

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 87 263

REQUERENTE: ASTA PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT, alemã, com sede em Weismüllerstr. 45, D-6000 Frankfurt am Main 1, República Federal da Alemanha.

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS CICLOALIFÁTICOS AZOTADOS CONTENDO UM RADICAL DE AMINOÁCIDOS E UM RADICAL DE PIRIDINA".

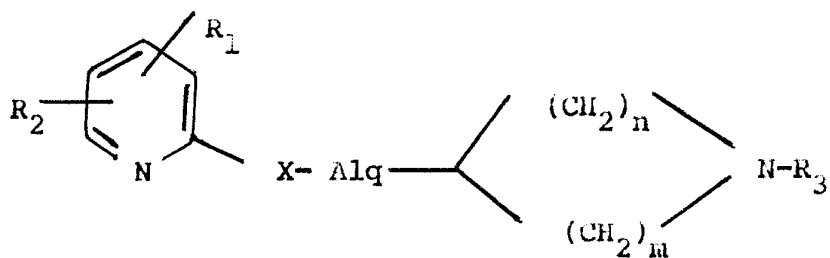
INVENTORES: Dr. Jürgen Engel, Dr. Axel Kleemann e Dr. Bernd Nickel, Dr. Istvan Szelenyi.

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883. República Federal da Alemanha em 18 de de Abril de 1987, sob o nº P 37 13 246

Memória descritiva referente à patente de invenção de ASTA Pharma Aktiengesellschaft, alemã, industrial e comercial, com sede em Weismüllerst. 45, D-6000 Frankfurt am Main 1, República Federal Alemã, (inventores: Dr. Axel Kleemann, Dr. Bernd Nickel e Dr. Istvan Szelenyi, residentes na Alemanha Ocidental, para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS CICLOALIFÁTICOS AZOTADOS CONTENDO UM RADICAL DE AMINOÁCIDO E UM RADICAL DE PIRIDINA").

MEMÓRIA DESCRITIVA

No pedido de Patente Europeia Nº 149 088, descrevem-se compostos analgesicamente activos de fórmula



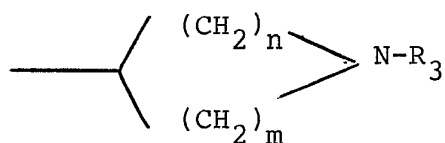
na qual os radicais R₁ e R₂ são iguais ou diferentes e significa hidro


gênio, átomos de halogênio, um grupo trifluormetilo, um grupo ciano, um grupo nitro, um grupo amino, um grupo mono-alquilamino em C₁-C₆, um grupo di-alquilo em C₁-C₆-amino, um grupo amino que é substituído por radical fenilo, um radical mono-halogenofenilo ou di-halogenofenilo ou um radical fenil- alquilo em C₁-C₄, um grupo alcanoilamino em C₁-C₆, um grupo alcoxi em C₁-C₆-carbonilamino, um grupo alquilo em C₁-C₆ eventualmente substituído por grupo fenilo, um grupo hidroxil, um grupo alcoxi em C₁-C₆, um grupo fenoxil, um grupo carboxil, um grupo carbalcoxi em C₁-C₆ ou um grupo carbamoilo eventualmente substituído por um ou dois grupos alquilo em C₁-C₆: o radical R₃ significa hidrogênio, um grupo alquilo em C₁-C₆, um grupo alcenilo C₃-C₆, um grupo ciclo-alquilo em C₃-C₄, um grupo ciclo-alcenilo em C₅-C₇, um grupo fenil-alquilo em C₁-C₄, um grupo carbalcoxi em C₁-C₆, um grupo alcanoil em C₂-C₆ eventualmente substituído por um grupo ciclo-alquilo em C₃-C₆ ou um grupo alquilo C₁-C₄ que contem dois grupos alcoxi em C₁-C₆ ou um grupo alquilenodioxil no mesmo átomo de C ou em R₃ significa um grupo alquilo em C₁-C₆ que é mono-substituído ou di-substituído por grupos ciclo-alquilo em C₃-C₇, grupos hidroxil, grupos alcoxi em C₁-C₆, átomos de halogênio, grupos sulfônicos (-SO₃H), grupo amino, grupos alquilamino em C₁-C₆, grupos dialquilo em C₁-C₆-amino, grupos alquil em C₁-C₆-carbonil, grupos cicloalquilo em C₃-C₇-carbonil, grupos carbalcoxi em C₁-C₆ ou grupos benzoilo;

X representa oxigênio, enxofre, SO ou SO₂

Alq é alquilenil com 0 - 4 átomos de carbono; e

n e m são iguais ou diferentes e podem representar os números 1 a 3, em que n pode também ser 0, se Alq for um radical alquilenil com, pelo menos, um átomo de carbono e, neste caso, m significa um dos números 2 a 6 e em que o agrupamento





pode também significar o radical quinuclidilo ou o radical tropanilo.

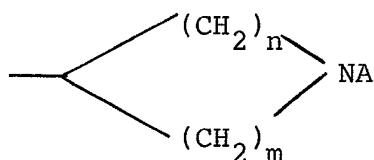
Os compostos de acordo com a presente invenção são farmacologicamente activos. Especialmente os compostos de acordo com a presente invenção possuem uma actividade analgésica manifesta e intensa. Em comparação com os compostos previamente conhecidos, esta actividade analgésica mantém-se durante um tempo especialmente longo e os referidos compostos são empregados cada vez mais.

A presente invenção tem, portanto, como objectivo proporcionar compostos com propriedades farmacológicas favoráveis que, por exemplo, se podem empregar como medicamentos analgésicamente activos (especialmente como medicamentos de efeito retardado).

Os seguintes esclarecimentos constituem indicações essenciais para o processo de acordo com a presente invenção.

Os grupos alquilo, alcoxi, alquilamino, alcanoilamino, alcanoiloxi, alcanoil-mercapto e designadamente, os grupos alcanóilo gerais que se podem utilizar na fórmula I podem ser de cadeia linear ou de cadeia ramificada. O mesmo acontece também para os grupos alquilo e alquilóxi (=alcóxi), se este componente fizer parte de outros grupos reunidos (por exemplo sob a forma de um grupo mono-alquilamino ou dialquilamino, de um grupo alcanoilamino, dum grupo alcoxi-carbonilamino, dum grupo carbalcoxi dum grupo, alquil-carbonilo, dum grupo amino-alquilo e grupos análogos). Igualmente no caso da significação do grupo fenil-alquilo em C_1-C_4 na sua parte de alquilo, se este possuir 2-4 átomos de C, ele pode ser igualmente linear ou ramificada. No caso dos átomos de halogéneo, trata-se de átomos de cloro bromo fluor, especialmente, cloro e fluor. Os grupos alquilo e alcoxi como tais ou como componentes de outros grupos associados consistem especialmente em grupos com 1-4 átomos de carbono, de preferência, com um ou dois átomos de C. Os grupos alcanóilo como, por exemplo, os grupos alcanoilamino, alcanoiloxi ou alcanoil-mercapto consistem especialmente em 2-4 átomos de

C, de preferência, 2 ou 3 átomos de C. O agrupamento alquilo do radical fenil -alquilo em C₁-C₄ consiste especialmente em 1 -3 átomos de C, de preferência, um ou dois átomos de C.



forma, especialmente, um anel pentagonal, hexagonal ou heptagonal.

São exemplos destes grupos, por exemplo, o anel de piperidina (anel de piperidilo-(4), piperidilo-(3)- ou piperidilo-(2)), o anel de homopiperidina (por exemplo, o anel de homopiperidilo-(4)), o anel de pirrolidino (pirrolidilo-(2) ou pirrolidilo-(3)).

X significa, de preferência, enxofre

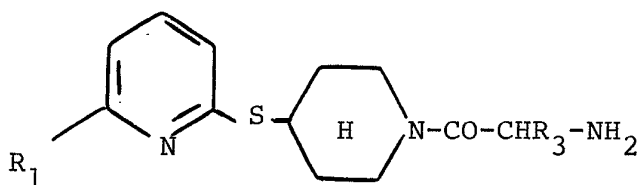
São especialmente importantes os compostos da fórmula I, na qual X significa enxofre, um dos radicais R₁ e designadamente R₂ significa hidrogénio e o anel saturado de que contém azoto é um radical piperidilo, que está ligado directamente com o átomo de enxofre (Alq tem 0 átomos de C, o que quer dizer que Alq não existe e R₃ significa hidrogénio, fenilo, fenil-alquilo em C₁-C₄, um grupo alquilo em C₁-C₆ de cadeia linear ou ramificada que também pode conter um grupo mercapto, um grupo alquil em C₁-C₄-mercapto, um grupo amino, um carboxi, um grupo guanidino ou o grupo -CONH₂. Neste caso o anel de piridina contém, de preferência, um substituinte que corresponde às significações mencionadas para R₁/R₂; de preferência, este substituinte é um átomo de halogéneo (por exemplo, cloro), um grupo trifluormetilo ou um grupo alquilo em C₁-C₆ (por exemplo, CH₃) que se encontra, de maneira especial, na posição 6 do anel de piridina. Se Alq estiver presente, este grupo consiste, especialmente, em um ou dois átomos de C.

R₃ é, por exemplo, um grupo alquilo em

C_1-C_6 , que contém na posição 1,2,3,4,5 ou 6 (a contagem começa na posição de ligação do radical alquilo com a molécula restante), um grupo amino (em especial, na posição 3 ou 4) ou hidroxil (especial, na posição 1 ou 2), um grupo amino-alquilo em C_2-C_4 , um grupo amino-alcoxi em C_2-C_4 , um grupo carboxil em C_1-C_6 -carbonil, um grupo ureídico ou um grupo guanidino.

Por exemplo, o grupo $-CO-CH(NR_4R_5)-R_3$, designadamente, $-CO-CH(NR_4R_6)-R_3$ constitui a base dos seguintes aminoácidos: ácido asparagínico (forma DL) asparagina, ácido α -amino-butírico, leucina, isoleucina, éster de etilo do ácido asparagínico (forma L), citrulina ($H_2N-CO-NH-(CH_2)_3-CH(NH_2)-CO_2H$, forma L), ornitina (forma L), arginina, 4-tializina- $-(H_2N-CH_2-CH_2-S-CH_2(NH_2)-COOH)$, ácido 2,6-diamino-enântico (ϵ -metil-lisina), 4-oxalisina ($H_2N-CH_2CH_2-O-CH_2-CH(NH_2)-COOH$) glicina, N-metil-glicina, N,N-dimetil-glicina, prolina, hidroxiprolina, alanina, β -alanina, 3,4-di-hidroxi-fenil-alanina, fenilalanina, β -alanina, 3,4-di-hidroxi-fenil-alanina, fenilalanina, tirosina, triptofano, cisteína homocisteína (forma DL) metionina, penicilamina, lisina (em especial, L-lisina), valina, éster de metilo de valina (forma L), treonina, histidina, serina, homo-serina, ácido glutâmico, glutamina, ácido α - β -diamino-propiónico, sarcosina, etionina, ácido α -diaminobutírico (forma L), ácido α -amino-adípico (forma L).


Possuem actividade especialmente favorável, por exemplo, os compostos da seguinte fórmula



na qual

R_1 é cloro, bromo, flúor ou CF_3 e


R_3 é hidrogénio, fenilo, benzilo ou alquilo em C_1-C_6 , em que



o radical alquilo el C_1-C_6 pode também conter um grupo mercapto, um grupo alquilo em C_1-C_4 -mercapto, um grupo hidroxí ou um grupo alcoxi C_1-C_4 .

De acordo com o processo de preparação, os grupos hidroxí, mercapto e/ou amino primários e, nomeadamente, secundários existentes nos produtos do processo podem ser alquilados ou acilados.


A alquilação realiza-se, por exemplo, por reacção com compostos de fórmula $MHal$, $ArSO_2OM$ e $SO_2(OM)_2$, em que Hal significa um átomo de halogéneo (em especial, cloro, bromo ou iodo) e Ar significa um radical aromático (por exemplo, um radical fenilo ou naftilo eventualmente substituído por um ou mais radicais alquilo inferiores e M significa um radical alquilo C_1-C_6 , um radical fenil-alquilo em C_1-C_4 , um radical halógeno-fenil-alquilo em C_1-C_4 ou um radical amino-alquilo em C_1-C_6 com o grupo amino protegido. São exemplos ésteres de alquilo em C_1-C_6 de ácido p-tolueno-sulfónico, sulfatos de dialquilo em C_1-C_6 , halogenetos de alquilo em C_1-C_6 e correspondentes. Nos compostos anteriormente mencionados, o grupo alquilo pode ser cadeia linear ou ramificada. A reacção de alquilação e de acilação realiza-se eventualmentecom adição de agentes de ligação de ácidos correntes, tais como hidróxidos de metais alcalinos, hidrogeno-carbonatos de metais alcalinos, carbonatos de metais alcalino-terrosos, acetatos de metais alcalinos, aminas terciárias (por exemplo, trialquilaminas, como trietilamina), piridina ou também hidretos de metais alcalinos, a temperaturas compreendidas entre 0 e $200^\circ C$, de preferência, entre 40 e 140° , no seio de agentes dissolventes ou de agentes de suspensão. Como dissolventes ou dispersantes, interessam hidrocarbonetos aromáticos como, por exemplo, benzeno, tolueno, xileno; cetonas alifáticas como por exemplo, clorofórmio, tetracloreto de carbono, clorobenzeno, cloreto de metileno; éteres alifáticos como, por exemplo, éter metílico; éteres cíclicos como, por exemplo, tetra-hidrofurano, dioxano; sulfóxidos como, por exemplo, sulfóxido de dimetilo; amidas de ácido terciárias como, por exemplo, dimetil-formamida, N-metil-pirrolidona, triamida do ácido



hexametil-fosfórico; álcoois alifáticos como metanol, etanol, isopropanol, álcool amílico, butanol terciário; hidrocarbonetos ciclo-alifáticos como ciclo-hexano e semelhantes. Também se podem utilizar misturas aquosas dos dissolventes mencionados. Frequentemente, trabalha-se à temperatura de refluxo do dissolvente ou do agente dispersante empregado. Frequentemente, empregam-se os reagentes da reacção de alquilação em excesso. A alquilação pode também realizar-se em presença de sais de tetraalquilamónio (em especial, dos halogenetos), em combinação com hidróxidos de metais alcalinos, a temperaturas compreendidas entre 20° e 80° C, no seio de um dissolvente aprótico ou também no seio de clorofórmio de cloreto de metileno. Como dissolventes apróticos interessam especialmente aminas terciárias (dimetil-formamida, N-metil-pirrolidona, triamina do ácido hexametil-fosfórico), sulfóxido de dimetilo, acetonitrilo, dimetoxi-etano, acetona, tetra-hidrofurano.

Na acilação, insere-se, por exemplo, um grupo alcanóilo em C₂-C₆, um grupo alquilo em C₁-C₆-carbonilo, um grupo carbamoílo eventualmente substituído por um ou dois grupos alquilo em C₁-C₆ ou o grupo -CO-CH(NR₄R₆)-R₃. Procede-se, nesse caso, de acordo com uma maneira de proceder conhecida, por exemplo, com utilização dos correspondentes halogenetos (por exemplo halogenetos de alcanóilo em C₂-C₆), dos correspondentes anidridos ou também com utilização dos correspondentes ácidos em presença de agentes de condensação conhecidos veja-se, por exemplo o Processo a. As temperaturas conhecidas de realização da reacção ficam compreendidas, por exemplo, entre 30 e 120C.

Eventualmente, ao realizar-se a alquilação e a acilação, pode proceder-se de maneira que, em primeiro lugar se prepara um derivado de metal alcalino (por exemplo, sal de sódio, potássio ou também de lítio) do composto de alquilação ou de acilação, para o que se faz reagir esta no seio de um dissolvente inerte, como dioxano, dimetil-formamida, benzeno ou tolueno, com um sal de metal alcalino, um hidreto de metal alcalino ou uma amida de metal alcalino (em especial, compostos de sódio ou sódio) ou com butil-lítio, a temperaturas compreendidas entre 0 e 150° C e, em seguida, se adiciona o agente de alquilação.



Em vez dos agentes de alquilação e de acilação mencionados, podem também utilizar-se outros agentes quimicamente equivalentes habituais da química (ver-se, por exemplo, também L.F. e Mary Fieser "Reagente for Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Inc., Nova Iorque, 1967, Vol.I, págs. 1303-1304 e Vol. 2 , páginas 471).

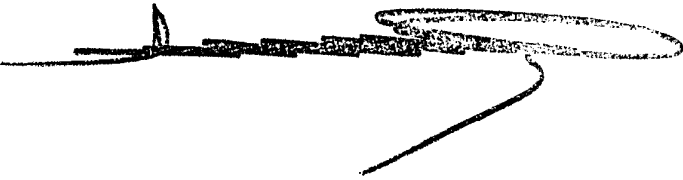
Na substância de partida utilizadas para o processo de acordo com a presente invenção, podem estar presentes grupos hidroxí, grupos mercapto, grupos carboxi, grupos amino ou grupos alquilamino em C_1-C_6 , protegidos por grupos de protecção correntes.

Neste caso, trata-se de grupos de protecção usuais que se podem facilmente eliminar por hidrólise ou por hidrogenólise e se eliminam durante ou depois da reacção. Trata-se, neste caso, de grupos de protecção que, por exemplo, são indicados no livro de J.F.W.McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry" Plenum Press, Nova Iorque, 1973, páginas 43-143 assim como 183-215.

Se esses grupos de protecção não são eliminados na reacção do processo, então realiza-se a sua eliminação depois da reacção. Frequentemente, os compostos de partida contêm já grupos de protecção deste tipo por causa da sua preparação.

No caso destes grupos de protecção, trata-se, por exemplo, de grupos acilo facilmente elimináveis por solvólise, ou de grupos elimináveis por hidrogenação. Os grupos elimináveis por solvólise são, por exemplo, eliminados por saponificação com ácidos diluídos (por exemplo, ácido acético, ácido perclórico, ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido fórmico, ácido trifluoroacético) ou por meio de substâncias básicas (carbonato de potássio, carbonato de sódio, soluções alcalinas aquosas, soluções alcalinas alcoólicas, NH_3), a temperaturas compreendidas entre -50 e $150^\circ C$, em especial, entre 0 e $100^\circ C$.

Grupos elimináveis por hidrogenação, como por exemplo radicais arilalquilo (radical benzilo) ou radicais aralquil-carbonilo (radical carbobenzoxi) são convenientemente eliminados por hidrogenação catalítica, na presença de catalizado-




res de hidrogenação correntes (catalizadores de metais nobres) em especial, catalizadores de paládio ou também catalizadores de platina (óxido de platina) ou de níquel de Raney, no seio de um agente dissolvente ou em suspensão, eventualmente sob elevada pressão (por exemplo, 1-50 bar), a temperaturas compreendidas entre 20-150°C, em especial, entre 30 e 100°C, mas de preferência, entre 40 e 80°C.

Como agentes dissolventes ou de suspensão para a eliminação destes grupos de protecção, interessam, por exemplo, água, álcoois alifáticos inferiores, éteres cíclicos como dioxano ou tetra-hidrofurano, éteres alifáticos, hidrocarbonetos halogenados, dimetil-formamida, etc., assim como misturas destes dissolventes. Como grupos de protecção que se podem eliminar por hidrogenólise, interessam, por exemplo, o radical benzilo, o radical α -fenilo-etilo, os radicais benzilo substituídos no núcleo de benzeno (o radical p-bromobenzilo ou p-nitrobenzilo), o radical carbobenzoxi, designadamente radical carbobenzotio (em que nesses radicais o anel de benzeno pode também ser substituído, por exemplo, por NO₂), o radical butiloxi terciário-carbonilo.

São exemplos de radicais elimináveis por hidrólise os seguintes radicais: radical ftalilo, radical tritilo, radical p-tolueno-sulfonilo, radical terc-butiloxi-carbonilo, radical t-butilo, radical dimetil-metilo, e semelhantes assim como radicais alcanóilo inferiores, como por exemplo acetilo, radical propionilo, radical trifluoracetilo, radical formilo e semelhantes.

Se os compostos de partida contiverem grupos carboxi livres, é frequentemente necessário esterificá-los previamente, por exemplo, com álcool benzílico ou com um outro álcool alifático inferior (com um a seis átomos de carbono, em especial com 1-3 átomos de carbono). Nos produtos finais, os grupos éster deste tipo podem ser eliminados por meio de bases por exemplo, lexívia de hidróxidos de metais alcalinos alcoólica (por exemplo KOH metanólica) ou, eventualmente, também por meio de ácidos minerais, como ácido clorídrico ou ácido sulfúrico, em solução alcoólica ou aquosos-alcoólica, a temperaturas



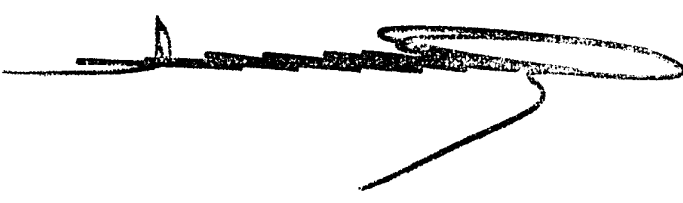
compreendidas entre 20 e 100°C, ou também, por hidrólise.

De maneira especial, utilizaram-se os grupos de protecção correntes na síntese dos péptidos e os processos da sua eliminação nela usuais. Entre outros, refere-se o livro de Jesse P. Greenstein e Milton Winitz "Chemistry of Amino Acids", Nova Iorque, 1961, John Wiley and Sons, Inc., Volume 2, por exemplo, página 883 e seguintes. Também interessa o grupo carbalcoxi (por exemplo, de baixo peso molecular).

A transformação de compostos de fórmula I nos correspondentes óxidos de amina e/ou N-óxidos de piridina pode realizar-se, por exemplo, no seio de dissolventes inertes, como clorofórmio ou outros hidrocarbonetos clorados, benzeno, tolueno, acetona, ácido acético diluído ou acetato de etilo, com peróxido de hidrogénio, um perácido alifático ou aromático corrente (ácido peracético, ácido perbenzóico, ácido per-m-clo-robenzóico) ou outros produtos de mono-substituição de peróxido de hidrogénio, tais como peróxidos de metais alcalinos ou peróxidos de alquilo (por exemplo, peróxido de t-butilo), a temperaturas compreendidas entre 0 e 150°C, de preferência, entre 0 e 100°C. Se X for um átomo de S, obtêm-se neste caso, primeiramente, os correspondentes sulfóxidos ou, designadamente, sulfonas. Estas podem, no entanto, ser novamente oxidadas, de modo a obterem-se os aminoácidos.

A transformação de compostos da fórmula I em que X significa um átomo de enxofre em compostos em que X é o grupo SO ou SO₂, realiza-se igualmente oxidação, procedendo de acordo com uma maneira de proceder em si conhecida. Como agentes oxidantes, podem utilizar-se com um êxito, por exemplo, peróxido de hidrogénio tetróxido de diazoto, permanganato de potássio perácidos (por exemplo, ácido perbenzóico, ácido monoperácido, ácido monoperftálico, ácido peracético), ácido nítrico, ácido crómico ou outros agentes oxidantes conhecidos. Neste caso, trabalha-se convenientemente em presença de água ou de dissolventes, por exemplo, de álcoois, ácido acético (ácido acético glacial), acetato de etilo, benzeno, acetona ou clorofórmio.


Os álcoois inferiores como, por exemplo, metanol ou também ácido acético são especialmente apropriados.



Na oxidação com peróxido de hidrogénio a 30%, com perácidos com ácido nítrico, com gases nitrosos (dióxido de azoto) sob arrefecimento, por exemplo, a temperaturas compreendidas entre -20 e +20°C, obtém-se, em geral, como produto principal o correspondentes sulfóxido juntamente com pequenas quantidades da sulfona. Ainda é possível obterem-se os correspondentes sulfóxidos a partir de compostos de fórmula I, em que o símbolo X significa um átomo de enxofre, por oxidação com ácido crómico (por exemplo, no seio de solução em ácido acético, a temperaturas compreendidas entre 50 a 100°C) por oxidação com, por exemplo iodosobenzeno ou por tratamento com bromo (por exemplo, no seio de um hidrocarboneto halogenado, tal como clorofórmio ou tetracloreto de carbono, sob arrefecimento) e subsequente hidrólise do derivado de dibromo por meio de água ou por lexívia alcalina diluída. Relativamente às condições de realização da reacção assim como outros agentes oxidantes, elese são, por exemplo, indicados em Houben-Weyl, "Methoden der Organischen Chemie", Vol. IX (1955), páginas 211-218. É também possível efectuar uma oxidação de sulfuretos da fórmula I (em que o símbolo X representa um átomo de enxofre) com sulfóxido de dimetilo, a uma temperatura elevada (150 a 180°C), de acordo com J. Org., Chem., 23 (1958), páginas 2028-2029.

As sulfonas e sulfóxidos respectivamente obtidos podem separar-se por meio dos processos de separação usuais, por exemplo, por cromatografia em coluna contendo gel de sílica.

Com agentes oxidantes fortes, como por exemplo, permanganato de potássio em solução em ácido acético ou em ácido sulfúrico aquoso, a temperaturas compreendidas entre 50 e 100°C, obtém-se a correspondente sulfona com grandes rendimentos, designadamente como produto principal. A oxidação de compostos da fórmula I, em que o símbolo X=S ou SO, pode, por exemplo, realizar-se também por meio de peróxido ou de perácidos, a uma temperatura elevada, como, por exemplo, 80 a 120°C (no seio de solução em ácido acético ou em ácido acético glacial e anidrido acético, em presença de ácido fosfórico ou no seio de um outro agente inerte usualmente utilizado para o




efeito), por meio de ácido crômico, por meio de oxidação anódica ou, eventualmente, também por meio de soluções de hipoclorito de sódio (veja-se Houben-Weyl, "Methoden der Organischen Chemie", Vol. IX (1955). páginas 227-231. Uma outra possibilidade com hidroperóxidos orgânicos, (por exemplo, hidroperóxidos de alquilo, como hidroperóxido de butilo terciário), em presença de compostos de Vanádio, de molibdênio ou de titânio (por exemplo, óxidos dos metais mencionados, tais como dióxido de molibdênio, pentóxido de vanádio), no seio de dissolventes orgânicos como hidrocarbonetos aromáticos (benzeno), alcanóis (etanol) ou ésteres de ácidos carboxílicos alifáticos com alcanóis (acetato de etilo), a temperaturas compreendidas entre 40 e 120° C, de preferência, entre 50 e 80° C, de acordo com Angewandte Chemie, 78 (1966), página, página 937.

Os compostos da fórmula I, que contêm átomos de carbono assimétrico e, em geral, se obtêm sob a forma de racematos, podem separar-se nos isômeros opticamente activos, procedendo de acordo com a maneira de proceder geral conhecida com o auxílio dum ácido opticamente activo. Mas é também possível empregar inicialmente uma substância de partida, obtendo-se então como produto final um produto opticamente activo correspondente, designadamente, sob a forma diastereomérica.

A presente invenção abrange, portanto, também a forma D assim como a forma L e ainda, a mistura DL, no caso de, no composto da fórmula I existir um átomo de carbono assimétrico, e, no caso de dois ou mais átomos de carbono de carbono assimétricos, igualmente as correspondentes formas diastereoméricas.


De acordo com as condições de realizações do processo e de acordo com as substâncias de partida, obtêm-se os produtos finais da fórmula I sob a forma livre ou sob a forma dos respectivos sais. Os sais das substâncias finais podem transformar-se nas bases procedendo de acordo com a maneira de proceder conhecida, por exemplo, com bases alcalinas ou permutadores de iões. A partir destas, podem obter-se os sais por reacção com ácidos orgânicos ou inorgânicos, especialmente aqueles que não são apropriados para a formação de sais terapeuticamente utilizáveis.



Como sais terapeuticamente utilizáveis, interessam, por exemplo, os sais com os seguintes ácidos: com hidrácidos derivados de halogéneos (HCl, HBr), ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido perclórico, ácidos orgânicos monocarboxílicos, dicarboxílicos ou tricarboxílicos da série alifática, alicíclica, aromática ou heterocíclica, assim como ácidos sulfônicos. São exemplos destes ácidos, por exemplo o ácido fórmico, acético propiônico, succínico, glicólico, lático, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, fumárico, hidroximaleico, glucônico ou pirúvico; ácido fenil-acético, ácido p-amino-salicílico, ácido embónico, ácido metano-sulfônico, etano-sulfônico ou hidroxietano-sulfônico; ácido etileno-sulfônico ou naftaleno-sulfônico, ácido sulfanílico ou também B-cloro-teofilina.

Os compostos de acordo com a presente invenção são apropriados para a preparação de composições farmacêuticas. As composições farmacêuticas, nomeadamente medicamentos podem conter um ou vários compostos de acordo com a presente invenção. Para a preparação das composições farmacêuticas, podem empregar-se as substâncias veiculares e auxiliares correntes. Relativamente à variante do processo a):

O processo realiza-se a temperaturas compreendidas entre 0 e 150°C, de preferência, entre 40 a 100°C, no seio de dissolventes inertes ou de agentes de suspensão. Como agentes dissolventes ou dispersantes, interessam, por exemplo: hidrocarbonetos aromáticos, eventualmente substituídos por cloro ou bromo, como por exemplo benzeno, tolueno, xileno, clorobenzeno, piridina; cetonas alifáticas de baixo peso molecular (por exemplo, com três a seis átomos de carbono) como, por exemplo, acetona, metil-etil-cetona; hidrocarbonetos halogenados, como por exemplo, clorofórmio, tetracloreto de carbono, clorobenzeno, cloreto de metileno; éteres alifáticos de baixo peso molecular (por exemplo, com quatro a dez átomos de carbono), como por exemplo dimetoxietano, éter butílico; éteres cíclicos saturados como por exemplo tetra hidrofurano, dioxano; sulfóxidos, como por exemplo sulfóxido de dimetilo; amidas de ácido terciárias, como dimetil-formamida, tetrametil-ureia, N-metil-



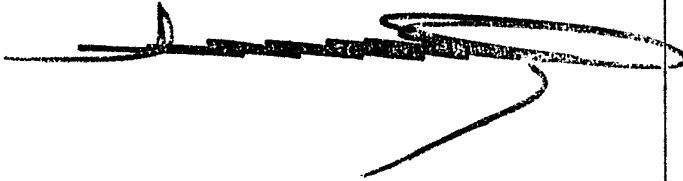
na qual

R_3 e k_4 e R_5 têm as significações acima mencionadas e W significa um átomo de halogéneo, um grupo de fórmula $-OR'$, $-SR'$ ou um grupo de fórmula $-OCO-R''$ e R' significa um radical alquilo em C_1-C_6 ou, no caso de $-OR'$, designadamente $-SR'$, também um radical fenilo, um radical fenilo substituído por grupos nitro, grupos alcoxi em C_1-C_4 , grupos alquilo em C_1-C_4 ou átomos de halogéneo (cloro, fluor, bromo) um radical cianometilo ou um radical carbóximetilo e R'' significa um radical alquilo em C_1-C_6 de cadeia linear ou ramificada, um radical alcoxi em C_1-C_6 , um radical fenoxi ou um radical carbobenzóxi ou também um radical de fórmula $R_3-CH(NR_4R_5)$.

Se W significar um átomo de halogéneo, trata-se de preferência, de cloro, bromo ou iodo; se R' e R'' significarem radicais alquilo ou radicais alcoxi, então estes são, de preferência, radicais de baixo peso molecular e contêm um até quatro átomos de carbono.

Frequentemente, especialmente quando W (fórmula VI) significa um átomo de halogéneo ou o grupo $-OCOR''$, é conveniente a presença de substâncias de ligação de ácido, tais como hidróxidos de metais alcalinos, carbonatos de metais alcalinos, hidrogeno-carbonatos de metais alcalinos, acetatos de metais alcalinos, carbonatos de metais alcalino-terrosos, triálquilaminas, piridina e semelhantes ou também um excesso de composto de fórmula (II). Nesse caso, o agente de ligação de ácido pode também ser utilizado sozinho ou em mistura outros agentes correntes como dissolvente (por exemplo, piridina). Neste caso deve ter-se o cuidado de que a substância de partida de fórmula III ou de fórmula IV que não reagiu, especialmente se se tratar de um cloreto de ácido, seja neutralizado e eliminada imediatamente. Frequentemente, aconselha-se uma purificação por cromatografia do produto da reacção sobre gel de sílica, em que, por exemplo, se elui com uma mistura de clorofórmio/etanol, por (teor de etano, por exemplo, igual a 4%), eventualmente com adição de amoníaco aquoso.


Em vez do agente de activação mencionado para o grupo carboxilo, podem também utilizar-se outros agentes qui-



micamente equivalentes correntes na química. Os agentes deste tipo e o respectivo processo são descritos, por exemplo, na seguinte literatura: L.F. e Mary Fieser, "Reagentes for Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Inc., Nova Iorque, 1967, Vol. 1, páginas 1303-1304 e Volume 2, página 471; Jakubke, Jeschkeit "Aminosäuren, Peptide, Proteine", Akademie-Verlag, Berlin, 1982, 2ª Edição, páginas 158-183. Estas referências da literatura e o seu conteúdo de acordo com as páginas indicadas são consideradas como fazendo parte do presente Pedido de Patente. Relativamente à variante de processo b):

O processo para a preparação de compostos da fórmula (I) a partir de compostos das fórmulas (IV) e (V) realiza-se no seio de um agente dissolvente ou de um agente dispersante a temperaturas compreendidas entre 20 a 200°C, de preferência, entre 40 e 150°C e, de maneira especial, entre 50 e 120°C. Como agentes dissolventes e designadamente como agentes dispersantes, interessam, por exemplo: álcoois alifáticos inferiores (com um a seis átomos de carbono) propanol, isopropanol, butanol; éteres alifáticos inferiores (éter dietílico, éter di-isopropílico); hidrocarbonetos aromáticos (Benzeno, tolueno, xileno); éteres cíclicos (dioxano, tetra-hidrofurano); ésteres derivados de ácidos carboxílicos alifáticos inferiores e álcoois alifáticos inferiores, amidas e amidas N-alquilo substituídas de ácidos carboxílicos alifáticos em C₁-C₄ (dimetil-formamida, dimetil-acetamida); dialquil-sulfonas em C₁-C₆ (dimetil-sulfona, tetrametileno-sulfona); sulfóxidos de dialquilo em C₁-C₆ (sulfóxido de dimetilo), assim como outros agentes apróticos, tais como N-metil-pirrolidona, tetrametil-ureia, triamida do ácido hexametilfosfórico, acetonitrilo. Os radicais alquilo individuais dos dissolventes mencionados contêm, por exemplo, até seis, em especial, um até quatro átomos de carbono

O processo realiza-se convenientemente em presença de agentes de condensação. Como agentes de condensação deste tipo interessam, por exemplo, agentes de condensação inorgânicos, tais como hidróxidos de metais alcalinos ou hidróxidos de metais alcalino-terrosos, hidretos de metais alcalinos amidas de metais alcalinos, carbonatos de metais alcalinos




ou de metais alcalino-terrosos ou bases orgânicas, como piridina, amins terciárias, piperidina, alcoolatos de metais alcalinos ou também fosfato de trietilo. No caso dos metais alcalinos trata-se de maneira especial de sódio ou de potássio. Pode também trabalhar-se em condições de transferência de fase (quer dizer, com adição de uma ou mais amins de comprimento de cadeia comprida como um halogeneto de benzil-tributilamónio, um halogeneto de tetrabutylamónio ou cloreto de benzil-trifenil-fosfónio).

As substâncias de partida das fórmulas (IV) e (V) podem empregar-se também sob a forma dos seus sais.

Em geral, a partir do componente de partida, que contém o grupo hidroxil ou designadamente o grupo mercapto, prepara-se em primeiro lugar o correspondente sal, por utilização de um composto de metal alcalino como o acima mencionado e, em seguida, faz-se reagir este com o segundo componente da reacção. De preferência, no componente de partida da fórmula (V) o grupo amino assim como, eventualmente, outros grupos amino, hidroxil e/ou mercapto existentes são protegidos por grupos de protecção, sendo depois tais grupos de protecção facilmente elimináveis por solvolise ou por hidrogenação depois de a reacção ter terminado.

Se o substituinte Y de fórmula (V) for um grupo alquilo em C_1-C_6 -sulfoniloxi, trata-se, de preferência, de um grupo com um a quatro átomos de C no radical alquilo (por exemplo, o grupo metilo-sulfoniloxi). Se o substituinte Y da fórmula (V) for um grupo aril-sulfoniloxi, trata-se, de preferência, de um radical fenilo naftilo, sendo estes radicais eventualmente substituídos por radicais alquilo em C_1-C_4 (de maneira especial, radicais metilo) por exemplo, o grupo p-tolueno-sulfoniloxi).

Os compostos de partida de fórmula (V) podem obter-se a partir de compostos conhecidos da fórmula (V), em que o grupo R_3 é $-CH(NR_4R_5)-CO$ -hidrogénio, por introdução do mencionado radical por N-acilação e obter-se designadamente de acordo com as condições que são indicadas neste Pedido de Patente para a variante de processo a).



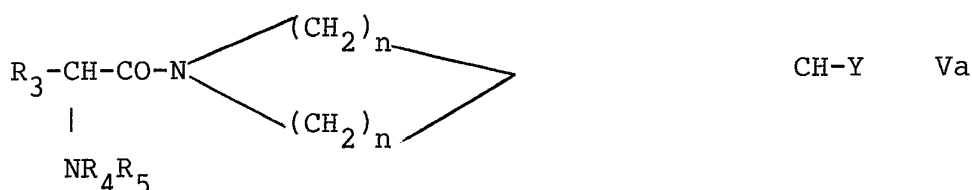
A partir dos compostos de fórmula (V), em que Y é o grupo hidroxí, podem obter-se as substâncias de partida da fórmula (V), em que Y é um átomo de halogénio e, na verdade, por exemplo, por reacção com halogenetos (cloretos, brometos, iodetos) de tionilo ou com cloretos de ácido sulfónico em hidrocarbonetos halogenados (clorofórmio) ou hidrocarbonetos aromáticos (Benzeno) ou em piridina, a temperaturas compreendidas entre 20 e 150°C (de preferência, temperatura de ebulição do dissolvente utilizado).

Podem obter-se substâncias de partida da fórmula (V), em que Y é um grupo alquil-sulfoniloxi ou um grupo aril-sulfoniloxi, por exemplo, a partir dos correspondentes compostos de hidroxí (Y=OH), por reacção com cloretos de ácidos alquilo em C₁-C₆-sulfónicos ou com os correspondentes cloretos de ácidos aril-sulfónicos, no seio de dissolventes inertes usuais (benzeno, tolueno, xileno, clorofórmio, cloreto de metileno, dioxano) a temperaturas compreendidas entre 20 a 150°C. Neste caso, é conveniente trabalhar-se em presença de uma substância de ligação de ácidos (por exemplo, aminas terciárias, como trietilamina).

Em todos estes casos, os grupos amino presentes, assim como, eventualmente, outros grupos hidroxí ou mercapto existentes são protegidos por grupos de protecção facilmente elimináveis.

A partir dos halogenetos de fórmula (V) (Y=halogénio), podem por exemplo, obter-se os compostos de partida de fórmula (V), em que Y é o grupo mercapto, por reacção com sulfuretos de metais alcalinos. Estas reacções podem efectuar-se procedendo de maneira análoga à descrita por C. Ferri, "Reaktionen der organischen Synthese", 1978, páginas 205-209, procedendo de maneira análoga, à referida na Memória Descritiva aberta à inspecção pública da Patente Alemã DE-OS 2 230 392, por exemplo página 9.

Podem obter-se as substâncias de partida de fórmula (V) com a seguinte estrutura



(Y=OH, halogénio, SH)

Faz-se reagir um composto de fórmula (Va) em que o agrupamento >CHY tem a estrutura >C=O , procedendo de maneira análoga à descrita por H. Barrera e R. E. Lyle, *J. Org. Chem.*, 27, (1962), páginas 641-643, com ácido sulfídrico e, em seguida reduzindo com boro-hidreto de sódio, de maneira a obter-se o composto de fórmula (Va), em que Y=SH.

Mas pode também reduzir-se num composto de fórmula (Va) (>CHY=CO) o grupo ceto, procedendo de acordo com a maneira de proceder conhecida com boranatos de metais alcalinos (Na, K, Li) ou outros hidretos de metais complexos (por exemplo, alumínio-hidreto de lítio) e trocar-se o grupo hidroxilo por um átomo de cloro por meio de reacção com um agente de cloração corrente (por exemplo, cloreto de tionilo, cloreto de sulfurilo) veja-se Houben-Weyl, "Methoden der Organischen Chemie", volume 4/1d, 1981, página 271 e seguintes): a partir do cloreto assim obtido, preparar-se por reacção com magnésio o correspondente composto de Grignard (fórmula Va, Y=MgCl) (veja-se Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie volume 13/2a, 1973 páginas 53-85) e a partir dum composto de Grignard assim obtido preparar-se o composto de mercapto (Va), em que Y=SH, por meio de reacção com enxofre ou cloreto de tionilo (veja-se Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, volume 9, 1955, página 19; E. E. Reid, Organic Chemistry of Bivalent Sulfur, Volume I Chem. Publ. Corp., Nova Iorque, 1958, página 37). Também neste caso os grupos amino existentes, assim como eventualmente os grupos carboxi, os grupos hidroxilo ou os grupos mercapto eventualmente existentes podem ser protegidos por correspondentes grupos de protecção.



Outras Indicações Farmacológicas e Farmacêuticas

Os compostos de acordo com a presente invenção possuem boa actividade antinociceptiva (ensaio de dor provocada electricamente no rato). Por exemplo com o método de ensaio acima referido, verifica-se a existência de actividade antinociceptiva nítida já com uma dose por via oral de 10 mg/Kg de peso corporal do rato.

Com dose mais baixa já antinociceptivamente activa no ensaio com animais acima indicado referem-se por exemplo.

2,5 mg/Kg por via oral;

1,25 mg/Kg por via intraperitoneal; e

0,25 mg/Kg por via intravenosa.

Como intervalo geral de doses para a actividade antinociceptiva (ensaio sobre animais como acima se referiu, interessam, por exemplo

2,5 - 40 mg/Kg por via oral em especial

5 - 20 mg/kg

1,25 - 30 mg/Kg por via intraperitoneal em especial

2,5 - 15 mg/Kg; e

0,25 - 5 mg/Kg por intravenosa, em especial

0,5 - 2 mg/kg

A actuação antinociceptiva dos compostos de acordo com a presente invenção é, por exemplo, comparável à actividade da morfina, embora neste caso, se verifiquem, especialmente, as seguintes diferenças: nenhum opioide e, portanto, nenhum potencial de habituação e de dependência do tipo dos opioides.

Os compostos de acordo com a presente invenção constituem analgésicos activos.

As formas de composições farmacêuticas para a actividade antinociceptiva contêm, em geral, entre 2,5 e 30, de preferência, entre 5 e 20 mg de um componente activo de acordo com a presente invenção.

A administração pode, por exemplo, realizar-se sob a forma de comprimidos, cápsulas, pílulas, drageias

supositórios, pomadas, geleias, cremes, pós para polvilhar, aerossóis ou sob a forma líquida. Como formas de utilização líquidas, interessam, por exemplo, soluções oleosas ou alcoólicas designadamente aquosas, assim como suspensões e emulsões.

A dose individual dos componentes activos de acordo com a presente invenção pode, por exemplo, ficar compreendida

a) nas formas de composições farmacêuticas orais, entre 2,5 - 30 de preferência, 5 - 20 mg;

b) nas formas de composições farmacêuticas parentéricas, (por exemplo, para administração intravenosa ou intramuscular), entre 0,5 - 6, de preferência, 1,0 - 3,0 mg.

As doses indicadas são respectivamente expressas na forma de base livre.

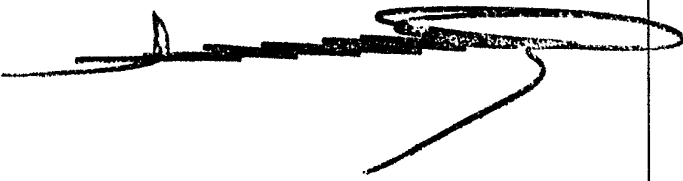
Por exemplo, pode empregar-se três por dia um até três comprimidos com um teor de 5 até 20 mg de substância activa ou, por exemplo, no caso de injeções intravenosas, uma até três vezes por dia uma ampola de 2 até 4 ml de conteúdo com 1 até 4 mg de substância. No caso de administração por via oral, é indicada a dose diária mínima, por exemplo 10 mg; a dose diária máxima, no caso de administração por via oral, para a actividade antinociceptiva, não deve ser superior a 600 mg.

A toxicidade aguda dos compostos de acordo com a presente invenção no rato (expressa por meio da DL_{50} mg/Kg; Biol. a. Med., 57 (1944), 261) está compreendida, por exemplo, no caso de administração por via oral, entre 200 e 300 mg/Kg (designadamente superior a 250 mg/Kg).

As substâncias activa podem ser utilizadas na medicina humana, na medicina veterinária, assim como na agricultura, sózinhas ou em mistura com outras substâncias farmacologicamente activas.

Além disso, os compostos de acordo com a presente invenção possuem uma boa actividade antidepressiva (ensaio de imersão, de acordo com Porsolt).

Por exemplo, quando ensaiados de acordo com o método de ensaio acima mencionado, obtem-se com uma dose



de 20 mg/Kg de peso corporal de ratas (administração intraperitoneal) uma actividade de 50 - 80%.

A dose mais baixa já antidepressivamente activa de acordo com o método de ensaio em animais acima mencionado é, por exemplo:

10 mg/Kg por via oral

5 mg/Kg por via intraperitoneal; e

1 mg/Kg por via intravenosa.

Como intervalo de dose geral para a actividade antidepressiva (ensaio sobre animais como se indicou acima) interessam, por exemplo

10 - 60 mg/Kg por via oral, em especial 20 - 40 mg/kg;

5 - 40 mg/kg por via intraperitoneal, em especial,

10 - 30 mg; e

1 - 15 mg/Kg por via intravenosa, em especial,

3 - 12 mg.

A actividade antidepressiva dos compostos de acordo com a presente invenção é comparável com a actividade de substância activa conhecida como Imipramin, muito embora se observem, especialmente, as seguintes diferenças: actividade que se mantém durante mais tempo, actividade mais intensa, com actividade sobretudo estimulantes (timorrética).

Os compostos de acordo com a presente invenção constituem, por consequência, também, agentes antidepressivos activos.

As composições farmacêuticas no caso da actividade antidepressiva, contêm em geral entre 1 e 200, de preferência entre 10 e 100 mg das substâncias activas de acordo com a presente invenção.

A administração pode por exemplo, realizar-se sob a forma de comprimidos, cápsulas, pílulas, drageias, supositórios, pomadas, geleias, cremes, pós, pós para polvilhar aerossóis ou sob a forma líquida. Como formas de utilização líquidas, interessam, por exemplo, soluções oleosas ou alcoólicas designadamente aquosas, assim como suspensões e emulsões.

As formas de utilização preferidas são comprimidos que contêm entre 20 e 100 mg de substância activa



ou soluções que contêm entre 0,1 e 0,5% em peso de substância activa.

A dose individual das substâncias activas de acordo com a presente invenção no caso da actividade anti-depressiva pode ficar compreendida, por exemplo entre

- a) no caso das formas farmaceuticas para administração por via oral, entre 20 - 100 mg;
- b) nas formas para administração por via parentérica (por exemplo por via intravenosa, intramuscular), entre 1 e 10 mg.

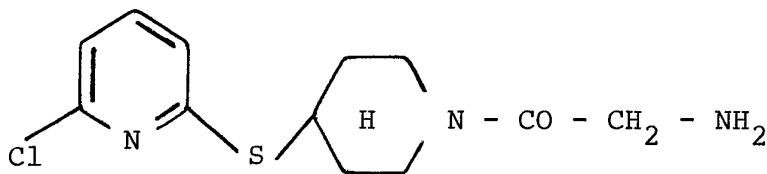
As doses indicadas são respectivamente expressas como base livre.

Por exemplo, podem administrar-se três vezes por dia um até três comprimidos com o teor de 20 até 200 mg de substância activa ou, por exemplo, no caso de injecções intravenosas, uma até três vezes por dia uma ampola de 2 a 4 ml de volume com 2 a 5 mg de substância activa. No caso da administração por via oral, a dose mínima diária é, por exemplo, de 20 mg; a dose máxima diária, no caso da administração por via oral no caso a actividade antidepressiva não ser maior do que 600 mg.

Exemplo 1

Sulfureto de /N-Glicil-piperidilo-(4)/ e de 6-cloro-piridilo-

-(2)



A solução de 12,3 gramas (0,07 mole) de N-terc.-butiloxi-carbonil-glicina em 80 ml de dioxano, adicione um só vez, sob agitação, à temperatura ambiente, 11,350 gramas (0,07 mol) de 1,1-carbonil-di-imidazol.

A reacção inicia-se com vigorosa liberta-

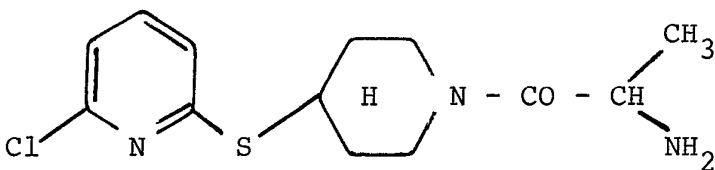
ção de CO₂. Para se completar a reacção, aquece-se ainda durante trinta minutos a 40°C. Depois de se arrefecer até 20°C, adiciona-se uma solução de 14,3 grmas (0,0624 mole) de sulfureto de piperidilo-(4) e de 6-cloro-piridilo-(2), dissolvidos em 20 ml de dioxano. A temperatura sobe para 35°. Aquece-se durante mais três horas a 45 - 50°C. Em seguida, elimina-se o dissolvente em evaporador rotativo, dissolve-se o resíduo oleoso em 200 ml de éter e sacode-se e solução duas vezes com 50 ml de água de cada vez. Seca-se a fase éterea com MgSO₄, filtra-se e concentra-se até à secura. Dissolve-se o resíduo em 60 ml de isopropanol e acidula-se a solução com ácido clorídrico isopropanólico. Em seguida, aquece-se a refluxo durante cerca de 4 horas, sob agitação. Depois concentra-se a solução até à secura, dissolve-se o resíduo em etanol e adiciona-se éter, até se iniciar a formação de uma turvação. Depois de se deixar repousar durante 36 horas em vaso fechado, à temperatura ambiente, separam-se os cristais por filtração sob sucção, lavam-se por várias vezes com uma mistura em volumes iguais de etanol e éter e seca-se.

Ponto de Fusão do cloridrato : 146 - 148°C.

Rendimento: 7,6 gramas.


Exemplo 2

Sulfureto de (L)-/N-alanil-piperidilo-(4)/ e de 6-cloro-piridilo -(2)



Misturam-se 17,88 gramas de L-terc.-butiloxi-carbonil-alanina, dissolvidos em 150 ml de dioxano, com 15,3 gramas de 1,1-carbonil-di-imidazol.

A reacção inicia-se com vigorosa liberta-



No Exemplo 8, mistura-se a solução reacional com 80 ml de água, depois de separar a fase da solução em cloreto de metileno sacode-se ainda com CH_2Cl_2 , seca-se a fase orgânica e elimina-se o dissolvente. Em seguida, realiza-se a eliminação do grupo de protecção de terc. -butiloxi-carbonilo com ácido clorídrico em isopropanol.

A separação do grupo de protecção de aminoácido realiza-se respectivamente por aquecimento com ácido clorídrico em isopropanol; duração: 2 horas (no Exemplo 3= 3 horas).

Nos Exemplos 3 e 5, o isolamento do produto da reacção realiza-se sob a forma do maleato. Prepara-se o maleato por meio de ácido maleico em solução em acetona e separa-se por adição de éter dietílico.

Ver Tabela 1


TABELA

Exemplo Nº	R ₁	R ₃	Ponto de Fusão do sal HCl	Composto de Partida do aminoácido	Meio Reaccional	Rendimentos
3	Cl	-CH(CH ₃) ₂	160-161 (Maleato)	BOC-L-Valina	Dioxano	6 g
4	Cl	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	84	BOC-L-Leucina (Hidrato)	Dioxano	8,5 g
5	Cl	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	149-150 (Maleato)	BOC-norleucina	Dioxano	6 g
6	Cl	-C ₆ H ₅	240-242 Z	BOC-fenilglicina	Dioxano	8 g
7	Cl	-CH ₂ -C ₆ H ₅	120	BOC-fenilalanina	Dioxano	7,4 g
8	Cl	-(CH ₂) ₂ -SCH ₃	92	BOC-L-Metionina	CH ₂ Cl ₂ (60 ml)	2,5 g
9	Cl	-C(SH)(CH ₃) ₂	144	BOC-D-penicilamina	Dioxano	4,5 g

Z = decomposição

BOC = Butiloxicarbonilo

BOC=terc.-butiloxi-carbonilo



Exemplos de Preparação de Composições Farmacêuticas

Cápsulas com 100 mg de Substância Activa

Procedendo de acordo com o procedimento conhecido granulam-se 10 quilogramas de substância activa (composto de acordo com o Exemplo 1, sob a forma de cloridrato) num aparelho de granulação por pulverização em camada tubilionario com uma solução de 0,25 Kg de gelatina em 2,25 quilogramas de água. Depois de se misturar com 0,80 Kg de amido de milho, 0,1 Kg de estereato de magnésio e 0,05 de dióxido de silício finamente disperso, enchem-se cápsulas de gelatina dura de tamanho 3, cada um com uma quantidade de respectivamente 112 mg de mistura. Cada cápsula contém 100 mg de substância activa.

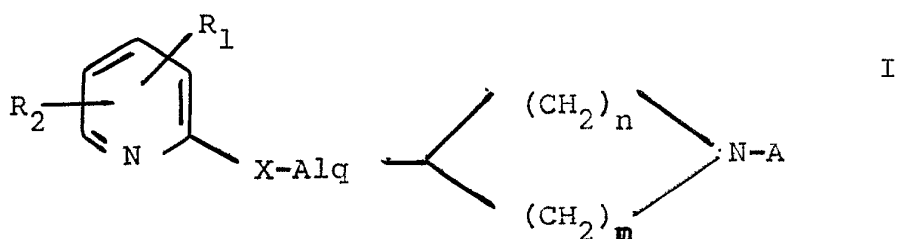
Exemplos de Preparação de Ampolas

Dissolvem-se 20 gramas da substância activa (composto de acordo com o Exemplo 1, sob a forma de cloridrato) juntamente com 14,35 gramas de cloreto de sódio em 1,9 litros de água para injeções. Completa-se a solução com água para injeções, até perfazer 2 litros, filtra-se através de filtro de membrana com dimensões de poros de 0,2 μ m e em condições esterilizadas. Cada ampola contém 10 mg de substância activa em 2 ml de solução.

REIVINDICAÇÕES

- 1ª -

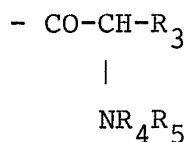
Processo para a preparação de compostos cicloalifáticos azotados contendo um radical de aminoácido e um radical de piridina da fórmula (I)



na qual

os radicais R_1 e R_2 são iguais ou diferentes e significam hidrogénio, átomos de halogénio, um grupo trifluorometilo, um grupo ciano, um grupo nitro, um grupo amino, um grupo mono-alquilamino em C_1-C_6 um grupo dialquilo em C_1-C_6 -amino, um grupo amino que se encontra substituído por um radical fenil-alquilo em C_1-C_4 ou um radical halogenofenil-alquilo em C_1-C_4 , um grupo alcanoilamino em C_1-C_6 , um grupo alcoxi em C_1-C_6 -carbonilamino um grupo alquilo em C_1-C_6 eventualmente substituído por um radical fenilo, um grupo hidroxilo, um grupo alcoxi em C_1-C_6 , um grupo alcanoiloxi substituído por um ou dois grupos alquilo em C_1-C_6 ,

o radical A representa o grupo da fórmula

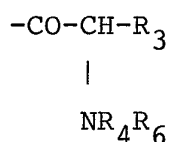


em que

R_3 significa hidrogénio, um radical fenilo, um radical indolil-(3)-metilo, um radical imidazolil-(4)-metilo ou um grupo alquilo em C_1-C_{10} , ou em que R_3 significa um grupo alquilo em C_1-C_{10} que se encontra substituído por um grupo carboxi, um grupo alcoxi em C_1-C_6 -carbonilo, um grupo aminocarbonilo, um grupo hidroxilo, um grupo alcoxi em C_1-C_6 , um grupo alcanoiloxi

em C₂-C₆, um grupo mercapto, um grupo alquiltio em C₁-C₆, um grupo alcanoilmercapto em C₂-C₆, um grupo fenilo, um grupo hidroxifenilo, um grupo di-hidroxifenilo, um grupo amino-alquiltio em C₁-C₆, um grupo amino-alquilo em C₁-C₆, um grupo amino, um ureído "(H₂NCONH-)" ou um grupo guanidino, ou em que R₃ em conjunto com a parte com a fórmula de estrutura =CH(NHR₄) significa o radical pirrolidin-2-ilo radical de prolina ou o radical 4-hidroxi-pirrolidin-2-ilo,

R₄ significa hidrogénio, benzilo ou um radical alquilo em C₁-C₆ e R₅ significa hidrogénio, benzilo, um radical alquilo em C₁-C₆, um radical alcanóilo em C₂-C₆ ou o grupo da fórmula



em que

R₃ e R₄ têm as significações já acima indicadas e

R₆ significa hidrogénio, benzoílo ou alcanóilo em C₂-C₆,

X significa oxigénio, enxofre, SO ou SO₂

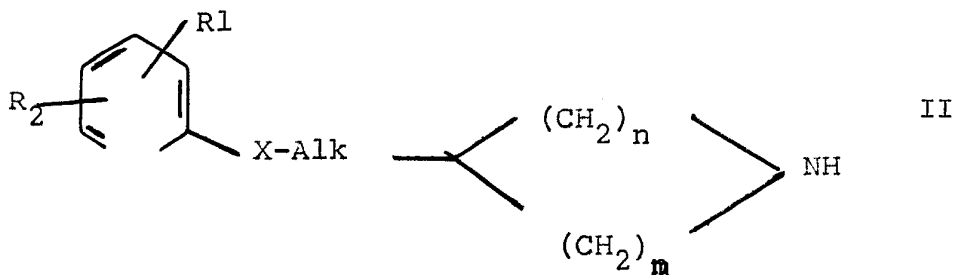
Alq significa alquilenos com 0 - 4 átomos de C e

n e m são iguais ou diferentes e podem assumir os números 1 - 3

podendo n ser 0 se Alq for alquilenos com pelo menos um átomo de carbono e podendo m neste caso representar os números 2 - 6, os

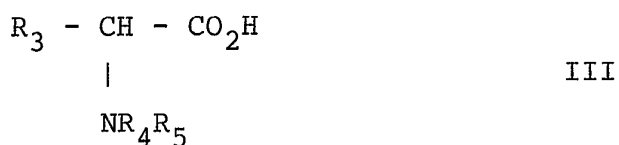
seus piridino-N-óxidos e/ou aminóxidos e os seus sais fisiologicamente aceitáveis, caracterizado pelo facto de

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



na qual

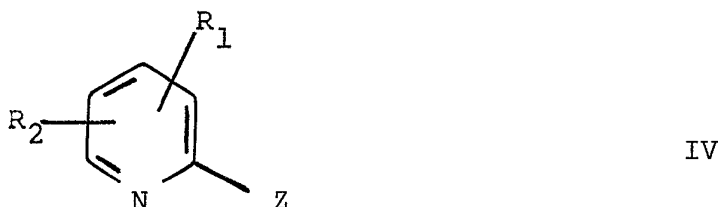
R₁, R₂, X Alq, n e m têm as significações acima referidas, com um ácido de fórmula geral (III)



na qual

R_3 , R_4 e R_5 têm as significações mencionadas, em que o grupo carboxi pode também ser activado e em que os grupos de amina primária ou de amina secundária, os grupos carboxi, os grupos hidroxí e/ou os grupos mercapto existentes nos compostos de partida de fórmula (II) ou (III) podem ser protegidos por grupos de protecção usuais, se eliminar grupos de protecção eventualmente existentes nos compostos obtidos, eventualmente se alquilar ou se acilar grupos hidroxí livres, ou grupos mercapto ou grupos de amina primária ou de amina secundária existentes nos compostos obtidos e/ou se transformar compostos da fórmula (I) nas correspondentes sulfonas, sulfóxidos, aminóxidos ou piridino-N-óxidos, ou

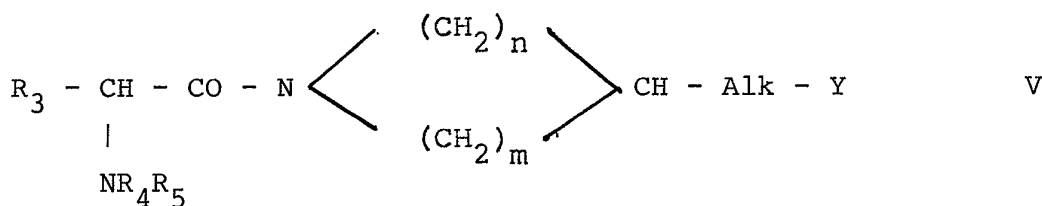
b) se fazer reagir um composto da fórmula geral (IV)




ou o seu piridino-N-óxido,

na qual

R_1 e R_2 têm as significações acima referidas, com um composto da fórmula (V)



em que, na fórmula (V), os símbolos R_3 , R_4 , R_5 , n , m e Alq têm as significações acima mencionadas e, nos compostos de partida



de fórmulas (IV) e (V), os grupos de amina primária ou de amina secundária, os grupos carboxi, os grupos hidroxí e/ou os grupos mercapto existentes podem ser protegidos por grupos de protecção usuais, e

Y é um átomo de halogénio, um grupo alquil-sulfoniloxi em C_1-C_6 ou um grupo aril-sulfoniloxi, se Z da fórmula (IV) for um grupo hidroxí ou um grupo mercapto ou em Y significa um grupo hidroxí ou um grupo mercapto ou em que Y significa um grupo hidroxí ou um grupo mercapto se Z da fórmula (IV) for um átomo de halogénio,

se eliminar os grupos de protecção eventualmente existentes nos compostos assim obtidos,

se alquilar ou eventualmente se acilar os grupos hidroxí, grupos mercapto, os grupos de aminas primárias ou secundárias livres existentes e/ou se transformar os compostos da fórmula (I) nas correspondentes sulfonas, sulfóxidos, aminóxidos ou piridino-N-óxidos.

- 2ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se transformar os compostos da fórmula (I) nos seus sais fisiologicamente aceitáveis.

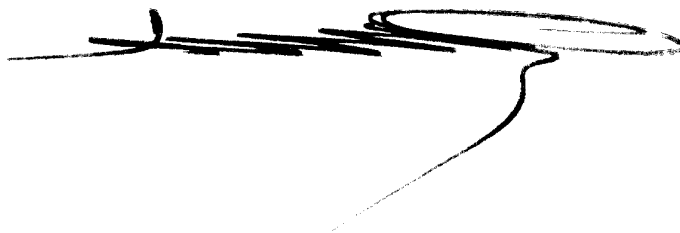
- 3ª -

Processo para a preparação de composições farmacêuticas apropriadas para o tratamento de estados dolorosos caracterizado pelo facto de se incorporar pelo menos um composto da fórmula (I), quando preparado de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, nas substâncias veiculares farmacêuticamente usuais, designadamente diluentes e se processar a mistura de maneira a obter-se formas de apresentação farmacêuticamente aceitáveis.

A requerente declara que o primeiro pedido desta patente foi apresentado na República Federal alemã em 18

de Abril de 1987, sob o Nº P 37 13 246.6 .

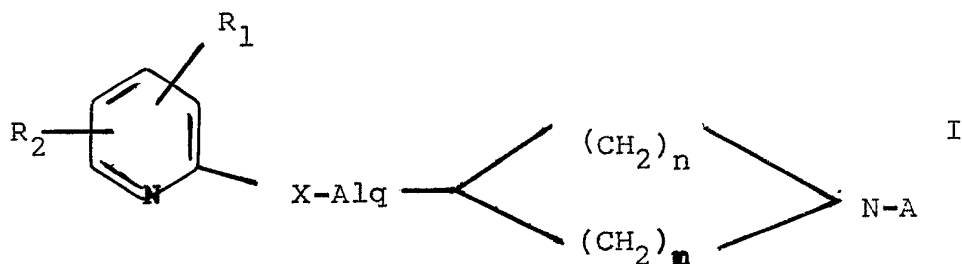
Lisboa, 18 de Abril de 1988

A handwritten signature in black ink, consisting of several horizontal strokes followed by a long, sweeping curve that ends in a small loop.

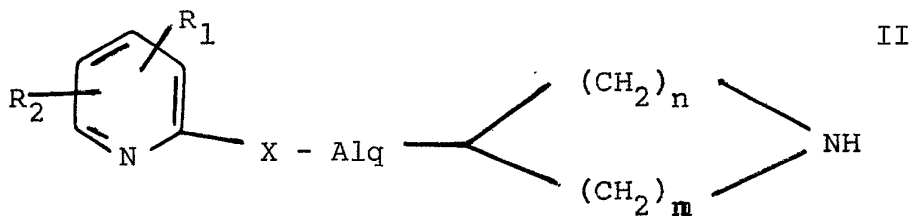
RESUMO

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTO CICLOALIFÁTICOS AZO-
TADOS CONTENDO UM RADICAL DE AMINOÁCIDO E UM RADICAL DE PIRI-
DINA"

A invenção refere-se ao processo para a preparação de compostos cicloalifáticos azotados contendo um radical de aminoácido e um radical de piridina de fórmula geral (I)



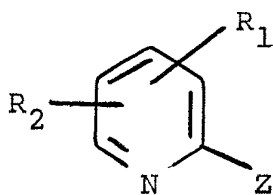
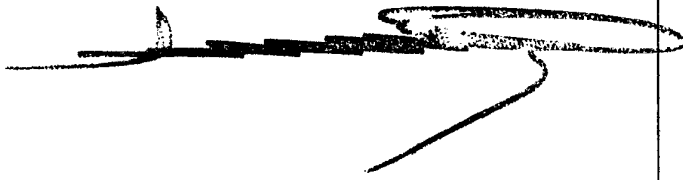
na qual os radicais R_1 e R_2 e os símbolos Alq , n , m e A têm as significações indicadas nas reivindicações, compreendendo a) fazer-se reagir um composto da fórmula geral (II)



com um ácido da fórmula geral (III)

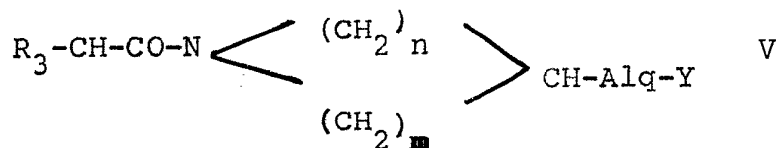


b) fazer-se reagir um composto da fórmula geral (IV)



IV

com um composto (V)



V

e eventualmente nos compostos da fórmula (I) assim obtidos se eliminar os grupos de protecção existentes, se alquilar ou acilar os grupos hidroxí, mercapto ou amina existentes ou se transformar os referidos compostos nas correspondentes sulfonas, sulfóxidos, aminóxidos ou piridino-N-óxidos ou sais de adição de ácidos inorgânicos ou orgânicos fisiologicamente aceitáveis.