä julkaisuista käy ilmi, että ateroskleroottisten plakkien eli rasva-aineiden muodostamien kyhmyjen syntymistä edeltää verisuonen seinämän sisimmän solukerroksen eli endoteelin

vaurioituminen. Tällaista endoteelin vaurioitumista voivat aiheuttaa rasvahappoperoksidit ja aktiivisten happilajien radikaalireaktiot, joten näiden, pääasiallisesti LDL-fraktiossa kulkevien lipidiperoksidien määrän vähenemiseen liittyy pakosta aterogeenisen riskin pieneneminen.

Nyt voitiin osoittaa, että keksinnönmukaiset yhdisteet kykenevät alentamaan LDL-fraktiota rotalla jo alueella 1 - 10 mg/kg rotta, vaikuttamatta ollenkaan HDL-fraktioon.

Tämän lisäksi keksinnönmukaiset yhdisteet estävät lipidien peroksidaation, jota voidaan pitää mittana aterogeenisen hapettuneen LDL:n muodostumiselle (NADPH:sta riippuvaisten mikrosomaalisen lipidien peroksidaation estyminen, molonidialdehydimuodostus $IC_{50} \leq 1$ µM).

Kaavan I mukaisia yhdisteitä käytetään annosten ollessa vähintään 0,5 mg/kg/päivä, edullisesti 1,0 mg/kg/-päivä - 15 mg/kg/päivä, edullisesti 10 mg/kg/päivä laskettuna aikuiselle, noin 75 kg painavalle potilaalle.

Uusien yhdisteiden terapeuttisena valmisteena tulevat kyseeseen ennen kaikkea tabletit, lääkerakeet, kapselit, nesteet ja peräpuikot sekä myös ampullit parenteraalisessa annostelussa (ruiskeena laskimoon, ihonalaiseen sidekudokseen, lihakseen). Kaavan I mukaisia yhdisteitä - voidaan käyttää joko yksinään tai sekoitettuna farmakologisesti hyväksyttävien kantaja-aineiden kanssa. Suun kautta annosteltavaa käyttömuotoa pidetään edullisena. Tätä tarkoitusta varten aktiivisiin yhdisteisiin sekoitetaan edullisesti sinänsä tunnettuja aineita ja ne saatetaan sinänsä tunnettuja menetelmiä käyttäen sopiviksi annostelumuodoiksi, kuten tableteiksi, piilokapseleiksi, vesipitoisiksi tai öljymäisiksi suspensioiksi tai vesipitoisiksi tai öljymäisiksi liuoksiksi. Inertteinä kantaja-aineina voidaan käyttää esimerkiksi magnesiumkarbonaattia, maitosokeria tai maissitärkkelystä lisäten muita aineita, kuten esim. magnesiumstearaattia. Tällöin valmistus voi

tapahtua kuiva- tai kosteagranulaattina. Öljymäisinä kantaja-aineina tai liuottimina tulevat kyseeseen erityisesti kasvi- ja eläinkunnasta peräisin olevat öljyt, kuten esim. auringonkukkaöljy tai kalanmaksaöljy.

Valmisteet voivat sisältää lipidiaineenvaihduntahäiriöitä hoidettaessa tavanomaisten täyte- ja kantajaaineiden lisäksi vielä verenpainetta alentavaa ainetta, kuten esim. salureettia eli keittosuolan virtsaan erittymistä lisäävää ainetta, reserpiiniä, hydralatsiinia, guanetidiiniä, α-metyylidopaa, klonidiinia tai ß-sympatolyyttiä eli sympaattista hermostoa lamauttavaa ainetta tai veren liiallista virtsahapon määrää alentavaa ainetta, suun kautta annosteltavaa diabetes-lääkettä, vanhuusiän sairauksissa käytettävää lääkettä tai ainetta, jolla on veren läpivirtausta lisäävä vaikutus.

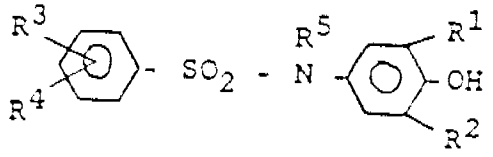
Seuraavissa esimerkeissä suoritusesimerkkien sulamis- ja hajoamispisteet ovat korjaamattomia.

Esimerkit 1 - 45

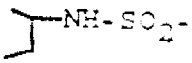
Yleinen ohje kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi:

Liuokseen, jossa on 0,1 moolia sulfonihappokloridia II ja 0,3 moolia trietyyliamiinia 500 ml:ssa etikkahappoetyyliesteriä lisätään annoksittain suspensio tai liuos, jossa on 0,1 - 0,2 moolia aminofenolia III 450 ml:ssa etikkaesteriä. Lämpötila pidetään 30 - 40 °C:een välillä. Sekoitetaan 3 tuntia 50 °C:ssa, jäähdytetään, lisätään vettä, orgaaninen faasi erotetaan ja vesipitoinen faasi uutetaan useita kertoja etikkaesterillä. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaatilla, ja liuotin tislataan. Edelleen puhdistaminen tapahtuu kiteyttämällä.

Taulukko 1.



I

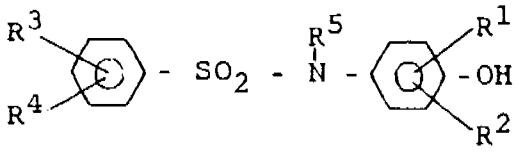
Esimerkki	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	Jähmettymispiste
1	t-but	t-but	4-Cl	3-H_2NO_2S-	H	217 °C
2	i-prop	i-prop	4-Cl	3-H_2NO_2S-	H	210 °C
3	t-but	t-but	4-Cl/6-NH_2	3-H_2NO_2S-	H	238 °C
4	t-but	t-but	H	H	H(K)	180-181 °C
5	t-but	t-but	H	4-Cl	H(K)	203-205 °C
6	t-but	t-but	5-NH_2	2-Cl	H	208-209 °C
7	t-but	t-but	H	4-Me	H(K)	177 °C
8	t-but	t-but	6-Cl	2-Cl	H	190 °C
9	i-prop	i-prop	H	H	H	145-146 °C
10	i-prop	i-prop	H	4-Me	H	158 °C
11	i-prop	i-prop	H	4-Cl	H	163 °C
12	Me	t-but	4-Cl	3-H_2NO_2S-	H	152 °C
13	Me	t-but	H	4-Me	H	170 °C
14	Me	t-but	H	H	H	136 °C
15	Me	t-but	H	4-Cl	H	153 °C
16	t-but	t-but	H	4-H_2NO_2S-	H	191 °C
17	t-but	t-but	H	3-H_2NO_2S-	H	225 °C
18	t-but	t-but	4-Cl	3-$MeNHO_2S$-	H	179 °C
19	t-but	t-but	4-Cl	3-Me_2NO_2S-	H	170 °C
20	t-but	t-but	4-Me	3-H_2NO_2S-	H	166-168 °C
21	t-but	t-but	4-Cl	3-	H	191 °C
22	t-but	t-but	2-Cl	5-H_2NO_2S	H	201 °C
23	t-but	t-but	H	3-MeS-	H	158-160 °C
24	t-but	t-but	H	4-Me-S-	H	193-195 °C
25	t-but	t-but	H	3-Me-SO-	H	187 °C

Jatkoa taulukkoon 1

Esimerkki	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	Jähmettymispiste
26	t-but	t-but	H	3-Me-SO_2-	H	177-178 °C
27	t-but	t-but	H	4-MeSO-	H	219 °C
28	t-but	t-but	H	2Me-S-	H	135 °C
29	t-but	t-but	H	2-Me-SO_2	H	223 °C
30	t-but	t-but	H	4-CF_3-	H	182-183 °C
31	t-but	t-but	4-Cl	3-CF_3	H	135 °C
32	t-but	t-but	H	3-CF_3	H	144-145 °C
33	t-but	t-but	H	2-CF_3	H	129-131 °C
34	t-but	t-but	2-Cl	5-CF_3	H	192 °C
35	i-prop	i-prop	4-Cl	3-CF_3	H	178 °C
36	i-prop	i-prop	H	3-$MeSO_2$-	H	159 °C
37	Me	t-but	H	3-CF_3	H	134-135 °C
38	Me	t-but	H	4-CF_3	H	162 °C
39	t-but	t-but	4-Cl	3-Et-N(H)-SO_2-	H	164 °C
40	t-but	t-but	4-Cl	3-iPropN(H)-SO_2-	H	187 °C
41	t-but	t-but	3-Cl	4-H_2NO_2S	H	185 °C
42	t-but	t-but	H	4-OMe	H	197-200 °C
43	t-but	t-but	2Cl	5-Me_2NO_2S-	H	215 °C
44	t-but	t-but	4-MeO-	3-H_2N-O_2S-	H	214-215 °C
45	t-but	t-but	4-Cl	3-Me_2NO_2S-	H	321-134 °C

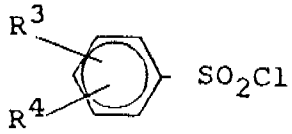
Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä kaavan I mukaisten bentseenisulfonamidien valmistamiseksi,



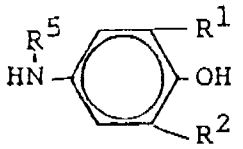
I

jolloin
R^1 on 1 - 5 C-atomia sisältävä alkyyli, 3 - 5 rengasjäsentä sisältävä sykloalkyyli,
R^2 on haarautunut, 3 - 5 C-atomia sisältävä alkyyli,
R^3 on vety, halogeeni, alkyyli tai alkoksi, joissa on kulloinkin 1 - 4 C-atomia,
R^4 on vety, 1 - 3 C-atomia sisältävä alkyyli, halogeeni, trifluorimetyyli, ryhmä $-SO_n-A$, jossa A on 1 - 3 C-atomia sisältävä alkyyli tai, jos n = 2, niin A on NR^6R^7, jolloin R^6 ja R^7 merkitsevät vetyä tai 1 - 4 C-atomia sisältävää alkyyliä, n = 0, 1,2,
R^5 on vety tai 1 - 3 C-atomia sisältävä alkyyli, t u n n e t t u siitä, että kaavan II mukaisten yhdisteiden



II

annetaan reagoida kaavan III mukaisten yhdisteiden kanssa



III,

jolloin R^1 - R^5 merkitsevät samaa kuin edellä, ja mahdollisesti saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^5 on vety, muutetaan alkyloimalla kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi, joissa R^5 on 1 - 3 C-atomia sisältävä alkyyli.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että vähintään yhdellä substituenteista on seuraava merkitys:
R^1 on metyyli, isopropyyli, tert.-butyyli,
R^2 on isopropyyli, tert.-butyyli,
R^3 on vety, kloori, suoraketjuinen tai haarautunut, 1 - 3 C-atomia sisältävä alkoksi,
R^4 on trifluorimetyyli tai ryhmä $-SO_n-A$, jossa A ja n merkitsevät samaa kuin edellä,
R^5 on vety tai 1 - 3 C-atomia sisältävä alkyyli.

3. Patenttivaatimuksen 1. mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, joka on valittu seuraavasta ryhmästä:

5-N-(3,5-di-tert.-butyyli-4-hydroksifenyylisulfamoyyli)-2-klooribentseeni-N,N-dimetyylisulfonamidi,

5-N-(3,5-di-tert.-butyyli-4-hydroksifenyylisulfamoyyli)-2-klooribentseeni-N-metyylisulfonamidi,

5-N-(3,5-di-tert.-butyyli-4-hydroksifenyylisulfamoyyli)-2-klooribentseenisulfonamidi ja

3-N-(3,5-di-tert.-butyyli-4-hydroksifenyylisulfamoyyli)-4-klooribentseenisulfonamidi.

4. Patenttivaatimuksessa 1 määritellyn kaavan I mukaisten yhdisteiden käyttö lääkeaineen valmistamiseksi.

5. Patenttivaatimuksessa 1 määritellyn kaavan I mukaisen yhdisteen käyttö lipidiarvoja alentavan vaikutuksen ja/tai antioksidatiivisia ominaisuuksia omaavan lääkeaineen valmistamiseksi.

6. Menetelmä farmaseuttisen valmisteen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että vaikuttava määrä patenttivaatimuksen I mukaan saatua kaavan I mukaista yhdistettä ja farmaseuttisesti tavanomaiset lisäaineet muutetaan sopivaksi annostelumuodoksi.

PATENTTI-JA REKISTERIHALLITUS **TUTKIMUSRAPORTTI**
PATENTTIOSASTO

PATENTTIHAK.NRO	LUOKKA	TUTKIJA	TUTKIMUSTUL. SAATU

TUTKITUT LUOKAT	TUTKITUT MAAT FI SE NO DK CH DE WO EP GB US	TUTK. KESK. *)

PATENTTIVIRASTOJEN JULKAISUT	LUOKKA	HUOM!
1)		
2)		
3)		
4)		
5)		
6)		
7)		
8)		
9)		

*) TUTKIMUS KESKEYTETTY ESTEEN LÖYTYMISEN TAKIA

KÄÄNNÄ!

PATENTTIVIRASTOJEN JULKAISUT	LUOKKA	HUOM!
10)		
11)		
12)		
13)		
14)		
15)		
16)		
17)		
18)		
19)		

MUITA JULKAISUJA / ON-LINE TUTKIMUS, JOS TEHTY (TIETOKANTA, HAKUSANAT YM.)

HELSINKI _____ _____

PÄIVÄYS ALLEKIRJOITUS