

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º
90531

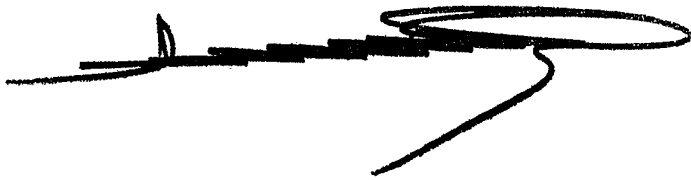
REQUERENTE: IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC, britânica,
industrial e comercial, com sede em Imperial
Chemical House, Millbank, London SW1P 3JF,
Inglaterra.

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE AMIDOBENZENOS
E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"

INVENTORES: DAVID ROBERT BRITAIN, STEVEN PAUL BROWN,
ANTHONY LOREN COOPER, JETHRO LAWRENCE LONG-
BRIDGE, JEFFREY JAMES MORRIS, JOHN PRESTON
E LINDA SLATER

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


Grã-Bretanha, 2 de Agosto de 1990, sob o NB. 9016950.6.



Descrição referente à patente de invenção de IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES, britânica, industrial e comercial, com sede em Imperial Chemical House, Willbank, London SW1P 3JF, Inglaterra, (inventores: David Robert Brittain, Steven Paul Brow, Anthony Loran Cooper, Jethro Lawrence Longridge, Jeffrey James Morris, John Preston e Linda Slater. residentes na Inglaterra) "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE AMIDOBENZENOS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÉM"


DESCRIÇÃO

A presente invenção refere-se a novos derivados de fenoxi- e feniltio-acetamidobenzeno que são inibidores da enzima aldose redutase e que têm valor, por exemplo, no tratamento de certos efeitos periféricos da diabetes ou da galactosemia. É também referido um processo de tratamento de um ou mais desses efeitos periféricos utilizando um



derivado de acetamida e são também proporcionadas composições farmacêuticas contendo esse derivado. Além disso, a invenção refere novos processos para a preparação dos novos derivados e para a preparação de medicamentos que contêm qualquer dos referidos derivados.


A enzima aldose redutase é responsável pela conversão catalítica de aldoses, como por exemplo a glicose e galactose, para os alditóis correspondentes, como por exemplo o sorbitol e o galactitol respectivamente, em animais de sangue quente como por exemplo o homem. Os alditóis penetram nas membranas da célula de uma maneira muito fraca e, logo que formados, tendem a ser removidos apenas por metabolismo adicional. Conseqüentemente, os alditóis tendem a acumular-se dentro das células onde são formados, provocando um aumento na pressão osmótica interna o que pode por sua vez ser suficiente para destruir ou prejudicar a função das próprias células. Além disso, os teores elevados de alditol podem resultar em níveis anormais dos seus metabólitos que podem eles próprios prejudicar ou danificar a função celular. A enzima aldose redutase tem uma afinidade relativamente baixa para os substratos e é geralmente apenas eficaz na presença de concentrações relativamente elevadas de aldose. Essas grandes concentrações estão presentes nas condições clínicas da diabetes (glicose excessiva) e galactosemia (galactose em excesso). Conseqüentemente, os inibidores da aldose redutase são úteis na redução ou prevenção do



desenvolvimento dos efeitos periféricos da diabetes ou da galactosemia que podem ser devidos em parte à acumulação de sorbitol ou galactitol, respectivamente, em tecidos como por exemplo o olho, nervos e rim. Esses efeitos periféricos incluem, por exemplo, o edema macular, cataratas, retinopatia, neuropatia e uma condução neural prejudicada.

Embora tenham sido descobertos e clinicamente avaliados alguns inibidores da aldose redutase, existe uma necessidade contínua para inibidores alternativos. No pedido de Patente Europeia com o número de publicação 304 109, é descrita uma série de derivados de (fenilsulfonil)nitrometano como inibidores da enzima aldose redutase. Foi agora descoberto que um grupo específico de novos derivados de fenoxi- e de feniltio-acetamida benzeno a seguir referidos são inibidores potentes da aldose redutase e este facto constitui a base da presente invenção.

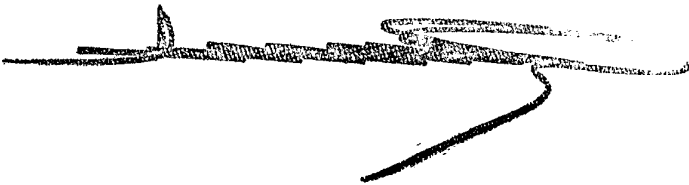
De acordo com a invenção é proporcionado um novo derivado do composto (4-amino-2,6-dimetilfenilsulfonil)-nitrometano possuindo a fórmula I (a seguir apresentada juntamente com as outras fórmulas químicas a que são atribuídos números romanos) em que R^0 e R^1 são independentemente hidrogénio ou alquilo(1-4C), e no anel benzeno A, um, dois ou três de entre R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 são independentemente escolhidos de entre hidrogénio, halogéneo, trifluorometilo, nitro, alquilo(1-4C), alcoxi(1-4C) e alcanóilo(1-4C), e o resto de R^2 - R^6 é hidrogénio, ou



um par adjacente de R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 completa (juntamente com os átomos de carbono adjacentes) um anel benzeno adicional que pode ele mesmo opcionalmente conter um substituinte halogéneo, alquilo(1-4C) ou alcoxi(1-4C), outro de R^2 - R^6 é hidrogénio, halogéneo, trifluorometilo, nitro, ciano, alquilo(1-4C) ou alcoxi(1-4C) e o resto de R^2 - R^6 é hidrogénio, e X é oxigénio ou enxofre, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

Deve notar-se, que dependendo da natureza dos substituintes, (por exemplo, a natureza de R^0 e R^1), os compostos com a fórmula I podem conter um ou mais centros quirais e podem existir e serem isolados numa ou mais formas racémicas e enantioméricas. Deve entender-se que a presente invenção inclui qualquer dessas formas que possuem efeitos úteis como inibidores da enzima aldose redutase, sendo bem conhecido na técnica a forma de preparar os enantiómeros individuais (por exemplo por síntese a partir de intermediários quirais ou por separação de formas racémicas, por exemplo por cromatografia num adsorvente quiral) e a forma de avaliar a sua eficiência como inibidores da aldose redutase (por exemplo pelos procedimentos de ensaio a seguir descritos).

Nesta especificação deve entender-se que os termos genéricos tais como "alquilo" incluem todas as possibilidades isoméricas isto é as formas de cadeia linear e de cadeia ramificada. Contudo, os nomes dos radicais individuais como por exemplo "propilo" são específicos para



a forma indicada isto é a forma de cadeia linear, sendo qualquer ramificação especificamente indicada da forma necessária.

Um valor particular para R^0 ou R^1 quando é alquilo é, por exemplo, metilo ou etilo, dos quais o metilo tem um interesse particular.

Valores particulares para os substituintes genéricos acima referidos do anel benzeno A incluem, por exemplo:

para halogéneo: flúor, cloro e bromo,

para alquilo(1-4C): metilo, etilo, propilo, isopropilo e isobutilo,

para alcoxi(1-4C): metoxi e etoxi, e

para alcanoilo(1-4C): acetilo e propionilo

Um valor particular para um substituinte opcional que pode estar presente num segundo anel benzeno quando um par de R^2-R^6 como acima definido completa esse anel é, por exemplo, flúor, cloro, metilo ou metoxi.

Um valor preferido para X é oxigénio.

Um grupo de compostos preferido da invenção compreende os compostos com a fórmula II posteriormente referidos em que Ra e Rb são independentemente hidrogénio ou metilo, e o anel benzeno B contém opcionalmente um ou dois substituintes escolhidos de entre halogéneo (especialmente flúor ou cloro), alquilo(1-4C) (especialmente metilo) e alcoxi(1-4C) (especialmente metoxi), e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.




Um grupo adicional de compostos de particular interesse compreende os compostos com a fórmula IIa posteriormente referida na qual Acilo é escolhido de entre:

2-fenoxiacetilo, 2-(3-metilfenoxi)acetilo, 2-(3-clorofenoxi)acetilo, 2-(2-naftiloxi)acetilo, 2-(4-metilfenoxi)acetilo, 2-(feniltio)acetilo, 2-(4-acetilfenoxi)acetilo, 2-(2,6-dimetilfenoxi)acetilo, (R,S)-2-fenoxipropionilo, 2-(2,6-diclorofenoxi)acetilo, 2-(4-nitrofenoxi)acetilo, 2-(4-fluorofenoxi)acetilo, 2-(3-metoxifenoxi)acetilo, 2-metil-2-fenoxipropionilo, 2-(2-metilfenoxi)acetilo, 2-(4-metoxifenoxi)acetilo, 2-(2-metoxifenoxi)acetilo e 2-(4-clorofenoxi)acetilo, ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

Os compostos específicos da invenção são apresentados nos Exemplos anexos e são proporcionados em conjunto com os seus sais farmacologicamente aceitáveis como uma característica adicional da invenção. De entre estes compostos exemplificados, aqueles que têm particular interesse incluem os compostos descritos nos Exemplos 1, 8, 9 e 10.

Os sais farmacologicamente aceitáveis adequados incluem, por exemplo os sais obtidos com metais alcalinos (tais como o potássio ou sódio), metais alcalinos-terrosos (tais como o cálcio ou magnésio), amónio e alumínio, e sais obtidos com bases orgânicas que produzem cátions fisiologicamente aceitáveis tais como os sais obtidos com a

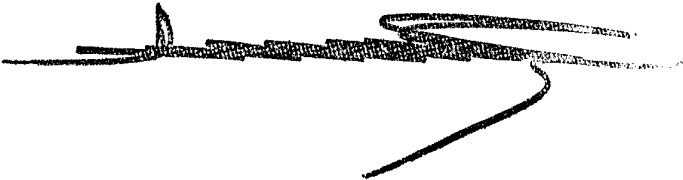


metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina e morfolina.

Os novos compostos da invenção podem ser obtidos por processos convencionais da química orgânica já conhecidos para a preparação de compostos estruturalmente análogos, por exemplo os descritos na pedido de patente Europeia acima referido. Esses processos são proporcionados como uma característica adicional da invenção e são ilustrados pelos seguintes procedimentos em que R^0 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 são como atrás referidos.

a) Acila-se o (4-amino-2,6-dimetilfenilsulfonyl)-nitrometano por reacção com um derivado de ácido acético com a fórmula III, ou com um agente acilante reactivo dele derivado, tal como um halogeneto de acilo, azida, anidrido ou anidrido misto.


Quando se utiliza um ácido com a fórmula III, o processo é de preferência efectuado na presença de um agente de condensação adequado, por exemplo, uma carbodiimida como por exemplo a 1,3-diciclohexilcarbodiimida, 1,3-diisopropilcarbodiimida ou 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida juntamente com um N-hidroxibenzotriazole como por exemplo o 1-hidroxibenzotriazole e num solvente ou diluente adequado; por exemplo, cloreto de metileno ou dimetilformamida, e a uma temperatura na gama de, por exemplo -20 a 35°C e, de preferência, à temperatura ambiente ou próximo dela. Quando se utiliza a 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida



como agente de condensação, ela é utilizada sob a forma de um sal hidrato de halogeneto (como por exemplo um cloridrato) e, de preferência, na presença de uma base orgânica solvente, por exemplo, a trietilamina.

O ácido com a fórmula III pode também ser convenientemente utilizado sob a forma do seu sal de metal alcalino, por exemplo, o seu sal de lítio, sódio ou potássio. Nestes casos pode ser utilizado da forma acima descrita um agente de condensação adequado tal como uma carbodiimida opcionalmente em associação com um N-hidroxitriazole. Contudo, neste caso, quando é utilizado um hidrato de halogeneto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida com agente de condensação, não é necessário adicionar uma base orgânica.

Um derivado reactivo particularmente adequado de um ácido com a fórmula III é, por exemplo, o halogeneto de acilo do referido ácido, por exemplo o cloreto ou brometo de acilo (obtido, por exemplo, por reacção do correspondente ácido com um agente tal como o cloreto ou brometo de tionilo), um anidrido misto do referido ácido com um ácido alcanóico(1-4C) (tal como o ácido fórmico) ou um carbonato de hemialquilo(1-4C) [obtido, por exemplo, por reacção do referido ácido com, respectivamente, um halogeneto de alcanoilo ou um cloroformato de alquilo(1-4C) adequados (tal como o cloroformato de isobutilo)], ou uma azida do referido ácido, (obtida, por exemplo, por reacção do referido ácido com azida de difenilfosforilo e




trietilamina ou da correspondente hidrazida do referido ácido por reacção com um nitrito de alquilo tal como o nitrito de t-butilo ou amilo na presença de um ácido forte). Quando se utiliza um derivado reactivo de um ácido com a fórmula III no processo (a) está também convenientemente presente uma base adequada tal como um carbonato de metal, por exemplo, carbonato de potássio, de sódio, de lítio, de cálcio, de bário ou de magnésio (de entre os quais o carbonato de cálcio é o particularmente preferido) ou uma base orgânica tal como a trietilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina ou 4-(dimetilamino)piridina e a reacção é efectuada num solvente ou diluente adequado tal como o dioxano, cloreto de N,N-dimetilformamida ou cloreto de metileno e a uma temperatura na gama de, por exemplo, 0°C a a 40°C e, convenientemente, à, ou perto da, temperatura ambiente.

O composto de amino de partida (4-amino-2,6-dimetilfenilsulfonyl)nitrometano, pode ser obtido por qualquer dos processos gerais descritos no pedido de patente Europeia acima referido ou como é ilustrado nos Exemplos anexos. Os derivados de ácido acético de partida com a fórmula III são em geral bem conhecidos, ou podem ser obtidos por processos já conhecidos na técnica para a produção de compostos estruturalmente análogos.

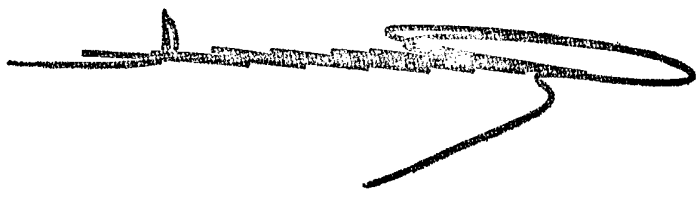
(b) É oxidado um tioéter com a fórmula (IV).

Este processo é particularmente adequado para a produção dos compostos em que X é oxigénio.




Os agentes oxidantes adequados para esta reacção incluem qualquer dos compostos bem conhecidos para a conversão dos grupos tio para sulfonilo e que são compatíveis com a presença dos grupos acilamino e metilo que estão também presentes como substituintes no radical benzeno. Assim, como por exemplo, pode ser utilizado o peróxido de hidrogénio, um perácido orgânico (tal como o ácido perbenzóico) ou o tetraacetato de chumbo. Alternativamente, pode ser utilizado um periodato de um metal alcalino (tal como o metaperiodato de sódio), persulfato de um metal alcalino (tal como o monopersulfato de potássio) ou um permanganato de um metal alcalino (tal como o permanganato de potássio), ou oxigénio gasoso na presença de um catalisador adequado tal como a platina. A oxidação é de preferência efectuada num solvente ou diluente convencional adequado para essa oxidação, por exemplo, em ácido acético ou propiónico, e a uma temperatura em geral na gama de, por exemplo, 0 a 80°C.

Em alguns casos, pode ser obtido o derivado de sulfóxido correspondente do derivado de tioéter com a fórmula IV como intermediário isolado. O processo da invenção também inclui a oxidação desse sulfóxido intermediário para uma sulfona com a fórmula I, por exemplo, por reacção com um permanganato de metal alcalino (como por exemplo o permanganato de potássio) num solvente adequado tal como o ácido acético e a uma temperatura na gama de, por exemplo, 20 a 80°C.



Os tioéteres de partida com a fórmula IV podem ser obtidos por processos convencionais da química orgânica, por exemplo, a partir de um sal de potássio ou de sódio do tiofenol correspondente com a fórmula V por conversão do ácido tioacético correspondente com a fórmula IV (ou um seu éster de alquilo (1-4C), tal como um éster de metilo ou de etilo) por reacção com um ácido cloro- ou bromo-acético (ou um seu éster de alquilo (1-4C)) na presença de um base adequada. O ácido VI (ou um seu éster de alquilo (1-4C)) é em seguida feito reagir com um nitrato de alquilo (1-5C) e um alcano (1-6c) de metal alcalino, por exemplo nitrato de propilo e butil-lítio, para se obter o sal de metal alcalino do ácido 2-nitroacético correspondente com a fórmula V (ou o seu éster de alquilo (1-4C)). Os ácidos com a fórmula VII são instáveis e descarbonilam-se facilmente e a acidificação de um sal de metal alcalino com um ácido com a fórmula VII permite o isolamento de um tioéter com a fórmula IV. Pode ser hidrolisado um éster de um ácido com a fórmula V, por exemplo, utilizando uma solução aquosa de base, para o ácido com a fórmula VII e em seguida acidificar-se para produzir um tioéter com a fórmula IV.

Os tiofenóis com a fórmula V podem ser convenientemente obtidos por N-acilação do 4-amino-2,6-dimetilbenzenotiol utilizando um procedimento análogo ao processo (a), (b), ou (c) anterior. O próprio 4-amino-2,6-dimetilbenzenotiol pode ser obtido, por exemplo por reacção




da 3,5-dimetilanilina com tiocianogénio (produzido localmente a partir de tiocianato de chumbo (II) e bromo em acetato de metilo) ou com tiocianato de cobre (II) para se obter o isotiocianato de 2,6-dimetilfenilo, que é em seguida reduzido, por exemplo, com borohidreto de sódio em etanol para o tiol pretendido.

(c) Reacção de um sal de metal alcalino de um ácido 4-N-acilamino-2,6-dimetilbenzenessulfínico com a fórmula VIII com nitrometano e iodo na presença de um alcóxido (1-6C) de metal alcalino como por exemplo o t-butóxido de potássio ou o metóxido de sódio.

A reacção é de preferência efectuada na presença de um solvente polar adequado, por exemplo, a 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU) ou N,N-dimetilformamida (que são preferidos) ou N-metil-2-pirrolidona, e a uma temperatura na gama de, por exemplo, -30 a 20°C e, convenientemente, a cerca de 0°C. O nitrometano está geralmente presente em excesso.

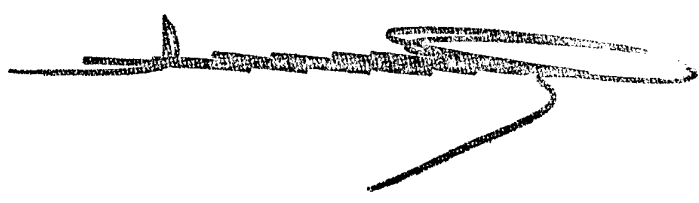
O sal de metal alcalino de partida pode ser obtido, por exemplo, a partir do ácido sulfínico correspondente com a fórmula VIII por reacção com o hidróxido ou alcóxido (1-6C) de metal alcalino adequados, tal como o metóxido ou o etóxido de sódio ou de potássio. O próprio ácido sulfínico pode ser obtido por reacção da 3,5-dimetilanilina, com o ácido acético adequado com a fórmula III (ou um seu derivado reactivo tal como o cloreto, brometo ou anidrido) em condições análogas ás



utilizadas no processo de acilação (a) de cima, para se obter a N-acil-3,5-dimetilanilina correspondente. A acilação é geralmente efectuada com um excesso do agente acilante na presença de uma base tal como a trietilamina num solvente ou diluente adequados como por exemplo o éter t-butil metílico ou o tetrahidrofurano e a uma temperatura de, por exemplo, 10 a 40°C e convenientemente a, ou próxima da, temperatura ambiente. A N-acil-3,5-dimetilanilina é em seguida clorossulfonada por reacção com ácido clorossulfónico para se obter o cloreto de (4-N-acilamino-2,6-dimetilbenzeno)sulfonilo que é depois reduzido, por exemplo, com um sulfito adequado (tal como o sulfito de sódio) na presença de um tampão adequado (tal como o hidrogeno carbonato de sódio) a uma temperatura de, por exemplo, 60 a 90°C, para se obter o ácido 4-N-acilamino-2,6-dimetilbenzenossulfínico.

Alternativamente, pode também ser obtido o cloreto de sulfonilo, por exemplo, a partir do isotiocianato de 4-N-acilamino-2,6-dimetilfenilo por reacção com cloro em água, utilizando condições análogas às descritas por Johnson e col. em J. Amer. Chem. Soc., 1939, 61, 2548. O próprio isotiocianato pode ser obtido, por exemplo, por reacção da 3,5-dimetil-N-acilanilina adequada com tiocianogénio (produzido localmente a partir de tiocianato de chumbo (II) e cloro em ácido acético) ou tiocianato de cobre (II) em acetato de metilo ou etilo.

Em seguida, quando se pretende um sal




farmaceuticamente aceitável, pode ser feito reagir um composto com a fórmula I com uma base adequada possuindo um catião fisiologicamente aceitável.

De acordo com um outro aspecto da invenção é proporcionada uma composição farmacêutica compreendendo um composto com a fórmula I, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em associação com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitáveis.

As composições da invenção podem ter várias formas convencionais. Assim, elas podem ter uma forma adequada para a utilização oral (por exemplo comprimidos, losangos, cápsulas duras ou macias, suspensões, emulsões aquosas ou oleosas, pós dispersáveis ou grânulos, xaropes), para utilização tópica (por exemplo cremes, pomadas, geis ou soluções ou suspensões aquosas ou oleosas) ou para administração parentérica (por exemplo como solução aquosa ou oleosa esterilizada para dosagem intravenosa, subcutânea, intramuscular ou intravascular) ou como supositório para doseamento rectal.

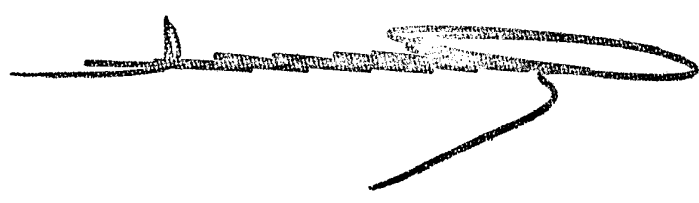
As composições da invenção podem ser obtidas por processos convencionais utilizando excipientes farmacêuticos convencionais bem conhecidos. Assim as composições dirigidas à utilização oral podem conter, por exemplo, um ou mais agentes corantes, edulcorantes, aromatizantes e/ou conservantes e podem ter a forma de cápsulas de gelatina dura em que o ingrediente activo é misturado com um diluente sólido inerte, por exemplo,



carbonato de cálcio, fosfato de cálcio ou caulino. As composições para utilização oral podem também ter a forma de cápsulas de gelatina macia em que o ingrediente activo é misturado com água ou com óleo como por exemplo óleo de amendoim, parafina líquida ou azeite.

Os excipientes farmacêuticamente aceitáveis adequados para a utilização nas formulações de comprimidos incluem, por exemplo, diluentes inertes como por exemplo lactose, carbonato de sódio, fosfato de cálcio ou carbonato de cálcio, agentes de granulação e de desintegração como por exemplo o amido de milho ou o ácido algínico; agentes ligantes tal como a gelatina ou o amido; agentes de lubrificação como por exemplo o estearato de magnésio, ácido esteárico ou talco; agentes de conservação como por exemplo o p-hidroxibenzoato de etilo ou de propilo, e anti-oxidantes, tais como o ácido ascórbico. As composições para comprimidos podem ser não revestidas ou revestidas quer para modificar a sua desintegração e a absorção posterior do ingrediente activo dentro do sistema gastrointestinal ou para aumentar a sua estabilidade e/ou aparência e em qualquer dos casos, utilizando agentes de revestimento e procedimentos convencionais bem conhecidos.

As suspensões aquosas conterão geralmente um ingrediente activo numa forma finamente dividida em pó juntamente com um ou mais agentes de suspensão tais como a carboximetilcelulose de sódio, metilcelulose, hidroxilpropilmetilcelulose, alginato de sódio,



polivinilpirrolidona, goma de tragacanto e goma de acácia; agentes de dispersão ou molhantes como por exemplo lecitina ou produtos de condensação de um óxido de alquilenos com ácidos gordos (por exemplo o poliestearato de oxietileno), ou produtos de condensação de óxido de etileno com álcoois alifáticos de cadeia longa, por exemplo o heptadecaetilenooxicetanol, ou produtos de condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos gordos e um hexitol tal como o polimonoleato de oxietileno sorbitol, ou produtos de condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos gordos e anidridos de hexitol, por exemplo o polietilenomonoleato de sorbitano. As suspensões aquosas também conterão tipicamente um ou mais conservantes (como por exemplo o p-hidroxibenzoato de etilo ou de propilo, anti-oxidantes (tais como o ácido ascórbico), agentes corantes, agentes aromatizantes, e/ou agentes edulcorantes (como por exemplo a sacarose, sacarina ou aspartame).

As suspensões oleosas podem ser formuladas por suspensão do ingrediente activo num óleo vegetal (como por exemplo o óleo de amendoim, azeite, óleo de sésamo ou óleo de coco) ou num óleo mineral (como por exemplo parafina líquida). As suspensões oleosas podem também conter um agente espessante como por exemplo a cera de abelhas, parafina dura ou o álcool cetílico. Podem ser adicionados agentes edulcorantes como por exemplo os acima referidos, e agentes aromatizantes para proporcionar uma preparação oral



de gosto agradável. Estas composições podem ser conservadas pela adição de um anti-oxidante como por exemplo o ácido ascórbico.

Os pós e grânulos dispersáveis adequados para a preparação de uma suspensão aquosa pela adição de água contêm geralmente um ingrediente activo em associação com um agente dispersante ou molhante, um agente de suspensão e um ou mais conservantes. Os agentes dispersantes e molhantes e agentes de suspensão adequados são exemplificados pelos já acima mencionados. Podem também estar presentes excipientes adicionais tais como agentes edulcorantes, aromatizantes e corantes.

As composições farmacêuticas da invenção podem também ter a forma de emulsões de óleo em água. A fase oleosa pode ser um óleo vegetal tal como o azeite, óleo de amendoim ou óleo mineral, tal como por exemplo a parafina líquida ou uma mistura deles. Os agentes emulsionantes adequados podem ser, por exemplo, gomas de ocorrência natural como por exemplo goma de acácia ou goma de tragacanto, fosfatidos de ocorrência natural como por exemplo a soja, lecitina, ou ésteres ou ésteres parciais derivados de ácidos gordos e anidridos de hexitol (por exemplo o monooleato de sorbitano) e produtos de condensação dos referidos ésteres parciais com óxido de etileno como por exemplo o polietilenomonooleato de sorbitano. As emulsões podem também conter agentes edulcorantes, aromatizantes e conservantes.




Os xaropes e elixires podem ser formulados com agentes edulcorantes tais como o glicerol, propileno glicol, sorbitano, aspartame ou sacarose, e podem também conter um demulcente, conservante, aromatizante e/ou corante.

As composições farmacêuticas podem também ter a forma de uma suspensão aquosa ou oleosa injectável, que pode ser formulada de acordo com procedimentos conhecidos utilizando um ou mais agentes dispersantes ou molhantes adequados e agentes de suspensão, que já foram acima mencionados. Uma composição injectável esterilizada pode também ser uma solução ou suspensão injectável esterilizada num diluente ou solvente não tóxico parentericamente aceitável, por exemplo uma solução em 1,3-butanodiol.

As composições para supositórios podem ser preparadas por mistura do ingrediente activo com um excipiente não irritante adequado que é sólido às temperaturas ordinárias mas que é líquido à temperatura rectal e fundirá assim no recto para libertar o medicamento. Os excipientes adequados incluem, por exemplo, manteiga de cacau e polietilenoglicóis.

As formulações tópicas, como por exemplo cremes, pomadas, geis e soluções ou suspensões oleosas ou aquosas, podem ser geralmente obtidas por formulação de um ingrediente activo com um veículo ou diluente convencional topicamente aceitável utilizando procedimentos convencionais bem conhecidos. As formulações tópicas para a




administração ao olho terão geralmente a forma de uma pomada, gel ou solução esterilizada tamponada a um valor oftalmicamente aceitável de pH por exemplo na gama de pH 7,0 a 7,6.

A quantidade de ingrediente activo que é combinada com um ou mais excipientes para produzir uma forma de dosagem única variará necessariamente dependendo do hospedeiro tratado e da via particular de administração. Por exemplo uma formulação destinada à administração oral a seres humanos conterá geralmente por exemplo de 0,5 mg a 1 g de ingrediente activo combinado com uma quantidade adequada e conveniente de excipientes que pode variar de cerca de 5 a cerca de 98% em peso da composição total. As formas de unidade de dosagem conterão geralmente cerca de 1 mg a cerca de 500 mg de um ingrediente activo.

Tal como acima referido, os compostos da invenção inibem a enzima aldose redutase e têm assim valor, por exemplo, no tratamento das doenças ou condições que são causadas por quantidades excessivas de produtos como por exemplo sorbitol formadas no corpo por processos catalizados pela enzima aldose redutase.

A propriedade de inibir a enzima aldose redutase in vivo pode ser demonstrada pelos seguintes ensaios laboratoriais convencionais:

São tornados diabéticos ratos (como evidenciado pela presença de glucosuria severa) por doseamento com estreptozotocina. Os animais são em seguida doseados




diariamente com o composto de ensaio durante um, dois ou cinco dias. Os animais são em seguida sacrificados passadas 2 a 6 horas após a dose final e são removidas o cristalino do olho e/ou os nervos ciáticos. Após um procedimento convencional são determinados os teores de sorbitol residual por cromatografia de gás líquido após conversão para os derivados de politrimetilsililo. A inibição da aldose redutase in vivo pode ser em seguida avaliada por comparação dos teores de sorbitol residual em tecidos a partir do grupo diabético de ratos doseados com os teores de um grupo não doseado de ratos diabéticos e um grupo de ratos não doseados normais.

Numa variação do ensaio acima referido os ratos diabéticos de ensaio são doseados a uma dose oral diária fixa durante cinco dias e em seguida são sacrificados 6 horas após a dose final e é avaliada a redução do sorbitol no nervo ciático em relação ao dos animais de controlo.

A propriedade de inibição da enzima aldose redutase pode também ser demonstrada in vitro. Assim, num procedimento convencional é isolada a aldose redutase parcialmente purificada de forma conhecida a partir de cristalinos de bovinos. Pode ser em seguida determinada a percentagem de inibição desta capacidade da enzima in vitro para catalisar a redução de aldoses para álcoois polihídricos, e particularmente para reduzir a glicose para sorbitol, provocada por um composto de ensaio.

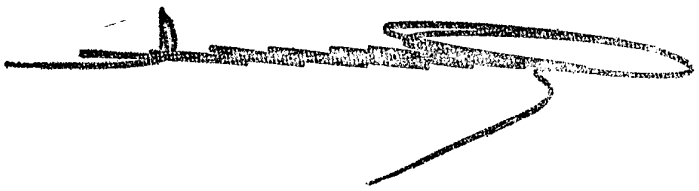
Em geral, a maior parte dos compostos da



invenção revela uma redução significativa dos teores de sorbitol no nervo ciático para uma dose de 5 mg/kg ou menos num dos ensaios in vivo acima referidos, juntamente com um valor de IC_{50} no ensaio in vitro acima referido da ordem de 10^{-8} a 10^{-7} M. Como ilustração, o composto do Exemplo 1 produziu uma redução de 78% nos teores de sorbitol do nervo ciático após 5 dosagens orais diárias de 3 mg/kg e tinha um valor de IC_{50} de cerca de $4,4 \times 10^{-8}$.

Um composto com a fórmula I (ou um seu sal farmacologicamente aceitável) será em princípio administrado sistemicamente (geralmente pela boca) a um animal de sangue quente para produzir um efeito terapêutico ou profilático mediado pela inibição da enzima aldose redutase, por exemplo a uma dose diária na gama de 1 a 40 mg/kg. No homem pensa-se que uma dose diária total na gama de por exemplo 15 a 800 mg, por pessoa será a dose que deve ser administrada dada se necessário em doses divididas. Contudo, a quantidade precisa do composto administrado variará normalmente um pouco, por exemplo, com a idade e o sexo do paciente e a severidade e extensão da condição que se pretende tratar.


Um composto com a fórmula I (ou um seu sal farmacologicamente aceitável) pode também ser administrado topicamente, por exemplo por administração tópica directa ao tecido ou órgão em que se pretende obter a inibição da enzima, por exemplo, ao olho. A quantidade precisa do composto administrado dependerá necessariamente da



formulação utilizada. Assim, por exemplo, quando se administra uma solução, será geralmente utilizada uma concentração do composto contendo até 0,01% em peso. De forma semelhante, quando se administra uma pomada, será geralmente utilizada uma concentração do composto de até 2% em peso. As formulações tópicas de um composto com a fórmula I (ou um seu sal farmacologicamente aceitável) podem ser administradas ao olho de um animal, por exemplo, homem ou cão, que necessite do tratamento e/ou prevenção de cataratas diabéticas ou retinopatia, de forma convencional, por exemplo, utilizando uma formulação tópica em gotas ou lavagens para olhos.

Pode ser convenientemente administrado um composto da invenção na, ou próxima da mesma altura a que um ou mais outros agentes que se sabe terem um efeito útil no tratamento da diabetes ou galactosemia, por exemplo, um agente hipoglicémico como por exemplo a tolbutamida, cloropropamida ou glibenclamida. Pode também estar convenientemente presente um ou mais desses agentes como ingrediente activo adicional numa composição de acordo com a presente invenção.

Embora os compostos da invenção devam poder ser utilizados no tratamento ou profilaxia de doenças humanas e animais e nas condições causadas pelo menos parcialmente pelos teores elevados de sorbitol nos tecidos, eles podem também ser utilizados quando é necessário inibir a enzima conhecida como aldose redutase quer in vitro (por exemplo



durante um programa de investigação para descobrir outros agentes terapeuticos) ou in vivo (por exemplo em plantas quando se pretende modificar o seu desenvolvimento por afectação do metabolismo/utilização da aldose).

A invenção será agora ilustrada pelos seguintes Exemplos não limitativos em que, a menos que se diga o contrário:

(i) Os solventes foram removidos por evaporação rotativa em vazio com uma temperatura de banho de 40 a 50°C;

(ii) Todas as operações foram efectuadas à temperatura ambiente, isto é na gama de 18 a 26°C;


(iii) A cromatografia de coluna e rápida foi efectuada em sílica (Merck Art. 7736) e a cromatografia líquida de pressão média (CLPM) em sílica (Merck Art. 9385), sendo ambos os materiais vendidos por E Merck e Co., Darmstadt, República Federal da Alemanha;

(iv) Todos os produtos finais foram caracterizados por microanálise e espectroscopia de RMN;

(v) Os rendimentos são dados apenas para ilustração e não são necessariamente os máximos que se podem atingir por uma execução do processo adequada.

Exemplo 1

Adicionou-se cloreto de fenoxiacetilo (427 mg, 2,5 mM) a uma suspensão agitada de carbonato de cálcio (300 mg, 3 mM) em tetrahidrofurano seco (THF; 2,5 ml). Agitou-se a mistura durante 30 minutos durante os quais se libertou

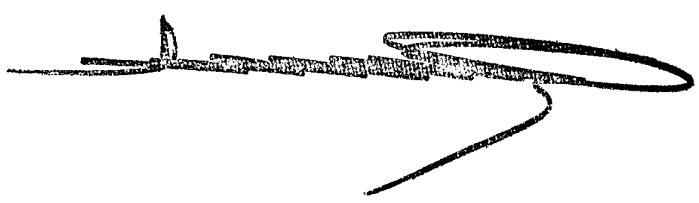


dióxido de carbono. Adicionou-se em seguida água (10 ml) e acetato de etilo (30 ml) e acidificou-se a mistura com ácido clorídrico 2M para pH 3. Separou-se a fase orgânica e lavou-se com uma solução saturada de cloreto de sódio (2 x 10 ml) e em seguida secou-se ($MgSO_4$). Evaporou-se o solvente e recristalizou-se o resíduo de acetato de etilo. Lavou-se o sólido obtido com éter e secou-se ao ar para se obter o (2,6-dimetil-4-[2-fenoxiacetamido]fenilsulfonil)-nitrometano sob a forma de cristais brancos, com p.f. 166-167°C e com 67% de rendimento após recristalização de acetato de etilo/hexano; microanálise, determinada C, 54,1; H, 5,1; N, 7,3%; $C_{17}H_{18}N_2O_6S$ requiere: C, 54,0; H, 4,8; N, 7,4%.

O derivado de amino de partida pode ser obtido da forma seguinte:


(1) Faz-se reagir a N-acetil-3,5-dimetilanilina (obtida como sólido, 138°C, por acetilação de 3,5-dimetilanilina) com um excesso de ácido clorossulfônico a 60°C, e utilizando um procedimento análogo ao descrito em *Organic Syntheses, Coll. Vol. I* na página 85, para se obter o cloreto de 4-acetamido-2,6-dimetilbenzenossulfonilo como sólido (análise de cromatografia de análise fina (TLC): Rf cerca de 0,27 (SiO_2 : acetato de etilo/hexano 1:1 v/v) com cerca de 90% de rendimento, que é utilizado sem secagem ou caracterização.

(2) O cloreto de sulfonilo (10,95 g, 50 mmol) acima referido é adicionado em porções a uma solução



vigorosamente agitada de bicarbonato de sódio (8,4 g, 100 mmol) e sulfito de sódio anidro (12 g, 95 mmol) em água (50 ml) a 70-80°C. A temperatura é mantida a 70-80°C por aquecimento intermitente. Quando a adição está completa, a mistura é aquecida e agitada a 70-80°C durante mais 1 hora. A mistura é em seguida deixada arrefecer para a temperatura ambiente durante 4 horas e acidificada com ácido clorídrico 2 M. O sólido precipitado é recolhido por filtração, lavado com água, seco com ar para se obter o ácido 4-acetamido-2,6-dimetilbenzenossulfínico, como um sólido com rendimento de 56-87%; TLC: Rf cerca de 0,02 sílica: acetato de etilo). Este ácido é convertido no seu sal de sódio por adição a uma solução de metóxido de sódio (1 equivalente) em metanol e evaporação da solução resultante. O sal de sódio é utilizado sem purificação ou caracterização.

(3) É adicionado nitrometano (6,72 ml, 124 mM) a uma solução agitada de metóxido de sódio (3,01 g, 55,8 mM) em N,N-dimetilformamida (DMF; 250 ml), arrefecida a 0°C num banho de gelo. Quando a adição está completa, continua-se a agitação durante mais 30 minutos a 0°C. É em seguida adicionado o sal de sódio do ácido 4-acetamido-2,6-dimetilbenzenossulfínico (11,59 g, 56 mmol), seguido imediatamente por iodo (7,2 g, 28,3 mmol). A mistura é agitada durante 16 horas e deixada atingir a temperatura ambiente. É em seguida adicionada uma solução concentrada aquosa de sulfito de sódio para descolorir parcialmente a



mistura reacional, que é em seguida deitada em água (cerca de 1 litro) e acidificada com ácido clorídrico 2 M. A mistura aquosa é extraída com acetato de etilo. Os extractos combinados são lavados com água, e em seguida com solução salina, e secos ($MgSO_4$). O solvente é removido por evaporação e o resíduo é purificado por cromatografia líquida de média pressão (CLMP) em sílica, eluindo com acetato de etilo-hexano (1:10 v/v, aumentando gradualmente para 1:5 v/v) para se obter o (4-acetamido-2,6-dimetilfenilsulfonyl)nitrometano como sólido, p.f. 179-180°C [purificado por trituração com metanol] com rendimento de 21%; RMN (D_6 -SODM, 200 MHz): 2,08 (3H, s), 2,54 (6H, s), 6,42 (2H, s), 7,51 (2H, s), 10,26 (1H, s); microanálise, determinada: C, 46,2; H, 5,0; N, 9,7%; $C_{11}H_{14}N_2O_5S$ requer: C, 46,15; H, 4,9; N, 9,8%.

(4) É adicionado o (4-acetamido-2,6-dimetilfenilsulfonyl) nitrometano (11,5 g, 40 mM) de uma só vez a uma mistura ebuliente de ácido clorídrico concentrado (22 ml), água (110 ml) e etanol (45 ml). A mistura é agitada sobre refluxo e em seguida durante mais 10 minutos. A mistura reacional aquecida é em seguida deitada num excesso de solução saturada de bicarbonato de sódio refrigerada com gelo. A mistura aquosa é extraída com acetato de etilo. Os extractos combinados são lavados com solução salina, secos ($MgSO_4$) e o solvente é removido por evaporação para se obter o (4-amido-2,6-dimetilfenilsulfonyl)nitrometano, como um sólido, p.f. 132-

133°C [após recristalização de metanol] com rendimento de 73%; RMN (D₆-SODM, 200 MHz): 2,39 (6H, s), 6,19 (4H, s), 6,35 (2H, s); microanálise, determinada: C, 44,5; H, 4,9; N, 11,6%; C₉H₁₂N₂O₄S requiere: C, 44,3; H, 4,9; N, 11,5%.

Exemplos 2-18

Utilizando um processo similar ao descrito no Exemplo 1, mas utilizando o cloreto de acilo adequado, podem ser obtidos os seguintes (4-N-acilamino-2,6-dimetilfenilsul- fonil)nitrometanos da invenção e com a fórmula IIa :

Exemplo	Grupo N-acilo	p. f. (°C)	recrist. solvente(s)	rendimento (%)
2	2-(3-metilfenoxi)acetilo	159-160	Et ₂ O	89
3	2-(3-clorofenoci)acetilo	198-199	Et ₂ O	95
4	2-(2-naftiloxi)acetilo	229-230	EtOAc	86
5	2-(4-metilfenoxi)acetilo	172-173	Et ₂ O	89
6	2-(feniltio)acetilo	189-190	EtOAc	65
7	2-(4-acetilfenoxi)acetilo	201-202	EtOAc	64
8	2-(2,6-dimetilfenoxi)acetilo	148-149	Et ₂ O	86
9	(R,S)-2-fenoxipropionilo	159-160	Et ₂ O/Hexano	83
10	2-(2,6-diclorofenoxi)acetilo	120-121	Et ₂ O/Hexano	84
11	2-(4-nitrofenoxi)acetilo	221-222	EtOAc	95
12	2-(4-fluorofenoxi)acetilo	164-165	EtOAc/Hexano	73
13	2-(3-metoxifenoxi)acetilo	150-152	Et ₂ O	92
14	2-metil-2-fenoxipropionilo	122-123	Et ₂ O/Hexano	68
15	2-(2-metilfenoxi)acetilo	171-172	Et ₂ O	94
16	2-(4-metoxifenoxi)acetilo	164-165	EtOAc	94
17	2-(2-metoxifenoxi)acetilo	169-170	Et ₂ O	87
18	2-(4-clorofenoxi)acetilo	150-151	Et ₂ O	93



Notas:

1. Et_2O = éter; EtOAc = acetato de etilo.
2. Na maior parte dos casos os solventes foram utilizados para solidificar o produto da reacção inicialmente isolado em vez de efectuar a recristalização.

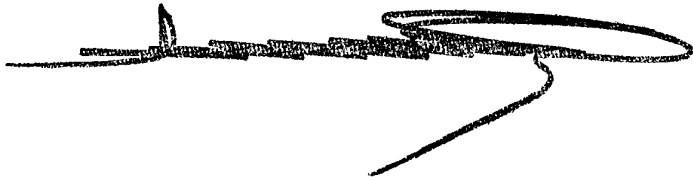
Os cloretos de acilo de partida podem ser obtidos utilizando um procedimento convencional a partir dos correspondentes ácidos, que depois são bem conhecidos e na maior parte dos casos estão comercialmente disponíveis.

A produção dos cloretos de acilo é ilustrada pela seguinte preparação do cloreto de (2-metilfenoxi)acetilo:

Adicionou-se cloreto de oxalilo (2,2 ml, 25 mM) a uma solução agitada do ácido (2-metilfenoxi)acético (3,32 g, 20 mM) em diclorometano (10 ml). Adicionou-se N,N-dimetilformamida (1 gota) para catalisar a reacção e agitou-se a mistura durante 16 horas. Removeu-se o solvente por evaporação para se obter o cloreto de (2-metilfenoxi)acetilo como um óleo amarelo pálido, que foi utilizado sem purificação adicional.

Exemplo 19

Apresentam-se em seguida formas de dosagens farmacêuticas apresentativas como ilustração que contém um composto com a fórmula I, tal como é descrito num dos Exemplos anteriores, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, para utilização terapêutica ou profilática em seres humanos:



(a) Comprimido I mg/comprimido

Composto	100
Lactose FE (Farmacopeia Europeia)	182,75
Coscarmelose de sódio	12,0
Pasta de milho (pasta a 5% p/v)	2,25
Estearato de magnésio	3,0

(b) Comprimido II mg/comprimido

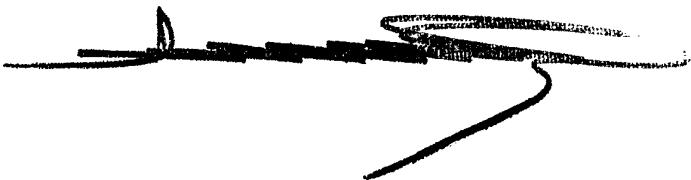
Composto	50
Lactose FE	223,75
Coscarmelose de sódio	6,0
Amido de milho (pasta a 5% p/v)	15,0
Polivinilpirrolidona (pasta a 5% p/v)	2,25
Estearato de magnésio	3,0

(c) Comprimido III mg/comprimido

Composto	1,0
Lactose FE	93,25
Croscarmelose de sódio.....	4,0
Pasta de amido de milho (pasta a 5% p/v) .	0,75
Estearato de magnésio.....	1,0

(d) Cápsula mg/cápsula

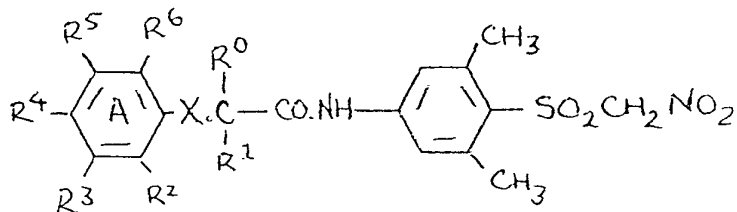
Composto	10
----------------	----



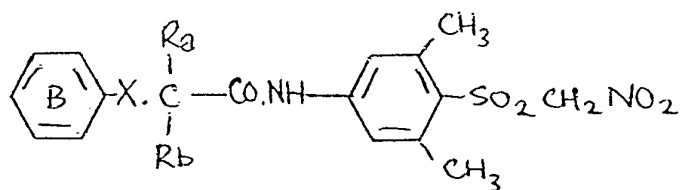
Lactose FE	488,5
Estearato de magnésio.....	1,5

As formulações acima apresentadas podem ser obtidas por processos convencionais bem conhecidos da técnica farmacêutica. Os comprimidos (a)-(c) podem ser convenientemente entericamente revestidos por processos convencionais, por exemplo para proporcionar um revestimento de acetato ftalato de celulose.

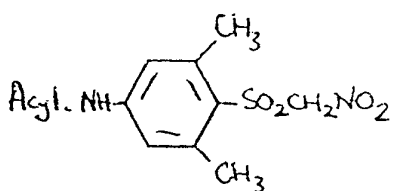
FÓRMULAS QUÍMICAS



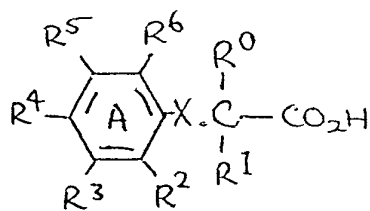
I



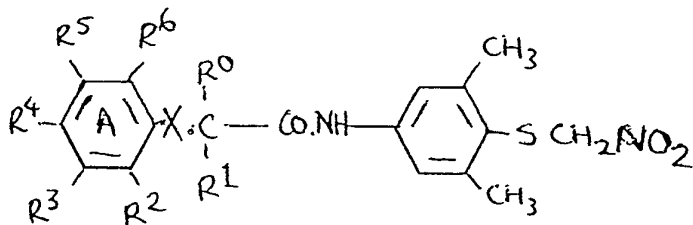
II



IIa

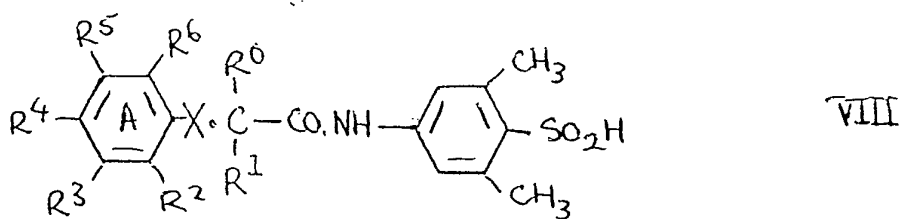
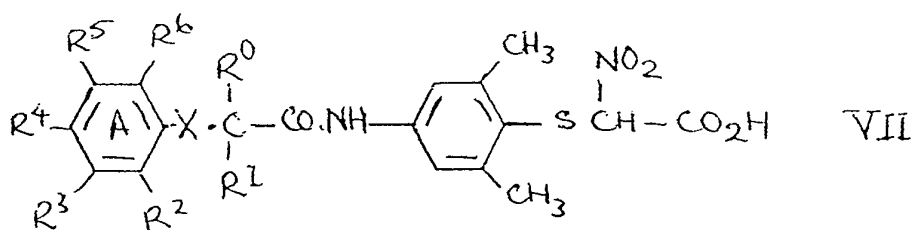
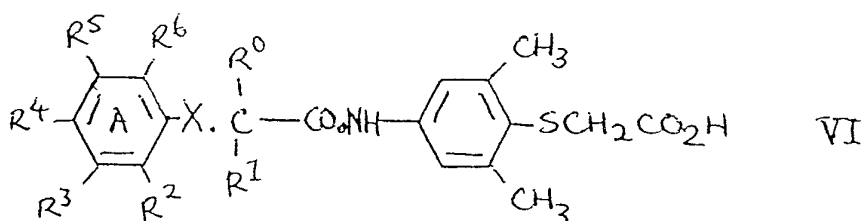
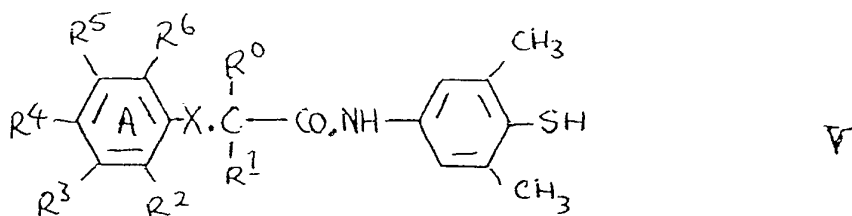


III



IV

FÓRMULAS QUÍMICAS
(continuação)

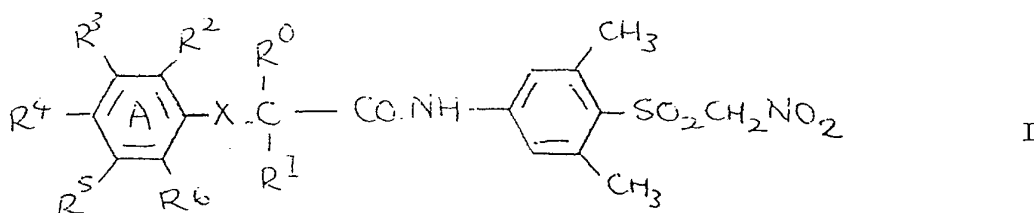


~~SECRET~~

REIVINDICAÇÕES

- 1ª -

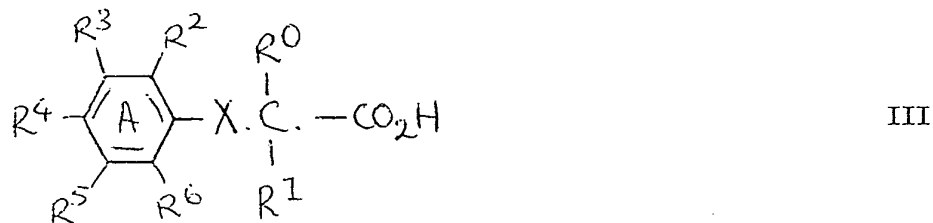
Processo para a preparação de composto com a fórmula I:



na qual R^0 e R^1 são independentemente hidrogénio ou alquilo(1-4C), e no anel benzeno A, um, dois ou três de R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 são independentemente escolhidos de entre hidrogénio, halogéneo, trifluorometilo, nitro, ciano, alquilo(1-4C), alcoxi(1-4C) e alcanóilo(1-4C), e os restantes R^2 a R^6 são hidrogénio, ou um par adjacente de R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 completa (em conjunto com os átomos de carbono adjacentes) um anel benzeno adicional que pode ele próprio opcionalmente conter um substituinte halogéneo, alquilo(1-4C) ou alcoxi(1-4C), outro de entre R^2 - R^6 é hidrogénio, halogéneo, trifluorometilo, nitro, ciano, alquilo(1-4C) ou alcoxi(1-4C), e os restantes de entre R^2 a

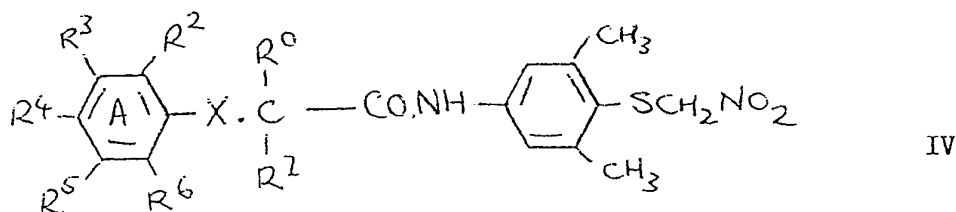
R^6 são hidrogénio, e X é oxigénio ou enxofre, ou de um seu sal farmacologicamente aceitável, caracterizado por

(a) acilar-se o (4-amino-2,6-dimetilfenilsulfonyl)nitrometano por reacção com um ácido carboxílico com a fórmula III:



ou com um agente acilante reactivo dele derivado,

(b) oxidar-se um tioéter com a fórmula IV:

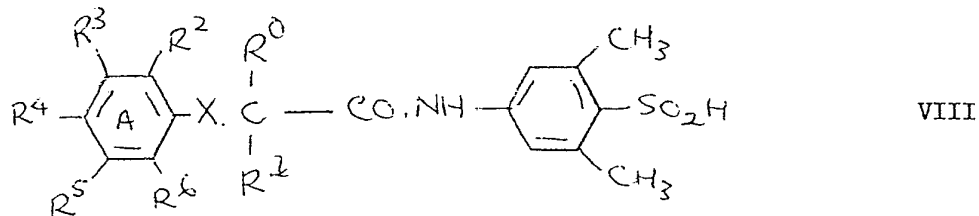


ou

(c) fazer-se reagir um sal de metal alcalino do



ácido 4-N-acilamino-2,6-dimetilbenzenossulfínico com a fórmula VIII:



com um nitrometano ou iodo na presença de um alcóxido(1-6C) de metal alcalino,
e em que R^0 , R^1 , X e o anel benzeno A (e os seus substituintes) são como atrás definidos, em seguida, quando se pretender um sal farmacêuticamente aceitável, fazer-se reagir o composto com a fórmula I com uma base adequada contendo um catião fisiologicamente aceitável, e quando o composto com a fórmula I contem um centro quiral, efectuar-se o processo (a), (b) ou (c) com um material de partida opticamente activo adequado com a fórmula III, IV ou VII, ou resolver-se o composto com a fórmula I na forma racémica.

- 2^a -

Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se obter um composto em que R^0 e R^1 são independentemente escolhidos de entre hidrogénio, metilo e



etilo, e o anel benzeno A, um, dois ou três de entre R², R³, R⁴, R⁵ e R⁶ são independentemente escolhidos de entre hidrogénio, flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, nitro, ciano, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, metoxi, etoxi, acetilo e propionilo, e os restantes de entre R² a R⁶ são hidrogénio, ou um par adjacente de R², R³, R⁴, R⁵ e R⁶ completa (em conjunto com os átomos de carbono adjacentes) um anel benzeno adicional que pode ele próprio conter opcionalmente um substituinte flúor, cloro, metilo ou metoxi, outro de entre R² a R⁶ é hidrogénio, flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, nitro, ciano, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, metoxi ou etoxi, e os outros de entre R² a R⁶ são hidrogénio.

- 3^a -

Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se obterem nomeadamente os seguintes compostos:

(2,6-dimetil-4-[2-fenoxiacetamido]fenilsulfonil)nitrometano;

(2,6-dimetil-4-[2-(2,6-dimetilfenoxi)acetamido]fenilsulfonil)nitrometano;

(R,S)-(2,6-dimetil)-4-[2-fenoxipropionamido]fenilsulfonil)nitrometano; e

(2,6-dimetil-4-[2-(2,6-diclorofenoxi)acetamido]fenilsulfonil)nitrometano;

ou outro sal farmacêuticamente aceitável

- 4^a -

Processo de acordo com quaisquer das reivindicações anteriores caracterizado por se obter um sal farmacêuticamente aceitável de metal alcalino, metal alcalino terroso, amónio ou alumínio, ou um sal obtido com uma base orgânica produzindo um catião fisiologicamente aceitável.

- 5ª -

Processo para a preparação de uma composição farmacêutica caracterizado por se incorporar como ingrediente activo um composto quando preparado de acordo com qualquer das reivindicações anteriores em associação com um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável.

A requerente reivindica a prioridade do pedido britânico apresentado em 2 de Agosto de 1990, sob o N.º. 9016980.6.

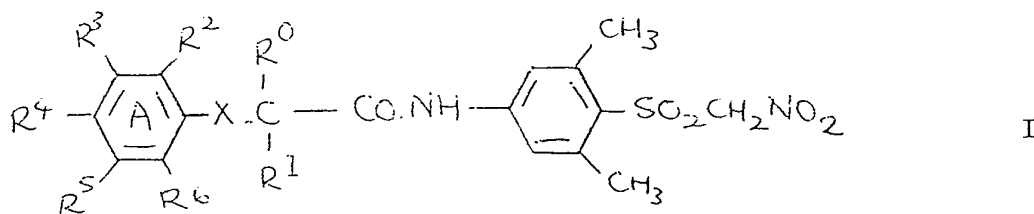
Lisboa, 1 de Agosto de 1991

A large, stylized handwritten signature in black ink, consisting of several sweeping horizontal and curved strokes.

RESUMO

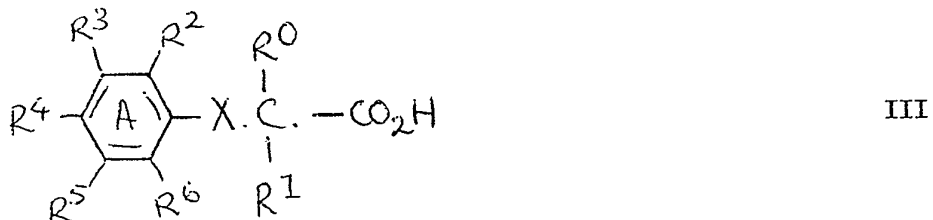
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE AMIDOBENZENOS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÉM"

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



que compreende

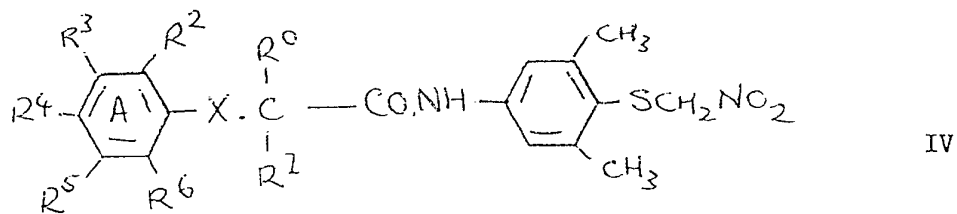
(a) acilar-se o (4-amino-2,6-dimetilfenilsulfonyl)nitrometano por reacção com um ácido carboxílico com a fórmula III:





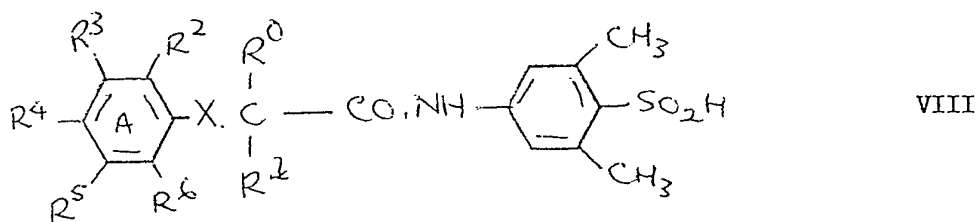
ou com um agente acilante reactivo dele derivado.

(b) oxidar-se um tioéter com a fórmula IV:



ou

(c) fazer-se reagir um sal de metal alcalino do ácido 4-N-acilamino-2,6-dimetilbenzenossulfínico com a fórmula VIII:



com um nitrometano ou iodo na presença de um alcóxido(1-6C) de metal alcalino,
e em seguida, quando se pretender um sal farmacêuticamente



aceitável, fazer-se reagir o composto com a fórmula I com uma base adequada contendo um catião fisiologicamente aceitável, e quando o composto com a fórmula I contem um centro quiral, efectuar-se o processo (a), (b) ou (c) com um material de partida opticamente activo adequado com a fórmula III, IV ou VII, ou resolver-se o composto com a fórmula I na forma racémica.