

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 97 936

REQUERENTE: SANDOZ S.A., suíça, industrial, com sede em
Basileia, Suíça

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE ÁCIDOS
N-OXI-IMÍDICOS"

INVENTORES: PRASAD KOTESWARA KAPA, GEORGE TIEN-SAN LEE, JEFFREY
NADELSON, WILLIAM RONALD JAMES SIMPSON e USTAN BEKIR SUNAY

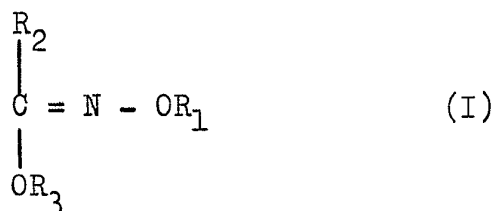
**Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris
de 20 de Março de 1883.**

nos Estados Unidos da América em 13 de Junho de 1990 sob o Nº 07/537,407

Wifama

R E S U M O

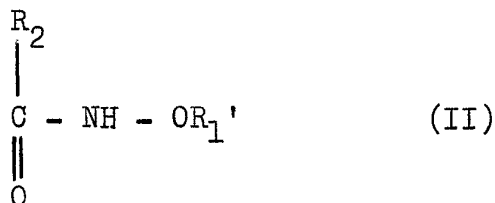
A invenção refere-se ao processo para a preparação de derivados de ácidos N-oxi-imídicos de fórmula geral (I)



na qual os substituintes R_1 , R_2 e R_3 têm as significações mencionadas nas reivindicações, os quais possuem actividade antidiabética e hipolipidémica e são, portanto, adequados para utilização na preparação de composições farmacêuticas.

O referido processo compreende

a) a reacção dum composto de fórmula geral (II)



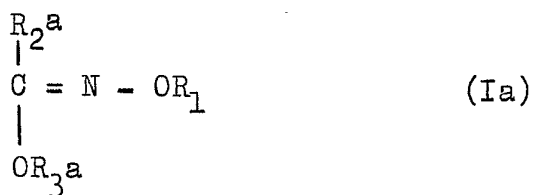
com um composto de fórmula (III)



ou

b) a reacção dum composto de fórmula geral (I a)

3
Wifama



com uma amina terciária de fórmula (V)



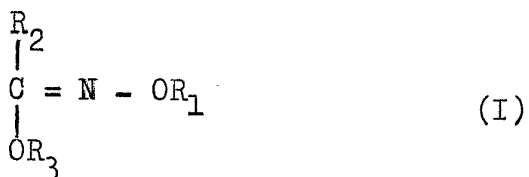
e com um composto de fórmula (VI)

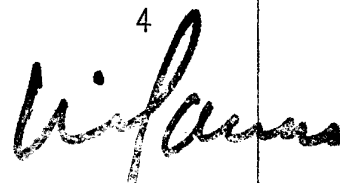


em que os símbolos têm os significados referidos nas reivindicações.

A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de derivados de ácidos N-oxi-imídicos substituídos.

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





na qual

R_1 significa alquilo com 1 a 6 átomos de carbono; alcenilo com 3 a 5 átomos de carbono em que a ligação dupla é separada do átomo de oxigênio por, pelo menos, 2 átomos de carbono; monohidroxialquilo ou poli-hidroxialquilo com 2 a 8 átomos de carbono, tendo até 7 grupos hidroxí, em que os grupos hidroxí são separados por, pelo menos, 2 átomos de carbono do átomo de oxigênio ao qual R_1 está ligado; monoalcóxialquilo ou polialcoxialquilo com 1 a 4 átomos de carbono nos grupos alcóxi e com 2 a 8 átomos de carbono no respectivo grupo alquileno, tendo até 7 grupos alcóxi, em que os grupos alcóxi são separados por, pelo menos, 2 átomos de carbono do átomo de oxigênio ao qual R_1 está ligado; fenilo ou fenilalquilo de cadeia linear com 7 a 11 átomos de carbono, sendo ambos ou opcionalmente monossustituídos; ou independentemente, dissustituídos no anel de fenilo por halogênio com o número atômico compreendido entre 9 e 53 ou por grupos hidroxí, alquilo em C_1-C_4 ou alcóxi em C_1-C_4 ; carboxialquilo tendo um total de 2 a 6 átomos de carbono; alcóxi-carbonilalquilo com 1 a 4 átomos de carbono no grupo alcóxi e um total de 2 a 6 átomos de carbono no respectivo grupo carbonilalquilo; ou 4-pivaloilbenzilo;

ou então

R_2 significa alquilo com 1 a 4 átomos de carbono; fenilo ou fenilalquilo de cadeia linear com 7 a 11 átomos de carbono, sendo ambos, ou opcionalmente monossustituídos, ou independentemente dissustituídos no anel de fenilo por halogênio com um número atômico compreendido entre 9 e 53, ou por grupos hidroxí, alquilo com 1 a 4 átomos de carbono ou alcóxi com 1 a 4 átomos de carbono ou monossustituídos na posição 4 do anel de fenilo por piva-

Wifama

loilo; e

R₃ significa 4-pivaloilbenzofilo; ou

R₂ significa 4-pivaloilfenilo; e

R₃ significa alquilo com 1 a 4 átomos de carbono; fenilalquilo de cadeia linear com 7 a 11 átomos de carbono, ou opcionalmente monossubstituídos ou independentemente dissubstituídos no anel de fenilo por halogéneo com um número atômico compreendido entre 9 e 53 ou por grupos hidroxil, alquilo com 1 a 4 átomos de carbono ou alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono, ou monossubstituídos na posição 4 do anel de fenilo por pivaloil; alquilcarbonilo tendo na totalidade 2 a 5 átomos de carbono; ou benzoilo opcionalmente monossubstituído ou independentemente dissubstituído por halogéneo com número atômico compreendido entre 9 e 53 ou por grupos hidroxil, alquilo com 1 a 4 átomos de carbono ou alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono; sob a forma livre ou sob a forma de um sal ou de um éster farmacologicamente aceitável e fisiologicamente hidrolisável, conforme for adequado.

R₁ é, de preferência, alquilo tal como se definiu acima, alce-nilo tal como se definiu acima, hidroxialquilo tal como se definiu acima, alcoxialquilo tal como se definiu acima, fenilo opcionalmente substituído tal como se definiu acima, ou 4-pivaloilbenzilo, em especial alquilo.

R₂ é, de preferência, alquilo tal como se definiu acima ou fenilo opcionalmente substituído tal como se definiu acima, em especial fenilo substituído tal como se definiu acima, em particular 4-pivaloilfenilo.

R₃ é, de preferência, alquilo tal como se definiu acima, fe-

6
Wifama

- nilalquilo não-substituído tal como se definiu acima, alquil-carbonilo tal como se definiu acima ou benzoilo opcionalmente substituído tal como se definiu acima, em especial benzoilo opcionalmente substituído, em particular 4-pivaloilbenzoilo.

O alquilo com 1 a 6 átomos de carbono tem de preferência 1 a 4 átomos de carbono. O alquilo com 1 a 4 átomos de carbono é, de preferência, metilo, etilo ou terc.-butilo, sendo especialmente metilo. O alcenilo é, de preferência, alilo. O hidroxialquilo é, de preferência, monohidroxialquilo, dihidroxialquilo ou trihidroxialquilo, de preferência monohidroxialquilo ou dihidroxialquilo, sendo em especial 2-hidroxietilo ou 2,3-dihidroxipropilo. Tem, de preferência, 2 a 6 átomos de carbono. O alcoxialquilo é, de preferência, monoalcoxialquilo, dialcoxialquilo ou trialcoxialquilo, de preferência monoalcoxialquilo ou dialcoxialquilo, sendo em especial 2-metoxietilo. De preferência tem 2 a 6 átomos de carbono no grupo alquile-no. O fenilalquilo é, de preferência, benzilo. Um anel de fenilo é de preferência não-substituído ou mono-substituído. Um substituinte do anel de fenilo está de preferência na posição 3 ou 4, em especial na posição 4. Um substituinte do anel de fenilo preferido é o pivaloilo. O halogéneo é, de preferência, cloro ou bromo, em especial cloro. O alcoxi é de preferência metoxi. O alquilcarbonilo é, de preferência, acetilo ou pivaloilo. O benzoilo opcionalmente substituído é de preferência ou não-substituído ou é mono-substituído, de preferência, na posição 4. O carboxialquilo tem, de preferência, um total de 2 ou 3 átomos de carbono, sendo em especial carboximetilo. A parte alcoxi do alcóxicarbonilalquilo é, de preferência, metilo ou etilo; a parte carbonilalquilo do alcóxicarbonilalquilo tem de preferência, um total de 2 ou 3 átomos de carbono, sendo, em especial, carbonilmetilo.

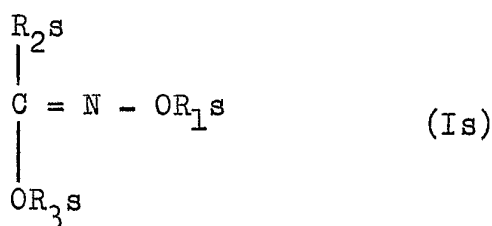
- Uma forma de éster farmacêuticamente aceitável e fisiológica-

7
Wifama

- mente hidrolisável, é p.e., o benzilo ou um éster de alquilo em C₁-C₄, de preferência o éster de metilo.

Um sal é, de preferência, um sal farmacêuticamente aceitável, tal como sal de sódio.

Um subgrupo de compostos de fórmula I é os compostos da fórmula Is



em que

R₁s significa: alquilo com 1 a 4 átomos de carbono; alilo; monohidroxialquilo ou dihidroxialquilo com 2 a 4 átomos de carbono, em que os grupos hidroxí são separados por, pelo menos, 2 átomos de carbono, do átomo de oxigénio ao qual R₁s está ligado; 2-metoxietilo; fenilo ou benzilo; carboxialquilo com um total de 2 a 5 átomos de carbono; alcoxicarbonilalquilo com 1 a 4 átomos de carbono no grupo alcoxi e um total de 2 a 5 átomos de carbono no seu grupo carbonilalquilo; ou 4-pivaloilbenzilo;

ou

R₂s significa: alquilo com 1 a 4 átomos de carbono; ou fenilo opcionalmente monossustituído na posição 4 por pivaloilo;

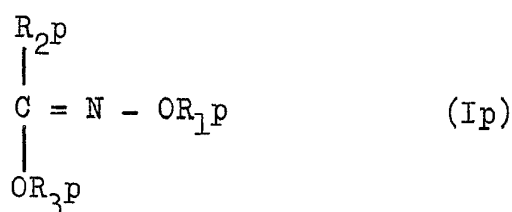
Wifama

R_3 s significa: 4-pivalilbenzoilo;
ou

R_2 s significa: 4-pivaloilfenilo e

R_3 s significa: alquilcarbonilo com um total de 2 a 5 átomos de carbono; ou benzoilo.

Um outro subgrupo de compostos de fórmula é os compostos da fórmula Ip



em que

R_1 p significa: alquilo com 1 a 4 átomos de carbono; alcenilo com 3 a 5 átomos de carbono em que a ligação dupla está separada do átomo de oxigênio por, pelo menos, 2 átomos de carbono; monohidroxiálquilo, dihidroxiálquilo ou trihidroxiálquilo com 2 a 6 átomos de carbono em que os grupos hidroxí estão separados por, pelo menos, 2 átomos de carbono do átomo de oxigênio ao qual R_1 está ligado; monoalcóxiálquilo, dialcóxiálquilo ou trialcóxiálquilo com 1 a 4 átomos de carbono nos grupos alcóxi e com 2 a 6 átomos de carbono no seu grupo alquilenó, em que os grupos alcóxi estão separados por, pelo menos, 2 átomos de carbono do átomo de oxigênio ao qual R_1 está ligado; ou fenilo ou fenilálquilo de cadeia linear com 7 a 11 átomos de carbono, sendo

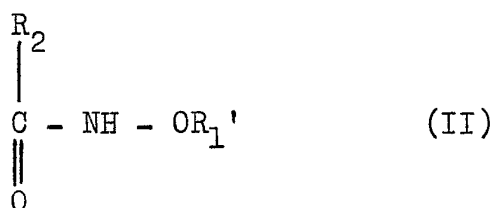
Wifama

ambos ou opcionalmente mono-substituídos ou independentemente di-substituídos no anel de fenilo, por halogéneo, com um número atómico compreendido entre 9 e 53, hidroxí, alquilo com 1 a 4 átomos de carbono ou alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono; e

R_{2p} e R_{3p} têm o significado acima indicado para, respectivamente, R_2 e R_3 .

Um composto da presente invenção pode ser obtido por um processo que compreende as seguintes etapas:

a) faz-se reagir um composto de fórmula II



na qual

R_1' tem as significações indicadas acima para R_1 mas com os grupos hidroxí de qualquer substituinte hidroxialquilo ou hidroxifenilo, opcionalmente sob a forma protegida e

R_2 é tal como se definiu acima, com um composto de fórmula III



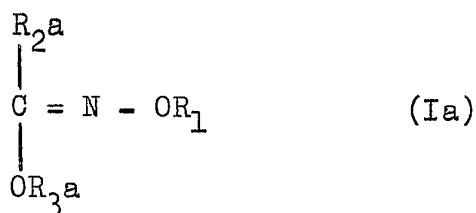
Wifama

na qual

R_3 é tal como se definiu acima e

X é um grupo reactivo; ou

b) para a preparação de um composto de fórmula Ia



na qual

R_1 é tal como se definiu acima;

R_{2a} é 4-pivaloilfenilo; e

R_{3a} é 4-pivaloilbenzolo,

faz-se reagir um composto de fórmula IVa

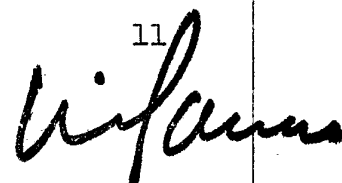


na qual

R_{2a} e X são tal como se definiu acima,
com uma aminaterciária da fórmula V



na qual R_4 , R_5 e R_6 são independentemente alquilo inferior ou



arilo, e um composto de fórmula VI



em que R_1 , é tal como se definiu acima, e, se assim se pretender, desprotege-se, qualquer substituinte hidroxialquilo ou hidroxifenilo protegido, e recupera-se o composto resultante de fórmula I na forma livre ou na forma de sal, ou sob a forma de éster farmacêuticamente aceitável e fisiologicamente hidrolisável, conforme for adequado.

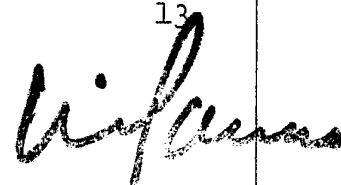
A variante de processo a) pode ser efectuada de acordo com processos conhecidos. X é, de preferência, halogéneo, com um número atómico compreendido entre 17 e 53, em especial cloro. Em R_1' , qualquer substituinte hidroxialquilo ou hidroxifenilo está, de preferência, na forma protegida. A reacção é, de preferência, efectuada no seio de um dissolvente não-polar, na presença de uma base. A base é, p.e., uma base inorgânica, por exemplo um hidreto de metal alcalino, tal como hidreto de potássio, ou um carbonato de metal alcalino, tal como carbonato de potássio, de preferência numa proporção da base para o composto de fórmula II compreendida entre cerca de 1 : 1 e 2 : 1, numa base molar. O dissolvente pode ser qualquer dissolvente não-polar, p.e. um hidrocarboneto alifático ou aromático, tal como hexano, benzeno ou tolueno, em especial tolueno; um hidrocarboneto halogenado, tal como cloreto de metileno; um éter tal como dioxano; e tetrahydrofurano. A temperatura situa-se, de preferência, entre cerca de -40°C e cerca de 90°C , em especial entre cerca de -20°C e cerca de 60°C , em particular entre cerca de -10°C e cerca de 30°C . O tempo reaccional não é crítico, situando-se entre cerca de 1 a 16, de preferência cerca de 1 a 4, em especial cerca de 1 a 2 horas.

12
Wifama

- Contudo, descobriu-se que, surpreendentemente, a reacção acima, além de levar menos tempo, ser mais segura e mais económica, processa-se em rendimentos muito mais elevados e leva a um composto de fórmula I muito mais puro, quando a base usada é uma base orgânica estorvada, tal como uma amina terciária e, em particular, trietilamina. A proporção da base estorvada para o composto de fórmula II é de cerca de 1 : 1 a cerca de 5 : 1, numa base molar, de preferência, de cerca de 1 : 1 a cerca de 2 : 1.

A presente invenção inclui assim também a variante de processo específica para a preparação de um composto de fórmula I, tal como se definiu acima, que compreende fazer-se reagir um composto de fórmula II, tal como se definiu acima, com um composto de fórmula III tal como se definiu acima, no seio de um dissolvente não-polar, na presença de uma base orgânica estorvada.

A variante de processo b) é efectuada de acordo com procedimentos conhecidos. É vantajosamente efectuada mantendo a proporção molar do composto de fórmula IV para o composto de fórmula VI e cerca de 2 : 1. De preferência, a reacção é efectuada com o composto de fórmula IV num dissolvente não-polar, com uma solução aquosa de amina terciária de fórmula V. A reacção é de preferência levada a cabo numa amina terciária em excesso de fórmula V, em particular cerca de 2 a 3 moles por mole do composto de fórmula IV. Os dissolventes não polares que podem ser usados são os mesmos que os usados na variante de processo a), de preferência tolueno. É também preferido que a reacção seja efectuada com agitação a temperaturas compreendidas entre cerca de -100 e cerca de 40°C, começando entre -10° e -5°C, enquanto se adicionam os reagentes durante um período de cerca de 40 a 60 minutos, e depois deixando subir lentamente



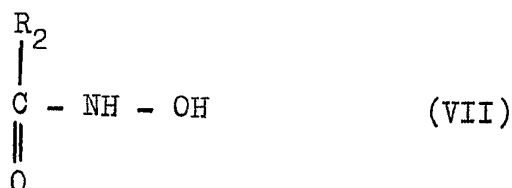
te a temperatura para cerca de uma temperatura compreendida entre 30° e 40°C, durante um período de 1 a 2 horas. O arilo é, de preferência, benzilo. O alquilo inferior como um grupo R_4 , R_5 e/ou R_6 é, de preferência, de 1 a 4 átomos de carbono, sendo em especial metilo ou etilo, especialmente etilo.

O composto de fórmula II pode ser preparado fazendo reagir um composto de fórmula IV



em que R_2 e X são tal como se definiu acima, com um composto de fórmula VI, na presença de uma base, de preferência uma base de metal alcalino, de preferência no seio de um dissolvente não-polar.

Um composto de fórmula II pode em alternativa, ser preparado fazendo reagir um composto de fórmula VII



em que R_2 é tal como se definiu acima, com um composto de fórmula VIII



em que R_1 e X são tal como se definiu acima, na presença de uma base, de preferência um carbonato de metal alcalino, de preferência num dissolvente de álcool, seguido, quando for indicado, pela protecção apropriada.

Resulta da preparação acima dos materiais de partida de fórmula II, para a variante de processo a) a partir de compostos de fórmula IV, que a variante de processo b), em que são usados compostos de fórmula IVa, é uma versão de vaso único da variante do processo a), para um subgrupo de compostos de fórmula I, pertencendo assim à mesma entidade inventiva que a variante de processo a).

A desprotecção pode ser efectuada de maneira convencional. O grupo de protecção para os substituintes hidroxi-alquilo pode ser qualquer grupo de protecção hidroxi tal como, por exemplo, p-anisildifenilmetilo para substituintes mono hidroxi alquilo, e agentes de formação de acetonida, tais como 2,2-dimetoxipropano para 1,2-dióis e 1,3-dióis. Os grupos de protecção para os substituintes carboxialquilo podem ser qualquer grupo de protecção carboxi, de preferência alquilo inferior, em especial terc.-butilo. Notar-se-à que quando se deseja o composto de fórmula I na forma de um éster farmacêuticamente aceitável e fisiologicamente hidrolisável, o carboxialquilo protegido pode estar na forma de éster desejada.

O composto resultante de fórmula I pode ser isolado e purificado de forma convencional, p.e., usando evaporação e/ou cromatografia em coluna e/ou recristalização. A recristalização é, de preferência, efectuada com uma solução a 5 % de tolueno em metanol.

Um composto de fórmula I pode existir na forma de isómeros

15
W. F. A.

geométricos E ou Z. Estes podem ser preparados nessa forma ou facilmente separados e recuperados por técnicas convencionais, a partir de misturas isoméricas. Essas formas isoméricas estão incluídas no âmbito da presente invenção. Os compostos obtidos pelas variantes preferidas da presente invenção, i.e., usando uma base estorvada, estão predominantemente na forma de um isômero simples, muito provavelmente o isômero Z.

Quando a sua preparação não for especificamente descrita, o composto usado como material de partida, é conhecido, ou pode ser preparado de maneira convencional, a partir de compostos conhecidos, p.e., tal como se descreve nos Exemplos.

Os seguintes Exemplos ilustram a invenção. Todas as temperaturas são em graus Centígrados.

Exemplo 1: 4-Pivaloilbenzoil-N-metoxi-4-pivaloilbenzimidato

Fórmula I: R_1 = metilo; R_2 = 4-pivaloilfenilo;
 R_3 = 4-pivaloilbenzoil

Variante de processo a), usando uma base orgânica estorvada

Agitam-se conjuntamente durante 15 minutos, a 20°, 23,5 g de N-metoxi-4-pivaloilbenzamida, 16,0 g de trietilamina e 300 ml de tolueno. Arrefece-se então a mistura para -8° e adicionam-se a uma temperatura compreendida entre -8° e -5°, durante 30 minutos, 24,7 g de cloreto de 4-pivaloilbenzoilo em 200 ml de tolueno. Deixa-se aquecer lentamente a mistura para 22°, durante 30 minutos, e agita-se a essa temperatura durante mais 30 minutos. Em seguida aquece-se para 55°, durante 15 minutos,

18
Wifan

e mantém-se a uma temperatura compreendida entre 45° e 50°, durante 1 hora. Arrefece-se então a mistura para 22° e adicionam-se 300 ml de água. Depois de se agitar durante 10 minutos a 20°, retira-se a água e lava-se a fase orgânica mais duas vezes, com porções de 250 ml de água. Em seguida evapora-se a fase de tolueno, para se obter um sólido branco. Obtém-se o composto do título (P.F. 104-104,8°; a partir de tolueno/heptano 1 : 2).

O material de partida é obtido da seguinte forma:

- a) levam-se a refluxo sob azoto, durante 90 minutos, 84 g de ácido 4-pivaloilbenzóico em 210 ml de cloreto de tionilo. Em seguida, retira-se o cloreto de tionilo em excesso, sob pressão reduzida. Obtém-se cloreto de 4-pivaloilbenzoilo (composto da fórmula IV) (P.F. 38 - 39°).
- b) Adicionam-se 48,9 g de cloridrato de metoxiamina (composto da fórmula VI), com agitação, a uma mistura de 660 ml de hidróxido de sódio 1,5 N e 600 ml de tetrahydrofurano a 5°. Depois de 30 minutos, adicionam-se, a uma temperatura entre 5° e 10°, 87,8 g de cloreto de 4-pivaloilbenzoilo, dissolvidos em 150 ml de tetrahydrofurano. Agita-se a mistura a 5°, durante 30 minutos, e evapora-se o tetrahydrofurano, para originar uma mistura. Extrai-se a mistura quatro vezes com 500 ml de cloreto de metileno e lavam-se as camadas orgânicas combinadas com bicarbonato de sódio a 5 % e cloreto de sódio saturado. Seca-se a camada orgânica sobre sulfato de magnésio e concentra-se para cerca de 300 ml. Adicionam-se 600 ml de hexano, para cristalizar N-metoxi-4-pivaloilbenzamida (composto da fórmula II) (P.F. 125 - 126,5°).

Exemplo 2: 4-pivaloilbenzoil-N-(2-hidroxietoxi)-4-pivaloil-
benzimidato

/Fórmula I: $R_1 = 2\text{-hidroxietilo}$; $R_2 = 4\text{-pivaloilfenilo}$;
 $R_3 = 4\text{-pivaloilbenzoilo}$

/Variante de processo a), usando hidreto de potássio; com des-
protecção

1) A uma solução de 5,25 g de N-(2-p-anisildifenilmetiloxi)7
etoxi)-4-pivaloilbenzamida em 20 ml de tetrahidrofurano a 0°,
adicionam-se 700 mg de hidreto de potássio lavado com hexano
e depois de 20 minutos, adicionam-se 2,3 g de cloreto de 4-pi-
valoilbenzoilo. Deixa-se aquecer esta mistura para a tempera-
tura ambiente e agita-se durante uma hora, depois vaza-se para
dentro de 50 ml de cloreto de amónio saturado e extrai-se duas
vezes com 50 ml de éter t-butil-metílico. Lavam-se as camadas
orgânicas combinadas com 50 ml de água e 50 ml de salmoura,
depois secam-se sobre sulfato de magnésio e evapora-se até à
secura.

2) Desprotecção: dissolve-se o produto impuro em 30 ml de
tetrahidrofurano a 0° e adicionam-se 0,75 ml de ácido clorídri-
co 2N. Armazena-se esta mistura a 0° durante 60 horas. Depois
da desprotecção estar completa, vaza-se a mistura para dentro
de 100 ml de bicarbonato de sódio a 10 % e extrai-se duas ve-
zes com 100 ml de acetato de etilo. Lavam-se as camadas orgâ-
nicas combinadas com 50 ml de água e 50 ml de salmoura, secam-
-se sobre sulfato de magnésio e concentra-se por evaporação.
Purifica-se o produto por cromatografia usando 1 : 1 hexano/
acetato de etilo como eluente e recristalizam-se a partir de
3 : 1 hexano/clorofórmio. Obtém-se o composto do título (P.F.
106°).

18
Wifama

O material de partida é obtido da seguinte forma:

a) A uma solução de 4,0 g de N-hidroxi-4-pivaloilbenzamida (composto da fórmula VII) em 10 ml de etanol, adiciona-se uma solução de 725 mg de hidróxido de sódio em 1 ml de água. A esta mistura adicionam-se 1,67 ml de 2-bromoetanol (composto da fórmula VIII), e aquece-se a mistura resultante a 55°, durante 24 horas. Arrefece-se a mistura para 20°, concentra-se, e extrai-se 3 vezes com 10 ml de clorofórmio. Lavam-se os extractos combinados com 15 ml de água e depois 15 ml de salmoura, secam-se sobre sulfato de magnésio e concentram-se. Recristaliza-se o resíduo a partir de cloreto de metileno/hexano 1:4. Obtém-se N-(2-hidroxietoxi)-4-pivaloilbenzamida.

b) Protecção: a uma solução de 2,8 g do produto da fase a) acima, em 5 ml de cloreto de metileno e 3 ml de piridina a 0°, adicionam-se 3,92 g de p-anisilclorodifenilmetano. Aquece-se a mistura para a temperatura ambiente durante duas horas e depois dilui-se com 40 ml de cloreto de metileno. Lava-se esta solução com 50 ml de bicarbonato de sódio a 10 % e 30 ml de salmoura, seca-se sobre sulfato de magnésio e concentra-se por evaporação. Purifica-se o resíduo por cromatografia em coluna usando 5 : 1 hexano/acetato de etilo como eluente. Obtém-se o produto protegido, N-(2-p-anisildifenilmetiloxi⁷etoxi)-4-pivaloilbenzamida (composto da fórmula II).

Exemplo 3: 4-Pivaloilbenzoil-N-metoxi-4-pivaloilbenzimidato

Fórmula I: $R_1, R_2, R_3 =$ tal como para o Exemplo 17

Variante de processo b); vaso único⁷

A temperatura ambiente, diluem-se com 500 ml de água desioniza-

18
Wifama

da, 101,3 g (0,373 moles) de uma solução aquosa a 30,8 % de cloridrato de metoxiamina (composto da fórmula VI). A esta solução adicionam-se 165,3 g (1,636 moles) de trietilamina (composto da fórmula V) a uma velocidade tal que a temperatura interna se mantenha compreendida entre 22° e 30°, durante um período de tempo de 5 a 10 minutos. Arrefece-se esta solução para uma temperatura interna compreendida entre -7° e -10°; depois, lentamente, com uma agitação eficaz, adiciona-se uma solução de cloreto de 4-pivaloilbenzoílo (composto da fórmula IVa; preparado a partir de 150 g /0,725 moles/ de ácido 4-pivaloilbenzóico e 180 ml /2,47 moles/ de cloreto de tionilo) em 1 litro de tolueno seco, durante um período de tempo de 45 a 60 minutos, enquanto se mantém a temperatura interna compreendida entre -5° e -7°. Deixa-se aquecer a mistura reaccional para 22° e depois aquece-se para uma temperatura compreendida entre 33° e 35° e mantém-se a esta temperatura durante mais 20 minutos. Separam-se as camadas, lava-se a camada orgânica com uma solução aquosa saturada de carbonato de sódio e depois, com três porções de água desionizada. Filtra-se a camada de tolueno e separa-se a fase orgânica sob vácuo (20-30 torres) a uma temperatura de 55° a 60°, para originar um óleo amarelo que é dissolvido à temperatura compreendida entre 50° a 55°, numa mistura de 1100 ml de álcool metílico e 57 ml de tolueno. Aquece-se esta solução a refluxo e depois arrefece-se para 22°, com agitação. Continua-se a agitar à temperatura compreendida entre 22° e 25°, e recolhem-se os sólidos formados por filtração. Lava-se a pasta de filtro com 60 ml de metanol frio e secam-se os sólidos em vácuo (25 a 30 torres) à temperatura entre 60° e 70°, para originar o composto do título (P.F. 104,5°).

20
Wifama

Exemplo 3a: 4-Pivaloilbenzoil-N-carboximetoxi-4-pivaloil-
benzimidato

/Fórmula I: R_1 = carboximetilo; R_2 = 4-pivaloilfenilo;

R_3 = 4-pivaloilbenzoílo7

/Desprotecção7

Deixa-se repousar à temperatura ambiente, durante 3,5 horas, uma solução de 2,3 g de 4-pivaloilbenzoil-N-(t-butoxicarbonilmetil)-4-pivaloilbenzimidato (composto do Exemplo 25) em 50 ml de ácido trifluoracético a 5 % em clorofórmio. Evapora-se a mistura reaccional sob pressão reduzida, e cristaliza-se o resíduo a partir de 1 : 4 éter/hexano. Obtém-se o composto do título (P.F. 72-74°).

Os compostos seguintes de fórmula I são obtidos de forma análoga, a partir do material de partida correspondente:

Exemplo Nº.	R ₁	R ₂	R ₃	Processo	Análogo ao	
					Ex. Nº.	P.F.
4	2,3-di-OH-propilo	4-pivaloil- fenilo	4-pivaloil- benzoflo	a); b)	1 ²); 2 ¹); 3 ²)	54°
5	2-OH-etilo	4-pivaloil- fenilo	4-pivaloil- benzoflo	a); b)	1 ³); 3	106°
6	metilo	4-pivaloil- fenilo	4-pivaloil- benzoflo	a)	2	103-104°
7	isopropilo	4-pivaloil- fenilo	4-pivaloil- benzoflo	a); b)	1; 2; 3	76°
8	fenilo	4-pivaloil- fenilo	4-pivaloil- benzoflo	a); b)	1; 2; 3	143°
9	benzilo	4-pivaloil- fenilo	4-pivaloil- benzoflo	a); b)	1; 2; 3	126°
10	alilo	4-pivaloil- fenilo	4-pivaloil- benzoflo	a); b)	1; 2; 3	76°
11	metilo	fenilo	4-pivaloil- benzoflo	a)	1; 2	105-107°
12	metilo	t-butilo	4-pivaloil- benzoflo	a)	1; 2	60-62°
13	metilo	metilo	4-pivaloil- benzoflo	a)	1; 2	61eo; NMR ⁷⁾
14	metilo	4-pivaloil fenilo	pivaloil a); b)		1; 2; 3	48-50°

20-A
Wifama

Exemplo Nº.	R ₁	R ₂	R ₃	Processo	Análogo ao	
					Ex. Nº.	P.F.
15	metilo	4-pivaloil- fenilo	benzoflo	a)	1; 2	63-65°
16	metilo	4-pivaloil- fenilo	acetilo	a)	1; 2	32-34°
17	etilo	4-pivaloil- fenilo	4-pivaloil- benzoflo	a); b)	1; 2; 3	68°
18	t-butilo	4-pivaloil- fenilo	4-pivaloil- benzoflo	a); b)	1; 2; 3	102°
19	2-MeO-etilo	4-pivaloil- fenilo	4-pivaloil- benzoflo	a); b)	1; 2; 3	RMN ⁸⁾
20	metilo	4-OH-fenilo	4-pivaloil- benzoflo	a)	1; 2	
21	metilo	4-Cl-fenilo	4-pivaloil- benzoflo	a)	1; 2	
22	metilo	4-Me-fenilo	4-pivaloil- benzoflo	a)	1; 2	
23	metilo	4-MeO-fenilo	4-pivaloil- benzoflo	a)	1; 2	
24	metilo	4-pivaloil- fenilo	benzilo	a)	1; 2	
25 ⁴⁾	t-butoxicar- bonilmetilo	4-pivaloil- fenilo	4-pivaloil- benzoflo	a); b)	1; 2; 3	112-115°

Wifama

Wifama

Exemplo Nº.	R ₁	R ₂	R ₃	Processo	Análogo ao Ex. Nº.	P.F.
26 ⁴⁾	t-butoxicarbo- nilpropilo	4-pivaloil- fenilo	4-pivaloil- benzoílo	a); b)	1; 2; 3	65-67°
26a ⁴⁾	t-butoxicarbo- nilpropil-2-il	4-pivaloil- fenilo	4-pivaloil- benzoílo	a); b)	1; 2; 3	óleo; RNM ⁹⁾
27	carboxipropilo	4-pivaloil- fenilo	4-pivaloil- benzoílo	desp.; a); b)	3a ⁵⁾ ; 1; 2; 3	125-126°
28	2-carboxi-2- propilo	4-pivaloil- fenilo	4-pivaloil- benzoílo	desp.; a); b)	3a ⁶⁾ ; 1; 2; 3	95-97°
29	4-pivaloil- benzilo	4-pivaloil- fenilo	4-pivaloil- benzoílo	a); b)	1; 2; 3	78-80°
30	carboximetilo	4-pivaloil- fenilo	4-pivaloil- benzoílo	a); b)	1; 2; 3	72-74°

- 1) Usando N-(2,3-dihidroxi-propoxi)-4-pivaloilbenzamida em vez de N-(2-hidroxi-etiloxi)-4-pivaloilbenzamida, e 2,3-dimetoxi-propano em vez de p-anisilclorodifenilmetano i.e. o composto da fórmula II tem R₁' = (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il) metilo;
- 2) Com protecção e desprotecção tal como na nota de rodapé 1);
- 3) Com protecção e desprotecção tal como no Exemplo 2;
- 4) Usando N-hidroxi-4-pivaloilbenzamida (composto da fórmula VI; preparado tal como se descreveu em b) do Exemplo 1, usando uma quantidade equivalente de hidroxilamina em vez de metoxiamina) para preparar o composto correspondente de fórmula II, p.e. N-(t-butoxicarbonilmetoxi)-4-pivaloilbenzamida (P.F. 87-88°);

- 5) Partindo do composto do Exemplo 26;
- 6) Partindo do composto do Exemplo 26a;
- 7) RMN de ^1H (CDCl_3): 1,35 (9H,s); 2,17 (3H,s); 3,84 (3H,s); 7,71 (2H,d); 8,16 (2H,d);
- 8) RMN de ^1H (CDCl_3): 1,32 (9H,s); 1,33 (9H,s); 3,32 (3H,s); 3,68 (2H,t, $J=7\text{Hz}$); 4,32 (t, $J=7\text{Hz}$); 7,63-7,85 (6H,m); 8,21 (2H,m);
- 9) RMN de ^1H (CDCl_3): 1,33 (9H,s); 1,36 (9H,s); 1,45 (9H,s); 1,50 (6H,s), 7,73 (6H,m); 8,23 (2H,m).

23
Wifama

27
Wifama

Os compostos de fórmula I possuem uma actividade farmacológica interessante. São indicados para serem usados como agentes farmacêuticos.

Em particular, possuem actividade anti-diabética e hipoglicémica.

A actividade anti-diabética pode ser determinada, por exemplo, no teste de selecção hipoglicémica crónico nos ratos macho Sprague Dawley administrando-lhes 1 mg/kg a 100 mg/kg por dia, da droga, por via oral. Os ratos, com 2 a 3 meses de idade, pesando 200 a 220 gramas, são mantidos num compartimento a uma temperatura ambiente controlada de 22°C e sob um ciclo de luz/escuro de 12/12 horas, durante uma semana antes e durante o ensaio. No ensaio de selecção crónico, os ratos são alimentados com uma dieta elevada em gorduras ad libitum. Quando estão no estado alimentado, são injectados através da veia do rabo, 40 mg de Streptozotocina/kg do peso do corpo. Uma semana mais tarde, são considerados diabéticos os ratos que tenham um conteúdo de glucose no sangue superior a 200 mg/dl e depois de um jejum durante a noite, quando ao dar-lhe um ensaio de tolerância de glucose oral tem uma glucose no sangue de 41 a 80 mg/dl 3 horas depois do teste. A glucose no sangue é determinada com um analisador de Glucose YSI.

No dia 1 retira-se a comida aos ratos às 9,00 a.m; e depois de uma leitura inicial da glucose no sangue, feita através da veia do rabo, administra-se por via oral o veículo (controlo) ou o composto (9 ratos/tratamento). Seis horas mais tarde mede-se o nível de glucose no sangue e imediatamente depois os ratos são novamente alimentados. Aos mesmos ratos é-lhes dado ou o veículo ou a droga, uma vez ao dia, durante 11 dias consecutivos. A glucose no sangue é então determinada depois de

Wifama

— um jejum de 6 horas a seguir à dosagem, nos dias 4, 8 e 11. O valor DE_{50} é a quantidade de composto requerida para produzir uma redução de 50 % no dia 11 do aumento médio no nível de glucose no sangue provocado pela Streptozotocina.

Os compostos da fórmula I são activos no teste acima referido numa dosagem compreendida entre cerca de 1 mg/kg e cerca de 100 mg/kg.

A actividade hipolipidémica pode ser determinada, por exemplo, nos ratos Sprague-Dawley acima mencionados, seguindo a determinação da hipoglicemia crónica. Depois de ter sido removida a amostra de glucose no dia 11, os ratos são mortos e o soro sanguíneo recolhido e ajustado para uma densidade de 1,06 g/ml, com cloreto de sódio. O soro sanguíneo ajustado à densidade é centrifugado a 42.000 rpm num rotor de Beckmann 42.2 Ti, a 20°C, durante 2,5 horas num aparelho de ultracentrifugação de Beckmann L8-M. Fraccionam-se 95 μ l a partir da parte superior da mistura centrifugada (fracção LDL), deixando 80 μ l no fundo (fracção HDL). O colesterol é determinado com o estojo de Diagnóstico de Sigma para a determinação enzimática do colesterol, processo nº. 352, modificado para utilização com placas de microlitro de 96 reentrâncias. Misturam-se 20 μ l de calibrador, padrão, ou amostra, com 200 μ l aliquotas de reagente de enzima nos 96 orifícios e incubam-se à temperatura ambiente durante 15 minutos. O total de colesterol e HDL é determinado pela medição a absorvância a 500 nm com um leitor de chapa de micro-métrico colorimétrica. O LDL é determinado subtraindo HDL do total de colesterol. O total de trigliceridos no soro sanguíneo é determinado usando o estojo de R Trigliceridos-GB do conjunto de reagentes de Diagnóstico da Boehringer Mannheim, modificado para os ensaios de placa de microlitro, da seguinte forma: os conteúdos da garrafa ² (enzimas) e da garrafa ³ (li-

Wifama

- pase + 4-aminoantipirina) são, cada um, diluído para 8 ml com o tampão (garrafa ¹) e armazenados em aliquotas de 2 ml em frascos termos a -90°C. Adicionam-se 10 ml de tampão a uma aliquota de 2 ml de enzimas diluídas e a uma aliquota de 2 ml de uma solução diluída de lipase + 4-aminoantipirina, para formar as soluções de trabalho 1 e 2, respectivamente. Adicionam-se 100 μ l da solução de trabalho 1 e 20 μ l de soro sanguíneo diluído (1 : 1 soro sanguíneo: salina) a cada reentrância de uma placa de noventa e seis microlitros e misturam-se e incubam-se a uma temperatura compreendida entre 20-25°C durante, pelo menos, 5 minutos. Adiciona-se a cada orifício, 100 μ l de solução de trabalho 2 e misturam-se os conteúdos de cada reentrância e incubam-se novamente a uma temperatura entre 20-25°C durante, pelo menos, 5 minutos. A absorvância é medida a 500 nm e o tal de o teor de trigliceridos em mg/dl de soro sanguíneo é calculado comparando a absorvância com a absorvância de amostras conhecidas.

Os compostos de fórmula I são activos no teste, acima numa dosagem compreendida entre cerca de 1 mg/kg e cerca de 100 mg/kg.

Os compostos de fórmula I são por isso indicados para serem usados no tratamento da diabetes e no tratamento do colesterol sanguíneo e do nível de triglicéridos. A dosagem a ser empregue variará, dependendo do composto particularmente empregue, do modo de administração e da gravidade do estado a ser tratado. Contudo, em geral, obtêm-se resultados satisfatórios quando os compostos de fórmula (I) são administrados numa dosagem diária compreendida entre cerca de 1 mg/kg e cerca de 100 mg/kg do peso do corpo do animal, opcionalmente administrados em doses divididas, duas a quatro vezes ao dia, ou na forma de libertação controlada. Para mamíferos de grande porte, por exem

27
Wifama

plo primatas tais como os humanos; a dosagem diária total é de cerca de 5 mg a cerca de 500 mg por dia. As formas de dosagem unitárias compreendem entre cerca de 1 mg e cerca de 500 mg do composto activo em mistura com um agente veicular ou diluente sólido ou líquido farmacêuticamente aceitável. Os compostos da presente invenção podem ser administrados de maneira semelhante aos padrões conhecidos para os usos acima referidos. A dosagem diária apropriada para um composto em particular dependerá de vários factores, tais como da sua relativa potência de actividade.

Foi determinado que o composto preferido da invenção, o 4-pivaloilbenzoil-N-metoxi-4-pivaloilbenzimidato (Exemplo 1, 3 e 6), tem uma DE_{50} de 28 mg/kg no teste de hipoglicemia crónica. Uma dosagem diária indicada para este composto situa-se entre cerca de 100 mg e cerca de 500 mg, de preferência entre cerca de 150 mg e cerca de 250 mg, por via oral.

Para os usos acima, os compostos de fórmula I podem ser administrados por via oral ou parentérica, nessa forma ou misturados com agentes veiculares farmacêuticos convencionais. Podem ser administrados por via oral em formas tais como pastilhas, pós dispersíveis, grânulos, cápsulas, xaropes e elixires, e por via parentérica, sob a forma de soluções ou emulsões. Estas preparações farmacêuticas podem conter até cerca de 90 % do ingrediente activo em combinação com o agente veicular ou adjuvante.

As cápsulas que contêm os ingredientes abaixo indicados, podem ser preparadas por técnicas convencionais e são indicadas para serem usadas nas indicações acima, numa dose de uma ou duas cápsulas, duas a quatro vezes por dia:

28
Wifama

Ingrediente	Peso (mg)
Composto do Exemplo I	250
Lactose	445
Silício coloidal	50
Ácido esteárico	5
	total 750 mg

A invenção refere-se também a uma composição farmacêutica que compreende um composto de fórmula I na forma livre ou na forma de sal farmacêuticamente aceitável, ou na forma de éster farmacêuticamente aceitável e fisiologicamente hidrolisável, conforme for apropriado, juntamente com um agente veicular ou um diluente farmacêuticamente aceitável.

Compreende ainda o composto de fórmula I, para ser usado como fármaco, em particular como agente anti-diabético e de abaixamento do colesterol sanguíneo e do nível de triglicéridos.

Compreende ainda um processo para a preparação de uma composição farmacêutica que compreende a mistura desse composto de fórmula I com um agente veicular ou diluente farmacêuticamente aceitável.

Compreende ainda o uso desse composto de fórmula I para a preparação de um medicamento, em particular para a preparação de um medicamento para o tratamento da diabetes e para o abaixamento do nível de colesterol e de triglicéridos no sangue.

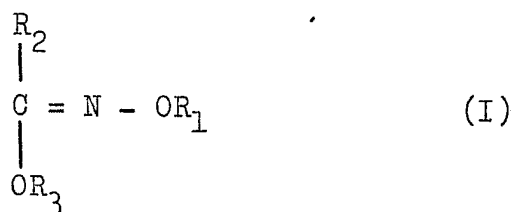
É preferido o composto dos Exemplos 1, 3 e 6. Pode também ser

Wifama

denominado ácido N-metoxi-4-pivaloilbenzimidico, anidrido do ácido 4-pivaloilbenzólico.

REIVINDICAÇÕES

1ª. - Processo para a preparação de derivados de ácidos N-oxi-imídicos de fórmula geral (I)



na qual

R_1 significa alquilo com 1 a 6 átomos de carbono; alcenilo com 3 a 5 átomos de carbono em que a ligação dupla é separada do átomo de oxigénio por pelo menos 2 átomos de carbono; mono-hidroxialquilo ou poli-hidroxialquilo com 2 a 8 átomos de carbono, tendo até 7 grupos hidroxí, em que os grupos hidroxí são separados por pelo menos 2 átomos de carbono do átomo de oxigénio ao qual R_1 está ligado; monoalcóxialquilo ou polialcoxialquilo com 1 a 4 átomos de carbono nos grupos alcoxi e com 2 a 8 átomos de carbono no respectivo grupo alquileno, tendo até 7

30
Wifama

grupos alcoxi, em que os grupos alcoxi são separados por pelo menos 2 átomos de carbono do átomo de oxigênio ao qual R_1 está ligado; fenilo ou fenilalquilo de cadeia linear com 7 a 11 átomos de carbono, sendo ambos ou opcionalmente monossustituídos ou independentemente dissustituídos no anel de fenilo por halogênio com o número atômico compreendido entre 9 e 53 ou por grupos hidroxí, alquilo em C_1-C_4 ou alcoxi em C_1-C_4 ; carboxialquilo tendo um total de 2 a 6 átomos de carbono; alcóxicarbonilalquilo com 1 a 4 átomos de carbono no grupo alcoxi e um total de 2 a 6 átomos de carbono no respectivo grupo carbonilalquilo; ou 3-pivaloilbenzilo;

R_2 significa alquilo com 1 a 4 átomos de carbono; fenilo ou fenilalquilo de cadeia linear com 7 a 11 átomos de carbono, sendo ambos ou opcionalmente monossustituídos ou independentemente dissustituídos no anel de fenilo por halogênio com um número atômico compreendido entre 9 e 53, ou por grupos hidroxí, alquilo com 1 a 4 átomos de carbono ou alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono ou monossustituídos na posição 4 do anel de fenilo por pivaloil; e

R_3 significa 4-pivaloilbenzilo; ou

R_2 significa 4-pivaloilfenilo; e

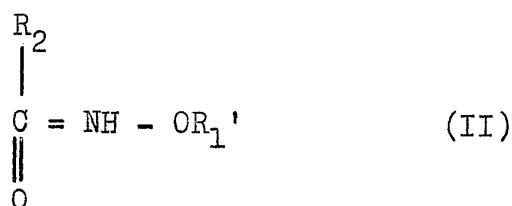
R_3 significa alquilo com 1 a 4 átomos de carbono; fenilalquilo de cadeia linear com 7 a 11 átomos de carbono, ou opcionalmente monossustituído ou independentemente dissustituído no anel de fenilo por halogênio com um número atômico compreendido entre 9 e 53 ou por grupos hidroxí, alquilo com 1 a 4 átomos de carbono ou alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono, ou monossustituído na

Wifama

posição 4 do anel de fenilo por pivaloilo; alquilcarbonylo tendo na totalidade 2 a 5 átomos de carbono; ou benzoilo opcionalmente monossustituído ou independentemente dissustituído por halogéneo com número atómico compreendido entre 9 e 53 ou por grupos hidroxil, alquilo com 1 a 4 átomos de carbono ou alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono;

sob a forma livre ou sob a forma de um sal ou de um éster farmacologicamente aceitável e fisiologicamente hidrolisável, conforme for adequado, caracterizado pelo facto de compreender as operações que consistem em

a) fazer-se reagir um composto de fórmula geral (II)



na qual

R_1' tem as significações mencionadas nesta reivindicação para R_1' mas com os grupos hidroxil de qualquer substituinte hidroxialquilo ou hidroxifenilo opcionalmente sob a forma protegida, e

R_2 tem as significações acima indicadas nesta reivindicação,

com um composto de fórmula (III)



na qual

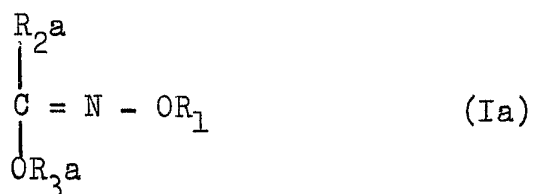
Wifama

R_3 tem as significações acima indicadas, e

X é um grupo reactivo;

ou

b) para a preparação de um composto de fórmula geral (Ia)



na qual

R_1 tem as significações acima indicadas nesta reivindicação;

R_2^a significa 4-pivaloilfenilo; e

R_3^a significa 4-pivaloilbenzoilo,
fazer-se reagir um composto de fórmula geral (IVa)



na qual

R_2^a e X tem as definições acima indicadas nesta reivindicação,

com uma amina terciária de fórmula (V)



38
Wifana

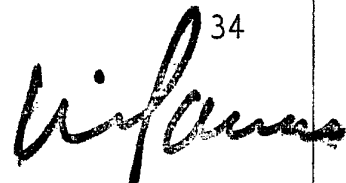
na qual R_4 , R_5 e R_6 significam independentemente uns dos outros, alquilo inferior ou arilo, e com um composto de fórmula (VI)



na qual R_1' tem as significações mencionadas nesta reivindicação, e, se assim se pretender, desproteger-se qualquer substituinte hidroxialquilo ou hidroxifenilo protegido e recuperar-se o composto resultante, de fórmula (I), sob a forma livre ou sob a forma de sal ou sob a forma de éster farmacologicamente aceitável e fisiologicamente hidrolisável, conforme adequado.

2ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação do composto de fórmula (I) que é 4-pivaloilbenzoil-N-metoxi-4-pivaloilbenzimidato, caracterizado pelo facto de compreender as operações que consistem em

- a) fazer-se reagir o composto de fórmula (II), na qual R_1' significa metilo e R_2 significa 4-pivaloilfenilo, com um composto de fórmula (III) na qual R_3 significam 4-pivaloilbenzoilo e X tem as significações acima mencionadas na reivindicação 1, ou
- b) fazer-se reagir um composto de fórmula (IVa), na qual R_1 significa 4-pivaloilfenilo, e X é como se define na reivindicação 1, com uma amina terciária de fórmula (V), na qual R_4 , R_5 e R_6 tem as significações antes indicadas na reivindicação 1, e com um composto de fórmula (IV), na qual R_1' significa metilo.



3ª. - Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo facto de compreender as operações que consistem em

- a) fazer-se reagir N-metoxi-4-pivaloilbenzamida com cloreto de 4-pivaloilbenzoilo, ou
- b) fazer-se reagir cloreto de 4-pivaloilbenzoilo com trietilamina e metoxiamina.

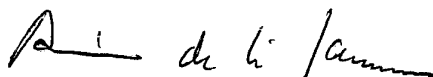
4ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de compreender a utilização de uma base orgânica estorvada.

5ª. - Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo facto de compreender a utilização de trietilamina.

6ª. - Processo para a preparação de uma composição farmacêutica, caracterizado pelo facto de se misturar um composto de fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, sob a forma livre ou sob a forma de sal farmacêuticamente aceitável ou sob a forma de éster farmacêuticamente aceitável e fisiologicamente hidrolisável, conforme for adequado, em conjunto com um agente veicular ou um diluente farmacêuticamente aceitável.

Lisboa, 11 de Junho de 1991

O Agente Oficial da Propriedade Industrial



Américo da Silva Carvalho

Agente Oficial de Propriedade Industrial

R. Castilho, 201-3. E-1000 LISBOA

Telefs. 65 13 39 - 65 46 13