

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 99.360

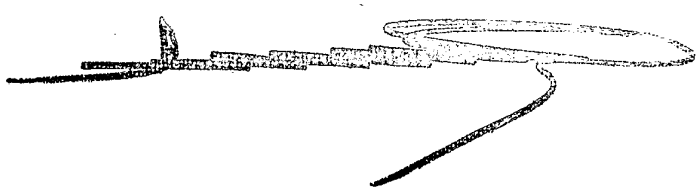
REQUERENTE: WARNER-LAMBERT COMPANY, norte-americana, estabelecida em 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, Estados Unidos da América.

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE CARBAMATOS DE OXI-SULFONILO E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM".

INVENTORES: JOSEPH ARMAND PICARD e DRAGO ROBERT SLISKOVIC.

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

ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA, em 30 de OUTUBRO de 1990 e em 01 de Agosto de 1991, sob os números de série 606,006 e 738,772, respectivamente.



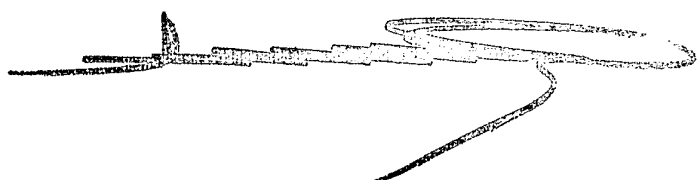
Descrição referente à patente de invenção de WARNER-LAMBERT COMPANY, norte-americana, industrial e comercial, estabelecida em 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, Estados Unidos da América, (inventores: Joseph Armand Picard e Drago Robert Sliskovic, residentes nos Estados Unidos da América) para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE CARBAMATOS DE OXI-SULFONILO E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE OS CONTEM".

DESCRIÇÃO

A presente invenção refere-se a compostos químicos que possuem actividade farmacológica, às composições farmacêuticas que incorporam esses compostos e a um método farmacêutico de tratamento. Mais particularmente a presente invenção refere-se a diversos carbamatos de oxi-sulfonilo que inibem a enzima acil-coenzima A:acil-transferase do colesterol (ACAT), às composições farmacêuticas que incorporam esses compostos e a um método para o tratamento da hipercolesterolemia e de aterosclerose.

Nos anos mais recentes tem sido prestada bastante atenção à função desempenhada pelos elevados

1



níveis de colesterol no plasma sanguíneo em estados patológicos nos seres humanos. Os depósitos de colesterol no sistema vascular são considerados como uma causa de uma variedade de situações patológicas incluindo a doença cardíaca coronária.

Inicialmente os estudos deste problema foram orientados no sentido da pesquisa de agentes terapêuticos que fossem eficazes para reduzir os níveis totais de colesterol no soro. Sabe-se agora que o colesterol é transportado no sangue sob a forma de partículas complexas constituídas por um núcleo de esteres de colerterilo mais triglicéridos e por uma diversidade de tipos de proteínas que são reconhecidas por receptores específicos. Por exemplo, o colesterol é transportado para os sítios de depósito nos vasos sanguíneos sob a forma de colesterol lipoproteico de baixa densidade (colesterol LBD) e removido desses sítios de depósito sob a forma de colesterol lipoproteico de alta densidade (colesterol LAD).

Tendo em consideração estas descobertas, a pesquisa de agentes terapêuticos que controlem o colesterol do soro foi orientada no sentido de encontrar compostos que fossem mais selectivos na sua acção; isto é, agentes que fossem eficazes para elevar os níveis de colesterol LAD no soro sanguíneo e/ou diminuir os níveis de colesterol LBD. Apesar desses agentes serem eficazes para moderarem os níveis de colesterol do soro, não possuem praticamente nenhum efeito sobre o controlo da absorção inicial do colesterol dietético efectuando pelo corpo através da parede do intestino.

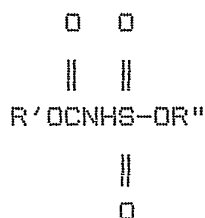
Nas células da mucosa intestinal o colesterol dietético é absorvido sob a forma de colesterol livre o qual deve ser esterificado pela acção da enzima acil-CoA: acil-transferase do colesterol (ACAT) antes de ser envolvido pelas minúsculas partículas de quilo que são depois libertadas na corrente sanguínea. Deste modo, os agentes terapêuticos que inibem eficazmente a acção da ACAT evitam a absorção intestinal do colesterol dietético na corrente sanguínea ou a reabsorção do colesterol que tenha sido previamente libertado no intestino através da própria acção

•
•
•

reguladora do corpo.

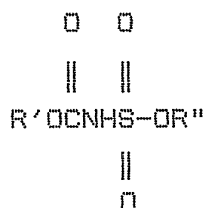
BIBLIOGRAFIA RELEVANTE

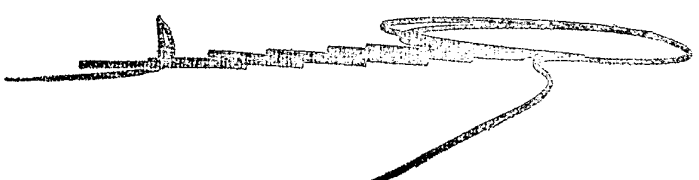
A patente alemã nº. 940292 com a data de 15 de Março de 1956 registada pela Farbwerke Hoechst, AG descreve os compostos que se seguem afirmando que são úteis como auxiliares para a indústria textil, como produtos farmacêuticos e como produtos pesticidas. Não descreve qualquer utilização farmacêutica específica.



<u>R'</u>	<u>R''</u>
CH ₃	Ph
CH ₃	4-NO ₂ Ph
C ₂ H ₅	4-NO ₂ Ph
C ₄ H ₉	4-NO ₂ Ph
4-Cl-Ph	4-Cl-Ph
CH ₃	4-Cl-Ph

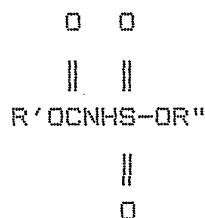
A publicação Chem. Ber. 96, 56-67 (1963) descreve compostos que possuem a fórmula adiante apresentada. Não refere qualquer utilidade para esses compostos.





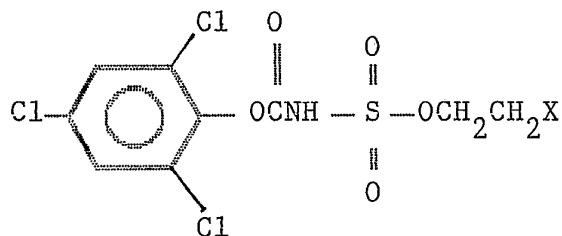
<u>R'</u>	<u>R''</u>
CH ₃	4-Cl-Ph
CH ₃	4-NO ₂ Ph
C ₂ H ₅	4-NO ₂ Ph
i-C ₃ H ₇	4-Cl-Ph
n-C ₄ H ₉	4-NO ₂ Ph

A publicação Chem. Ber. 105, 2800-2804 (1972) descreve compostos com a fórmula adiante apresentada. Não refere qualquer utilidade para esses compostos.



<u>R'</u>	<u>R''</u>
2,4,6-triCl-Ph	CH ₃
2,6-di-Cl-4-Ph-Ph	i-C ₃ H ₇
3,5-di-Cl-4-Ph-Ph	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃

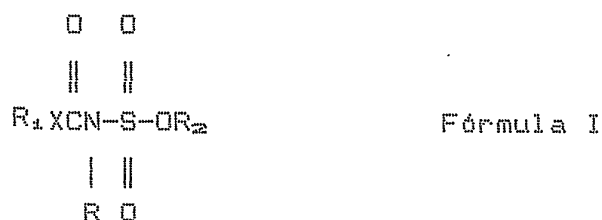
A publicação Tetrahedron Letters descreve os dois compostos adiante indicados e não refere qualquer utilidade para esses compostos.



X = Cl ou Br

SUMARIO DA INVENÇÃO

A presente invenção tem como objectivo proporcionar compostos com a fórmula geral I adiante apresentada, métodos para a utilização desses compostos de fórmula geral I, composições farmacêuticas que os incorporam e processos para a preparação desses compostos.



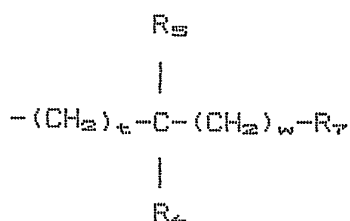
em que o símbolo X representa o átomo de oxigénio ou de enxofre; o radical R representa o átomo de hidrogénio, um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada possuindo entre 1 e 8 átomos de carbono ou o grupo benzilo; cada um dos radicais R₁ e R₂ é seleccionado entre

(a) fenilo o qual é insubstituído ou substituído com 1 a 3 substituintes seleccionados entre fenilo, um grupo alquilo inferior possuindo entre 1 e 6 átomos de carbono e o qual pode ser de cadeia linear ou ramificada, um grupo alcoxi possuindo entre 1 e 6 átomos de carbono e o qual pode ser de cadeia linear ou ramificada; fenoxi, hidroxí, fluor, cloro, bromo, trifluor-metilo, -COOH, -COOalquilo em que o radical alquilo possui entre 1 a 4 átomos de carbono e pode ser de cadeia linear ou ramificada, -(CH₂)_pNR₃R₄ em que o símbolo p representa zero ou um, e cada um dos radicais R₃ e R₄ é seleccionado entre hidrogénio ou grupos alquilo de cadeia linear ou ramificada possuindo entre 1 e 4 átomos de carbono;

(b) 1- ou 2-naftilo o qual é insubstituído ou substituído com 1 a 3 substituintes seleccionados entre fenilo, um grupo alquilo possuindo entre 1 e 6 átomos de carbono e o qual pode ser de cadeia linear ou ramificada, um grupo alcoxi possuindo

entre 1 e 6 átomos de carbono e o qual pode ser de cadeia linear ou ramificada; fenoxi, hidroxi, fluor, cloro, bromo, nitro, trifluoro-metilo, $-\text{COOH}$, $-\text{COOalquilo}$ em que o radical alquilo possui entre 1 e 4 átomos de carbono e pode ser de cadeia linear ou ramificada, $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}_3\text{R}_4$ em que os símbolos p , R_3 e R_4 possuem as significações definidas antes;

(c) o grupo



em que o símbolo t representa zero ou um inteiro compreendido entre 1 e 4; o símbolo w representa zero ou um inteiro compreendido entre 1 e 4 com a condição de a soma de t e w não ser superior a 5; os radicais R_5 e R_6 são seleccionados independentemente entre hidrogénio ou grupos alquilo que possuem entre 1 e 6 átomos de carbono, ou no caso do radical R_5 representar o átomo de hidrogénio, o radical R_6 pode ser seleccionado entre os grupos definidos para o radical R_7 , e o radical R_7 representa um grupo fenilo ou um grupo fenilo substituído com 1 a 3 substituintes seleccionados entre grupos alquilo de cadeia linear ou ramificada possuindo entre 1 e 6 átomos de carbono, grupos alcoxi de cadeia linear ou ramificada possuindo entre 1 e 6 átomos de carbono, fenoxi, hidroxi, fluor, cloro, bromo, nitro, trifluoro-metilo, $-\text{COOH}$, COOalquilo em que o radical alquilo possui entre 1 e 4 átomos de carbono, ou $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}_3\text{R}_4$ em que os símbolos p , R_3 e R_4 possuem as significações definidas antes;

(d) $-(\text{CH}_2)_s-\text{Q}$ em que o símbolo s representa um número inteiro compreendido entre 0 e 3 e o símbolo Q representa um heterociclo monocíclico pentagonal ou hexagonal ou bicíclico fundido possuindo pelo menos 1 a 4 átomos de azoto, oxigénio ou enxofre em pelo menos um lado do anel; ou

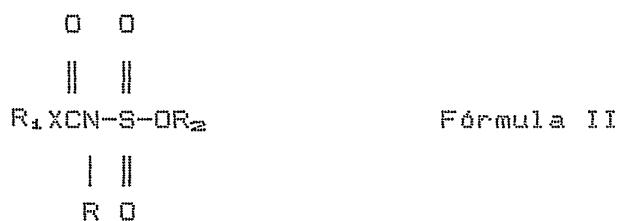
(e) um hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada possuindo entre 1 e 20 átomos de carbono e o qual pode ser saturado ou conter entre 1 e 3 ligações duplas; e seus sais farmacêuticamente aceitáveis com a condição seguinte:

(i) um dos radicais R_1 ou R_2 representa o grupo fenilo ou o grupo fenilo substituído e

(ii) consideram-se excluídos os compostos seguintes:

<u>R'</u>	<u>R''</u>
CH_3	Ph
4-ClPh	4-ClPh
i-C ₃ H ₇	4-ClPh
CH_3	4-ClPh
2,4,6-triClPh	CH_3
2,6-di-Cl-4-Ph-Ph	n-C ₃ H ₇

A presente invenção proporciona também uma composição farmacêutica para regular o colesterol, constituída por uma quantidade eficaz de um composto que possui a fórmula geral II seguinte e um método para tratar a hipercolesterolemia e a aterosclerose o qual consiste em administrar a um paciente uma quantidade eficaz de um composto que possui a fórmula geral II seguinte, em conjunto com um veículo farmacêuticamente aceitável.



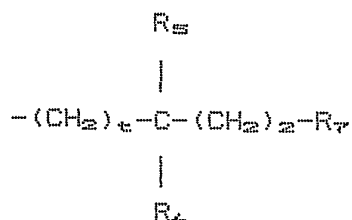
em que o símbolo X representa o átomo de oxigénio ou enxofre; o radical R representa o átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada possuindo entre 1 e 8 átomos de carbono ou o grupo benzilo; cada um dos radicais R_1 e R_2 é

seleccionado entre

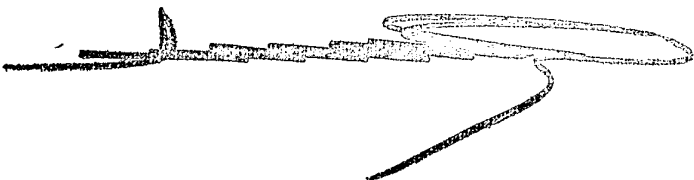
(a) fenilo o qual é insubstituído ou substituído com 1 a 3 substituintes seleccionados entre fenilo, um grupo alquilo possuindo entre 1 e 6 átomos de carbono e o qual pode ser de cadeia linear ou ramificada, um grupo alcoxi possuindo entre 1 e 6 átomos de carbono e o qual pode ser de cadeia linear ou ramificada; fenoxi, hidroxí, fluor, cloro, bromo, nitro, trifluor-metilo, $-COOH$, $-COO$ alquilo em que o radical alquilo possui entre 1 a 4 átomos de carbono e pode ser de cadeia linear ou ramificada, $-(CH_2)_pNR_3R_4$ em que o símbolo p representa zero ou um e cada um dos radicais R_3 e R_4 é seleccionado entre hidrogénio ou grupos alquilo de cadeia linear ou ramificada possuindo entre 1 e 4 átomos de carbono;

(b) 1- ou 2-naftilo o qual é insubstituído ou substituído com 1 a 3 substituintes seleccionados entre fenilo, um grupo alquilo possuindo entre 1 e 6 átomos de carbono e o qual pode ser de cadeia linear ou ramificada, um grupo alcoxi possuindo entre 1 e 6 átomos de carbono e o qual pode ser de cadeia linear ou ramificada; fenoxi, hidroxí, fluor, cloro, bromo, nitro, trifluoro-metilo, $-COOH$, $-COO$ alquilo em que o radical alquilo possui entre 1 e 4 átomos de carbono e pode ser de cadeia linear ou ramificada, $-(CH_2)_pNR_3R_4$ em que os símbolos p , R_3 e R_4 possuem as significações definidas antes;

(c) o grupo



em que o símbolo t representa zero ou um inteiro compreendido entre 1 e 4; o símbolo w representa zero ou um inteiro compreendido entre 1 e 4 com a condição de a soma de t e w não



ser superior a 5; os radicais R_5 e R_6 são seleccionados independentemente entre hidrogénio ou grupos alquilo que possuem entre 1 e 6 átomos de carbono, ou no caso do radical R_5 representar o átomo de hidrogénio, o radical R_6 pode ser seleccionado entre os grupos definidos para o radical R_7 , e o radical R_7 representa um grupo fenilo ou um grupo fenilo substituído com 1 a 3 substituintes seleccionados entre grupos alquilo de cadeia linear ou ramificada possuindo entre 1 e 6 átomos de carbono, grupos alcoxi de cadeia linear ou ramificada possuindo entre 1 e 6 átomos de carbono, fenoxi, hidroxí, fluor, cloro, bromo, nitro, trifluoro-metilo, $-COOH$, COO alquilo em que o radical alquilo possui entre 1 e 4 átomos de carbono, ou $-(CH_2)_pNR_3R_4$ em que os símbolos p , R_3 e R_4 possuem as significações definidas antes;

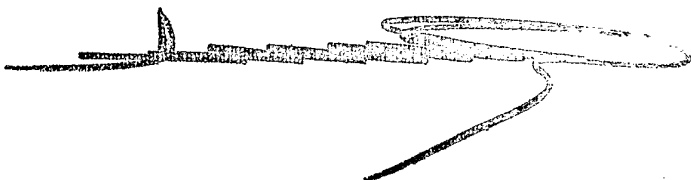
(d) $-(CH_2)_s-Q$ em que o símbolo s representa um número compreendido entre 0 e 3 e o símbolo Q representa um heterociclo monocíclico pentagonal ou hexagonal ou bicíclico fundido contendo pelo menos entre 1 e 4 átomos de azoto, oxigénio ou enxofre em pelo menos um lado do anel; ou

(e) um hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada possuindo entre 1 e 20 átomos de carbono e o qual pode ser saturado ou contém entre 1 e 3 ligações duplas; e seus sais farmacologicamente aceitáveis, com a condição de um dos radicais R_1 ou R_2 representar o grupo fenilo ou o grupo fenilo substituído.

DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DA INVENÇÃO

Os compostos da presente invenção constituem uma nova classe de carbamatos de oxi-sulfonilo que são inibidores de ACAT, fazendo com que sejam úteis para tratar a hipercolesterolemia e a aterosclerose.

Nas fórmulas gerais I e II, como exemplos ilustrativos de hidrocarbonetos de cadeia linear ou



ramificada saturados possuindo entre 1 e 20 átomos de carbono refere-se os grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-undecilo, n-dodecilo, n-hexadecilo, 2,2-dimetildodecilo, 2-tetradecilo, e n-octadecilo.

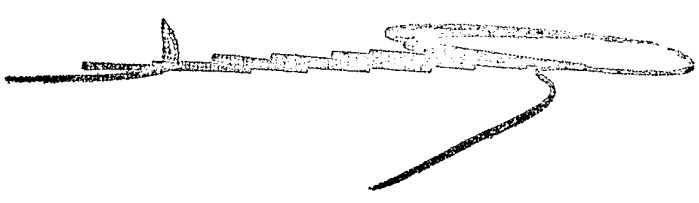
Como exemplos ilustrativos de hidrocarbonetos de cadeia linear ou ramificada possuem entre 1 e 20 átomos de carbono e possuem entre 1 e 3 ligações duplas refere-se os grupos etenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-pentenilo, 2-octenilo, 5-nonenilo, 4-undecenilo, 5-heptadecenilo, 3-octadecenilo, 9-octadecenilo, 2,2-dimetil-11-icosenilo, 9,12-octadecadienilo, e hexadecenilo.

Como exemplos de grupos alcoxi de cadeia linear ou ramificada que possuem entre 1 e 6 átomos de carbono refere-se os grupos metoxi, etoxi, n-propoxi, t-butoxi e pentiloxi.

Como exemplos ilustrativos de grupos alquilo de cadeia linear ou ramificada que possuem entre 1 e 6 átomos de carbono utilizados nas fórmulas I e II refere-se os grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-pentilo, n-butilo e terc-butilo.

Um heterociclo monocíclico pentagonal ou hexagonal ou bicíclico fundido é um anel aromático monocíclico bicíclico fundido contendo pelo menos entre 1 e 4 heteroátomos em pelo menos um anel, tais como os átomos de azoto, oxigênio ou enxofre ou qualquer sua combinação. Como exemplos desses grupos heterocíclicos refere-se os grupos tienilo, benzotienilo, furanilo, benzofuranilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirrolilo, pirazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, benzotiazolilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo ou os N-óxidos dos heterociclos que contêm um átomo de azoto.

Mais especificamente esses heterociclos podem ser 2- ou 3-tienilo; 2- ou 3-furanilo; 2- ou 3- ou 4-piridilo ou -piridil-N-óxido; 2-, 4- ou 5-pirimidinilo; 3- ou 4-piridazinilo; 2-pirazinilo; 2-pirazinil-N-óxido; 2- ou



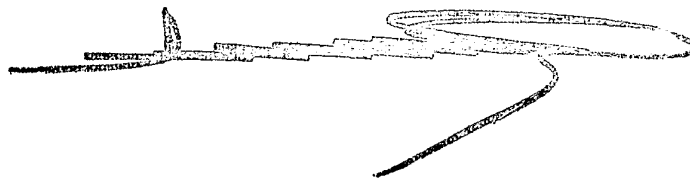
3-pirrolilo; 3-, 4- ou 5-pirazolilo; 2-, 4- ou 5-oxazolilo; 2-, 4- ou 5-tiazolilo; 3-, 4- ou 5-isoxazolilo; 3-, 4- ou 5-isotiazolilo; 5-tetrazolilo; 3- ou 5-(1,2,4,-)triazolilo; 4- ou 5-(1,2,3-)traizolilo; 2-, 4- ou 5-imidazolilo; 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-indolilo; 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-quinolinilo; 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-isoquinolinilo; 2-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzotiazolilo; ou 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzotienilo.

Os sais farmacêuticamente aceitáveis dos compostos de fórmulas I e II consideram-se também englobados no âmbito da presente invenção.

Os sais de bases podem ser produzidos a partir dos compostos de fórmula I fazendo reagir estes com o equivalente de uma base adequada não tóxica e farmacêuticamente aceitável seguindo-se depois a evaporação do solvente utilizado para a reação e ainda a cristalização do sal sempre que necessário. É possível obter compostos de fórmula I, a partir do sal de uma base fazendo reagir esse sal com uma solução aquosa de um ácido adequado tal como o ácido bromídrico, clorídrico ou acético.

As bases adequadas para a preparação dos sais dos compostos da presente invenção englobam as aminas tais como a trietil-amina ou a dibutil-amina, ou as bases de metais alcalinos e as bases de metais alcalino-terrosos. Os hidróxidos de metais alcalinos e os hidróxidos de metais alcalino-terrosos preferenciais para a formação de sais são os hidróxidos de lítio, sódio, potássio, magnésio ou cálcio. A classe de bases adequadas para a preparação de sais não tóxicos e farmacêuticamente aceitáveis é bem conhecida pelos especialistas em formulações farmacêuticas. Veja-se, por exemplo, Stephen N. Berge, et al, J. Pharm. Sci. 66, 1-19 (1977).

Os ácidos adequados para a preparação de sais de ácidos dos compostos da presente invenção contendo um grupo básico englobam, mas sem que isso constitua qualquer limitação, os ácidos acéticos, benzoico, benzeno-sulfônico, tartárico, bromídrico, clorídrico, cítrico, fumárico, glucônico, glucurônico, glutâmico, láctico, málico,



maleico, metano-sulfônico, pamóico, salicílico, esteárico, succínico, sulfúrico e tartárico. Os sais por adição de ácido são formados recorrendo a procedimentos bem conhecidos na especialidade.

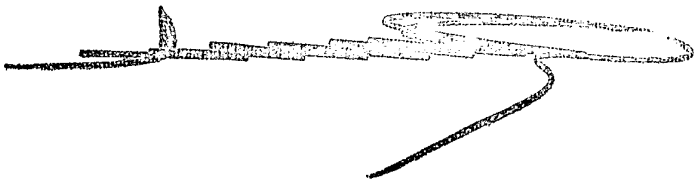
Os compostos da presente invenção também podem existir em diferentes formas estereoisoméricas devido à presença de centros assimétricos no composto. A presente invenção engloba todas as formas estereoisoméricas dos compostos e também as suas misturas, incluindo as misturas racêmicas.

Além disso, os compostos da presente invenção podem existir sob formas não solvatadas e também sob formas solvatadas preparadas com solventes farmacêuticamente aceitáveis tais como a água, o etanol ou semelhante. Em geral, as formas solvatadas são consideradas equivalentes às formas não solvatadas para os efeitos da presente invenção.

Os compostos preferenciais da presente invenção são aqueles em que um dos radicais R_1 e R_2 representa o grupo fenilo e mais preferencialmente um grupo fenilo di-substituído nas posições 2,6. Mais preferencialmente os dois radicais R_1 e R_2 representam um grupo fenilo di-substituído nas posições 2,6.

Conforme se conclui pelos dados representados no Quadro 1 seguinte, os compostos da presente invenção são poderosos inibidores da enzima acil-CoA: aciltransferase do colesterol (ACAT) e por isso são eficazes para inibir a esterificação e o transporte do colesterol através da parede das células do intestino. Em consequência os compostos da presente invenção são úteis para a preparação de formulações farmacêuticas para o tratamento de hipercolesterolemia ou de aterosclerose.

Mediu-se a capacidade dos compostos representativos da presente invenção para inibir a ACAT recorrendo a um teste in vitro mais pormenorizadamente descrito em F. J. Field e R. G. Salone, Biochemica et Biophysica 712:557-570 (1982). De acordo com esse teste é possível avaliar a capacidade de um composto ensaiado para inibir a acilação do

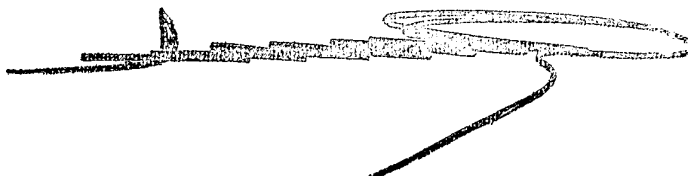


colesterol pelo ácido oleico, medindo a quantidade de oleato de colesterol marcado radioativamente formado a partir de ácido oleico marcado radioativamente, numa preparação tecidual contendo microssomas do intestino do coelho.

Os resultados estão representados no Quadro 1, expressos sob a forma de valores CI_{50} , isto é, a concentração do composto testado necessária para inibir a actividade da enzima em 50%.

Quadro 1

Exemplo	IAI CI_{50} (μM)
1	29
2	90
3	95
4	52
5	13
6	>100
7	40
8	13
9	12
10	>10
17	>50
18	>50
19	>50
20	50
21	>50
22	38
23	10
24	50
25	6.4
26	30
27	3.3
28	5.2
30	48
31	63

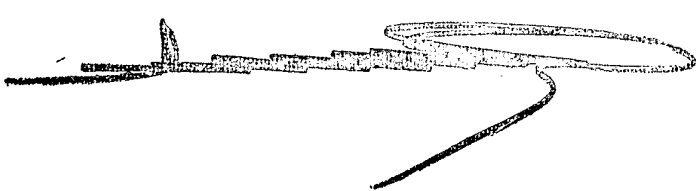


No rastreio in vivo designado por APCC, dividiu-se aleatoriamente ratas macho da estirpe Sprague-Dawley (200 a 225 g) por grupos de tratamento e administrou-se-lhes as doses às 16.00 horas com veículo (CMC/Tween) ou com suspensões dos compostos em veículo. A dieta animal normal foi depois substituída por uma dieta rica em gorduras e em colesterol (designada por PCC) contendo 0.5% de ácido cálcico. As ratas consumiram esta dieta ad libitum durante a noite e foram sacrificadas às 8.00 horas para se obter as amostras sanguíneas para a análise do colesterol recorrendo a procedimentos normalizados. As diferenças estatísticas entre os valores médios do colesterol para o mesmo veículo foram determinados recorrendo à análise de variância seguindo-se o teste de significância mínima de Fisher. Os resultados desta experiência para os compostos representativos da presente invenção encontram-se resumidos no Quadro 2.

Quadro 2

Composto do exemplo nº	% de variação (mg/dl)
1	-70
2	-65
3	-56
4	-65
5	-62
7	-52
8	-68
9	-70
10	-69
17	-26
18	-58
19	-70
20	-11
21	-61
22	+9
23	-59
24	-55
25	-10
26	-18
27	-72
28	-65
30	-9
31	-64

Ao serem aplicados como agentes terapêuticos para o tratamento de hipercolesterolemia ou de aterosclerose, os compostos de fórmula I ou II ou os seus sais farmacêuticamente aceitáveis são administrados aos pacientes em doses compreendidas entre 250 e 3000 mg por dia. Para o ser humano adulto normal com aproximadamente 70 Kg de peso corporal isto significa uma dose compreendida entre 5 e 40 mg/Kg de peso corporal por dia. Todavia, as doses específicas administradas



podem variar consoante as necessidades do paciente, a gravidade do estado que se pretende tratar e com a actividade do composto que se vai administrar. A determinação das doses óptimas para uma situação particular é da competência dos especialistas na matéria.

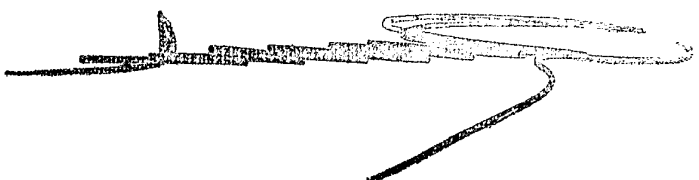
Para a preparação de composições farmacêuticas a partir dos compostos da presente invenção, os veículos inertes farmacêuticamente aceitáveis utilizados podem estar no estado sólido ou no estado líquido. As preparações no estado sólido englobam os pós, os comprimidos, os grânulos dispersíveis, as cápsulas e as pilúlas.

Um veículo sólido pode ser constituído por uma ou por várias substâncias que desempenhem também a função de diluentes, agentes aromatizantes, solubilizadores, lubrificantes, agentes de suspensão, ligantes ou agentes desintegradores dos comprimidos; pode ser também um material para encapsular.

No caso dos pós, o veículo é um sólido finamente dividido que se mistura com o componente activo finamente dividido. No caso dos comprimidos, mistura-se o componente activo com um veículo que possua as necessárias propriedades ligantes, em proporções adequadas, e depois procede-se à compactação conferindo-lhe a forma e as dimensões desejadas.

Os pós e os comprimidos contêm preferencialmente entre 5% e 70% em peso de ingrediente activo. Os veículos adequados são o dicarbonato de magnésio, o estearato de magnésio, o talco a lactose, o açúcar a peptina, a dextrina, o amido, a goma de alcantira, a metil-celulose, a carboxi-metil-celulose de sódio, a uma cera de baixo ponto de fusão, manteiga de cacau e semelhantes.

O termo "preparação" pretende englobar a formulação do composto activo com o material para encapsular que constitui um veículo que proporciona uma cápsula na qual o componente activo (em presença ou na ausência de outros veículos) fica envolvido por um veículo, o qual fica assim em associação com aquele componente. Do mesmo modo



consideram-se também englobadas as pilulas.

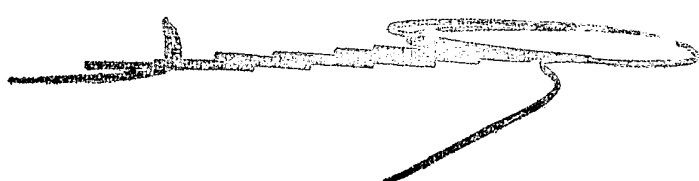
Os comprimidos, os pós, as pilulas e as cápsulas podem ser utilizados como forma de dosagem no estado sólido adequadas para administração oral.

As preparações no estado líquido englobam as soluções, as suspensões ou as emulsões adequadas para a administração oral. As soluções aquosas para a administração oral podem ser preparadas dissolvendo o composto activo em água e adicionando aromatizantes, agentes corantes, estabilizadores e agentes espessantes adequados, conforme necessário. As suspensões aquosas para administração oral podem ser preparadas dispersando o componente activo finamente dividido em água em conjunto com uma substância viscosa tal como as gomas naturais ou sintéticas, as resinas, metil-celulosa, carboxi-metil-celulose de sódio e outros agentes de suspensão conhecidos na especialidade de formulação farmacêutica.

De preferência a preparação farmacêutica apresentar-se-á na forma de uma dosagem unitária. Nessa forma a preparação é dividida em doses unitárias que contêm quantidades adequadas de componente activo. A forma de dosagem unitária pode ser uma preparação embalada que contenha unidades discretas da preparação, por exemplo, comprimidos, cápsulas e pós embalados em frascos ou ampolas. A forma de dosagem unitária também pode ser a própria cápsula, a pilula ou o comprimido, ou pode ser um número adequado dessas formas embaladas.

Os compostos da presente invenção são preparados conforme adiante representado no Esquema I em que os símbolos X, R, R₁ e R₂ possuem as significações definidas na fórmula I.

Faz-se reagir um álcool ou um tiol de fórmula R₁XH com isocianato de cloro-sulfonilo num solvente orgânico inerte tal como THF, Et₂O ou CH₂Cl₂ à temperatura ambiente ou de preferência sob arrefecimento (<0°C). Pode ocorrer a precipitação do carbamato ou do carbamotioato de cloro-sulfonilo resultantes a partir da solução ou é possível



tritirá-los com um solvente não polar tal como os hexanos. O carbamato ou o carbamotioato de cloro-sulfonilo pode ser isolado ou pode ser utilizado tal qual e pode reagir com qualquer álcool de fórmula R_2OH num solvente orgânico inerte tal como THF, Et_2O ou CH_2Cl_2 à temperatura ambiente em presença de um purificador de ácido tal como trietil-amina. O carbamato de óxi-sulfonilo assim formado pode ser convertido num seu sal de base fazendo-o reagir com uma base de uma amina ou de um metal adequado. O sal de base pode reagir depois com um agente de alquilação adequado tal como $R-I$ em que o símbolo R possui as significações definidas antes ou R é diferente de hidrogénio e o símbolo I representa o átomo de iodo.

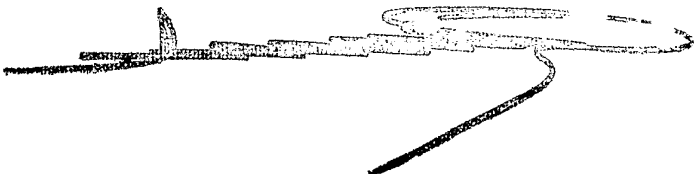
Os tióis e os álcoois R_1XH e R_2OH utilizados para a preparação dos compostos da presente invenção são conhecidos na especialidade ou são preparados recorrendo a procedimentos geralmente conhecidos na especialidade.

Os exemplos específicos adiante descritos ilustram melhor a preparação dos compostos de fórmula geral I.

EXEMPLO 1

Síntese do [[2,6-bis(1-metil-etil)fenoxil]sulfonil]carbamato de 2,6-bis(1-metiletil)fenilo

Preparou-se uma solução de (cloro-sulfonilo)carbamato de 2,6-bis(1-metil-etil)fenilo (16.0 g, 50 mmoles) em 150 ml THF e adicionou-se gota a gota a uma solução de 2,6-di-isopropil-fenol (8.92 g, 50 mmoles) e de trietil-amina (7.0 ml, 50 mmoles) em 200 ml de THF à temperatura ambiente sob uma atmosfera de azoto. Agitou-se a mistura durante 16 horas, concentrou-se no vácuo e repartiu-se o residuo entre água e CH_2Cl_2 . Secou-se a camada orgânica sobre $MgSO_4$, filtrou-se e evaporou-se para proporcionar um sólido cor de bronze oleoso. Removeu-se o sólido oleoso com uma mistura de 10% de $EtOAc$ /hexanos e depois decantou-se o solvente para remoção das impurezas oleosas e a seguir evaporou-se para



proporcionar um sólido branco-sujo. Triturou-se esse sólido em hexanos para proporcionar o composto em epígrafe, p.f. 124-128°C.

EXEMPLO 2

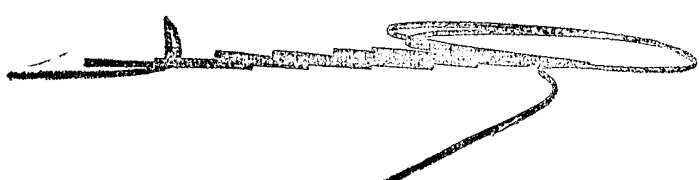
Síntese do (fenoxi-sulfonyl)carbamato de 2,6-bis(1,1-dimetil- -etil)-4-metil-fenilo

Preparou-se uma solução de (cloro-sulfonyl)carbamato de 2,6-bis(1,1-dimetil-etil)-4-metil-fenilo (10.0 g, 27.6 mmoles) e de trietil-amina (3.85 ml, 27.6 mmoles) em 200 ml de THF à temperatura ambiente sob uma atmosfera de azoto. Agitou-se a mistura durante 16 horas, concentrou-se e repartiu-se entre água e EtOAc. Secou-se a camada orgânica com $MgSO_4$, filtrou-se e evaporou-se para proporcionar um óleo amarelo que foi triturado com hexanos para proporcionar um sólido branco sujo. A cromatografia deste sólido (SiO_2 , 5% de EtOAc/hexanos) proporcionou-se o composto em epígrafe (5.64 g), p.f. 122-125°C.

EXEMPLO 3

Síntese de [(hexiloxi)sulfonyl]carbamato de 2,6-bis(1,1- -dimetil-etil)-4-metil-fenilo

Preparou-se uma solução de (cloro-sulfonyl)carbamato de 2,6-bis(1,1-dimetil-etil)-4-metil-fenilo (5.0 g, 13.8 mmoles) em 80 ml de THF e adicionou-se gota a gota a uma solução de *n*-hexanol (1.41 g, 13.8 mmoles) e trietil-amina em excesso (~3 ml) em 80 ml de THF à temperatura ambiente sob uma atmosfera de azoto. Agitou-se a mistura durante 16 horas e depois concentrou-se no vácuo. Repartiu-se o resíduo entre HCl 1N e EtOAc e depois secou-se a camada de EtOAc sobre $MgSO_4$, filtrou-se e evaporou-se para proporcionar um óleo límpido o qual foi triturado em hexanos para proporcionar 2.97 g do composto em epígrafe no estado sólido e de cor branca, p.f. 118-121°C.



EXEMPLO 4

[(dodecil-oxi-sulfonil)carbamato de 2,6-bis(1,1-dimetil-etil)-4-metil-fenilo]

Quando no procedimento geral do Exemplo 3 se substitui o n-hexanol por uma quantidade adequada de álcool n-dodecílico, obtém-se o composto em epígrafe, p.f. 85-87°C.

EXEMPLO 5

Síntese de [(2,6-bis(1-metil-etil)-fenoxil)sulfonil]carbamato de dodecilo

Preparou-se uma solução de (cloro-sulfonil)carbamato de n-dodecilo (5.0 g, 15.2 mmoles) em 80 ml de THF e adicionou-se gota a gota a uma solução de 2,6-di-isopropil-fenol (2.72 g, 15.2 mmoles) e de trietil-amina em excesso em 100 ml de THF à temperatura ambiente sob uma atmosfera de azoto. Agitou-se a mistura durante 16 horas e depois concentrou-se no vácuo. Repartiu-se o resíduo entre HCl 1N e EtOAc. Secou-se a camada orgânica sobre MgSO₄, filtrou-se e evaporou-se para proporcionar um óleo límpido. A cromatografia (SiO₂, 5% de EtOAc/hexanos) proporcionou 4.26 g do composto em epígrafe com o aspecto de um sólido ceroso, p.f. 32-35°C.

EXEMPLO 6

[(2,6-bis(1-metil-etil)fenoxil)sulfonil]carbamato de metilo

Quando no procedimento geral do Exemplo 5 se substitui o (cloro-sulfonil)carbamato de n-dodecilo por uma quantidade adequada de (cloro-sulfonil)carbamato de metilo, obtém-se o composto em epígrafe, p.f. 92-95°C.

EXEMPLO 7

[(hexil-oxi)sulfonil]-carbamato de 2,6-bis(1-metil-etil)fenilo

Quando no procedimento geral do Exemplo 1 se substitui 2,6-di-isopropil-fenol por uma quantidade adequada de n-hexanol obtém-se o composto em epígrafe, p.f. 110-111°C.

EXEMPLO 8

[(dodeciloxi)sulfonil]carbamato de 2,6-bis(1-metil-etil)fenilo

Quando no procedimento geral do Exemplo 1 se substitui 2,6-di-isopropil-fenol por uma quantidade adequada de n-dodecanol obtém-se o composto em epígrafe, p.f. 69-72°C.

EXEMPLO 9

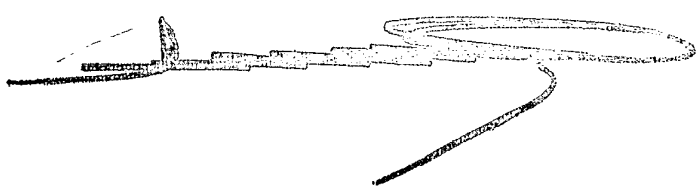
[[2,6-bis(1-metil-etil)fenoxil]sulfonil]carbamato de 2,6-bis(1,1-dimetil-etil)fenilo

Quando no procedimento geral do Exemplo 1 se substitui (cloro-sulfonil)carbamato de 2,6-bis(1-metil-etil)fenilo por uma quantidade adequada de (cloro-sulfonil)carbamato de 2,6-bis(4,1-dimetil-etil)fenilo obtém-se o composto em epígrafe, p.f. 109-114°C.

EXEMPLO 10

[(dodeciloxi)sulfonil]-carbamato de [1,1':3',1"-terfenil]-2'-ilo

Preparou-se uma solução de (cloro-sulfonilo)carbamato de [1,1':3',1"-terfenil]-2'-ilo (5.0 g, 12.9 mmoles) em 75 ml de THF e adicionou-se gota a gota a uma solução de Alcool n-dodecílico (2.4 g, 12.9 mmoles) e de



triethyl-amina (1.3 g, 12.9 mmoles) em 100 ml de THF a uma temperatura próximo de 15°C sob uma atmosfera de azoto. Deixou-se a mistura aquecer até à temperatura ambiente durante 16 horas, concentrou-se no vácuo e repartiu-se entre água e EtOAc. Secou-se a camada de EtOAc sobre $MgSO_4$ e evaporou-se para proporcionar um sólido branco. A cromatografia (SiO_2 , 10% de EtOAc/hexanos) proporcionou 2.95 g do composto em epígrafe, p.f. 124-126°C.

Os exemplos 11 a 16 seguintes descrevem a síntese dos carbamatos úteis para a preparação dos produtos finais da presente invenção.

EXEMPLO 11

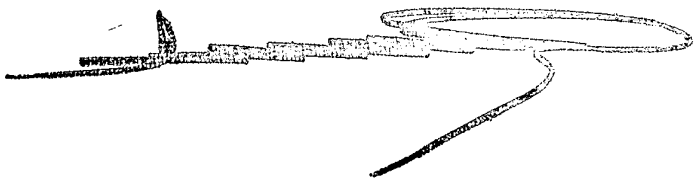
Síntese de (cloro-sulfonil)carbamato de metilo (Ref. Org. Syn. 56, 40(1977))

Preparou-se uma solução de metanol (10.2 ml, 252 mmoles) em 15 ml de tolueno e adicionou-se gota a gota a uma solução de isocianato de cloro-sulfonilo (22.0 ml, 252 mmoles) em 75 ml de tolueno à temperatura de 0°C. Removeu-se a mistura do banho de arrefecimento e agitou-se durante 0,5 horas à temperatura ambiente e depois arrefeceu-se para a temperatura de 0°C e adicionou-se-lhe 65 ml de hexanos arrefecidos com gelo. Recolheu-se por filtração o precipitado branco e lavou-se duas vezes com uma pequena quantidade de hexanos frios e depois secou-se no vácuo para proporcionar 33.0 g de um sólido branco, p.f. 72-74°C.

EXEMPLO 12

Síntese de (cloro-sulfonil)carbamato de dodecilo
(R. Graf, Chem. Ber., 96, 56 (1963))

Preparou-se uma solução de álcool *n*-dodecilo (10.7 g, 57.4 mmoles) em 100 ml de Et_2O e adicionou-se gota a gota a uma solução de isocianato de cloro-sulfonilo



(5.0 ml, 57.4 mmoles) em 100 ml de Et₂O a uma temperatura próximo de 15°C sob uma atmosfera de azoto. Agitou-se a mistura resultante durante 2 horas e concentrou-se no vácuo. Triturou-se o resíduo com hexanos frios para proporcionar um sólido branco que foi recolhido por filtração para proporcionar 19.12 g de um sólido branco, p.f. 62-63°C.

EXEMPLO 13

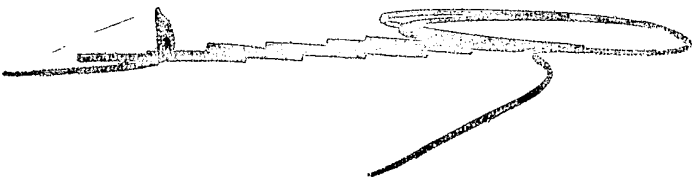
Síntese de (cloro-sulfonil)carbamato de 2,6-bis(1-metil-etil)-fenilo (Ref: Phosphorus and Sulfur, 19, 167 (1984))

Preparou-se uma solução de 2,6-di-isopropil-fenol (37.1 ml, 0.2 moles) em 200 ml de Et₂O e adicionou-se gota a gota a uma solução de isocianato de cloro-sulfonilo (17.4 ml, 0.2 moles) em 200 ml de Et₂O à temperatura de -15°C sob uma atmosfera de azoto durante 16 horas e a seguir concentrou-se um óleo cor de laranja e triturou-se com hexanos e recolheu-se rapidamente por filtração para proporcionar 55.64 g (87%) de produtos no estado sólido de cor branca.

EXEMPLO 14

Síntese de (cloro-sulfonil)carbamato de 2,6-bis(1,1-dimetil-etil)fenilo (Ref: Phosphorus and Sulfur, 19, 167 (1984))

Preparou-se uma solução de 2,6-di-t-butil-fenol (20.63 g, 0.1 moles) em 100 ml de Et₂O e adicionou-se gota a gota a uma solução de isocianato de cloro-sulfonilo (8.7 ml, 0.1 moles) em 100 ml de Et₂O à temperatura de -15°C (banho de acetona/gelo) sob uma atmosfera de azoto e agitou-se durante 1 hora, depois concentrou-se no vácuo para proporcionar um gel espesso. A seguir triturou-se em hexanos e filtrou-se para proporcionar 28.60 g (82%) do composto em epígrafe no estado sólido e de cor branca, p.f. 135-137°C.



EXEMPLO 15

Síntese de (cloro-sulfonil)carbamato de 2,6-bis(1,1-dimetil-etil)-4-metil-fenilo (Ref: Phosphorus and Sulfur, 19, 167 (1984))

Preparou-se uma solução de 2,6-di-t-butil-4-metil-fenol (22.04 g, 0.1 moles) em 100 ml de Et₂O e adicionou-se gota a gota a uma solução de isocianato de cloro-sulfonilo (8.7 ml, 0.1 moles) em 100 ml de Et₂O à temperatura de -15°C sob uma atmosfera de azoto. Agitou-se o gel resultante durante 2 horas, concentrou-se e triturou-se com hexanos para proporcionar 26.82 g (74%) do composto em epígrafe no estado sólido e de cor branca.

EXEMPLO 16

Síntese de (cloro-sulfonil)carbamato de [1,1':3'1"-terfenil]-2'-ilo

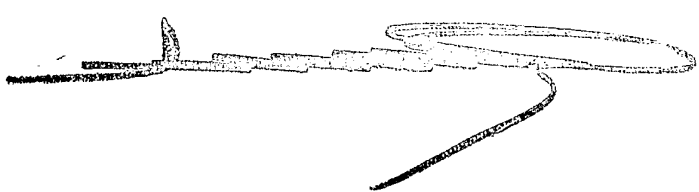
Preparou-se uma solução de 2,6-difenil-fenol (25.0 g, 0.101 moles) em 250 ml de Et₂O e adicionou-se gota a gota a uma solução de isocianato de cloro-sulfonilo (9.7 ml, 0.112 mmoles) em 100 ml de hexanos à temperatura de -15°C sob uma atmosfera de azoto. Deixou-se a suspensão branca resultante aquecer até à temperatura ambiente durante 2 horas e depois concentrou-se no vácuo e triturou-se com hexanos arrefecidos com gelo. A filtração no vácuo proporcionou 41.28 g de um sólido branco, p.f. 159-162°C.

É possível preparar os compostos seguintes em conformidade com o procedimento geral do Exemplo 3 e substituindo adequadamente o carbamato e o álcool:

[(2,6-bis(1,1-dimetil-etil)fenoxil)carbamato de 2,6-bis(1,1-dimetil-etil)fenilo,

[(2,6-dimetil-fenoxi)-sulfonil]carbamato de 2,6-dimetil-fenilo,

[(2,6-dimetil-fenoxi)sulfonil]carbamato de 2,6-bis(1-metil-etil)fenilo,



[(2,6-dimetil-fenoxi)sulfonil]carbamato de 2,6-bis(1,1-dimetil-etil)fenilo,

(dodecil-oxi-sulfonil)carbamato de 2,6-bis(1,1-dimetil-etil)fenilo,

[(1-metil-tridecil-oxi)sulfonil]carbamato de 2,6-bis(1-metil-etil)fenilo,

[(1-metil-tridecil-oxi)sulfonil]carbamato de 2,6-bis(1,1-dimetil-etil)fenilo,

[(1-metil-undecil-oxi)sulfonil]carbamato de 2,6-bis(1-metil-etil)fenilo,

[(1-metil-undecil-oxi)sulfonil]carbamato de 2,6-bis(1,1-dimetil-etil)fenilo,

[[2,6-bis(1-metil-etil)fenoxi]sulfonil]carbamato de 2,4,6-trimetoxi-fenilo,

(dodecil-oxi-sulfonil)carbamato de 2,4,6-trimetoxi-fenilo,

[(1-metil-tridecil-oxi)-sulfonil]carbamato de 2,4,6-trimetoxi-fenilo,

[(1-metil-undecil-oxi)-sulfonil]carbamato de 2,4,6-trimetoxi-fenilo,

[(2,4,6-trimetoxi-fenoxi)sulfonil]carbamato de 2,6-bis(1-metil-etil)fenilo, e

[(2,4,6-trimetoxi-fenoxi)sulfonil]carbamato de 2,6-bis(1,1-dimetil-etil)fenilo,

EXEMPLO 17

(fenoxi-sulfonil)-carbamato de 2,6-bis(1-metil-etil)fenilo

Quando no procedimento geral do Exemplo 1 se substitui 2,6-di-isopropil-fenol por uma quantidade adequada de fenol obtém-se o composto em epígrafe, p.f. 100-104°C.

EXEMPLO 18

[(2,6-dimetil-fenoxi)-sulfonil]carbamato de 2,6-bis(1-metil-etil)fenilo

Quando no procedimento geral do Exemplo 1 se substitui 2,6-di-isopropil-fenol por uma quantidade adequada de 2,6-dimetil-fenol obtém-se o composto em epígrafe, p.f. 134-137°C.

EXEMPLO 19

[(2,6-dimetoxi-fenoxi)-sulfonil]carbamato de 2,6-bis(1-metil-etil)fenilo

Quando no procedimento geral do Exemplo 1 se substitui 2,6-di-isopropil-fenol por uma quantidade adequada de 2,6-dimetoxi-fenol obtém-se o composto em epígrafe, p.f. 132-133°C.

EXEMPLO 20

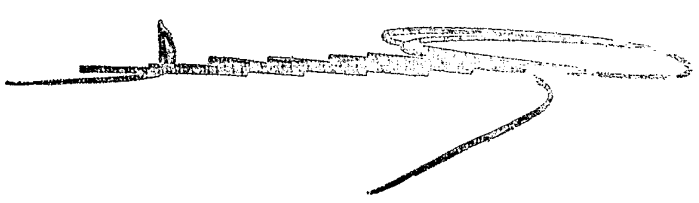
[(2,4-difluoro-fenoxi)-sulfonil]carbamato de 2,6-bis(1-metil-etil)fenilo

Quando no procedimento geral do Exemplo 1 se substitui 2,6-di-isopropil-fenol por uma quantidade adequada de 2,4-difluoro-fenol obtém-se o composto em epígrafe, p.f. 78-81°C.

EXEMPLO 21

[(2,4,6-trimetoxi-fenoxi)-sulfonil]carbamato de 2,6-bis(1-etil-etil)fenilo

Quando no procedimento geral do Exemplo 1 se substitui 2,6-di-isopropil-fenol por uma



quantidade adequada de 2,4,6-trimetoxi-fenol obtém-se o composto em epígrafe, p.f. 130-132°C.

EXEMPLO 22

[(2,4-difluoro-fenoxi)-sulfonil]carbamato de 2,6-bis(1-metil-etil)fenilo

Quando no procedimento geral do Exemplo 1 se substitui 2,6-di-isopropil-fenol por uma quantidade adequada de 2,6-difluoro-fenol obtém-se o composto em epígrafe, p.f. 137-142°C.

EXEMPLO 23

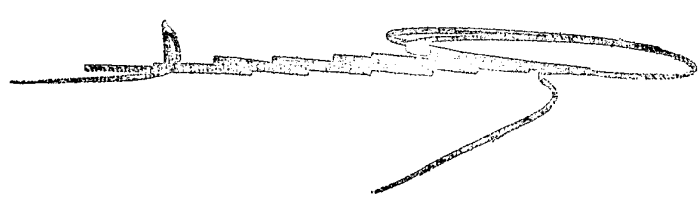
[(hexadecil-oxi)-sulfonil]carbamato de 2,6-bis(1-metil-etil)fenilo

Quando no procedimento geral do Exemplo 1 se substitui 2,6-di-isopropil-fenol por uma quantidade adequada de hexadecanol obtém-se o composto em epígrafe, p.f. 69-72°C.

EXEMPLO 24

[[2,6-bis(1,1-dimetil-etil)fenoxi]sulfonil]carbamato de 2,6-bis-(1-metil-etil)fenilo

Quando no procedimento geral do exemplo 1 se substitui 2,6-di-isopropil-fenol por uma quantidade adequada do sal sódico de 2,6-bis(1,1-dimetil-etil)fenol obtém-se o composto em epígrafe, p.f. 173-176°C.



EXEMPLO 25

Síntese de [(2,6-dimetoxi-fenoxi)sulfonil]carbamato de 2,6-dimetoxi-fenilo

Preparou-se uma solução de trietil-
-amina (4.97 ml, 36 mmol) e de 2,6-dimetoxi-fenol (10.0 g, 65
mmol) em 100 ml de THF e adicionou-se gota a gota a uma solução
de isocianato de cloro-sulfonilo (2.96 ml, 34 mmol) em 100 ml
de THF à temperatura de 0°C. Deixou-se a mistura resultante
aquecer até à temperatura ambiente e agitou-se durante 16
horas. Concentrou-se no vácuo e repartiu-se entre HCl 1N e
acetato de etilo. Secou-se a camada orgânica sobre MgSO₄,
filtrou-se e evaporou-se para proporcionar um sólido cor de
bronze. A recristalização a partir de hexanos proporcionou o
composto em epigrafe, p.f. 167-170°C.

EXEMPLO 26

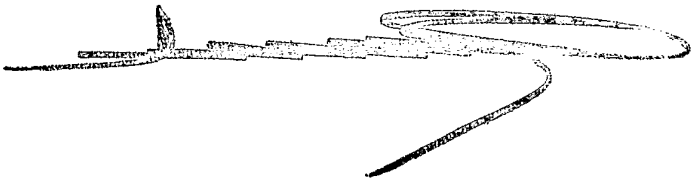
[(2,6-bis(1,1-dimetil-etil)fenoxi)sulfonil]carbamato de 2,6-bis-(1,1-metil-etil)fenilo

Quando no procedimento geral do
exemplo 25 se substitui 2,6-dimetoxi-fenol por uma quantidade
adequada de 2,6-bis(1,1-dimetil-etil)-fenol obtém-se o composto
em epigrafe, p.f. 195-197°C.

EXEMPLO 27

Síntese do sal 2-hidroxi-N,N,N-trimetil-etanaminico de [(2,6-bis-(1-metil-etil)fenoxi)sulfonil]carbamato de 2,6-bis(1-metil-etil)-fenilo

Preparou-se uma solução de [(2,6-bis-(1-metil-etil)fenoxi)sulfonil]carbamato de 2,6-bis(1-metil-etil)fenilo (5.0 g, 10.8 mmol) em 75 ml de THF e adicionou-se gota a gota a uma solução aquosa (3.98 g, solução a 45%, 10.8



mmol) de bicarbonato de colina. Depois de se ter completado a adição aqueceu-se a mistura de reação ao refluxo durante 0,5 horas, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e evaporou-se para proporcionar um óleo espesso. Triturou-se com Et_2O para proporcionar o composto em epígrafe, p.f. 139-141°C.

EXEMPLO 28

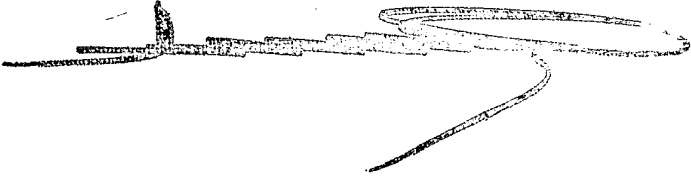
Síntese do sal mono-sódio de [2,6-bis-(1-metil-etil)fenoxisulfonil]carbamato de 2,6-bis(1-metil-etil)fenilo

Preparou-se uma solução de [[2,6-bis(1-metil-etil)fenoxisulfonil]carbamato de 2,6-bis(1-metil-etil)fenilo (20.0 g, 43.3 mmol) em 200 ml de THF e adicionou-se gota a gota a uma suspensão de hidreto de sódio lavado com hexano (1.73 g, dispersão a 60% em óleo mineral, 43.3 mmol) em 100 ml de THF à temperatura de 0°C sob uma atmosfera de azoto. Deixou-se aquecer até à temperatura ambiente e agitou-se durante 2 horas. Filtrou-se, concentrou-se e dissolveu-se novamente em 300 ml de água. Filtrou-se a mistura aquosa e concentrou-se até cerca de metade do volume original. A liofilização proporcionou o composto em epígrafe, p.f. 247-250°C.

EXEMPLO 29

Síntese de [(dodecil-oxi)sulfonil]carbamotioato de S-2,6-bis-(1-metil-etil)fenilo

Preparou-se uma solução de 2,6-di-isopropil-tiofenol em 125 ml de hexano e adicionou-se gota a gota a uma solução de isocianato de cloro-sulfonilo em 100 ml de hexano à temperatura de -15°C sob uma atmosfera de azoto. Agitou-se durante 4 horas e filtrou-se para proporcionar o composto em epígrafe no estado sólido e de cor branca sujo, p.f. 119-121°C.



EXEMPLO 30

Síntese de [(dodecil-oxi)sulfonil]carbamatato de S-[2,6-bis-(1-metil-etil)fenilo]

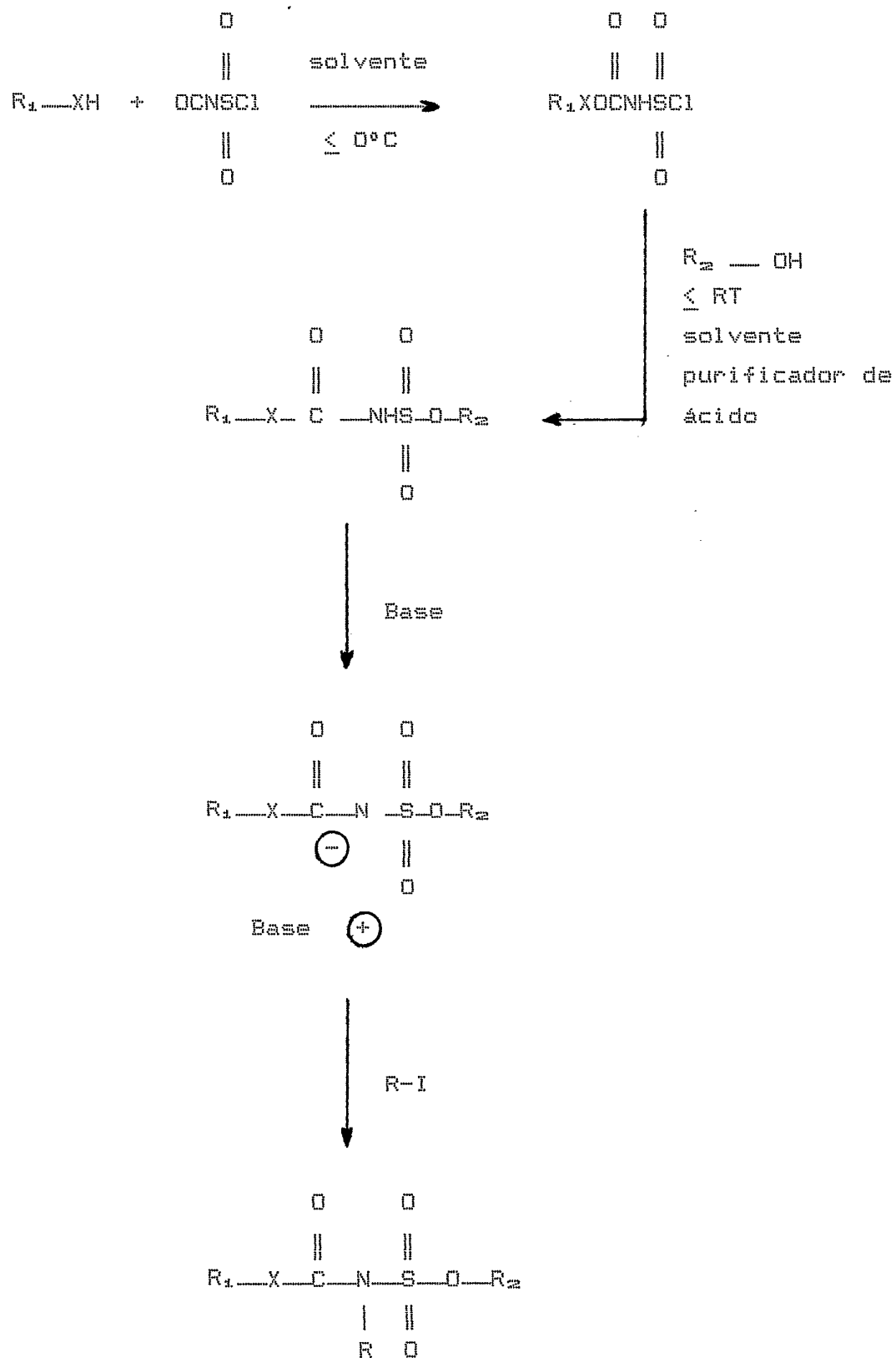
Preparou-se uma solução de (cloro-sulfonil)carbamatato de S-2,6 bis(1-metil-etil)fenilo (3.0 g, 9.0 mmol) em 50 ml de THF e adicionou-se gota a gota a uma solução de álcool dodecílico (1.66 g, 9.0 mmol) e de trietil-amina (0.9 g, 9.0 mmol) em 100 ml de THF à temperatura de -15°C sob uma atmosfera de azoto. Deixou-se aquecer até à temperatura ambiente e agitou-se durante 16 horas. Concentrou-se no vácuo e repartiu-se entre água e acetato de etilo. Secou-se a camada orgânica (MgSO₄), filtrou-se e evaporou-se para proporcionar um óleo límpido. A cromatografia proporcionou o composto em epígrafe no estado sólido e de cor branca, p.f. 83-84°C.

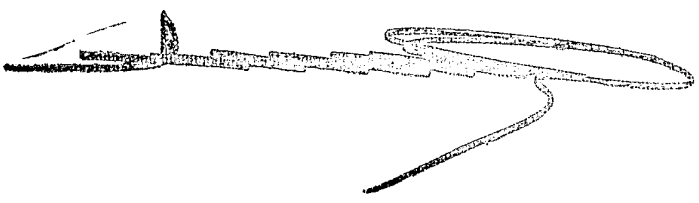
EXEMPLO 31

Síntese de [[2,6-bis(1-metil-etil)fenoxil]sulfonil]metil-carbamato de 2,6-bis(1-metil-etil)-fenilo

Preparou-se uma solução de [[2,6-bis(1-metil-etil)fenoxil]sulfonil]carbamatato de 2,6-bis(1-metil-etil)fenilo (5.0 g, 10.8 mmol) e de iodeto de metilo (1.69 g, 11.9 mmol) em 100 ml de acetonitrilo e agitou-se à temperatura de -15°C sob uma atmosfera de azoto. Adicionou-se uma só porção de 1,8-diazabicyclo [5.4.0]undec-7-eno (1.78 ml, 11.9 mmol) e depois aqueceu-se a solução resultante à temperatura ambiente e agitou-se durante 16 horas. Concentrou-se no vácuo e repartiu-se o residuo entre HCl 1N e acetato de etilo. Secou-se a camada orgânica sobre MgSO₄, filtrou-se e evaporou-se para proporcionar um óleo cor de laranja. A trituração com hexano proporcionou um sólido branco sujo. A recristalização a partir de acetato de etilo/hexanos (1:9) proporcionou o composto em epígrafe, p.f. 95-101°C.

ESQUEMA 1

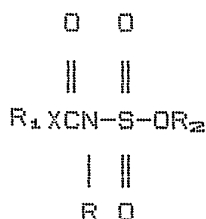




REIVINDICAÇÕES

- 12 -

Processo para a preparação de um composto de fórmula I



em que o símbolo X representa o átomo de oxigénio ou de enxofre; o radical R representa o átomo de hidrogénio, um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada possuindo entre 1 e 8 átomos de carbono ou um grupo benzilo; cada um dos radicais R₁ e R₂ é seleccionado entre

(a) fenilo o qual é insubstituído ou substituído com 1 a 3 substituintes seleccionados entre

fenilo,

um grupo alquilo que possui entre 1 e 6 átomos de carbono e o qual pode ser de cadeia linear ou ramificada,

um grupo alcoxi que possui entre 1 e 6 átomos de carbono e o qual pode ser de cadeia linear ou ramificada;

fenoxi, hidroxí, fluor, cloro, bromo, nitro trifluor-
-metilo, -COOH, -COOalquilo em que o radical alquilo possui entre 1 a 4 átomos de carbono e pode ser de cadeia linear ou ramificada,

-(CH₂)_pNR₃RA₄ em que o símbolo p representa 0 ou 1 e cada um dos radicais R₃ e R₄ é seleccionado entre hidrogénio

ou apresenta um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada possuindo entre 1 e 4 átomos de carbono;

(b) 1- ou 2-naftilo o qual é insubstituído ou substituído com 1 a 3 substituintes seleccionados entre

fenilo,

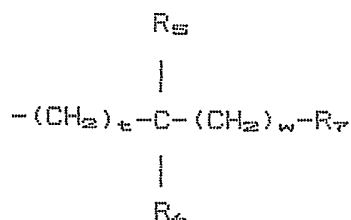
um grupo alquilo que possui 1 e 6 átomos de carbono e que pode ser de cadeia linear ou ramificada,

um grupo alcoxi que possui entre 1 e 6 átomos de carbono e o qual pode ser de cadeia linear ou ramificada;

fenoxi, hidroxí, fluor, cloro, bromo, nitro, trifluoro-metilo, $-COOH$, $-COO$ alquilo em que o radical alquilo possui entre 1 e 4 átomos de carbono e pode ser de cadeia linear ou ramificada,

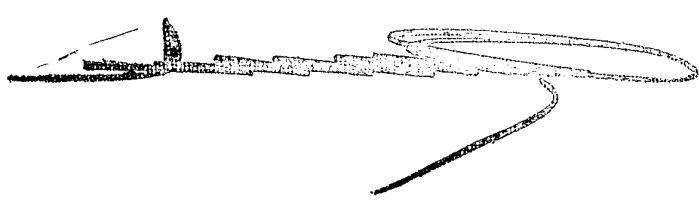
$-(CH_2)_pNR_3R_4$ em que os símbolos p , R_3 e R_4 possuem as significações definidas antes;

(c) o grupo de fórmula



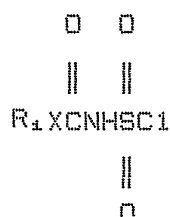
em que o símbolo t representa um inteiro compreendido entre 1 e 4; o símbolo w representa 0 ou um inteiro compreendido entre 1 e 4 com a condição de a soma de t e w não ser superior a 5; os radicais R_5 e R_4 são seleccionados independentemente entre hidrogénio ou grupos alquilo que possuem entre 1 e 6 átomos de carbono, ou no caso do radical R_5 representar o átomo de hidrogénio, R_4 pode ser seleccionado entre os grupos definidos para R_7 ; e R_7 representa um grupo fenilo ou um grupo fenilo substituído com 1 a 3 substituintes seleccionados entre grupos alquilo de cadeia linear ou ramificada possuindo entre 1 e 6 átomos de carbono, grupos alcoxi de cadeia linear ou ramificada que possuem entre 1 e 6 átomos de carbono, fenoxi, hidroxí, fluor, cloro, bromo, nitro, trifluoro-metilo, $-COOH$, COO alquilo em que o radical alquilo possui entre 1 e 4 átomos de carbono, ou $-(CH_2)_pNR_3R_4$ em que os símbolos p , R_3 e R_4 possuem as significações definidas antes;

(d) $-(CH_2)_s-Q$ em que o símbolo s representa um número



inteiro compreendido entre 0 e 3 e o símbolo Q representa um heterociclo monocíclico pentagonal ou hexagonal ou bicíclico fundido contendo pelo menos 1 a 4 átomos de azoto, oxigênio ou enxofre em pelo menos um lado do anel; ou

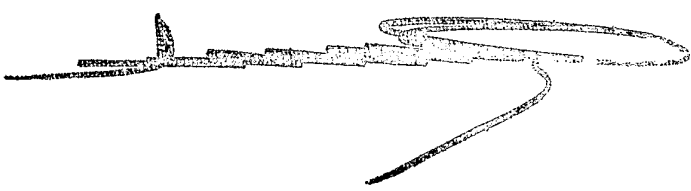
(e) um hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada possuindo entre 1 e 20 átomos de carbono e o qual é saturado ou contém entre 1 e 3 ligações duplas; e seus sais farmacologicamente aceitáveis com a condição de um dos radicais R_1 ou R_2 representar o grupo fenilo ou o grupo fenilo substituído, caracterizado por se fazer reagir um álcool ou um tiol de fórmula R_1XH em que os símbolos R_1 e X possuem as significações anteriormente definidas, com isocianato de cloro-sulfonilo num solvente orgânico inerte para proporcionar um intermediário de fórmula



o qual se faz reagir com um álcool de fórmula R_2OH em que o radical R_2 possui as significações anteriormente definidas, num solvente orgânico inerte à temperatura ambiente e em presença de um purificador de ácido e no caso de se desejar um sal farmacologicamente aceitável, se fazer reagir o composto resultante com um ácido ou uma base farmacologicamente aceitável, e no caso de se desejar um composto de fórmula I em que o radical R é diferente do átomo de hidrogênio, se fazer reagir um sal de uma base farmacologicamente aceitável com um agente de alquilação adequado.

- 2a -

Processo de acordo com a



reivindicação 1 caracterizado pelo facto de o radical R_1 representar o grupo fenilo.

- 3a -

Processo de acordo com a reivindicação 2 caracterizado pelo facto de o radical R_1 representar o grupo fenilo di-substituído nas posições 2,6.

- 4a -

Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado pelo facto de o radical R_2 representar o grupo fenilo.

- 5a -

Processo de acordo com a reivindicação 4 caracterizado pelo facto de o radical R_2 representar o grupo fenilo di-substituído nas posições 2,6.

- 6a -

Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado pelo facto de cada um dos radical R_1 e R_2 representar o grupo fenilo.

- 7a -

Processo de acordo com a reivindicação 6 caracterizado pelo facto de qualquer dos grupos fenilo representado ser di-substituído nas posições 2,6.

- 82 -

Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado pelo facto de se obter um composto seleccionado entre:

[[2,6-bis(1-metil-etil)fenoxi]sulfonil]carbamato de 2,6-bis(1-metil-etil)fenilo,

(fenoxi-sulfonil)carbamato de 2,6-bis(1,1-dimetil-etil)-4-metil-fenilo,

[(hexil-oxi)sulfonil]carbamato de 2,6-bis(1,1-dimetil-etil)-4-metil-fenilo,

[(dodecil-oxi-sulfonil]carbamato de 2,6-bis(1,1-dimetil-etil)-4-metil-fenilo,

[[2,6-bis-(1-metil-etil)fenoxi]-sulfonil]carbamato de dodecilo,

[[2,6-bis(1-metil-etil)fenoxi]-sulfonil]carbamato de metilo,

[(hexil-oxi)-sulfonil]carbamato de 2,6-bis(1-metil-etil)fenilo,

[(dodecil-oxi)-sulfonil]carbamato de 2,6-bis(1-metil-etil)fenilo,

[[2,6-bis(1-metil-etil)fenoxi]sulfonil]carbamato de 2,6-bis(1,1-dimetil-etil)fenilo,e

[(dodecil-oxi)-sulfonil]carbamato de [1,1':3',1"-terfenil]-2'-ilo.

- 92 -

Processo para a preparação de uma composição farmacêutica para regular o colesterol caracterizado por se incorporar uma quantidade eficaz de um composto quando preparado de acordo com qualquer das reivindicações anteriores e um veículo farmacêuticamente aceitável.

A requerente reivindica as prioridades dos pedidos norte-americanos apresentados em 30 de Outubro de 1990 e em 1 de Agosto de 1991, sob os números de série 606,006 e 738,772, respectivamente.

Lisboa, 29 de Outubro de 1991

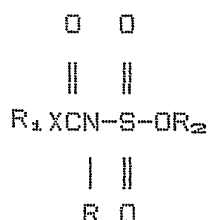
© AGÊNCIA OFICIAL DA PROPRIEDADE INTELECTUAL

A handwritten signature in black ink, consisting of several fluid, connected strokes.

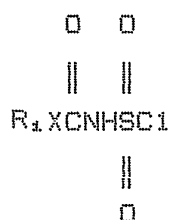
RESUMO

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE CARBAMATOS DE OXI-SULFONILO E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de um composto de fórmula I



que compreende fazer-se reagir um álcool ou um tiol de fórmula R_1XH com isocianato de cloro-sulfonilo num solvente orgânico inerte para proporcionar um intermediário de fórmula



o qual se faz reagir com álcool de fórmula R_2OH num solvente orgânico inerte à temperatura ambiente e na presença de um purificador de ácido e no caso de se desejar um sal farmaceuticamente aceitável, fazer-se reagir o composto resultante com um ácido ou uma base farmaceuticamente aceitáveis, e no caso de se desejar um composto de fórmula I em que o radical R é diferente do átomo de hidrogénio, fazer-se reagir um sal de uma base farmaceuticamente aceitável com um agente de alquilação adequado.