



(I P) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 91576 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 5)

C07D257/06 A

C07D257/04 B

A61K031/41 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1989.08.30	(73) <i>Titular(es):</i> BOEHRINGER MANNHEIM GMBH. 116, SANDHOFER STRASSE, D-68 305 MANNHEIM 31 DE
(30) <i>Prioridade:</i> 1988.08.31 DE 3829431	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1990.03.08	(72) <i>Inventor(es):</i> ERNST-CHRISTIAN WITTE DE KARLHEINZ STEGMEIER DE LIESEL DOERGE DE HANSJORG BECH DE
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 10/94 1994.10.17	(74) <i>Mandatário(s):</i> JOÃO DE ARANTES E OLIVEIRA RUA DO PATROCÍNIO 94 1350 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DE SULFONAMIDAS CONTENDO O RADICAL TETRAZOLILO E DE COMPOSIÇÕES FARMACÉUTICAS QUE AS CONTÊM

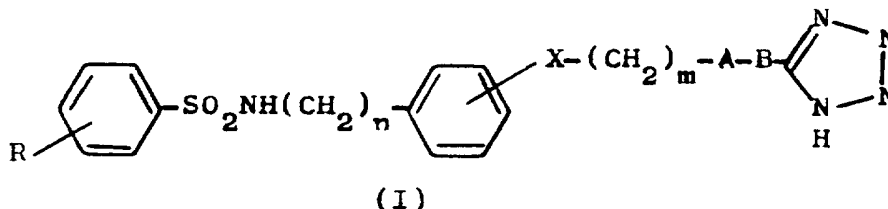
(57) *Resumo:*

[Fig.]

Descrição referente à patente de invenção de BOEHPINGER MANNHEIM GMBH, alemã, industrial e comercial, com sede em 6800 Mannheim 31, República Federal Alemã, (inventores: Dr. rer. nat. Hansjörg Bech, Dr. rer. nat. Ernst-Christian Witte, Dr. rer. nat. Karlheinz Stegmeier e Dr. med. Liesel Doerge, residentes na Alemanha Ocidental), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE SULFONAMIDAS CONTENDO O RADICAL TETRAZOLILO E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE AS CONTÊM".


DESCR I Ç Ã O

A presente invenção refere-se a novas sulfonamidas da fórmula geral I



na qual

R significa hidrogênio, um átomo de halogéneo, um grupo alquilo em C₁-C₆, trifluormetilo ou ciano;


n significa um número inteiro de 1 até 3;

m significa um número inteiro de 0 até 5;

X significa uma ligação, um átomo de oxigênio, um grupo carbonilo ou um grupo de fórmula -CHOH-;

A significa uma ligação ou um grupo carbonilo; e

B pode ser uma ligação ou um grupo -NH-;

aos seus sais fisiologicamente aceitáveis derivados de bases inorgânicas ou orgânicas e aos processos para a sua preparação, assim como para a preparação de composições farmacêuticas que contêm estes compostos.

No caso de os compostos de fórmula geral I conterem um átomo de carbono assimétrico, os compostos opticamente activos e as misturas racêmicas são também objecto da presente invenção.

Os novos compostos de fórmula geral I possuem uma excelente actividade antagonística contra tromboxano A₂, assim como contra os endoperóxidos de prostaglandina. Eles inibem a agregação das plaquetas sanguíneas e evitam a constricção da musculatura lisa, assim como a broncoconstricção. Eles são, além disso, agentes curativos valiosos para o tratamento de alterações patológicas do funcionamento dos rins.

Estas propriedades tornam-os fármacos valiosos para o tratamento, por exemplo, de doenças cardiovasculares e de asma e para a profilaxia do pulmão em casos de choque. Podem ser ainda utilizados na transplantação de órgãos e na diálise renal e são apropriados para evitar recidivas das úlceras do estômago. Tem uma especial importância a possibilidade de influenciarem favoravelmente ou evitarem os processos trombóticos. São ainda apropriados para o tratamento de doenças que consistem em oclusões arteriais periféricas e podem, por exemplo, ser utilizados para o tratamento de estados isquémicos.

micos cerebrais.

Se R significar um grupo alquilo, ele pode ser de cadeia linear ou de cadeia ramificada. Os grupos alquilo preferidos são os radicais metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, butilo secundário, butilo terciário, pentilo e hexilo.

Como átomos de halogéneo, interessam os átomos de flúor, cloro e bromo; os preferidos são cloro e bromo. A substituição no anel de fenilo da direita realiza-se, de preferência, na posição 3 ou na posição 4. São preferidos os compostos em que $n = 2$.

O processo de acordo com a presente invenção para a preparação dos compostos de fórmula I caracteriza-se pelo facto de, procedendo de acordo com uma maneira de proceder em si conhecida, ou

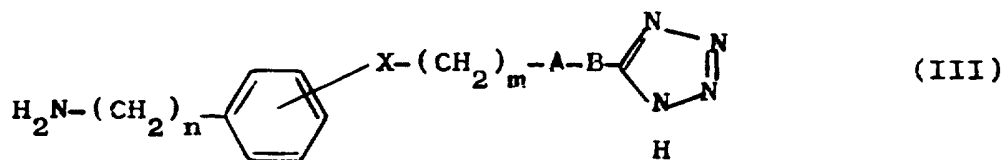
a) se fazer reagir um composto de fórmula geral II



na qual

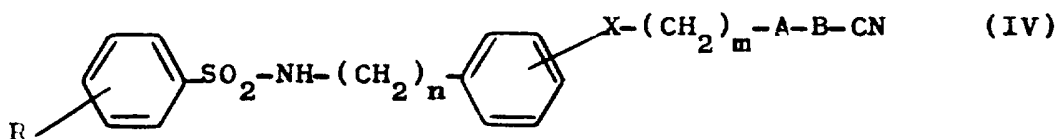
R tem as significações acima mencionadas, ou um seu derivado reactivo,

com um composto de fórmula geral III



na qual A, B, X, n e m têm as significações acima referidas, ou

b) se fazer reagir um nitrilo de fórmula geral IV

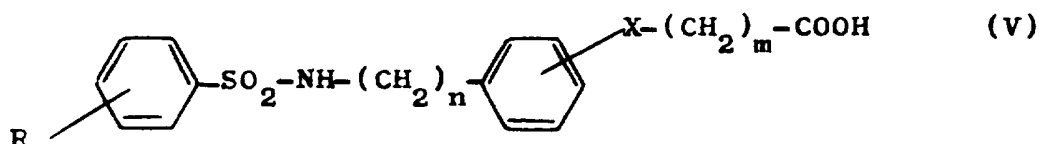


na qual R, A, B, X, n e m têm as significações acima mencionadas,

com ácido azotídrico de fórmula HN_3 ou com um seu sal, ou

c) no caso de A significar um grupo de fórmula $\text{CO}-$ e B significar um grupo de fórmula $-\text{NH}$,

se fazer reagir um ácido carboxílico de fórmula geral V



na qual R, X, n e m têm as significações acima citadas,

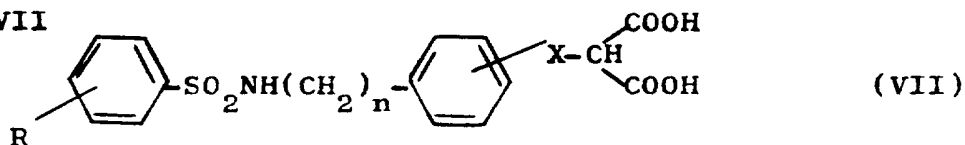
ou um seu derivado reactivo, nomeadamente um éster, como um éster de metilo, cianometilo, etilo e p-nitrofenilo, um anidrido, uma amida como uma imidazolida ou um halogeneto de ácido, como um cloreto de ácido ou um brometo de ácido,

com 5-amino-1,2,3,4-tetrazol (VI), eventualmente sob a forma de hidrato



Ainda um outro processo para a preparação de compostos de fórmula I consiste em,

d) no caso de A significar um grupo de fórmula CO e B significar um grupo de fórmula NH e m significar o número 1, se fazer reagir um ácido malónico substituído de fórmula geral VII

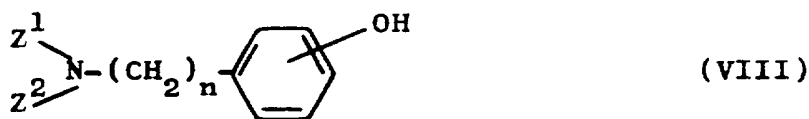


na qual R e n têm as significações acima referidas e X significa oxigênio ou CO, ou um derivado reactivo de um dos dois grupos carboxilo,

com 5-amino-1,2,3,4-tetrazol de fórmula (VI), eventualmente sob a forma de hidrato e, em seguida, se eliminar o grupo carboxilo livre sob condições de descarboxilação e, em seguida, caso assim se pretenda, se transformar o composto de fórmula geral I noutro composto de fórmula geral I, e se transformar o composto assim obtido de fórmula I, caso se pretenda, num seu sal fisiologicamente aceitável por neutralização com bases não tóxicas.

Os compostos da fórmula geral II são conhecidos da literatura. Os compostos da fórmula III são em parte novos. Assim, por exemplo, podem obter-se compostos em que $X = O$, $B = NH$ e $A = CO$, procedendo de acordo com uma maneira de proceder em si conhecida por reacção de um amino-alkil-fenol protegido no grupo amino com um ácido halogeno-carboxílico e subsequente condensação do grupo carboxilo com 5-amino-tetrazol (fórmula VI).

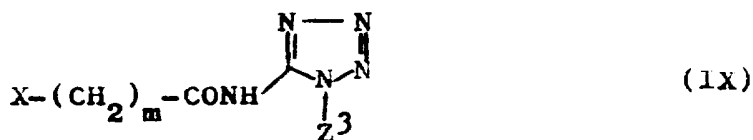
Podem ainda obter-se por condensação de um amino-alkil-fenol protegido no grupo amino da fórmula geral VIII



na qual

Z^1Z^2N- , por exemplo, pode significar um radical benziloxi-carbonilamino ou um radical ftalimino ou um radical acilamino ou um radical benzilamino ou um radical dibenzilamino, mas também um radical aril-sulfonil-acilamino ou um radical aril-sulfonil-alkilamino,

com um composto de fórmula geral IX



na qual

X significa um grupo reactivo, de preferência um átomo de halogénio ou um grupo alquil(aril)-sulfonilo,

m tem as significações acima mencionadas e

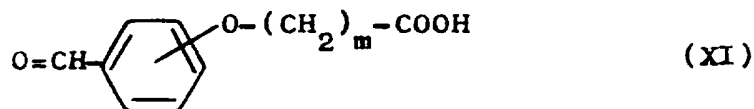
Z³ significa um grupo de protecção, de preferência o grupo benzilo,

e eventualmente, em seguida, se eliminar os grupos de protecção Z¹Z², assim como Z³.

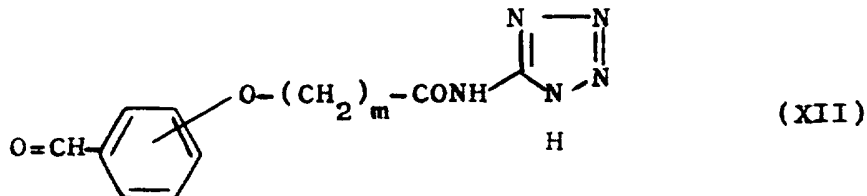
De acordo com outro método de preparação, parte-se de hidroxibenzaldeído. Realiza-se a condensação de um hidroxibenzaldeído com um ácido halogeno-carboxílico de fórmula geral X



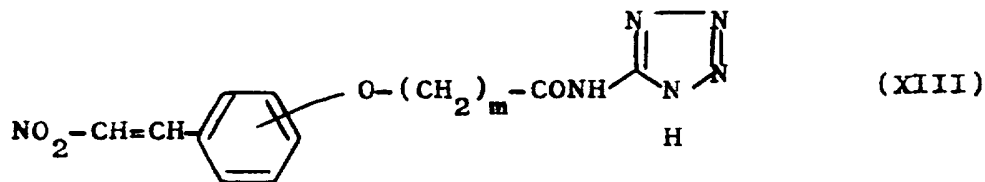
e por reacção do correspondente composto da fórmula geral XI



com 1H-5-amino-tetrazol, obtendo-se o composto de fórmula geral XII

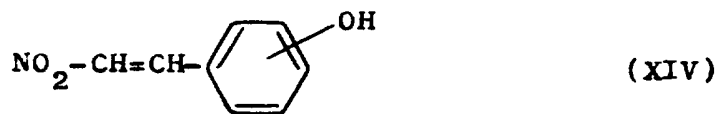


A condensação do composto de fórmula XII com nitrometano e a hidrogenação/redução do nitro-estireno resultante de fórmula XIII



origina os compostos de fórmula III pretendidos.

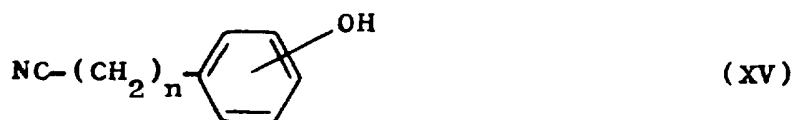
Como variante, em primeiro lugar, pode também fazer-se reagir um hidroxinitro-estireno de fórmula geral XIV



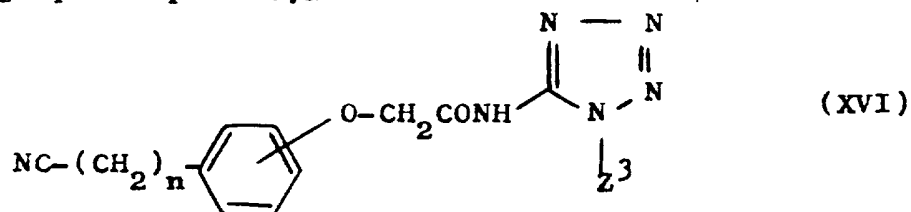
em primeiro lugar, com um ácido halogeno-carboxílico de fórmula X e, em seguida, com 1H-5-amino-tetrazol, obtendo-se de novo compostos de fórmula XIII, que devem ser hidrogenados/reduzidos.

É também possível fazer reagir um nitro-estireno de fórmula geral XIV com um composto de fórmula geral IX e, em seguida, hidrogenar-se/reduzir-se. Se Z³ for um radical benzilo, então, durante esta reacção, este também é eliminado.

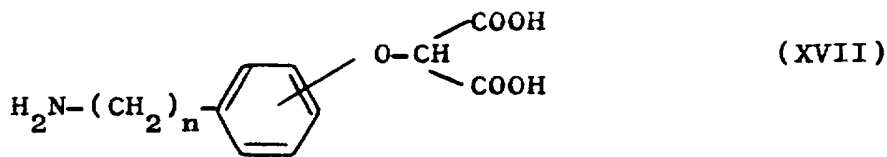
O produto de partida para a preparação de compostos de fórmula III pode ser também um cianeto de hidroxibenzilo de fórmula geral XV



A reacção com um ácido halogeno-carboxílico de fórmula X e, em seguida, com 1H-5-amino-tetrazol, origina os compostos de fórmula XVI (RR³ = H); a condensação com um composto de fórmula IX origina compostos de fórmula XVI que, no azoto, possuem um grupo de protecção Z³. Em seguida, realiza-se uma redução do grupo nitrilo e, eventualmente, a eliminação do grupo de protecção Z³



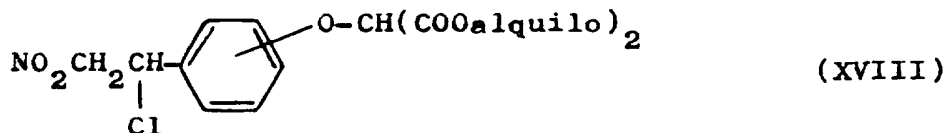
Compostos de fórmula geral VII são também novos. No caso de X = 0, eles obtêm-se por reacção de um composto de fórmula XVII



com um ácido sulfônico de fórmula geral II.

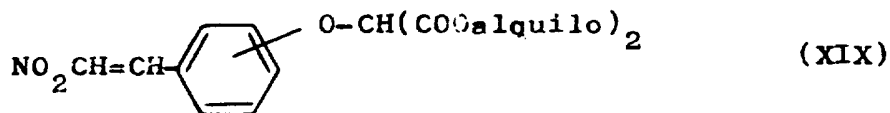
Os compostos de fórmula geral XVII, em que $n = 2$, podem obter-se por vários processos.

A condensação de um hidroxí-nitro-estireno de fórmula XIV com éster de ácido cloromalônico, em presença de um equivalente de uma base alcalina origina um composto de fórmula XVIII

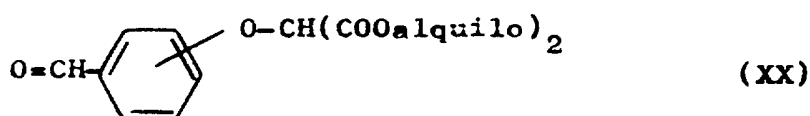


que, por hidrogenação, se transforma nos diésteres de fórmula XVII.

Em presença de dois equivalentes de hidróxido alcalino, obtém-se o nitro-estireno O-substituído de fórmula XIX



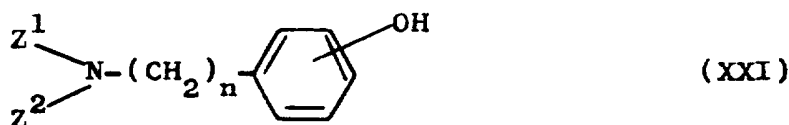
o qual também se pode naturalmente obter por reacção entre um hidroxí-benzaldeído e um diéster de ácido cloromalônico, de maneira a obter-se um composto de fórmula XX



e subsequente condensação com nitrometano. O nitro-estireno de fórmula XIX é, em seguida, hidrogenado/reduzido.

Sem quaisquer limitações relativamente ao número n , como material de partida para os compostos de fórmula XVII, pode servir um amino-alkil-fenol N-protégido de fórmu-

la geral XXI

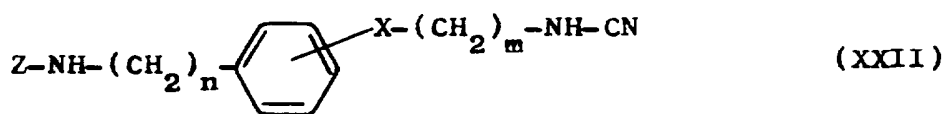


Condensa-se com ésteres do ácido halógeno-ma-lônico e, em seguida, elimina-se o grupo de protecção.

Como grupos amino protegidos preferidos Z^1Z^2N -podem mencionar-se neste caso o grupo benziloxi-carbonilamino, o grupo benzilamino, dibenzilamino e acetilamino.

No caso de compostos em que A significa uma ligação de valência, parte-se dos correspondentes nitrilos e fazem-se reagir estes com o ácido azotídrico da fórmula HN_3 de maneira a obter-se o tetrazol.

No caso de X representar uma ligação de valência, A = CO e B = NH, parte-se de ácidos fenil-alquil-carboxílicos conhecidos da literatura, que se condensam igualmente com 5-amino-tetrazol. No caso de A significar uma ligação de valência e B = NH, fazem-se reagir N-ciano-arsilaminas correspondentes de fórmula geral XXII



na qual

n, m e X têm as significações acima indicadas e Z representa um grupo de protecção,

com ácido azotídrico (HN_3) de maneira a obterem-se os correspondentes derivados de amino-tetrazol. Obtém-se o composto de N-acianamino por reacção da correspondente amina com BrCN.

A reacção de um composto de fórmula II com um composto de fórmula III realiza-se convenientemente no seio de um dissolvente ou de uma mistura de dissolventes tal como di-

~~CONFIDENTIAL~~


clorometano, éter, tetra-hidrofurano, dioxano ou benzeno, eventualmente em presença de um agente de ligação de ácido como carbonato de sódio, trietilamina ou piridina, em que os dois últimos compostos mencionados podem servir simultaneamente como dissolventes, em presença de um agente que activa o ácido ou que é desidratante, como cloreto de tionilo ou pentóxido de fósforo, no entanto, de preferência, com um derivado reactivo de um composto de fórmula II, por exemplo, com o seu anidrido ou halogeneto, de preferência a uma temperatura compreendida entre 0 e 100° C, por exemplo a uma temperatura compreendida entre a temperatura ambiente e 50° C.

Os sais do ácido azotídrico que, no processo de acordo com a presente invenção, são feitos reagir com os nitrilos da fórmula IV podem ser, por exemplo, sais de metais alcalinos, como azida de lítio, azida de sódio e azida de potássio, sais de metais alcalino-terrosos, como azida de magnésio, azida de cálcio e azida de estrôncio, ou sais de metais, como azida de alumínio, azida de estanho, azida de zinco e azida de titânio, sais com bases orgânicas, como azida de amónio e azida de anilina e outros.

Em alguns casos, é conveniente não empregar as azidas puras, mas sim em mistura, por exemplo, com cloreto de amónio ou com um cloreto de alquilamónio ou também em combinação com um ácido de Lewie, como cloreto de alumínio, cloreto de estanho, cloreto de zinco ou tetracloreto de titânio.

Neste caso, os sais de metais alcalinos do ácido azotídrico (HN_3) reagem com cloreto de amónio, cloreto de alquilamónio ou com o ácido de Lewis, de modo a obter-se o correspondente sal, tal como azida de amónio, azida de alquilamónio, azida de alumínio, azida de estanho, azida de zinco ou azida de titânio, que reage com o nitrilo de fórmula IV.

A combinação das azidas de metais alcalinos com o cloreto de amónio, cloreto de alquilamónio ou com os



ácidos de Lewis origina rendimentos especialmente bons.

O ácido azotídrico ou os seus sais, assim como o ácido de Lewis ou o cloreto de amónio ou o cloreto de alquilamónio, que são utilizados em combinação com as azidas de metal alcalino são empregados num excesso de 1 até 10 molar relativamente ao nitrilo (IV).


A reacção realiza-se convenientemente no seio de dissolventes orgânicos, por exemplo hidrocarbonetos como benzeno, tolueno e éter de petróleo, no seio de éteres como, por exemplo, tetra-hidrofurano, dioxano e éter dietílico ou no seio de dissolventes polares apróticos como, por exemplo, dimetil-formamida, sulfóxido de dimetil ou 1-metil-2-pirrolidiona.

As condições de realização da reacção, como temperatura, pressão e tempo de reacção, não são submetidos a mutações especiais, mas geralmente a reacção realiza-se a temperaturas compreendidas entre a temperatura ambiente e 180° C, a pressões compreendidas entre a pressão normal e 160 bar e durante tempos de reacção compreendidos entre trinta minutos e quarenta e oito horas.

Se se utiliza um sal do ácido azotídrico, o produto separa-se sob a forma do correspondente sal por causa da acidez do átomo de hidrogénio do grupo tetrazolilo e pode isolar-se sob essa forma. O tratamento com um ácido mineral, tal como ácido clorídrico ou ácido sulfúrico origina o composto da fórmula (I) com o grupo tetrazolilo livre.

Os produtos podem ser isolados procedendo de acordo com a maneira de proceder conhecida e serem purificados, por exemplo por fraccionamento correspondente à dissociação do átomo de hidrogénio do grupo tetrazolilo, por cromatografia ou por recristalização.

Os métodos preferidos para a reacção do amino-



-tetrazol VI com os ácidos carboxílicos da fórmula geral V consiste na reacção de quantidades aproximadamente equimolares da amina e do ácido em presença de um agente desidratante.


Para o efeito, interessa, por exemplo, ácido polifosfórico, que serve simultaneamente como dissolvente ou cloroformiato de isobutilo em presença de um dissolvente polar aprótico, como por exemplo dimetil-formamida.

As reacções realizam-se a temperaturas compreendidas entre 50 e 200° C. Os produtos finais de fórmula geral I precipitam, em geral, depois da adição de água ou de um ácido mineral aquoso, como ácido clorídrico ou ácido sulfúrico e são purificados depois de filtração por recristalização ou cromatografia em coluna.

Um outro processo preferido para a preparação de compostos de fórmula geral I consiste na reacção entre quantidades aproximadamente equimolares da amina de fórmula VI e do ácido de fórmula V no seio de um dissolvente apropriado com, aproximadamente, uma quantidade equivalente dum agente halogénante como tricloreto de fósforo, pentacloreto de fósforo ou cloreto de tionilo, a temperaturas compreendidas entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo da mistura reaccional.

Os dissolventes apropriados são cloreto de metileno, tetracloreto de carbono, éter dietílico, tolueno, xileno ou clorobenzeno. Em geral, o produto separa-se da solução e é recuperado por filtração. Caso isso seja necessário, a mistura reaccional pode ser concentrada até um ponto em que o produto começa a separar-se da solução. Como outros agentes de condensação nesta reacção, interessam resinas permutadoras de catiões, sais de sulfónio, halogenetos de ácido sulfúrico, sais 2-halogéneo-piridínio, sais de fosfónio, N,N'-díciclohexil-carbodiimida e carbonil-bis-imidazol.

Se, em vez dos ácidos carboxílicos, se empre-




garem os seus ésteres, então trabalha-se em presença ou em ausência de dissolventes especiais, a temperaturas compreendidas dentro do intervalo de 20° C até ao ponto de ebulição da mistura reaccional. Neste caso, prefere-se a reacção entre quantidades aproximadamente equimolares da amina e do éster no seio do ácido polifosfórico, a uma temperatura compreendida entre 50 e 200° C; no entanto, pode também trabalhar-se no seio de um dissolvente inerte, como cloreto de metileno, benzeno, tolueno, clorobenzeno e, de preferência, em presença de aproximadamente mais do que um equivalente de uma base, como etanolato de sódio ou butil-lítio ou de hidreto de sódio no seio de sulfóxido de dimetilo.

Se, em vez do ácido carboxílico de fórmula V, se utiliza o seu anidrido, então a reacção com a amina VI pode já realizar-se a temperaturas baixas. De preferência, trabalha-se no seio de um dissolvente inerte, como diclorometano, éter dietílico, benzeno, tolueno, a temperaturas compreendidas entre a temperatura ambiente e 60° C. Neste caso, misturam-se a amina e o anidrido em quantidades aproximadamente equimolares, efectuando-se, em geral, uma reacção exotérmica. Depois de a reacção ter diminuído de velocidade, aquece-se ligeiramente durante ainda algum tempo para a reacção se completar.

Se, em vez do ácido carboxílico, se empregar um cloreto de ácido, então trabalha-se, de preferência, a temperaturas compreendidas entre -10° C e temperatura ambiente. De preferência, procede-se de acordo com a reacção de Schotten-Baumann, partindo de uma solução aquosa da amina que contém ainda uma base, como hidróxido de sódio, carbonato de sódio ou piridina, adiciona-se lentamente o cloreto de ácido sob arrefecimento com banho de gelo e, em seguida, deixa-se repousar à temperatura ambiente durante algum tempo.

Esta reacção é não só possível no seio de água como também no seio de dissolventes orgânicos, como cloreto de metileno, éter, benzeno ou tolueno. Também sem se empregar



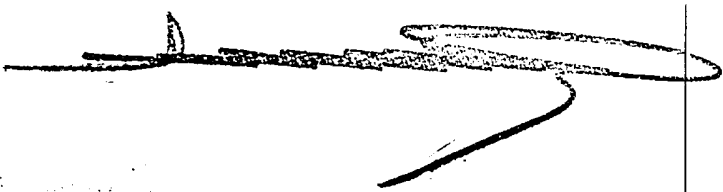
agente de ligação de ácido se podem acilar quase quantitativa-
mente as aminas por meio de cloretos de ácido carboxílico, ca-
so em que a amina e o cloreto do ácido carboxílico se aquecem
à ebulição no seio de um dissolvente inerte, como cloreto de
metileno, benzeno, tolueno, até terminar a libertação de ga-
ses. Se, no entanto, se adiciona um agente de ligação de áci-
do, como trietilamina ou piridina, em ligeiro excesso, então
a reacção efectua-se ainda a temperaturas compreendidas entre
-10° C e a temperatura ambiente.

Os compostos da fórmula geral I podem também
preparar-se transformando o ácido carboxílico da fórmula ge-
ral V na sua imidazolida, convenientemente por reacção do áci-
do com N,N-carbonil-diimidazol no seio de um dissolvente orgâni-
co, como tetra-hidrofurano, tolueno, benzeno ou éter dietíli-
co, transformando a imidazolida de ácido carboxílico num és-
ter reactivo e deixando reagir este com a tetrazolilamina de
fórmula VI para obter-se a tetrazolilamida de ácido carboxíli-
co I.

Os compostos de fórmula geral V, em que X = O, são descritos, por exemplo, na Publicação da Patente de Inven-
ção Europeia EP-OS 239 907 ou podem preparar-se de acordo com
o processo aí descrito.

A preparação de compostos de fórmula I a par-
tir de ácido malónico de fórmula geral VII realiza-se de for-
ma semelhante.

A partir do composto de fórmula VII e de um
mole de carbonil-bis-imidazol, forma-se a mono-imidazolida,
faz-se reagir esta, por exemplo com a 4-nitrofenol, de mane-
ira a obter-se um monoéster activado e adiciona-se agora 1 mo-
le de 1H-5-amino-tetrazol. Em seguida aquece-se a mistura re-
accional até temperaturas compreendidas entre 50 e 80°C, con-
dições em que se realiza a formação da amida e a descarboxila-
ção. Como dissolvente, utiliza-se de preferência, neste caso,
DMF ou DMSO.




No entanto, a condensação com obtenção de tetrazolamida também se pode realizar com outros agentes de condensação ou outras formas do ácido malónico mono-activado da fórmula VII, por exemplo com carbo-diimidias apropriadas.

A preparação dos compostos de fórmula III a partir de um amino-alquil-fenol protegido de fórmula VIII e de uma tetrazolamida de ácido halogeno-carboxílico de fórmula IX realiza-se, convenientemente, no seio de uma mistura constituida por um hidróxido de metal alcalino aquoso e etanol. Outras condições de realização da reacção, por exemplo condensação por meio de carbonato de potássio no seio de dissolventes apropriados, como por exemplo butanona-2 ou por meio de hidreto de sódio no seio de DMF ou no seio de DMSO são igualmente apropriadas.

A eliminação do grupo de protecção $R^3 = \text{benzilo}$, realiza-se por hidrogenação no seio de álcoois como metanol ou etanol em presença de ácido clorídrico (ácido clorídrico metanólico) com paládio-carvão, a temperaturas compreendidas entre 20 e 80° C e a uma pressão de até 8 bar.

Obtêm-se compostos de fórmula III também por reacção de aldeídos de fórmula geral XII com nitrometano e subsequente hidrogenação/redução do nitro-estireno de fórmula XIII. A reacção do composto de fórmula XII com nitrometano realiza-se, por exemplo, adicionando gota a gota lixívia aquosa de hidróxidos alcalinos a uma solução metanólica dos reagentes afrio. Em vez da lixívia de hidróxido de metal alcalino, pode também utilizar-se, vantajosamente, como agente de condensação, diacetato de etilenodiamónio. A hidrogenação do nitro-estireno de fórmula XIII realiza-se, por exemplo, no seio de ácido acético glacial a uma temperatura elevada e a uma pressão de hidrogénio de até 8 bar, em presença de paládio-carvão.


Para a preparação de ácidos amino-alquil-fenóxi-malónicos de fórmula geral XVII, condensa-se um hidroxi-ni



tro-estireno de fórmula XIV com éster de ácido cloro-malônico e hidrogena-se em seguida. A condensação realiza-se em presença de um hidróxido de metal alcalino, a frio. Neste caso, são preferidas as condições das reacções de transferência de fases. A reacção entre os componentes realiza-se numa mistura intensamente agitada constituída por solução alcalina aquosa e um dissolvente apropriado, por exemplo cloreto de metileno em presença de um sal de amónio quaternário, por exemplo brometo de tetrabutílamónio.

Tanto os ésteres de ácido cloro-nitro-alquil-fenoxi-malônico de fórmula XVIII que resultam da utilização de 1 mole de substância alcalina, como também os ésteres de ácido nitro-estirenoxi-malônico resultantes com utilização de, pelo menos, 2 moles de produto alcalino com obtenção dos compostos de fórmula XVII. A hidrogenação dos compostos de fórmula XVIII realiza-se em dois andares (primeiro com Pd/C para eliminação do átomo de cloro e, em seguida, com níquel de Raney para redução do grupo nitro) ou, com utilização de uma pressão mais alta e de uma temperatura mais alta, num andar com Pd/C.

Para a preparação de compostos de fórmula XVII, em que o número n é um número qualquer, prefere-se a reacção de amino-alquil-fenóis N-protegidos de fórmula geral XXI com ésteres de ácido halogeno-malônico e subsequente eliminação do grupo de protecção. Para a condensação de compostos de fórmula XXI com ésteres de ácido halogeno-malônico, é especialmente apropriada, neste caso, a catálise com transferência de fase. No entanto, podem também utilizar-se outros processos apropriados para a formação do éter fenílico, por exemplo, reacção por meio de K_2CO_3 /butanona-2 ou por meio de NaH no seio de DMF ou de DMSO. No caso de Z^1Z^2N - ter a significação de benzilamino, dibenzilamino ou benziloxi-carbonilamino, também se pode eliminar o grupo de protecção por hidrogenação. Se, no entanto, se tratar de um grupo acilamino, então realiza-se uma hidrólise com lixívia de um hidróxido de metal alcalino diluída.



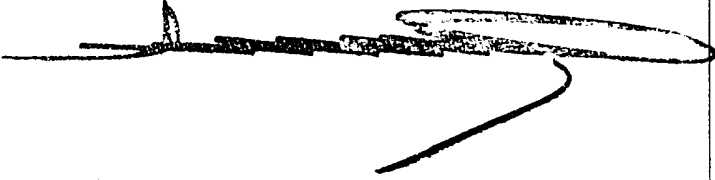
A transformação de compostos de fórmula geral I em outros compostos de fórmula geral I pode também realizar-se de acordo com métodos em si conhecidos.

Se A representar, por exemplo, um grupo carbonilo, então, para a transformação num grupo hidroxil, são utilizáveis todos os processos de redução disponíveis.

Prefere-se a redução com boro-hidretos complexos, por exemplo, com boro-hidreto de sódio, em que se utilizam dissolventes próticos tais como água, álcoois (aquosos) ou dioxano aquoso como meio reaccional. Na ausência de outros grupos que possam ser reduzidos, a redução pode também fazer-se com alumínio-hidratos complexos, como LiAlH_4 ou DIBAL (hidrogeneto de di-isobutil-alumínio), em que também servem dissolventes apróticos, como éter, THF ou dioxano como meio reaccional. No entanto, a redução do carbonilo pode também fazer-se com hidrogénio cataliticamente excitado, por exemplo com H_2 /níquel de Raney ou por reacção com ligas de níquel-alumínio em soluções alcalinas aquosas.

Para a preparação de sais com bases orgânicas ou inorgânicas fisiologicamente aceitáveis, como por exemplo hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de cálcio, hidróxido de amónio, metil-glucamina, morfolina, trietilamina ou etanolamina podem fazer-se reagir os compostos de fórmula I com as correspondentes bases. Também interessam misturas dos compostos ácidos com um carbonato ou um hidrogeno-carbonato de metal alcalino apropriado.

Para a preparação de composições farmacêuticas, os compostos de fórmula geral I são misturados de acordo com uma maneira de proceder em si conhecida com substâncias veiculares, substâncias aromáticas, substâncias apalantes e substâncias corantes farmacêuticamente apropriadas e, por exemplo, transformadas em formas de apresentação convenientes, como comprimidos, drageias, ou suspensas ou dissolvidas com adi-



ção de correspondentes substâncias auxiliares no seio de água ou de óleo, como por exemplo azeite.

As substâncias da fórmula geral I podem ser administradas sob a forma líquida ou sob a forma sólida, por via oral ou por via parentérica. Como meio para injeções, utiliza-se de preferência água, que contém os agentes estabilizantes, codissolventes e/ou tampões correntemente utilizados nas soluções para injeção.

São aditivos deste tipo, por exemplo, os tampões de tartarato ou de borato, etanol, sulfóxido de dimetilo, agentes complexantes (como por exemplo ácido etilenodiaminotetracético), polímeros de elevado peso molecular (como polióxido de etileno) líquido, para regulação da viscosidade ou derivados de polietileno de anidridos de sorbitano.

As substâncias veiculares sólidas são, por exemplo, amido, lactose, manite, metil-celulose, talco, ácido silícico finamente dispersos, ácidos gordos de elevado peso molecular (como ácido esteárico), gelatina, agar-agar, fosfato de cálcio, estearato de magnésio, gorduras de origem animal e vegetal ou polímeros sólidos de elevado peso molecular (como polietilenoglicóis). Para administração por via oral, as composições farmacêuticas podem conter substâncias apalantes e edulcorantes, caso assim se pretenda.

A dosagem a administrar depende da idade, do estado de saúde e do peso do paciente tratado, da extensão da doença, do tipo dos tratamentos eventualmente ao mesmo tempo realizados, da preferência dos tratamentos e do tipo de acção pretendido. Geralmente, a dose diária do composto activo está compreendida entre 0,1 e 50 mg/kg de peso corporal. Normalmente administram-se 0,5 a 40 e, de preferência, 1,0 a 20 mg/kg numa ou várias utilizações por dia para se obterem os resultados pretendidos.

No sentido da presente invenção, são preferi-

~~CONFIDENTIAL~~

dos, além dos compostos da fórmula I mencionados nos Exemplos, assim como dos seus sais, especialmente os seguintes:

- 1) (1H-tetrazol-5-il)-amida do ácido 4- $\sqrt{2}$ -(4-trifluormetil-benzeno-sulfonamida)-etil $\sqrt{7}$ -fenil-acético;
- 2) (1H-tetrazol-5-il)-amida do ácido 3- $\sqrt{2}$ -(4-trifluormetil-benzeno-sulfonamido)-etil $\sqrt{7}$ -fenoxi-acético;
- 3) 3- $\sqrt{2}$ -(4-clorobenzeno-sulfonamido)-etil $\sqrt{7}$ -N-(1H-tetrazol-5-il)-anilina;
- 4) 4- $\sqrt{2}$ -(4-clorobenzeno-sulfonamido)-etil $\sqrt{7}$ -benzil-N-(1H-tetrazol-5-il)-amina;
- 5) 3- $\sqrt{2}$ -(4-clorobenzeno-sulfonamido)-etil $\sqrt{7}$ benzil-N-(1H-tetrazol-5-il)-amina;
- 6) (1H-tetrazol-5-il)-amida do ácido 4- $\sqrt{}$ (4-clorobenzeno-sulfonamido)-metil $\sqrt{7}$ -fenoxi-acético;
- 7) (1H-tetrazol-5-il)-amida do ácido 3- $\sqrt{}$ (4-fluorbenzeno-sulfonamido)-metil $\sqrt{7}$ -fenoxi-acético;
- 8) (1H-tetrazol-5-il)-amida do ácido 4- $\sqrt{3}$ -(2-clorobenzeno-sulfonilamino)-propil $\sqrt{7}$ -fenil-acético;
- 9) (1H-tetrazol-5-il)-amida do ácido 3- $\sqrt{3}$ -(4-trifluormetil-benzeno-sulfonilamido)-propil $\sqrt{7}$ -fenil-acético;
- 10) 5-{4- $\sqrt{2}$ -(4-clorobenzeno-sulfonilamido)-etil $\sqrt{7}$ -benzeno}-1H-tetrazol;
- 11) 5-{3- $\sqrt{2}$ -(4-trifluormetil-benzeno-sulfonamido)-etil $\sqrt{7}$ -benzeno}-1H-tetrazol;
- 12) 5-{4- $\sqrt{2}$ -(4-clorobenzeno-sulfonilamido)-etil $\sqrt{7}$ -benzoil}-1H-tetrazol; e
- 13) 5-{3- $\sqrt{2}$ -(4-fluor-benzeno-sulfonamido)-etil $\sqrt{7}$ -benzoil}-1H-tetrazol.

EXEMPLOS

Exemplo 1

5{4- $\sqrt{2}$ -(4-Clorobenzeno-sulfonamido)-etil}fenoximetil}1H-tetrazol

Suspendem-se 3,50 gramas (16 milimoles) de 5- $\sqrt{4}$ -(2-aminoetil)-fenoximetil-1H-tetrazol e 1,8 gramas de hidróxido de sódio em 100 ml de água e adicionam-se 3,55 gramas (16 milimoles) de cloreto de 4-clorobenzeno-sulfonilo, e 40 - 50° C durante trinta minutos. Mantém-se o valor do pH = 10,5 por adição de lixívia de hidróxido de sódio 5 N com utilização de um medidor de pH. Depois de se agitar durante uma hora a 70 - 80° C, arrefece-se até à temperatura ambiente, acidula-se e extrai-se com acetato de etilo. As fases orgânicas depois de reunidas são extraídas mais uma vez com solução aquosa de hidrogeno-carbonato de sódio, aciduladas e extraídas com acetato de etilo. Lava-se a fase orgânica com água, seca-se sobre sulfato de sódio e evapora-se até à secura. A partir de etanol, obtêm-se 3,50 gramas de cristais incolores; ponto de fusão igual a 136° C.

O material de partida pode preparar-se de acordo com a seguinte maneira de proceder:

a) N-(Benziloxicarbonil)-p-hidroxi-fenetilamina

Dissolvem-se 34,25 gramas (0,25 moles) de tiramina em 400 ml de água e adicionam-se lentamente, gota a gota, 35,5 ml (0,25 moles) de cloroformiato de benzilo. Por simultânea adição de uma solução concentrada de hidrogeno-carbonato de sódio controla-se o pH por meio de um medidor de pH, de maneira a ser igual a 9.

Separa-se por filtração sob sucção o precipitado formado, lava-se com água, retoma-se em solução de hidróxido de sódio 2 N e extrai-se três vezes com acetato de etilo.

~~_____~~

Acidula-se a fase aquosa com ácido clorídrico 2 N, extrai-se três vezes com acetato de etilo, seca-se sobre sulfato de magnésio e concentra-se até à secura.

Obtêm-se 50,30 gramas (74%) de N-(benziloxi-carbonil)-p-hidroxi-fenetilamina, sob a forma de cristais incolores, com o ponto de fusão igual a 100 - 102° C.

b) 4- $\sqrt{2}$ -(Benziloxi-carbonilamino)-etil $\sqrt{7}$ -fenoxi-acetonitrilo

Introduzem-se 48,82 gramas (0,18 moles) da N-(benziloxi-carbonil)-p-hidroxi-fenetilamina obtida em uma solução de etilato de sódio (0,23 moles) preparada recentemente a partir de 5,17 gramas de sódio e 270 ml de etanol, adicionam-se lentamente, gota a gota, 11,4 ml (0,18 moles) de cloro-acetonitrilo e aquece-se até à ebulição.

Depois de cinco horas, elimina-se o dissolvente, retoma-se o resíduo em éter, extrai-se duas vezes com lixívia de hidróxido de sódio 2 normal, lava-se até à neutralidade, seca-se sobre sulfato de sódio e concentra-se até à secura. Recristaliza-se o resíduo oleoso em ligroína/éter (8:2). Obtêm-se 44,74 gramas (80%) de produto com a forma de cristais incolores; ponto de fusão 110 - 115° C.

c) 5- $\sqrt{4-2}$ -(Benziloxicarboxiamino)-etil $\sqrt{7}$ -fenoxi-metil}-1H-tetrazol

Dissolvem-se 7,60 gramas (25 milimoles) do composto preparado de acordo com a alínea b), 5,0 gramas (77 milimoles) de azida de sódio e 5,30 gramas (39 milimoles) de cloridrato de trietilamina em 250 ml de 1-metil-2-pirrolidinona e agita-se a 150° C durante oito horas. Depois de se arrefecer até à temperatura ambiente, destila-se o dissolvente a 85° C sob 16 mm de mercúrio, retoma-se o resíduo oleoso em lixívia de hidróxido de sódio 2N e extrai-se por três vezes com éter. Acidula-se a fase aquosa com ácido clorídrico semicon-

centrado e extrai-se por três vezes com acetato de etilo. As fases orgânicas depois de reunidas são secas sobre sulfato de magnésio, evapora-se o dissolvente e cristaliza-se o resíduo oleoso com éter. Obtêm-se 8,20 gramas (93%) do composto indicado em título, cristais incolores, ponto de fusão 95° C (decomposição).

d) 5- $\sqrt{4}$ -(2-Aminoetil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -metil-1H-tetrazol

Dissolvem-se 8,10 gramas (23 milimoles) do tetrazol obtido na alínea c) em 400 ml de etanol e hidrogena-se em presença de 0,5 gramas de paládio/carvão (a 10%) sob condições normais.

Obtêm-se 4,60 gramas (91%) do composto indicado em título, com a forma de cristais incolores, ponto de fusão 167 - 168° C.

Exemplo 2


(1H-Tetrazol-5-il)-amida do ácido 3- $\sqrt{2}$ -(4-clorobenzeno-sulfonilamido)-etil $\sqrt{7}$ -fenoxi-acético

Procedendo de maneira análoga à que se descreveu no Exemplo 1, obtêm-se o composto indicado em título, por reacção correspondente 5- $\sqrt{3}$ -(2-aminoetil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -metil-tetrazol com cloreto de 4-clorobenzeno-sulfonilo, ponto de fusão 190 - 196° C (decomposição; ácido acético glacial).

Exemplo 3

4- $\sqrt{2}$ -(4-Clorobenzeno-sulfonamido)-etil $\sqrt{7}$ -N-(1H-tetrazol-5-il)-anilina

Dissolvem-se 3,0 gramas (9 milimoles) de 4- $\sqrt{2}$ -(4-clorobenzeno-sulfonamido)-etil $\sqrt{7}$ -ciananilida, 2,42 gramas (45 milimoles) de cloreto de amónio e 2,92 gramas (45 milimoles) de azida de sódio em 225 ml de dimetil-formamida isen



ta de água e deixa-se reagir a mistura a 120° C, sob 150 bar durante sessenta horas, em autoclave. Depois de se destilar o dissolvente, retoma-se o resíduo em acetato de etilo e extrai-se três vezes com lixívia de hidróxido de sódio 2N. Acidulam-se as fases aquosas alcalinas com ácido clorídrico 2 normal (atenção! usar viseira de protecção) e extrai-se três vezes com acetato de etilo. Secam-se sobre sulfato de sódio as fases orgânicas depois de reunidas e concentram-se até à secura. Dissolve-se o resíduo assim obtido em lixívia de hidróxido de sódio 2 N, separam-se por filtração os materiais insolúveis e acidula-se com ácido clorídrico 2 N. Separa-se por filtração sob sucção o precipitado assim obtido e seca-se. Depois de cromatografia sobre gel de sílica com cloreto de metileno/metanol (9:1) como agente eluente, obtém-se o composto indicado em título sob a forma de cristais ligeiramente rosados, ponto de fusão 148,5 - 150° C, rendimento 2,3 gramas (68%).

A 4- $\sqrt{2}$ -(4-clorobenzeno-sulfonamido)-etil-7-cianilida utilizada como substância de partida prepara-se como se descreve seguidamente.

a) p-Nitrofenetilamina

Misturam-se cuidadosamente 24,2 gramas (0,20 moles) de fenetilamina com 125 ml de ácido sulfúrico concentrado em banho de gelo. Depois de se agitar durante uma hora, adicionam-se gota a gota, a 0 - 5° C, 16,8 gramas (0,21 mole) de nitrato de amónio em 125 ml de ácido sulfúrico concentrado durante noventa minutos. Depois de mais uma hora, despeja-se em 1,5 litros de gelo e regula-se a pH 9 com hidróxido de amónio concentrado. Sacode-se a fase aquosa várias vezes com éter, secam-se as fases orgânicas depois de reunidas sobre sulfato de magnésio, concentra-se até à secura e destila-se o resíduo.

Obtêm-se 14,5 gramas (44%) de um óleo incolor, ponto de ebulição 110 - 115° C sob milímetros de mercúrio.

BAD ORIGINAL

~~CONFIDENTIAL~~

Espectro de ressonância magnética nuclear protônica (60 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 2,99$ (q, 2H, $J = 2,0$ Hz, CH_2); 3,05 (t, 2H, $J = 2,0$ Hz, CH_2).

b) 4- $\sqrt{2}$ -(4-Clorobenzeno-sulfonamido)-etil7-nitrobenzeno


Dissolvem-se 14,1 gramas (85 milimoles) de p-nitrofenetilamina acima obtida e 34 ml (340 milimoles) de trietilamina em 170 ml de cloreto de metileno e adicionam-se gota a gota 17,9 gramas (85 milimoles) de cloreto de ácido clorobenzeno-sulfônico em 170 ml de cloreto de metileno, à temperatura de 0 - 5° C durante uma hora. Depois de mais uma hora de agitação a 0° C, deixa-se que a temperatura suba até ao valor ambiente. Despeja-se a mistura reaccional sobre gelo, mistura-se com ácido clorídrico 2 N e extrai-se com cloreto de metileno. Lava-se a fase orgânica até à neutralidade, seca-se sobre sulfato de magnésio e concentra-se até à secura. Cromatografa-se o resíduo oleoso sobre gel de sílica, com ligrofina/acetato de etilo/ácido acético glacial (1,5 : 1 : 0,006) como agente eluente.

Obtêm-se 10,2 gramas (35%) do produto pretendido, sob a forma de óleo incolor.

Espectro de ressonância magnética nuclear protônica (60 MHz, d_6 -DMSO, ppm): $\delta = 2,7-3,1$ (m, 5H, CH_2 , NH); 7,35 e 8,10 (sistema AB, 2d, $J = 9,5$ Hz, 4H); 7,55 e 7,75 (sistema AB, 2d, $J = 10$ Hz, 4H).

c) 4- $\sqrt{2}$ -(4-Clorobenzeno-sulfonamido)-etil7-anilina

Dissolvem-se 10,0 gramas (29 milimoles) do produto obtido na alínea b) em 600 ml de ácido acético glacial, mistura-se com 1,5 gramas de paládio/carvão (a 10%) e hidrogena-se à pressão normal e à temperatura ambiente. Depois de se proceder à filtração, elimina-se o dissolvente por destilação retoma-se o resíduo em éter e extrai-se por três vezes com áci



do clorídrico 2 N. Alcalinizam-se com lixívia de hidróxido de sódio 2 N as fases aquosas depois de reunidas e extrai-se por três vezes com acetato de etilo. Secam-se sobre sulfato de magnésio as fases orgânicas depois de reunidas e evaporam-se até à secura. Aquece-se o resíduo oleoso com éter e separa-se por filtração sob sucção o precipitado formado.

Obtêm-se 5,20 gramas (58%) do composto amina-do sob a forma de cristais incolores, ponto de fusão 137 - 140° C.

d) 4- $\sqrt{2}$ -(4-Clorobenzeno-sulfonamido)-etil7-ciananilida

A uma solução de 1,71 gramas (16 milimoles) de bromociano e 4,90 gramas (16 milimoles) da 4- $\sqrt{2}$ -(4-clorobenze-no-sulfonamido)-etil7-anilina acima obtida em 500 ml de tolueno, adicionam-se 32 ml (32 milimoles) de uma solução de etilato de sódio 1 N e agita-se à temperatura ambiente durante quatro horas. Separa-se por filtração o precipitado formado, lava-se com tolueno e concentra-se até à secura a fase toluénica.

Mistura-se o resíduo oleoso com água destilada, alcaliniza-se com lixívia de hidróxido de sódio 10 normal, separa-se por filtração sob sucção o precipitado formado e lava-se com água. A partir de etanol, obtêm-se 3,40 gramas (63%) de produto, sob a forma de cristais ligeiramente amarelos com o ponto de fusão igual a 137 - 140° C.

Exemplo 4

(1H-Tetrazol-5-il)-amida do ácido 4- $\sqrt{2}$ -(4-clorobenzeno-sulfonamido)-etil7-fenoxi-acético

Sobre uma suspensão constituída por 7,30 gramas (20 milimoles) de ácido 4- $\sqrt{2}$ -(4-clorobenzeno-sulfonamido)-etil7-fenoxi-acético (para a sua preparação, veja-se o Pedido de Patente Europeia publicado para inspecção pública núme-

ro EP-OS 239 907) e 2,20 ml de 4-metil-morfolina em 60 ml de cloreto de metileno isento de água, adiciona-se gota a gota a -10° C 2,76 gramas (20 mM) de cloroformiato de isobutilo dissolvido em 40 ml de cloreto de metileno isento de água durante quinze minutos. Depois de se agitar durante mais quinze minutos, adiciona-se gota a gota uma solução de 2,06 gramas (20 milimoles) de 5-amino-1,2,3,4-tetrazol e 20 ml de dimetil-formamida durante quinze minutos. Depois de se agitar durante uma hora a -10° C, deixa-se a sua temperatura subir até à temperatura ambiente durante a noite, elimina-se por destilação o dissolvente, retoma-se o resíduo oleoso em acetato de etilo e extrai-se com solução 2 N de hidróxido de sódio. Acidulam-se com ácido sulfúrico 2 N as fases aquosas alcalinas, separa-se por filtração sob sucção o precipitado assim obtido e lava-se abundantemente com água. A partir de etanol, obtêm-se 4,20 gramas (48%) de cristais incolores, ponto de fusão $227,5 - 229,5^{\circ}$ C.

Exemplo 5

(1H-Tetrazol-5-il)-amida do ácido 4- $\sqrt{2}$ -(4-clorobenzeno-sulfonamido)-etil $\sqrt{7}$ -fenil-acético

A uma suspensão de 2,0 gramas (5 milimoles) de imidazolida do ácido 4- $\sqrt{2}$ -(4-clorobenzeno-sulfonamido)-etil $\sqrt{7}$ -fenil-acético em 5 ml de sulfóxido de dimetilo, adicionam-se 0,7 gramas (5 milimoles) de 4-nitrofenol, agita-se durante 10 minutos e aquece-se em seguida a mistura reaccional até se formar uma solução límpida. A esta solução adiciona-se 0,425 gramas (5 milimoles) de 5-amino-tetrazol, agita-se a 90° C durante trinta minutos, arrefece-se até à temperatura ambiente e despeja-se a mistura reaccional em água. Separa-se por filtração o precipitado formado, lava-se com água e recristaliza-se em etanol. Obtêm-se 1,50 gramas (72%) do composto indicado em título sob a forma de cristais incolores com o ponto de fusão igual a 248° C.

A imidazolida do ácido 4- $\sqrt{2}$ -(4-clorobenzeno-sulfonamido)-etil $\sqrt{7}$ -fenil-acético utilizada como composto de

partida é obtida procedendo como se indica seguidamente.

Misturam-se 7,10 gramas (20 milimoles) de ácido 4- $\sqrt{2}$ -(4-clorobenzeno-sulfonamido)-etil7-fenil-acético em 50 ml de THF a 50° C com 3,25 gramas (20 milimoles) de N,N-carbonil-diimidazol, separa-se por filtração sob sucção o precipitado formado ao fim de quinze minutos e lava-se o precipitado com éter. Obtêm-se 5,30 gramas (66%) do produto sob a forma de cristais incolores, ponto de fusão 168 - 170° C.

Exemplo 6

I) (1H-Tetrazol-5-il)-amida do ácido 4-oxo-4-{4- $\sqrt{2}$ -(benzeno-sulfonamido)-etil7-fenil}-butírico

Procedendo de maneira análoga à que se descreveu no Exemplo 3, a partir de 7,20 gramas (20 milimoles) de ácido 4-oxo-4-{4- $\sqrt{2}$ -(benzeno-sulfonamido)-etil7-fenil}-butírico e de 4,11 gramas (40 milimoles) de 5-amino-1,2,3,4-tetrazol, obtêm-se 2,20 gramas (26%) do composto indicado em título sob a forma de cristais incolores, ponto de fusão 241 - 242° C.

Procedendo de maneira correspondente, prepararam-se os seguintes compostos:

II) (1H-tetrazol-5-il)-amida do ácido 4-oxo-4-{4- $\sqrt{2}$ -(4-clorobenzeno-sulfonamido)-etil7-fenil}-butírico

Rendimento: 75%, cristais incolores, ponto de fusão 238-239° C (DMF/H₂O);

III) (1H-tetrazol-5-il)-amida do ácido 4-oxo-4-{4- $\sqrt{2}$ -(4-bromobenzeno-sulfonamido)-etil7-fenil}-butírico

rendimento: 67%, cristais incolores, ponto de fusão 239-239,5° C (DMF/H₂O);

~~CONFIDENTIAL~~

IV) (1H-tetrazol-5-il)-amida do ácido 4-oxo-4-{4-√2-(4-ciano-benzeno-sulfonamido)-etil7-fenil}-butírico

rendimento: 59%, cristais incolores, ponto de fusão 238-239° C (DMF/H₂O);

V) (1H-tetrazol-5-il)-amida do ácido 4-oxo-4-{4-√2-(p-tolil-sulfonamido)-etil7-fenil}-butírico

rendimento: 63%, cristais incolores, ponto de fusão 222-223° C (metanol).

Prepara-se o ácido 4-oxo-4-{4-√2-(4-E-benzeno-sulfonamido)-etil7-fenil}-butírico, utilizado como material de partida, procedendo de acordo com a seguinte maneira:

a) N-Acetil-fenetilamina

A uma solução de 376 ml (3.0 moles) de fenetilamina em 1,5 litros de tolueno adicionam-se gota a gota 350 ml (3,14 moles) de anidrido acético, durante cinquenta minutos, subindo a temperatura para 68° C. Aquece-se a refluxo durante uma hora, evapora-se o tolueno em alto vácuo e destila-se o resíduo sob 1,5 mm de mercúrio.

rendimento: 475 gramas (97%), ponto de ebulição: 162 - 166° C sob 1,5 milímetros de mercúrio, ponto de fusão: 50 - 52° C.

b) 4-Oxo-4-{4-√2-(N-acetilamino)-etil7-fenil}-butirato de metilo

Numa solução de 110,97 gramas (0,68 moles) de N-acetil-fenetilamina e 93 ml de cloreto de succinato de metileno absoluto, introduzem-se a 0° C, em várias porções, 272,7 gramas (2,04 moles) de AlCl₃, agita-se a 0° C durante uma hora e aquece-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente. Despeja-se em HCl/água gelada, separa-se a fase orgânica, seca-se sobre sulfato de magnésio e evapora-se até à secura. Agita-se o resíduo em éter morno, separa-se por filtração sob

sucção e lava-se com uma pequena quantidade de éter frio.

Rendimento: 154 gramas (82%) de cristais incolores, ponto de fusão 119,5° C.

c) Ácido 4-oxo-4-(4-(aminoetil)-fenil)-butírico

Aquecem-se a refluxo durante oito horas 130 gramas (0,47 moles) de composto obtido na alínea b) em 1200 ml de HCl 6 N durante oito horas, arrefece-se até 0° C e separa-se por filtração sob sucção o precipitado assim obtido.

Rendimento: 103,1 gramas (99,6%) de cristais incolores, ponto de fusão 234 - 235° C (etanol).

d) Ácido 4-oxo-4-{4-[2-(4-R-benzeno-sulfonamido)-etil]-fenil}-butírico

A 8,85 gramas (40 milimoles) do composto proveniente da alínea c), no seio de 220 ml de solução de NaOH 2 normal, adicionam-se 40 milimoles do cloreto de ácido 4-R-benzeno-sulfônico durante trinta minutos e mantém-se o valor do pH igual a 10,5 por adição gota a gota de NaOH 5 N. Depois de terminada a adição, agita-se ainda durante mais uma hora a 70-80° C, arrefece-se e extrai-se com éter. Regula-se a fase aquosa a pH 4 - 5, extrai-se por três vezes com acetato de etilo, secam-se as fases orgânicas sobre MgSO₄ e destila-se o dissolvente. Recristaliza-se o resíduo em éter.

- 1) R = H; rendimento: 9,9 gramas (69%), cristais incolores, ponto de fusão 166 - 168° C.
- 2) R = Cl; rendimento: 11,1 gramas (70%), cristais incolores, ponto de fusão: 151 - 151,5° C.
- 3) R = Br; rendimento: 10,3 gramas (59%), cristais incolores, ponto de fusão: 150 - 152° C.
- 4) R = CN; rendimento: 10,73 gramas (69%), cristais incolores


res, ponto de fusão: 148 - 150° C.

O cloreto do ácido p-cloro-benzeno-sulfônico foi obtido por reação de ácido 4-sulfonil-benzoico com PCl_5 (J. Pharm. Soc. Japan, 69, 417 (1949); C. A. 1960, 1924).

5) R = CH_3 ; rendimento: 11,6 gramas (77%) de cristais levemente amarelos, ponto de fusão 133 - 135° C.

Exemplo 7

(1H-Tetrazol-5-il)-amida do ácido 4-hidroxi-4-{4- $\sqrt{2}$ -(4-clorobenzeno-sulfonamido)-etil7-fenil}-butírico

Sobre uma suspensão de 3,7 gramas (80 milimoles) do composto ceto do Exemplo 6 II) em 80 ml de solução 0,6% de hidróxido de sódio, deixa-se cair gota a gota, a 0° C uma solução de 0,30 gramas de NaBH_4 em 3,2 ml de solução 0,2 N de hidróxido de sódio (80 milimoles) durante quinze minutos. Agita-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante trinta minutos e depois a 60° C durante duas horas, arrefece-se e lava-se com éter. Acidula-se a fase aquosa com HCl 5 N, extrai-se com acetato de etilo, seca-se sobre sulfato de magnésio e concentra-se até à secura.

Recristaliza-se o resíduo em DMF/ H_2O . Obtêm-se 2,8 gramas (75%) do composto indicado em título, cristais incolores com o ponto de fusão igual a 194,5 - 195,5° C.

Exemplo 8

5-{4- $\sqrt{2}$ -(4-Clorobenzeno-sulfonamido)-etil7-fenil-metil}-1H-tetrazol

Aquecem-se a 150° C durante seis horas 4,62 gramas (13,8 milimoles) de 4- $\sqrt{2}$ -(4-clorobenzeno-sulfonamido)-etil7-fenil-acetonitrilo, 2,94 gramas (21,3 milimoles) de cloreto de trietilamônio e 2,77 gramas (42,6 milimoles) de azida de sódio em 150 ml de 1-metil-pirrolidona. Em seguida, desti-

la-se a 1-metil-pirrolidona em alto vácuo a 80-90° C, dissolve-se o resíduo em solução aquosa diluída de hidróxido de sódio e extrai-se três vezes com acetato de etilo. Acidula-se a fase aquosa com HCl, extrai-se igualmente três vezes com acetato de etilo, seca-se sobre sulfato de sódio e evapora-se até à secura, depois de se tratar com carvão activo.

Retoma-se o resíduo em solução de NaHCO₃, extrai-se com acetato de etilo e acidula-se; nestas circunstâncias, o produto cristaliza. Obtêm-se 1,5 gramas (29%) do composto indicado em título sob a forma de cristais incolores, ponto de fusão 168 - 169° C.

Obtêm-se o 4-2-(4-clorobenzeno-sulfonamido)-etil7-fenil-acetonitrilo, utilizado como material de partida, procedendo de acordo com a seguinte maneira de proceder.

a) 4-2-(4-Clorobenzeno-sulfonamido)-etil7-benzoato de etilo

Agita-se uma suspensão de 11,5 gramas (50 milimoles) de cloridrato de 4-(2-aminoetil)-benzoato de etilo (J. Am. Chem. Soc. 65, 2281, 2284 (1943)) e 12,65 gramas (125 milimoles) de trietilamina em 150 ml de cloreto de metileno à temperatura ambiente durante trinta minutos, arrefece-se a 0° C e adiciona-se gota a gota uma solução de 11,55 gramas (50 milimoles) de cloreto do ácido 4-clorobenzeno-sulfônico em 50 ml de cloreto de metileno. Depois de terminada a reacção, extrai-se duas vezes com HCl diluído, lava-se com água e seca-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio. Depois de se evaporar o dissolvente, obtêm-se 11,4 gramas (62%) de cristais incolores, ponto de fusão 88° C (etanol).

b) Álcool 4-2-(4-clorobenzeno-sulfonamido)-etil7-benzílico

A uma suspensão de 11,0 gramas (30 milimoles) de ácido benzoico em 100 ml de THF absoluto adicionam-se gota a gota, à temperatura ambiente, 1,2 gramas (30 milimoles) de LiAlH₄ em 100 ml de THF absoluto e aquece-se a refluxo duran-

te duas horas. Em seguida hidrolisa-se a mistura reaccional com água gelada/ H_2SO_4 2 N e separa-se por filtração sob sucção o precipitado assim formado. O rendimento é igual a 7,0 gramas (72%), cristais incolores com o ponto de fusão igual a 145 - 146° C (etanol).

c) Cloreto de 4- $\sqrt{2}$ -(4-clorobenzeno-sulfonamido)-etil7-benzilo

Dissolvem-se 5,5 gramas (16,9 milimoles) do álcool benzílico assim obtido em 30 ml de benzeno, adicionam-se 3,0 gramas (25 milimoles) de cloreto de tionilo e 5 gotas de piridina e aquece-se a refluxo durante trinta minutos. Evapora-se a mistura reaccional até à secura e recristaliza-se o resíduo em nitro-hexano/éter. O rendimento é igual a 5,6 gramas (95%) de cristais incolores, ponto de fusão 96 - 98° C.

d) Cianeto de 4- $\sqrt{2}$ -(4-clorobenzeno-sulfonamido)-etil7-benzilo

Dissolvem-se 5,43 gramas (15,8 milimoles) do cloreto de benzilo acima obtido e 1,18 gramas (24 milimoles) de cianeto de sódio em 40 ml de etanol a 90% e agita-se a mistura reaccional durante duas horas a 80° C. Elimina-se o dissolvente por destilação, mistura-se o resíduo com água e extrai-se com cloreto de metileno. Obtêm-se 5,2 gramas (99%) de óleo incolor.

Espectro de ressonância magnética nuclear protônica (300 MHz, d_6 -DMSO, ppm); δ = 2,70 (t, J = 6 Hz, 2H, CH_2); 3,00 (q, J = 6 Hz, 2H, CH_2); 3,25 (s, 2H, CH_2 -CN); 7,15 e 7,23 (2d, sistema AA'BB', J = 9 Hz, 4H, p-fenileno); 7,62 e 7,76 (2d, sistema AA'BB', J = 10 Hz, 4H, p-clorofenileno).

Espectro de infravermelho (cm^{-1}) : ν_{N-H} = 3249 (s);

ν_{C-N} = 2200 (w).

Exemplo 9

(1H-Tetrazol-5-il)-amida do ácido 5-{4- $\sqrt{2}$ -(4-clorobenzeno-sul

fonamido)-etil7-fenil}-pentanoico

A preparação realiza-se procedendo de maneira análoga à que se descreveu no Exemplo 5.

A uma solução de 7,0 gramas (17,7 milimoles) de ácido 5-{4- $\sqrt{2}$ -(4-clorobenzeno-sulfonamido)-etil7-fenil}-pentanoico em 100 ml de THF absoluto adicionam-se em várias porções 2,9 gramas (17,7 milimoles) de carbonil-diimidazol e, em seguida, 2,5 gramas (17,7 milimoles) de nitrofenol e, depois de dez minutos, 1,5 gramas (17,7 milimoles) de aminotetrazol. Aquece-se a 60° C durante duas horas, evapora-se o THF e agita-se o resíduo com água. Separa-se por filtração sob sucção o precipitado e recristaliza-se em etanol.

Rendimento: 3,7 gramas (45%); cristais incolores; ponto de fusão 226° C.

Obtém-se o composto intermediário, ácido 5-{4- $\sqrt{2}$ -(4-clorobenzeno-sulfonamido)-etil7-fenil}-pentanoico, procede-se como se descreve seguidamente.

a) 5-Oxo-5- $\sqrt{4}$ -(2-acetamido-etil)-fenil7-pentanoato de metilo
(veja-se C. A. 54, 22474e)

A uma solução de 26,9 gramas (0,165 moles) de acetil-fenetilamino (preparação de acordo com J. Am. Pharm. Assoc. 47, 353 (1958)) em 300 ml de cloreto de metileno adicionam-se gota a gota, primeiramente, 30,0 gramas (0,182 moles) de cloreto de glutarato de metilo e, em seguida, a 0 - 5° C, adicionam-se em várias porções 66,1 gramas (0,495 moles) de AlCl₃. Agita-se ainda durante mais uma hora a 0° C, deixa-se aquecer até à temperatura ambiente e despeja-se a mistura reaccional, depois de decorridos quatro horas, sobre gelo/HCl. Separa-se a fase orgânica, lava-se com água até à neutralidade e seca-se sobre sulfato de sódio. Obtém-se, depois de se eliminar o dissolvente, 34 gramas (71%) de cristais incolores

com o ponto de fusão igual a 107 - 108° C (acetato de etilo).

b) 5- $\sqrt{4}$ -(2-Acetamino)-fenil $\sqrt{7}$ -pentanoato de metilo


Num aparelho de hidrogenação, dissolvem-se 9,0 gramas (31 milimoles) de cetona acima obtida em 100 ml de metanol e, à temperatura ambiente e sob uma pressão de 5 bar, hidrogena-se. Como catalisador, utilizam-se 1,0 grama de Pd/C a 10% e 1 ml de HCl concentrado. Depois de se terem absorvido 1,2 litros de H₂, interrompe-se a hidrogenação, separa-se o catalisador por filtração sob sucção e elimina-se o metanol por destilação. Retoma-se o resíduo em éter, lava-se com NaHCO₃ 2 N, seca-se sobre sulfato de sódio e evapora-se até à secura. Obtêm-se 6,6 gramas (77%) de cristais incolores, ponto de fusão 57 - 59° C (ligrofina).

c) 5- $\sqrt{4}$ -(2-Amino-etil)-fenil $\sqrt{7}$ -pentanoato de etilo

Aquece-se a refluxo durante oito horas uma solução de 6,4 gramas (23,1 milimoles) do composto de acetamino em 40 ml de HCl 6 N. Por arrefecimento, precipita o ácido 5- $\sqrt{4}$ -(2-amino-etil)-fenil $\sqrt{7}$ -pentanoico, sob a forma de cloridrato; separa-se por filtração sob sucção, lava-se com HCl e normal e seca-se sobre KOH. Obtêm-se 2,8 gramas (47%) de cristais incolores, ponto de fusão 210 - 213° C.

Espectro de ressonância magnética nuclear protônica (300 MHz, d₆-DMSO, ppm, depois de extrair com D₂O): δ = 1,20 (t, J = 6,1 Hz, 3H, CH₃); 1,55 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2,30 (t, J = 7 Hz, 2H, CH₂-COOEt); 2,55 (t, J = 6 Hz, 2H, Ph-CH₂); 2,90 (q, J = 6 Hz, 2H, CH₂); 3,05 (t, J = 9 Hz, 2H, Ph-CH₂); 4,05 (q, J = 6,5 Hz, 2H, CH₂); 7,15 e 7,17 (2d, J = 8 Hz, sistema AA'BB', 4H, p-fenileno).

Para a transformação no éster de etilo, dissolvem-se 2,7 gramas (10,5 milimoles) em 100 ml de etanol e faz-se passar através da solução uma corrente de HCl gasosa durante cerca de duas horas. Elimina-se o dissolvente por destila-


ção, mistura-se o resíduo com NaOH diluída arrefecida com gelo e extrai-se com éter. Lava-se a fase orgânica com água, seca-se sobre sulfato de sódio e evapora-se até à secura. Obtêm-se 2,4 gramas (92%) da base livre (óleo incolor). É instável e, portanto, tem de se processar rapidamente.

Espectro de infravermelho (cm^{-1}): $\nu_{\text{C-O}} = 1730$ (s);

$\nu_{\text{C-H}} = 2840 - 3000$ (s); $\nu_{\text{N-H}} = 3350$ (m).

d) Ácido 5-{4-[2-(4-clorobenzeno-sulfonamido)-etil]-7-fenil}-pentanoico

A uma suspensão de 6,0 gramas (21 milimoles) do ácido aminopentanoico e 5,3 gramas (52,5 milimoles) de trietilamina em 100 ml de cloreto de metileno, adicionam-se, a 0°C e em várias porções, 4,4 gramas (21 milimoles) de cloreto do ácido 4-clorobenzeno-sulfônico e agita-se durante mais uma hora a 0°C e à temperatura ambiente. Lava-se a mistura reacional com HCl 2 N, seca-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio e evapora-se até à secura. Obtêm-se 9,8 gramas do éster sob a forma de óleo ligeiramente amarelo, que se transforma no ácido livre por aquecimento com 30 ml de NaOH 2 N em 30 ml de metanol a 50°C e subsequente acidulação com HCl concentrado. O rendimento é igual a 7,4 gramas (85%) de cristais incolores, ponto de fusão $118 - 120^{\circ}\text{C}$.

Exemplo 10

(1H-Tetrazol-5-il)-amida do ácido 3-[2-(4-clorobenzeno-sulfonamido)-etil]-7-fenoxi-acético

A uma solução constituída por 300 ml de THF absoluto e 2,07 gramas (5 milimoles) de ácido malônico obtido de acordo com 10 e), adicionam-se 1,03 gramas (5 milimoles) de diciclo-hexil-carbodiimida, agita-se durante dez minutos e depois adiciona-se 0,51 gramas (5 milimoles) de 5-amino-1H-tetrazol hidratado. Em seguida, agita-se a 50°C durante três

horas, evapora-se à secura em vácuo e ao resíduo adiciona-se carbonato de sódio (10 milimoles) sob a forma de solução 2 N de Na_2CO_3 . Agita-se durante dez minutos, filtra-se a diciclo-hexil-ureia e acidula-se o filtrado. Depois de se separar por filtração sob sucção, seca-se e recristaliza-se em etanol a 95%.

Rendimento: 1,89 gramas (87%); ponto de fusão: 184 - 186° C.

O composto pode também preparar-se procedendo de acordo com o seguinte modo de proceder.

Numa solução aquecida a 45° C de 200 ml de DMSO e 2,07 gramas (5 milimoles) do ácido malónico obtido de acordo com 10 e), introduzem-se 0,81 gramas (5 milimoles) de carbonil-bis-imidazol, agita-se durante 10 minutos, introduzem-se 0,7 gramas (5 milimoles) de 4-nitrofenol e 0,425 gramas (5 milimoles) de 5-amino-1H-tetrazol isento de água e mantém-se a 80° C durante duas horas. Em seguida, arrefece-se, agita-se com HCl 2 N, separa-se por filtração sob sucção e, depois de se secar, recristaliza-se em etanol a 95%.

Rendimento: 1,55 gramas (71%); ponto de fusão: 186 - 187° C.

O ácido {3-[2-(4-clorobenzeno-sulfonamido)-etil]-7-fenoxi}-malónico, usando como composto de partida, é obtido procedendo de acordo com a seguinte maneira de proceder.

a) 3-(2-Benzilamino-etil)-fenol

Agita-se uma mistura constituída por 17,6 gramas (79,6 milimoles) de éter tetra-hidro-piran-2-ilo do 3-(2-amino-etil)-fenol, 150 ml de etanol e 8,9 gramas (83,5 milimoles) de aldeído benzílico durante uma hora à temperatura ambiente, depois adiciona-se, sob intensa agitação, a 0° C, 3,5 gramas (92 milimoles) de NaBH_4 e deixa-se reagir durante uma hora a 0° C e durante mais uma hora à temperatura ambiente. Em seguida evapora-se à secura em vácuo e mistura-se o resi-

duc com éter e água. Depois de se lavar, separa-se a fase etérea, seca-se com NaSO_4 e, gota a gota, mistura-se com H_2SO_4 concentrado. Dissolve-se o sulfato que precipita em água, adiciona-se HCl aproximadamente 2 N, aquece-se durante dez minutos em banho-maria e arrefece-se. Por adição de carbonato de sódio, liberta-se a base. Extrai-se esta com éter, seca-se a solução etérea (Na_2SO_4) e evapora-se até à secura.

Rendimento: 15,0 gramas (83%); ponto de fusão: 86 - 88° C.

Espectro de ressonância magnética nuclear protónica (300 MHz, d_6 -DMSO, ppm) : $\delta = 2,62 - 2,75$ (m, 4H, CH_2CH_2).

b) Ácido $\sqrt{3}$ -(2-benzilamino-etil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -malónico


A uma solução de 8,0 gramas (35,2 milimoles) de 3-(2-benzilamino-etil)-fenol e 100 ml de etanol, adicionam-se 35,2 milimoles de metilato de sódio sob a forma de solução metanólica e, seguidamente, 6,8 gramas (35,2 milimoles) de cloromalonato de dietilo. Depois de se agitar durante quatro horas, evapora-se até à secura. Ao resíduo adicionam-se 50 ml de éter e NaOH 1 normal arrefecida com gelo, lava-se e separa-se a fase etérea. Depois de se secar sobre Na_2SO_4 , faz-se precipitar o respectivo sulfato por adição gota a gota de H_2SO_4 concentrado, separa-se por filtração sob sucção e lava-se com éter. O produto é muito higroscópico; tem o aspecto de uma massa do género de massa lubrificante.

Rendimento: 11,7 gramas (74%).

Espectro de ressonância magnética nuclear protónica (300 MHz, d_6 -DMSO, ppm): $\delta = 2,90 - 2,98$ e $3,11 - 3,22$ (2m, je 2H, CH_2);
5,62 (s, 1H, OCH).

c) Sulfato de $\sqrt{3}$ -(2-amino-etil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -malonato de dietilo

Hidrogena-se a substância obtida de acordo com a alínea b) no seio de etanol a 60° C e à pressão normal, em presença de Pd sobre carvão até ser absorvida a quantidade ne


cessária de H₂. Depois de se separar o catalisador por filtração sob sucção, evapora-se até à secura. Obtém-se o sulfato com um rendimento quantitativo sob a forma de óleo incolor.

Espectro de ressonância magnética nuclear protônica (300 MHz, d₆-DMSO, ppm): δ = 2,91 (t, J = 7 Hz, 2H, CH₂); 3,11 (t, J = 7 Hz, 2H, CH₂); 5,54 (s, 1H, OCH₃).

d) {3-√2-(4-Clorobenzeno-sulfonilamino)-etil7-fenoxi}-malonato de dietilo

Obtém-se o composto indicado em epígrafe, procedendo de acordo com um método análogo ao que se descreveu no Exemplo 3 b), a partir do sulfato de √3-(2-amino-etil)-fenoxi7-malonato de dietilo e de cloreto de 4-clorobenzeno-sulfonilo.

Rendimento: 72%; ponto de fusão: 60 - 62° C.

e) Ácido {3-√2-(4-clorobenzeno-sulfonilamino)-etil7-fenoxi}-malônico

Agita-se a 50° C durante duas horas uma mistura constituída por 12,0 gramas (25,5 milimoles) do éster de etilo preparado de acordo com a variante de processo d), 120 ml de NaOH 2 N e 120 ml de metanol durante 2 horas, a 50° C. Em seguida submete-se a vaporização em vácuo, separa-se o metanol e acidula-se com HCl concentrado. Após lavagem com água arrefecida com gelo (o composto é muito solúvel em água) e secagem, obtêm-se cristais incolores.

Rendimento: 7,2 gramas (68%); ponto de fusão 183° C (decomposição).

Exemplo 11

(1H-Tetrazol-5-il)-amida do ácido 3-√2-(4-clorobenzeno-sulfonamido)-etil7-fenoxi-acético

~~CONFIDENTIAL~~

Procedendo de maneira análoga à que se descreveu no Exemplo 5, obtêm-se, a partir de 8,39 gramas (20 milimoles) de imidazolida do ácido 3-2-(4-clorobenzeno-sulfonamido)-etil7-fenoxi-acético, 1,60 gramas (18%) do composto indicado em título, sob a forma de cristais incolores; ponto de fusão 186° C (metanol).

Obtêm-se a imidazolida a partir de 7,4 gramas (20 milimoles) de ácido 3-2-(4-clorobenzeno-sulfonamido)-etil7-fenoxi-acético e 3,25 gramas (20 mM) de carbonil-diimidazol em rendimentos quantitativos.

Exemplo 12

(1H-Tetrazol-5-il)-amida do ácido 3-2-(4-clorobenzeno-sulfonamido)-etil7-fenoxi-acético

A uma suspensão de 10,0 gramas (33,5 milimoles) de cloridrato de (1H-tetrazol-5-il)-amida do ácido 3-(2-amino-etil)-fenoxi-acético (veja-se alínea f) e 250 ml de água, adiciona-se a quantidade de NaOH 2 N necessária para atingir pH 10. Em seguida adicionam-se 7,3 gramas (34,6 mM) de cloreto de 4-clorobenzeno-sulfonilo e mantém-se o pH 10,0 da mistura reaccional até ao fim da adição por adição controlada de NaOH 2N. Em seguida adiciona-se, gota a gota, uma mistura de gelo-ácido clorídrico glacial e separa-se o precipitado que se forma. Depois de se lavar com água, se secar em exsiccador e se recrystalizar em ácido acético glacial, obtêm-se 12,1 gramas (82,7% da teoria) de produto com o ponto de fusão igual a 190 - 199° C (lenta decomposição). O produto obtido é idêntico ao obtido de acordo com o Exemplo 10.

Obtêm-se o cloridrato da (1H-tetrazol-5-il)-amida do ácido 3-(2-amino-etil)-fenoxi-acético, utilizado como substância de partida, procedendo de acordo com as seguintes maneiras de proceder.

~~CONFIDENTIAL~~

a) Éter 3-√2-(benziloxi-carbonilamino)-etil7-fenil} tetra-
-hidropiranílico

A uma suspensão de 25,0 gramas (113 milimoles) de éter √3-(2-amino-etil)-fenil7-tetra-hidropiranílico, 200 ml de cloreto de metileno e 60 ml de NaOH 2 N, adiciona-se gota a gota, sob arrefecimento em banho de gelo e agitação, lentamente, uma solução de 118 milimoles de cloroformiato de benzilo em 50 ml de cloreto de metileno. Em seguida agita-se ainda durante mais uma hora à temperatura do banho de gelo e, depois, durante uma hora, à temperatura ambiente. Seguidamente separam-se as fases. Lava-se a fase constituída pela solução em CH₂Cl₂ duas vezes com água, seca-se com Na₂SO₄ e, finalmente, evapora-se à secura em vácuo. Obtém-se o produto com rendimento quantitativo, sob a forma de óleo incolor.

b) 3-√2-(Benziloxi-carbonilamino)-etil7-fenol

Agita-se à temperatura ambiente, durante duas horas, uma mistura de 16,8 gramas (47,3 milimoles) de éter 3-√2-(benziloxi-carbonilamino)-etil7-fenil -tetra-hidropiranílico, 80 ml de etanol e 3 gramas de Amberlyt 15. Por insuflação de ar por acção de um ligeiro vácuo a 70° C, eliminam-se os restos finais de etanol. Obtém-se o produto sob a forma de óleo incolor.

Rendimento: quantitativo.

c) 3-√2-(benziloxi-carbonilamino)-etil7-fenoxi-acetato de etilo

Aquece-se à temperatura de refluxo uma suspensão de 12,79 gramas (47,1 milimoles) de 3-√2-(benziloxi-carbonilamino)-etil7-fenol, 120 ml de butanona-2 e 19,5 gramas de K₂CO₃ pulverizado, durante uma hora, e em seguida arrefece-se adicionam-se 200 mg de KI pulverizado e 9,12 gramas (51,9 milimoles) de bromo-acetato de etilo e agita-se a 90° C durante dezoito horas.

~~CONFIDENTIAL~~

Em seguida separa-se por filtração sob sucção e lava-se o bolo de filtração com butanona-2. As fases constituídas pelas soluções em butanona, depois de reunidas, são evaporadas até à secura, retoma-se o resíduo oleoso em éter e extrai-se a fase etérea por duas vezes com NaOH 2 N arrefecida com gelo e depois com água com gelo. Depois de secagem com Na₂SO₄, evapora-se até à secura em vácuo. Obtêm-se 15,62 grammas (93% da teoria) de produto com a forma de óleo incolor.

d) Ácido 3-√2-(benziloxi-carbonilamino)-etil7-fenoxi-acético

Agita-se a 25° C durante uma hora uma mistura constituída por 15,55 grammas (43,5 milimoles) de 3-√2-(benziloxi-carbonilamino)-etil7-fenoxi-acetato de etilo, 45 ml de etanol e 44 ml de NaOH 2 N e, em seguida, elimina-se o etanol em vácuo. Dilui-se a solução assim obtida com 100 ml de água e extrai-se por três vezes com éter. Em seguida acidula-se a fase aquosa com HCl concentrado e retoma-se em éter o produto oleoso que se separa. Seca-se a solução etérea (Na₂SO₄) e evapora-se em vácuo até à secura, obtendo-se 13,28 grammas (93% da teoria) de ácido, sob a forma de óleo.

e) (1H-Tetrazol-5-il)-amida do ácido 3-√2-(benziloxi-carbonilamino)-etil7-fenoxi-acético

A uma solução aquecida a 40° C de 13,1 grammas (39,8 milimoles) de ácido 3-√2-(benziloxi-carbonilamino)-etil7-fenoxi-acético e 130 ml de THF absoluto, adicionam-se 6,48 grammas (39,9 milimoles) de carbonil-bis-imidazol e, em seguida, agita-se ainda durante mais trinta minutos a 40° C. Depois adicionam-se 3,39 grammas (39,9 milimoles) de 5-amino-tetrazol isento de água e deixa-se reagir a 60° C durante dezoito horas. Depois de se eliminar por destilação o tetra-hidrofurano, obtêm-se um óleo incolor, que se agita com 130 ml de HCl 2 normal, verificando-se a cristalização. Separam-se os cristais por filtração sob sucção, trituram-se com HCl diluído, filtram-se sob sucção mais uma vez e lavam-se com água. Depois de se

secar em vácuo a 80° C com KOH e de recristalização em nitrometano, obtêm-se 12,7 gramas (50,5%) de produto, com o ponto de fusão igual a 164 - 167° C.

f) Cloridrato de (1H-tetrazol-5-il)-amida do ácido 3-(2-amino-etoil)-fenoxi-acético

Hidrogena-se, sob a pressão de 6 bar durante doze horas, uma mistura constituída por 7,0 gramas (17,7 milimoles) de (1H)-tetrazol-5-il-amida do ácido 3- $\sqrt{2}$ -(benziloxi-carbonilamino)-etil-7-fenoxi-acético, 170 ml de metanol, 55 ml de água, 18 ml de HCl 2 N e 0,2 gramas de paládio/carvão a 10%. Em seguida separa-se o catalisador por filtração sob sucção e evapora-se até à secura. Tritura-se o resíduo com uma mistura de acetona-éter (1 + 3 volumes), separa-se por filtração sob sucção e seca-se.

Rendimento: 4,60 gramas (86,9% da teoria) de cloridrato; ponto de fusão: 217 - 220° C.

Exemplo 13

Procedendo de maneira análoga à que se descreveu no Exemplo 12, obtêm-se o composto (1H-tetrazol-5-il)-amida do ácido 3- $\sqrt{2}$ -(4-bromobenzeno-sulfonamido)-etil-7-fenoxi-acético.

Rendimento: 91% da teoria; ponto de fusão 205 - 206° C.

Exemplo 14

5-{3- $\sqrt{2}$ -(4-Clorobenzeno-sulfonamido)-etil-7-fenoxi-metil}-1H-tetrazol

Agita-se a 150° C durante seis horas uma solução de 1,7 gramas (4,85 milimoles) de 3- $\sqrt{2}$ -(4-clorobenzeno-sulfonamido)-etil-7-fenoxi-acetonitrilo, 1,03 gramas (7,48 milimoles) de cloridrato de trietilamina e 0,97 gramas (14,9 milimoles) de amida de sódio em 50 ml de 1-metil-pirrolidona.

~~CONFIDENTIAL~~

Em seguida destila-se o dissolvente em alto vácuo e retoma-se o resíduo em NaOH diluída e extrai-se com éter. Acidula-se a fase aquosa com HCl 6 N, extrai-se com acetato de etilo e seca-se sobre sulfato de sódio. Depois de se eliminar o dissolvente por destilação, obtêm-se 1,19 gramas (62%) de cristais incolores, ponto de fusão 100 - 102° C.

Os produtos intermediários necessários para a preparação obtêm-se procedendo da seguinte maneira.

a) Amida do ácido 3- $\sqrt{2}$ -(4-clorobenzeno-sulfonamido)-etil7-fenoxi-acético

A uma solução de 29,7 gramas (72 milimoles) de ácido 3- $\sqrt{2}$ -(4-clorobenzeno-sulfonamido)-etil7-fenoxi-malônico (preparação de acordo com a maneira de proceder descrita no Exemplo 10 e) em 150 ml de THF absoluto adicionam-se 14,8 gramas (72 milimoles) de diciclo-hexil-carbodiimida, agita-se durante dez minutos e introduz-se, durante cerca de uma hora, uma corrente fraca de amoníaco, deixa-se repousar ainda durante duas horas e filtra-se. Evapora-se até à secura a lixívia-mãe e recristaliza-se o resíduo em iso-hexano. Obtêm-se 18,0 gramas (68%) de cristais incolores, ponto de fusão 113° C.

b) 3- $\sqrt{2}$ -(4-Clorobenzeno-sulfonamido)-etil7-fenoxi-acetonitrilo

Agita-se a 110° C durante três horas uma solução de 15,0 gramas (40 milimoles) da amida do ácido assim obtida e 12,0 gramas (80 milimoles) de pentóxido de fósforo no seio de 300 ml de tolueno, mistura-se água à mistura reaccional e extrai-se com acetato de etilo. Depois de se secar sobre sulfato de sódio e de se eliminar o dissolvente por destilação, obtêm-se 11,2 gramas (79%) de cristais incolores, ponto de fusão 92° C.

Exemplo 15

BAD ORIGINAL

~~SECRET~~

(1H-Tetrazol-5-il)-amida do ácido e- $\sqrt{2}$ -(4-metil-benzeno-sulfo-
namido)-etil $\sqrt{7}$ -fenoxi-acético

Obtém-se o composto indicado em epígrafe pro-
cedendo de maneira análoga à que se descreveu no Exemplo 10,
fazendo reagir cloreto de 4-metil-benzeno-sulfonilo com $\sqrt{3}$ -
-(2-amino-etil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -malonato de dietilo.

Rendimento: 65%; cristais incolores; ponto de fusão: 199 -
- 201° C.

Exemplo 16

(1H-Tetrazol-5-il)-amida do ácido 3- $\sqrt{2}$ -(2-clorobenzeno-sulfo-
namido)-etil $\sqrt{7}$ -fenoxi-acético

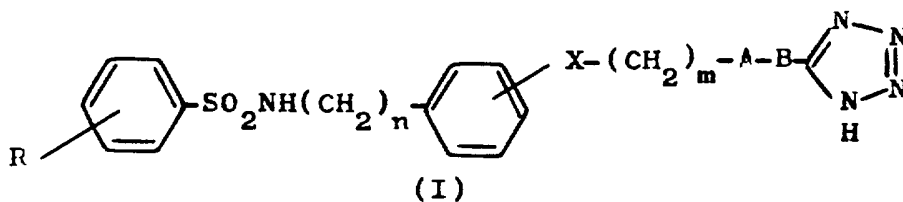
Obtém-se o composto indicado em epígrafe pro-
cedendo igualmente de maneira análoga à que se descreveu no
Exemplo 10.

Rendimento: 60%; cristais incolores; ponto de fusão: 150 -
- 153° C.

REIVINDICAÇÕES

- 1A -

Processo para a preparação de sulfonamidas con-
tendo o radical tetrazolilo da fórmula geral (I)



na qual

R significa hidrogénio, um átomo de halogéneo ou um grupo alquilo em C_1-C_6 , trifluormetilo ou ciano,

n significa um número inteiro de 1 até 3,

m significa um número inteiro de 0 até 5,

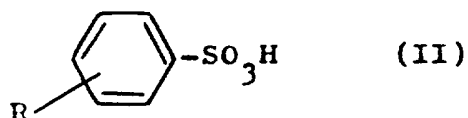
X significa uma ligação, um átomo de oxigénio, um grupo carbonilo, ou um grupo $-CHOH-$,

A significa uma ligação ou um grupo carbonilo e

B pode ser uma ligação ou um grupo $-NH-$,

dos seus sais fisiologicamente aceitáveis derivados de bases inorgânicas ou orgânicas, assim como dos seus isómeros ópticos, caracterizado pelo facto de,

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

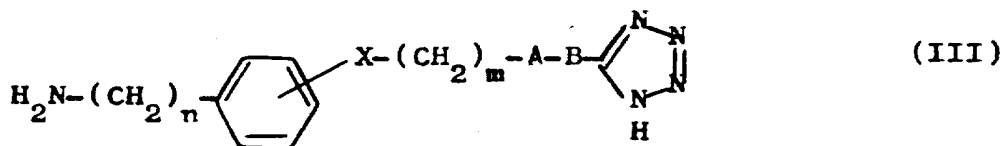


na qual

R tem as significações acima indicadas,

ou um seu derivado reactivo,

com um composto da fórmula geral (III)

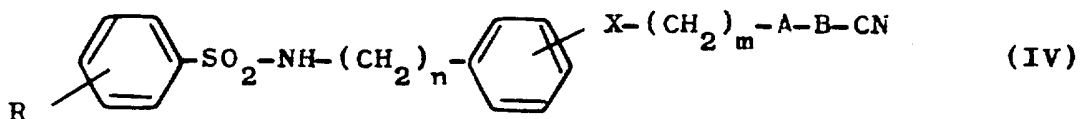


na qual

A, B, X, n e m têm as significações acima referidas, ou

b) se fazer reagir um nitrilo da fórmula geral (IV)

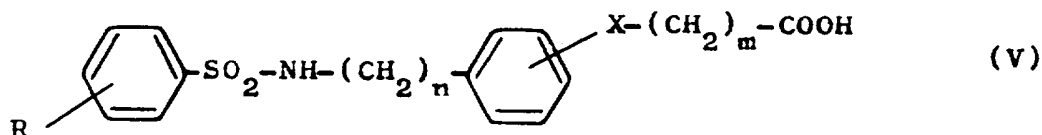
BAD ORIGINAL



na qual

R, A, B, X, n e m têm as significações acima mencionadas, com ácido azotídrico HN_3 ou com um seu sal, ou

- c) no caso de A significar um grupo $-\text{CO}-$ e B um grupo $-\text{NH}-$, se fazer reagir um ácido carboxílico da fórmula geral (V)



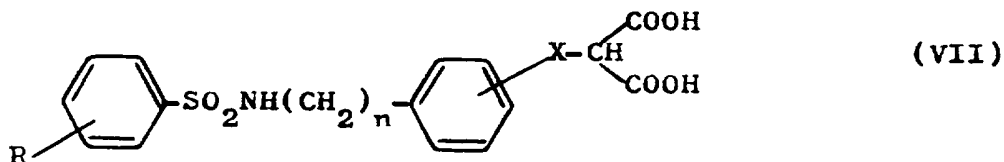
na qual

R, X, n e m têm as significações acima citadas, ou um seu derivado reactivo, nomeadamente um éster como o éster de metilo, cianometilo, etilo e p-nitrofenilo, o anidrido, a amida como a imidazolidina ou o halogeneto de ácido como o cloreto de ácido ou o brometo de ácido, com 5-amino-1,2,3,4-tetrazol da fórmula (VI)



eventualmente sob a forma de hidrato, ou

- d) no caso de A significar um grupo $-\text{CO}-$ e B um grupo $-\text{NH}-$ e m significar o número 1, se fazer reagir um ácido malónico substituído da fórmula geral (VII)



na qual

R e n têm as significações acima referidas e

X significa oxigênio ou CO ,

BAD ORIGINAL

ou um seu derivado reactivo de um dos dois grupos carboxilo, com 5-amino-1,2,3,4-tetrazol da fórmula (VI), eventualmente sob a forma do seu hidrato, e seguidamente se eliminar o grupo carboxilo livre por reacção de descarboxilação, e em seguida, caso assim se pretenda, se transformar os compostos da fórmula geral (I) assim obtidos noutros compostos da fórmula geral (I), e os compostos assim obtidos nos seus sais fisiologicamente aceitáveis e se isolarem os isómeros ópticos a partir dos racematos.

- 2ª -

Processo para a preparação de composições farmacêuticas para o tratamento de perturbações do metabolismo, caracterizado pelo facto de se incorporar pelo menos um composto da fórmula geral (I), quando preparado de acordo com a reivindicação 1, nas substâncias veiculares e auxiliares correntes.

A requerente reivindica a prioridade do pedido alemão apresentado em 31 de Agosto de 1988, sob o número P 38 29 431.1.

Lisboa, 30 de Agosto de 1989
O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

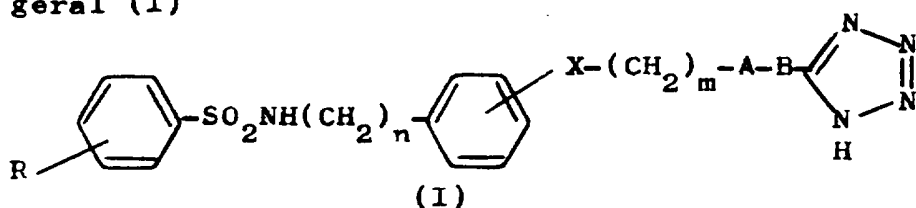


BAD ORIGINAL

R E S U M O

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE SULFONAMIDAS CONTENDO O RADICAL TETRAZOLILO E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE AS CONTÊM"

A invenção refere-se ao processo para a preparação de sulfonamidas contendo o radical tetrazolilo da fórmula geral (I)

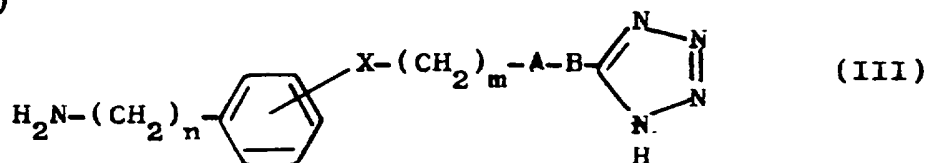


na qual R, n, X, m, A e B têm as significações referidas nas reivindicações, e dos seus sais fisiologicamente aceitáveis derivados de bases inorgânicas ou orgânicas assim como dos seus isômeros ópticos, compreendendo

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

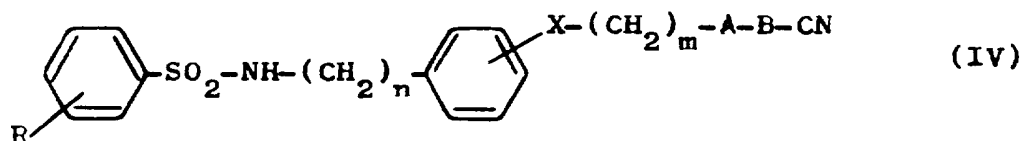


ou um seu derivado reactivo, com um composto da fórmula geral (III)



ou

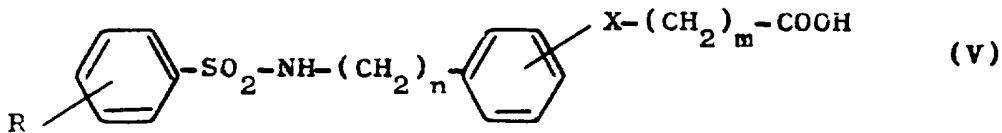
b) fazer-se reagir um nitrilo de fórmula geral (IV)



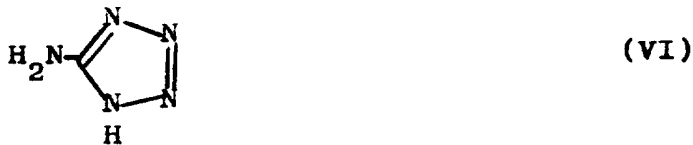
com ácido azotídrico HN_3 ou um seu sal, ou

c) se A significar $-\text{CO}-$ e B um grupo $-\text{NH}-$, fazer-se reagir um

ácido carboxílico da fórmula geral (V)

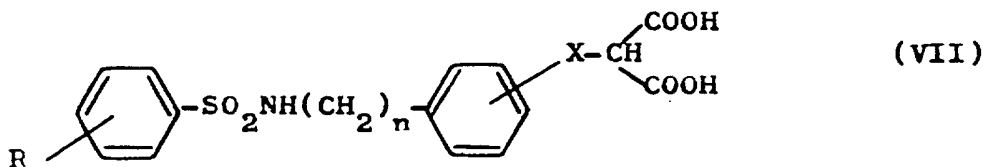


ou um seu derivado reactivo, com 5-amino-1,2,3,4-tetrazol da fórmula (VI)



eventualmente sob a forma de hidrato, ou

d) se A significar -CO-, B significar -NH- e m for igual a 1, fazer-se reagir um ácido malónico substituído da fórmula geral (VII)



ou um seu derivado reactivo, com 5-amino-1,2,3,4-tetrazol da fórmula (VI), eventualmente sob a forma de hidrato, e em seguida se eliminar o grupo carboxilo livre por reacção de descarboxilação.

Os compostos da fórmula geral (I) possuem actividade antagonista contra o tromboxano A_2 assim como contra endoperóxidos da prostaglandina.