



(19) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 93160 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)

C07C311/21 A

C07C311/29 B

A61K031/18 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) *Data de depósito:* 1990.02.15

(30) *Prioridade:* 1989.02.18 DE 3905075

(43) *Data de publicação do pedido:*
1990.08.31

(45) *Data e BPI da concessão:*
09/95 1995.09.29

(73) *Titular(es):*

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT
BRUNINGSTRASSE, 64 D-6230 FRANKFURT/MAIN 80
DE

(72) *Inventor(es):*

ERNOLD GRANZER DE
HANS JOCHEN LANG DE
BELA KEREKJARTO DE

(74) *Mandatário(s):*

JOÃO DE ARANTES E OLIVEIRA
RUA DO PATROCÍNIO 94 1350 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE BENZENOSSULFONAMIDAS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÉUTICAS QUE AS CONTÊM

(57) *Resumo:*

[Fig.]

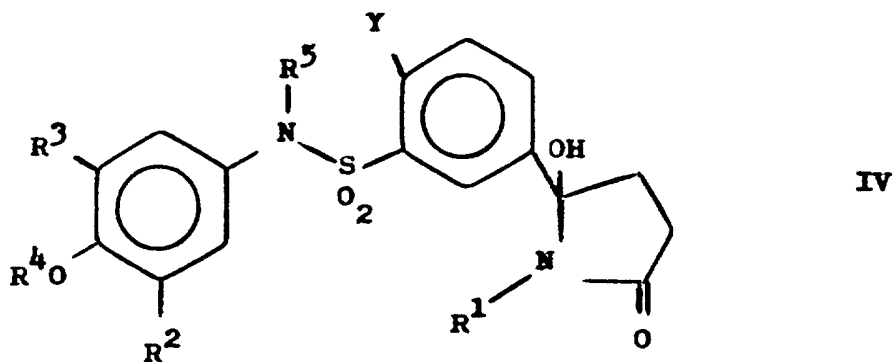
93160

Descrição referente à patente de invenção de HOECHST AKTIENGESSELLSCHAFT, alemã industrial e comercial, com sede em D-6230 Frankfurt am Main 80, República Federal Alemã, (inventores: Dr. Hans Jochen Lang, Dr. Ernold Granzer e Dr. Bela Kerekjarto, residentes na Alemanha Ocidental), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE BENZENOSSULFONAMIDAS E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE AS CONTEM"

Descrição

A presente invenção refere-se a benzenossulfonamidas.

É conhecido que as benzenossulfonamidas de fórmula IV

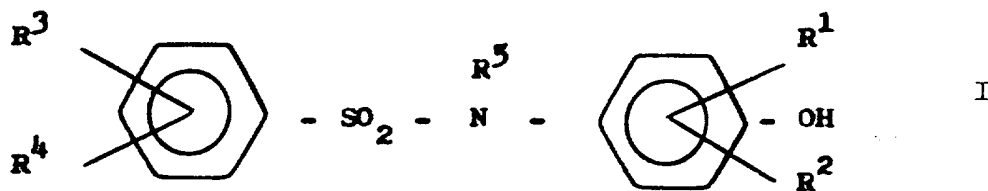


possuem propriedades salidiuréticas e hipotensoras e simultaneamente permitem reduzir os lípidos aterogêneos da fração LDL no soro (ver Especificação Publicada Alemã 3 713 757, correspondente às EP-A-0 288 028 e Patente Americana nº 4 849 444).

Para os hiperlipidémicos que não sofram simultaneamente de hipertonia e/ou de insuficiência cardíaca, a salidiurese e a redução da tensão sanguínea revelam-se como perturbadoras.

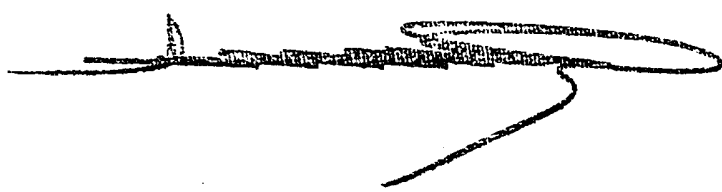
A presente invenção resulta do problema de se revelarem derivados de benzenossulfonamida que não apresentem nem uma acção salidiurética nem uma acção hipotensora sanguínea.

Verificou-se agora que não estão presentes propriedades salidiuréticas e hipotensoras em benzenossulfonamidas de fórmula I



A presente invenção refere-se, por consequência, a benzenossulfonamidas de fórmula I, nas quais

- R^1 representa alquilo com 1 a 5 átomos de carbono, cicloalquilo com 3 a 5 membros de anel,
- R^2 representa alquilo de cadeia ramificada com 3 a 5 átomos de carbono,
- R^3 representa hidrogénio, halogénio, alquilo ou alcoxi tendo cada um 1 a 4 átomos de carbono,
- R^4 representa hidrogénio, alquilo com 1 a 3 átomos de carbono, halogénio, trifluormetilo, um radical $-SO_n-A$, no qual A representa alquilo com 1 a 3 átomos de carbono ou, se $n=2$, representa NR^6R^7 em que R^6 e R^7 têm o significado de hidrogénio ou alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, $n = 0, 1, 2$,
- R^5 representa hidrogénio ou alquilo com 1 a 3 átomos de carbono.



Os radicais alquilo nos substituintes R^1 , R^3 , R^4 e R^5 , bem como R^6 e R^7 , têm cadeias lineares ou ramificadas. O mesmo é válido também, analogamente, para o radical alcoxi. Halogéneo representa fluor, cloro, bromo e iodo, de preferência cloro.

A invenção refere-se em particular aos compostos de fórmula I para aplicação como medicamentos.

São preferidos os compostos de fórmula geral I nos quais

- R^1 representa metilo, isopropilo, t-butilo,
 R^2 representa isopropilo ou t-butilo,
 R^3 representa hidrogénio, cloro, alcoxi de cadeia linear ou ramificada com 1 a 3 átomos de carbono,
 R^4 representa trifluormetilo ou um radical $-SO_n-A$ e n têm os significados já indicados acima,
 R^5 representa hidrogénio ou alquilo com 1 a 3 átomos de carbono.

São especialmente preferidos os seguintes compostos de fórmula I:

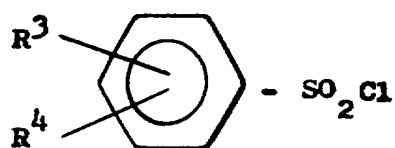
5-N-(3,5-di-t-butil-4-hidroxifenilsulfamoil)-2-clorobenzeno-N,N-dimetilsulfonamida

5-N-(3,5-di-t-butil-4-hidroxifenilsulfamoil)-2-clorobenzeno-N-metilsulfonamida

5-N-(3,5-di-t-butil-4-hidroxifenilsulfamoil)-2-clorobenzenossulfonamida

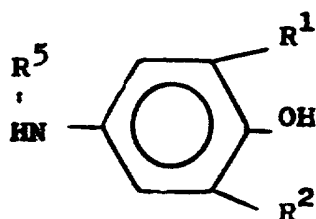
3-N-(3,5-di-t-butil-4-hidroxifenilsulfamoil)-4-clorobenzenossulfonamida

A invenção refere-se ainda a um processo para a preparação dos compostos de fórmula I, o qual se caracteriza por se fazerem reagir compostos de fórmula II



II

com uma amina de fórmula III



III,

nas quais R^1 até R^5 possuem os significados já indicados, e eventualmente se transformarem os compostos de fórmula I assim obtidos nos quais R^5 representa hidrogênio, por alquilação corrente, em compostos de fórmula I nos quais R^5 representa um radical alquilo com 1 a 3 átomos de carbono.

Os compostos de fórmula II são levados a reagir, de forma conhecida por si, com um aminofenol de estrutura III na qual R^1 até R^5 possuem os significados já indicados, com formação do composto de fórmula I. Neste caso procede-se de preferência de modo a fazer reagir os dois reagentes, numa relação de 1:1, em água ou num dissolvente orgânico polar inerte, tal como dimetilformamida, dimetilacetamida, dioxano, tetrahidrofurano, éter dietilenoglicoldimetílico, num álcool inferior com 1 a 4 átomos de carbono, por exemplo em metanol, etanol, isopropanol, e igualmente também num alcenoato de alquilo inferior, por exemplo acetato de metilo ou acetato de etilo.

Revelou-se vantajosa a presença de pelo menos um mol e de preferência de 2 ou mais mol, de uma base auxiliar, capaz de fixar protões, apropriada, como por exemplo de hidróxidos alcalinos ou alcalinoterrosos, tais como hidróxido de potássio, hidróxido de sódio, hidróxido de cálcio,



carbonatos ou hidrogenocarbonatos de metais alcalinos, como por exemplo carbonato de sódio, carbonato de potássio, hidrogenocarbonato de sódio ou hidrogenocarbonato de potássio, ou de preferência de uma amina terciária, como por exemplo trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, diciticlohexiletilamina ou piridina, mas também de sais alcalinos ou alcalinoterrosos de ácidos alcenoicos fracos, como por exemplo acetato de sódio.

Os clorotos de sulfonilo de fórmula II e os aminofenóis de fórmula III, nos quais R^1 até R^5 têm os significados indicados, são já bem conhecidos da literatura e, quando não sejam conhecidos, podem ser facilmente preparados por analogia com processos conhecidos.

Os produtos do processo são importantes medicamentos e distinguem-se por importantes propriedades terapêuticas muito favoráveis.

A invenção refere-se pois, também, a composições farmacêuticas à base dos compostos de fórmula I, assim como à sua utilização em medicamentos, especialmente para o tratamento de perturbações do metabolismo de lípidos. A invenção refere-se ainda à utilização dos compostos de fórmula I para a preparação de medicamentos.

Níveis elevados de VLDL e de LDL, de harmonia com o consenso clínico actual, são considerados predominantemente como responsáveis pelo aparecimento e a progressão da arterosclerose. Em particular o LDL oxidado é fortemente aterogénio e citotóxico. A redução de níveis elevados de VLDL e LDL e o impedimento do processo de oxidação patofisiológico para influenciação do processo arterosclerótico, revestem-se pois de grande interesse terapêutico. Numa série de pacientes uma pressão sanguínea alta desempenha, adicionalmente, um papel importante. Para estes pacientes foram descritas benzeno-



sulfonamidas (DE-A-3713757) que possuem propriedades salidiuréticas e hipotensoras sanguíneas e que, simultaneamente, permitem reduzir os lípidos aterogénios da fracção LDL no soro.

Para pacientes que, no entanto, não sofrem de hipertonia e/ou de insuficiência cardíaca, mas apresentem níveis elevados de lípidos, a salidiurese e a redução da pressão sanguínea são perturbadoras. As sulfonamidas de fórmula I de acordo com a invenção distinguem-se pela sua nova eficácia, visto não apresentarem já propriedades salidiuréticas e hipotensoras sanguíneas. Os novos compostos permitem reduzir os lípidos aterogénios de forma essencialmente mais forte e podem impedir o processo oxidativo. Satisfazem pois às exigências como medicamentos para a regulação de lípidos no sangue para hiperlipidémicos que não sofrem de hipertensão sanguínea e não estão afectados por insuficiência cardíaca. Além disso as substâncias podem ser medicamentos importantes no caso do tratamento de doenças nas quais os processos oxidativos desempenham um papel importante. Reveste-se de grande significado o facto de estas qualidades de acção poderem ser alcançadas com compostos da classe das benzenosulfonamidas que, importa sublinhar, devido à sua inocuidade, pertencem aos agentes terapêuticos básicos.

Pode deduzir-se, de inúmeras publicações dos últimos anos, que a formação de placas arteroscleróticas deriva de lesões do endotélio dos vasos sanguíneos. Estas lesões do endotélio podem ser causadas por peróxidos de ácidos gordos e por reacções de radical de espécies activas de oxigénio, de modo que a uma redução destes peróxidos dos lípidos, que são transportados essencialmente na fracção LDL, está associada frequentemente uma redução do risco aterogénio.

Pode mostrar-se agora que os compostos de acordo com a invenção, mesmo no intervalo de um a 10 mg/kg, permitem reduzir na ratazana a fracção LDL sem influência da fracção HDL.



Além disso os compostos de acordo com a invenção inibem a peroxidação dos lípidos, que pode ser considerada como uma medida da formação de LDL oxidado aterogénico (inibição da peroxidação de lípidos microsomal dependente de NADPH, formação de dialdeído malónico $IC_{50} \leq 1 \mu M$).

Os compostos de fórmula I são aplicados em doses de pelo menos 0,5 mg/kg e dia, de preferência 1,0 mg/kg/dia, até 15 mg/kg/dia, de preferência 10 mg/kg/dia, referidos a um homem adulto de cerca de 75 kg de peso corporal.

Como composições farmacêuticas dos novos compostos interessam sobretudo comprimidos, drageias, cápsulas, sucos e supositórios, bem como também ampolas para administração parentérica (intravenosa, subcutânea e intramuscular). Os compostos de fórmula I podem neste caso ser administrados ou isoladamente, ou em mistura com veículos farmacologicamente aceitáveis. É preferida uma forma para aplicação oral. Com esta finalidade os compostos activos são de preferência misturados com substâncias já conhecidas e, recorrendo-se a métodos igualmente conhecidos por si, são postos em formas apropriadas de administração, tais como comprimidos, cápsulas, suspensões aquosas ou oleosas, ou soluções aquosas ou oleosas. Como veículos inertes podem ser utilizados, por exemplo, carbonato de magnésio, lactose ou fécula de milho, com adição de outras substâncias, tais como, por exemplo, estearato de magnésio. Neste caso a composição pode ser realizada na forma de um grânulo seco ou húmido, Como substâncias veiculares ou dissolventes oleosos interessam especialmente óleos animais ou vegetais, tais como por exemplo óleo de girassol ou óleo de fígado de bacalhau.

As composições, no caso do tratamento de perturbações do metabolismo dos lípidos, além das cargas e substâncias veiculares correntes, podem conter ainda um agente antihipertensivo, como por exemplo um salurético, reserpina,



hidralasina, guanetidina, α -metildopa, clonidina ou um agente β -simpstolítico, ou um agente com eficácia antihiperuriquémi-
ca, um meio antidiabético oral, um agente geriátrico ou uma
substância com acção de reforço da irrigação sanguínea.

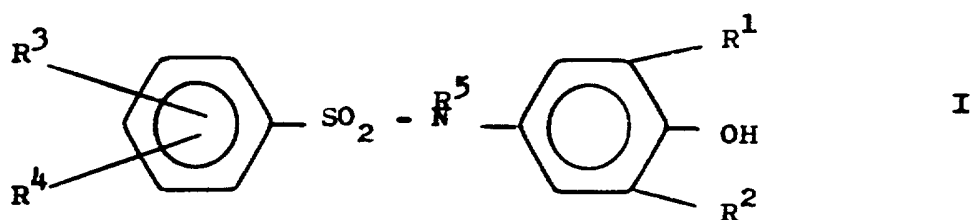
Nos exemplos adiante os pontos de fusão
e os pontos de decomposição dos exemplos de realização não
estão corrigidos.

Exemplos 1 - 45

Processo geral para a preparação dos com-
postos de fórmula I:

A uma solução de 0,1 mol de cloreto de
sulfonilo II e 0,3 mol de trietilemina em 500 ml de acetato de
etilo, adiciona-se, às porções, uma suspensão ou solução de
0,1 a 0,2 mol de aminofenol III em 450 ml de acetato de etilo.
A temperatura é mantida num valor entre 30 e 40°C. Agita-se
3 horas a 50°C, arrefece-se, mistura-se com água, separa-se a
fase orgânicas e extrai-se a fase aquosa várias vezes com ace-
tato de etilo. As fases orgânicas depois de reunidas são lava-
das com água, secam-se com sulfato de sódio, e o dissolvente
é eliminado por destilação. A purificação posterior é realiza-
da por cristalização.

Quadro 1



Exem-

Exem- plo Nº	R ¹	R ²	R ⁴	R ³	R ⁵	p.f.
1	t-But	t-But	3-H ₂ NO ₂ S-	4-Cl	H	217 °C
2	i-Prop	i-Prop	3-H ₂ NO ₂ S-	4-Cl	H	210 °C
3	t-But	t-But	3-H ₂ NO ₂ S-	4-Cl/6-NH ₂	H	238 °C
4	t-But	t-But	H	H	H(K)	180-181 °C
5	t-But	t-But	4-Cl	H	H(K)	203-205 °C
6	t-But	t-But	2-Cl	5-NH ₂	H	208-209 °C
7	t-But	t-But	4-Me	H	H(K)	177 °C
8	t-But	t-But	2-Cl	6-Cl	H	190 °C
9	i-Prop	i-Prop	H	H	H	145-146 °C
10	i-Prop	i-Prop	4-Me	H	H	158 °C
11	i-Prop	i-Prop	4-Cl	H	H	163 °C
12	Me	t-But	3-H ₂ NO ₂ S-	4-Cl	H	152 °C
13	Me	t-But	4-Me	H	H	170 °C
14	Me	t-But	H	H	H	136 °C
15	Me	t-But	4-Cl	H	H	153 °C
16	t-But	t-But	4-H ₂ NO ₂ S-	H	H	191 °C
17	t-But	t-But	3-H ₂ NO ₂ S-	H	H	225 °C
18	t-But	t-But	3-MeNHO ₂ S-	4-Cl	H	179 °C
19	t-But	t-But	3-Me ₂ NO ₂ S-	4-Cl	H	170 °C
20	t-But	t-But	3-H ₂ NO ₂ S-	4-Me	H	166-168 °C
21	t-But	t-But	3-  NH-SO ₂ -	4-Cl	H	191 °C
22	t-But	t-But	5-H ₂ NO ₂ S	2-Cl	H	201 °C
23	t-But	t-But	3-MeS-	H	H	158-160 °C

Continuação do Quadro 1

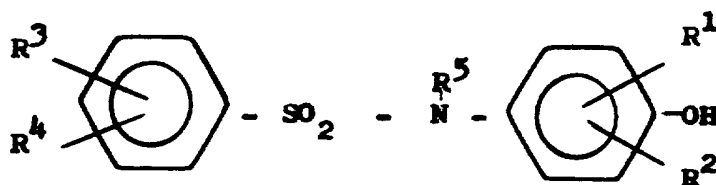
24	t-But	t-But	4-Me-S-	H	H	193-195 °C
25	t-But	t-But	3-Me-SO-	H	H	187 °C
26	t-But	t-But	3-Me-SO ₂ -	H	H	177-178 °C
27	t-But	t-But	4-MeSO-	H	H	219 °C
28	t-But	t-But	2Me-S-	H	H	135 °C
29	t-But	t-But	2-Me-SO ₂	H	H	223 °C
30	t-But	t-But	4-CF ₃ -	H	H	182-183 °C
31	t-But	t-But	3-CF ₃	4-Cl	H	135 °C
32	t-But	t-But	3-CF ₃	H	H	144-145 °C
33	t-But	t-But	2-CF ₃	H	H	129-131 °C
34	t-But	t-But	5-CF ₃	2-Cl	H	192 °C
35	i-Prop	i-Prop	3-CF ₃	4-Cl	H	178 °C
36	i-Prop	i-Prop	3-MeSO ₂ -	H	H	159 °C
37	Me	t-But	3-CF ₃	H	H	134-135 °C
38	Me	t-But	4-CF ₃	H	H	162 °C
39	t-But	t-But	3-Et-N ^H -SO ₂ -	4-Cl	H	164 °C
40	t-But	t-But	5-iPropN ^H -SO ₂ -	4-Cl	H	187 °C
41	t-But	t-But	4-H ₂ NO ₂ S	3-Cl	H	185 °C
42	t-But	t-But	4-OMe	H	H	197-200 °C
43	t-But	t-But	5-Me ₂ NO ₂ S-	2Cl	H	215 °C
44	t-But	t-But	3-H ₂ N-O ₂ S-	4-MeO-	H	214-215 °C
45	t-But	t-But	3-Me ₂ NO ₂ S-	4-Cl	H	321-134 °C

REIVINDICAÇÕES

- 1* -

Processo para a preparação de benzenosulfonamidas de fórmula I

- 10 -



na qual

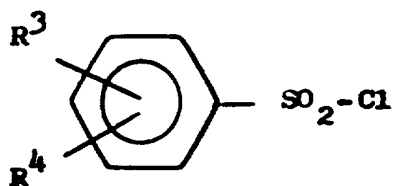
R^1 representa alquilo com 1 a 5 átomos de carbono, cicloalquilo com 3 a 5 membros de anel,

R^2 representa alquilo de cadeia ramificada com 3 a 5 átomos de carbono,

R^3 representa hidrogénio, halogénio, alquilo ou alcoxi tendo cada um 1 a 4 átomos de carbono,

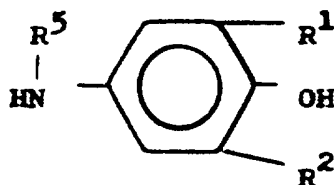
R^4 representa hidrogénio, alquilo com 1 a 3 átomos de carbono, halogénio, trifluormetilo, um radical $-\text{SO}_n\text{---A}$, em que A representa alquilo com 1 a 3 átomos de carbono ou, se $n=2$, representa NR^6R^7 em que R^6 e R^7 têm o significado de hidrogénio ou alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, n é 0, 1, 2,

R^5 representa hidrogénio ou alquilo com 1 a 3 átomos de carbono, caracterizado por se fazerem reagir compostos de fórmula II



II

com compostos de fórmula III



III,

nas quais R^1 até R^5 possuem os significados indicados anteriormente, e eventualmente se alquilar um composto de fórmula I assim obtido no qual R^5 representa hidrogénio, obtendo-se compostos de fórmula I em que R^5 representa alquilo com 1 a 3 átomos de carbono.

- 2^a -

Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se obter um composto de fórmula I na qual pelo menos um dos substituintes têm os seguintes significados:

- R^1 representa metilo, isopropilo, t-butilo,
- R^2 representa isopropilo, t-butilo,
- R^3 representa hidrogénio, cloro, alcoxi de cadeia linear ou ramificada com 1 a 3 átomos de carbono,
- R^4 representa trifluormetilo ou um radical $-SO_n-A$, em que A e n têm os significados mencionados anteriormente,
- R^5 representa hidrogénio ou alquilo com 1 a 3 átomos de carbono.

- 3^a -

Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se obter um composto escolhido do grupo

5-N-(3,5-di-t-butil-4-hidroxifenilsulfamoil)-2-clorobenzeno-N,N-dimetilsulfonamida

5-N-(3,5-di-t-butil-4-hidroxifenilsulfamoil)-2-clorobenzeno-N-metilsulfonamida

5-N-(3,5-di-t-butil-4-hidroxifenilsulfamoil)-2-clorobenzenossulfonamida e

3-N-(3,5-di-t-butil-4-hidroxifenilsulfamoil)-4-clorobenzenossulfonamida.

Processo para a preparação de uma composição farmacéutica caracterizado por se incorporar como ingrediente activo uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I, quando obtido por um processo de acordo com as reivindicações anteriores, em combinação com aditivos farmacéuticamente correntes, e se conferir à mistura uma forma apropriada para administração farmacéutica.

A requerente reivindica a prioridade do pedido alemão apresentado em 18 de Fevereiro de 1989, sob o Nº P 39 05 075.0.

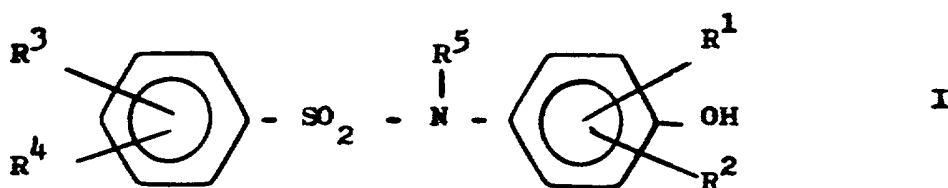
Lisboa, 15 de Fevereiro de 1990
O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

A handwritten signature in black ink, consisting of a series of loops and a long horizontal stroke.

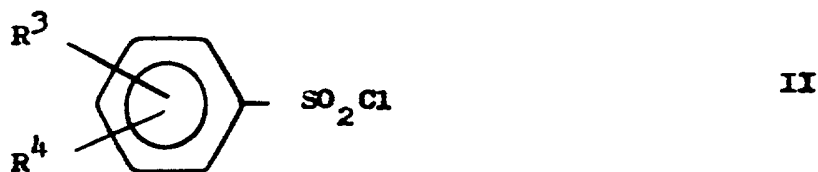
RESUMO

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE BENZENOSSULFONAMIDAS E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE AS CONTEM"

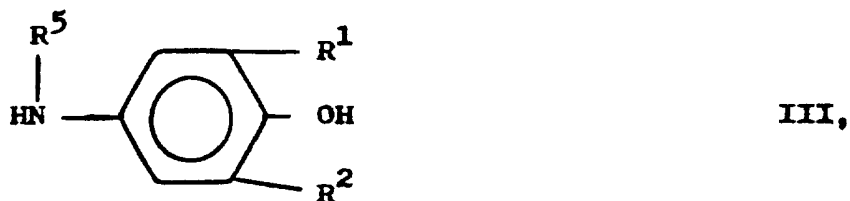
A invenção refere-se a um processo para a preparação de benzenossulfonamidas de fórmula I



que compreende fazerem-se reagir compostos de fórmula II



com compostos de fórmula III



e eventualmente se alquilar um composto de fórmula I assim obtido no qual R⁵ representa hidrogénio, obtendo-se compostos de fórmula I em que R⁵ representa alquilo com 1 a 3 átomos de carbono.