

MEMÓRIA DESCRITIVA
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

Nº 93 456

NOME: CASSELLA AKTIENGESSELLSCHAFT

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DO ÁCIDO
TIENILACÉTICO E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE
OS CONTEM"

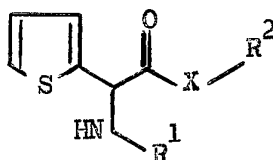
INVENTORES: Dr. Karl Schönafinger Dr. Rudi Beyerle, Dr. Ursula
Schindler, Dr. Bernd Jablonka, residentes na Alemanha
Occidental e Dr. Jeffery residente na Inglaterra.

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo
4º da Convenção da União de Paris de 20 de Março de 1883.
República Federal Alemã em 15 de Março de 1990, sob o No. P 39 08
547.3.

Descrição referente à patente de invenção de CASSELLA AKTIENGESSELLSCHAFT, alemã, industrial e comercial, com sede em Hanauer Landstrasse 526, D-6000 Frankfurt am Main 61, República Federal Alemã, (inventores: Dr. Karl Schönafinger Dr. Rudi Beyerle, Dr. Ursula Schindler, Dr. Bernd Jablonka, residentes na Alemanha Ocidental, e Dr. Jeffery, residente na Inglaterra), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DO ÁCIDO TIENILACÉTICO E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE OS CONTEM":

DESCRIÇÃO

A presente invenção refere-se a derivados do ácido tienilacético de fórmula geral I



na qual

X representa -O- ou -NH-;

R¹ representa hidrogênio, o grupo -CH₂-CO-R³ ou o grupo -CO-CH₂-NH₂;

R² representa hidrogênio, alquilo ou o radical R¹ e

R³ representa alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono, hidroxí ou amino, em que R¹ e R² não podem representar simultaneamente hidrogênio se X representar oxigênio,

assim como aos seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

O grupo alquilo com 1 a 4 átomos de carbono que figura na definição de R² e o radical alquilo do grupo alcoxi com 1 a 4

átomos de carbono que figura na definição de R^3 , têm cadeias lineares ou ramificadas e representam metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo ou t-butilo. São preferidos metilo, etilo e t-butilo.

Os sais farmacêuticamente aceitáveis são de preferência os sais de adição de ácido, sendo especialmente preferidos os cloridratos.

Os compostos de fórmula geral I preferidos são aqueles nos quais

X representa -O-;

R^1 representa grupo $-\text{CH}_2-\text{COR}^3$;

R^2 representa hidrogênio ou alquilo com 1 a 4 átomos de carbono e

R^3 representa alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono, hidroxí ou amino.

São igualmente preferidos os compostos de fórmula geral I nos quais

X representa -NH-;

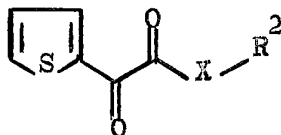
R^1 representa o grupo $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{R}^3$;

R^2 representa hidrogênio e

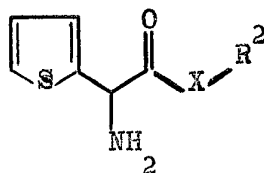
R^3 representa alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono ou hidroxí.

São especialmente preferidos os compostos ácido tieno-2-il-N-aminocarbonil-metil-aminoacético e o cloridrato da tieno-2-il-N-hidroxicarbonil-metil-aminoacetamida.

Os compostos de fórmula geral I podem ser preparados, por exemplo, fazendo-se reagir um composto de fórmula geral II

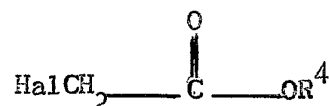


na qual X e R^2 são definidos como anteriormente, com hidroxilamina, obtendo-se a oxima, e transformando-se esta por redução no composto de fórmula geral Ia de acordo com a invenção



podendo este último eventualmente

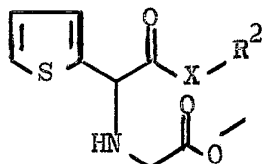
a) ser submetido a reacção por alquilação com halogenoacetatos de fórmula geral III



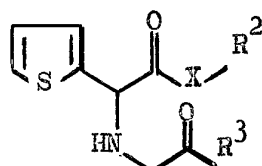
na qual

Hal representa halogénio, de preferência bromo, e

R⁴ representa alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, obtendo-se compostos de fórmula geral Ib

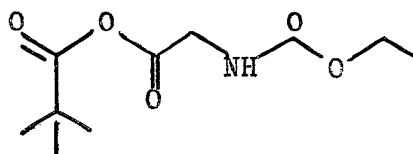


e fazendo-se reagir este, eventualmente, por hidrólise ou aminólise com amoníaco a compostos de fórmula geral Ic

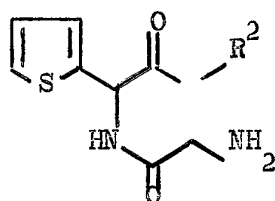


na qual R³ representa -OH ou -NH₂, ou

b) ser transformados por reacção com o anidrido misto de fórmula IV



e em seguida por hidrólise, em compostos de fórmula Id

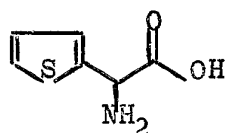


podendo ainda eventualmente os compostos de fórmulas gerais Ia até Id de acordo com a invenção ser transformados ainda num sal.

Os compostos de fórmula geral II são susceptíveis de obtenção, por exemplo, a partir do composto existente no comércio ácido 2-tienilglioxílico, por esterificação ou por amidação, ou a partir do seu éster, por exemplo a partir de 2-tienilglioxilato de etilo, por esterificação ou aminólise com álcoois ou aminas primárias convenientemente substituídas. O composto de fórmula geral III, assim como os álcoois e aminas primárias citados, são conhecidos e podem ser preparados de acordo com métodos correntes.

O composto de fórmula IV é conhecido e é vantajosamente preparado in situ a partir de N-t-butoxicarbonilglicina e cloreto de trimetilacetilo.

Um outro método para a preparação de compostos de fórmula geral I de acordo com a invenção consiste em se esterificar ou transformar em amida a 2-tienilglicina de fórmula V



com obtenção de compostos de fórmula geral Ia de acordo com a invenção, e se fizerem reagir estes de novo, eventualmente, como foi descrito acima em a) e b).

A 2-tienilglicina é um composto existente no comércio.

Nas possibilidades de sínteses anteriormente descritas podem eventualmente permutar-se também na sua ordem os vários passos do processo.

Todos os passos de processo descritos para a preparação dos compostos de fórmula geral I, como por exemplo esterificações, transesterificações, aminólises, amoniólises, amidações, alquilações, hidrólises e reduções, são perfeitamente conhecidas dos especialistas na técnica e estão amplamente descritas e documentadas em todos os manuais comuns de química orgânica, por exemplo em Houben-Weyl, "Methoden der

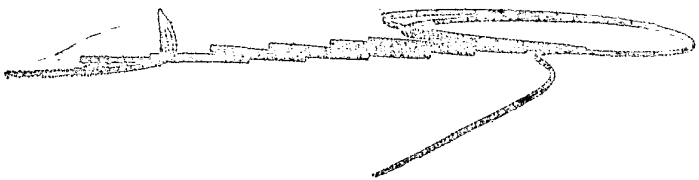
Organischen Chemie".

A redução do composto obtido por reacção do composto de fórmula II com hidroxilamina é realizada de preferência em álcoois utilizados como dissolventes. São especialmente preferidos metanol e etanol. As temperaturas da reacção situam-se preferivelmente de 30 a 120° C. Como catalisador são utilizados de preferência catalisadores de paládio e de platina, sendo especialmente preferida Raney-níquel.

As alquilações de compostos de fórmula geral Ia com halogenoacetatos de fórmula geral III são realizadas de preferência a temperaturas compreendidas entre 0 e 100° C. Como dissolventes prestam-se todos os dissolventes inertes, sendo especialmente preferidos éteres dimetilformamida e DME. A hidrólise subsequente para obtenção de compostos de fórmula geral Ic é realizada preferivelmente em dissolventes inertes, sendo especialmente preferidos álcoois e éteres, a temperaturas compreendidas de preferência entre 0° C e o ponto de ebulição do dissolvente utilizado.

As alquilações dos compostos de fórmula geral Ia com o anidrido misto de fórmula IV são realizadas de preferência num dissolvente inerte, sendo especialmente preferidos dimetilformamida ou éter, trabalhando-se a temperaturas compreendidas de preferência entre -20 até +60° C, especialmente de preferência de -20° C até à temperatura ambiente. A hidrólise que se lhe segue é realizada preferivelmente em meio ácido, por exemplo com cloreto de hidrogénio ou ácido trifluoracético, de preferência a temperaturas compreendidas entre 0 e 50° C, trabalhando-se muito preferivelmente à temperatura ambiente.

Desde que os compostos de fórmula geral I de acordo com a invenção contenham radicais básicos, formam sais de adição de ácido com ácidos orgânicos ou inorgânicos. Para a formação destes sais de adição de ácido são apropriados ácidos orgânicos ou inorgânicos. Os ácidos apropriados são por exemplo: ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido naftalinodisulfónico, especialmente o ácido naftalino-1,5-disulfónico, os ácidos fosfórico, azótico, sulfúrico, oxálico, láctico, tartárico, acético, salicílico, benzoico, fórmico, propiônico, piválico, dietilacético, malónico, succínico, pimélico, fumárico, maleico, málico, sulfamínico, fenilpropiônico, glucónico, ascórbico, nicotínico, isonico-



tínico, metanosulfônico, p-toluenosulfônico, cítrico ou adípico. São preferidos os sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis.

Os sais de adição de ácido são preparados como habitualmente por reunião dos componentes, preferivelmente num dissolvente ou diluente apropriado. Na síntese dos compostos de fórmula geral I podem ocorrer primeiro os sais de adição de ácido, na sequência do tratamento. A partir dos sais de adição de ácido podem então ser obtidos os compostos de fórmula geral I na forma livre, de preferência de forma conhecida, por exemplo por dissolução ou suspensão em água e a respectiva alcalinização, por exemplo com soda cáustica, e finalmente o isolamento.

Os compostos de fórmula geral I de acordo com a invenção que possuem um grupo carboxilo podem também apresentar-se na forma salina. São preferidos os sais de sódio, potássio e amónio, que podem ser obtidos por reacção da forma ácida com as correspondentes bases. No caso de os compostos de fórmula geral I conterem também, além de um grupo carboxi, um grupo amino livre, podem então existir também na forma do sal interno.

Os compostos de fórmula geral I de acordo com a invenção e os seus sais farmacologicamente aceitáveis possuem importantes propriedades farmacológicas. São eficazes sobre o sistema nervoso central por exemplo apresentam uma acção encefalotrópica e nootrópica, e servem pois para o tratamento de doenças das funções cerebrais, tais como insuficiência cerebral, processos de envelhecimento cerebral, poder de memorização diminuído, tal como ocorrem também na doença de Alzheimer ou na demência do infarte múltiplo, ou no caso de diminuição do poder de aprendizagem. Surpreendentemente ultrapassam consideravelmente os compostos já conhecidos com o mesmo objectivo de acção. Manifestam uma excelente eficácia em testes de diversas naturezas, como por exemplo no prolongamento do tempo de sobrevivência sob hipoxia de nitrito de sódio, de acordo com Gibsen e Bless (J. Neurochemistry 27, (1976)) no melhoramento da tolerância à hipoxia induzida por azoto, fazendo-se respirar animais de ensaio com azoto puro depois da medicação prévia com os preparados em ensaio, e medindo-se o prolongamento do intervalo de tempo entre a iniciação da respiração e a neutralidade eléctrica do electroencefalograma, assim como a letalidade.

Os produtos de acordo com a invenção também são bastante eficazes em testes que vizam directamente a avaliação do poder de aprendizagem e memorisação, como por exemplo o conhecido teste de "avoidance".

O ensaio nos testes referidos, bem como numa série de outros testes, prova que os compostos de acordo com a invenção em doses reduzidas e com fraca toxicidade, possuem, surpreendentemente, um perfil de acção especialmente favorável que não se encontra em composições conhecidas nesta forma. Estes resultados são ilustrados com maior precisão com base nos quadros adiante:

1) Amnésia do rato induzida por escopolamina

A injeccção de uma dose de escopolamina de 3 mg/kg i.p. conduz a uma amnésia num ensaio de aprendizagem "passive-avoidance". O tratamento prévio per oral com os compostos de fórmula geral I pode antagonizar significativamente, como se mostra no quadro adiante, a amnésia induzida experimentalmente. A substância conhecida piracetame, utilizada como termo de comparação, é apenas marginalmente eficaz em comparação com aquelas substâncias.

Exemplo Nr.	Dose mg/kg po	Amnésia com escopolamina % de recuperação da amnésia
5	30	56
8	30	71
Piracetame (comparação)	30	18

2) Amnésia induzida por isquémia no "gerbil" mongólico

Uma isquémia cerebral bilateral de curta duração (3-5 minutos) conduz no "gerbil" a uma perturbação duradoura da aprendizagem no teste "passive-avoidance". Se os animais forem tratados por via intra-peritoneal imediatamente depois do termo da isquémia, com os compostos de fórmula geral I, pode antagonizar-se a perturbação da aprendizagem. No quadro adiante indicam-se as doses que provocam uma antagonisação de cerca de metade do máximo (cerca de 50%) da perturbação da apren-

dizagem. Os compostos de acordo com a invenção apresentam uma extraordinária superioridade relativamente aos compostos da técnica actual.

Exemplo Nr.	Dose mg/kg ip	Perturbação da aprendizagem induzida por isquémia % de recuperação do poder de aprendizagem
5	1,00	51
8	0,03	58
9	0,10	54
11	1,00	54
Aniracetame (comparação)	30,00	45
Oxiracetame (comparação)	100,00	46

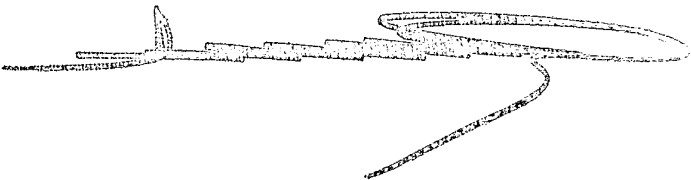
3) Estudos de ligação a receptor in vitro

O ensaio da acção das substâncias de acordo com a invenção de fórmula geral I, sobre as constantes de ligação do receptor glicina em sinaptosomas do cortex de ratazanas, permite reconhecer uma excelente ligação específica. A substância conhecida piracetame é ineficaz.

Exemplo Nr.	Ligação a receptores de glicina do cérebro
9	$K_d = 1,8 \times 10^{-6} \text{ M}$
11	$K_d = 0,8 \times 10^{-6} \text{ M}$
Piracetame (comparação)	Nenhuma ligação específica

Os compostos de fórmula geral I e os seus sais fisiologicamente aceitáveis representam pois um progresso da farmácia.

Os compostos de fórmula geral I de acordo com a invenção e os seus sais farmacologicamente aceitáveis podem pois ser admi-



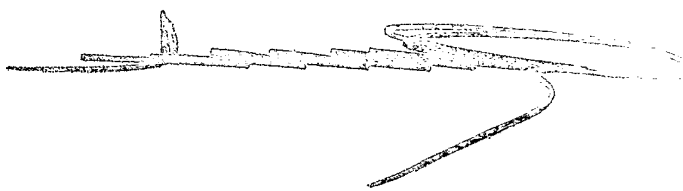
nistrados no homem como medicamentos, por exemplo para o combate ou a cura de doenças que são causadas por uma restrição da função cerebral, e no tratamento e cura de processos de envelhecimento cerebral.

Os compostos de fórmula geral I de acordo com a invenção e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis podem ser utilizados como medicamentos isoladamente, em misturas entre si ou na forma de composições farmacêuticas, que se prestam para administração entérica ou parentérica e que contêm como constituinte activo uma dose eficaz de pelo menos um composto de fórmula geral I ou de um seu sal, além dos excipientes e aditivos farmacêuticamente aceitáveis e correntes. As composições contêm normalmente cerca de 0,5 a 90% em peso do composto terapêuticamente eficaz.

Os medicamentos podem ser administrados por via oral, por exemplo na forma de pílulas, comprimidos, comprimidos revestidos, drageias, granulados, cápsulas de gelatina dura e mole, soluções, xaropes, emulsões ou suspensões ou misturas de aerosol. A administração também se pode realizar por via rectal, por exemplo na forma de supositórios ou por via parentérica, por exemplo na forma de soluções injectáveis, ou por via percutânea, por exemplo na forma de pomadas ou tinturas.

A preparação das composições farmacêuticas é realizada de forma conhecida por si, utilizando-se substâncias veiculares orgânicas ou inorgânicas farmacêuticamente inertes. Para a preparação de pílulas, comprimidos, drageias e cápsulas de gelatina dura podem-se empregar por exemplo lactose, fécula de milho ou derivados dos mesmos, talco, ácido esteárico ou os seus sais, etc. As substâncias veiculares apropriadas para cápsulas de gelatina mole e supositórios são por exemplo gorduras, ceras, poliois pastosos e líquidos, óleos naturais ou endurecidos, etc. Como substâncias veiculares para a preparação de soluções e xaropes prestam-se por exemplo água, sacarose, fructose, glucose, poliois, etc. Como substâncias veiculares para a preparação de soluções injectáveis prestam-se por exemplo água, álcoois, glicerina, poliois, óleos vegetais, etc.

As composições farmacêuticas, além da substância activa e das substâncias veiculares, podem conter ainda aditivos como por exemplo cargas, diluentes, desintegrantes, aglutinantes, lubrificantes, humectantes, estabilisadores, emulsionantes, conservantes, edulcorantes,

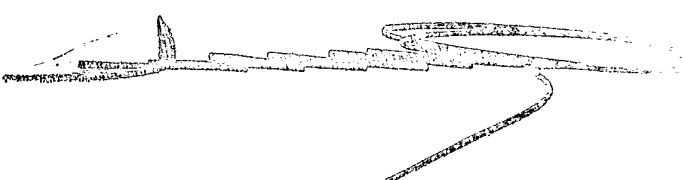


corantes, apalatables ou aromatisantes, espessantes, diluentes, substâncias tampão, e ainda solventes ou auxiliares de dissolução, ou agentes para produção de um efeito de depósito, assim como sais para modificação da pressão osmótica, meios de revestimento ou anti-oxidantes. Podem também conter 2 ou mais compostos de fórmula geral I ou os seus sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis, e podem conter ainda uma ou mais de outras substâncias terapeuticamente eficazes.

Estas outras substâncias terapeuticamente eficazes são por exemplo agentes promotores da irrigação sanguínea, como por exemplo dihidroergocristina, nicergolina, bufenina, ácido nicotínico e os seus ésteres, piridil carbinol, benciclano, cinarizina, naftidrofurilo, raubasina e vincamina; compostos inotrópicos positivos como digoxina, acetildigoxina, metildigoxina e glicósidos tipo lanato; dilatadores das coronárias como por exemplo carbocromeno, dipiridamol, nifedipina e perhexilina, compostos anti-angínicos tais como dinitrato de isosorbite, mononitrato de isosorbite, nitrato de glicerol, molsidomina e verapamil, β -bloqueadores como por exemplo propranolol, oxaprenolol, atenolol, metoprolol e penbutolol. Além disso podem-se combinar os compostos com outras substâncias eficazes nootropicamente, como por exemplo piracetame, ou substâncias activas sobre o sistema nervoso central, tais como pirlindol, sulpirida, etc.

A dosagem pode variar dentro de amplos limites e deve adaptar-se em cada caso particular às características próprias individuais. Em geral, para uma administração oral prescreve-se uma dose diária de cerca de 0,1 a 1 mg/kg, de preferência 0,3 a 0,5 mg/kg de peso corporal, para obtenção de resultados eficazes, e para a aplicação intravenosa a dose diária está em geral compreendida entre cerca de 0,01 e 0,3 mg/kg, de preferência 0,05 a 0,1 mg/kg de peso corporal. A dose diária é normalmente repartida por diversas administrações parciais, por exemplo 2, 3 ou 4, especialmente no caso da aplicação de grandes quantidades. Pode eventualmente revelar-se necessário, consoante o comportamento individual, desviar-se das doses diárias indicadas, tanto para cima como para baixo. As composições farmacêuticas contêm normalmente 0,1 a 50 mg, de preferência 0,5 a 10 mg da substância activa de fórmula geral I ou de um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, por dose.

Os exemplos 1 a 11 a seguir referem-se à prepara-



ção dos compostos de fórmula geral I, e os exemplos A a H referem-se à preparação de composições dos compostos de fórmula geral I.

Exemplo 1:

Tieno-2-il-aminoacetato de t-butilo

A mistura de 12,6 g de ácido tieno-2-il-aminoacético, 300 ml de dimetoxietano, 15 ml de ácido sulfúrico e 100 ml de isobuteno é agitada 5 h à temperatura ambiente em autoclave, e é vertida numa mistura composta por 800 ml de éter e 800 ml de soda cáustica 1N. A fase em éter é separada, a fase aquosa é extraída ainda 2 vezes com 200 ml de éter de cada vez. Depois da secagem das fases em éter com sulfato de magnésio e da concentração do dissolvente obtém-se um resíduo oleoso amarelado.

Rendimento: 6,8 g, óleo.

Exemplo 2:

Cloridrato de tieno-2-il-aminoacetato de metilo

Na solução de 6,8 g de ácido tieno-2-il-aminoacético em 70 ml de metanol faz-se borbulhar cloreto de hidrogénio gasoso e a mistura é aquecida 6 h a 50°C. O excesso de metanol e o ácido clorídrico são extraídos em vácuo e o resíduo sólido é lavado com metanol e é seco em vácuo.

Rendimento: 5,9 g pf. 179°C.

Exemplo 3:

Tieno-2-il-N-metoxicarbonilmetil-aminoacetato de t-butilo

A mistura de 6,6 g de tieno-2-il-aminoacetato de t-butilo (exemplo 1), 3,3 g de trietilamina, 5,0 g de bromoacetato de metilo e 40 ml de dimetoxietano é fervida ao refluxo durante 4 h. As fracções voláteis são eliminadas em vácuo e o restante é trirurado com 250 ml de água e o produto é extraído com acetato de etilo. Depois da secagem com sulfato de sódio adiciona-se carvão activado, ferve-se rapidamente e filtra-se. Depois da evaporação do dissolvente fica um resíduo oleoso.

Rendimento: 7,4 g óleo.

Exemplo 4:

Tieno-2-il-N-aminocarbonilmetil-aminoacetato de t-butilo

A mistura de 7,4 g do composto do exemplo 3 e 50 ml de amónia metanólica concentrada é deixada em repouso 15 h à temperatura ambiente. O dissolven

te é extraído, o resíduo é tratado com carvão activado em acetato de etilo fervente e a mistura é filtrada. Depois da evaporação dos dissolventes o resíduo obtido é triturado com éter dietílico, filtra-se e seca-se. Rendimento: 3,2 g pf.: 115-117°C.

Exemplo 5:

Ácido tieno-2-il-N-aminocarbonilmetil-aminoacético

Na solução de 2,4 g do composto do exemplo 4 em 25 ml de ácido acético faz-se borbulhar, mediante arrefecimento, cloreto de hidrogénio gasoso até à saturação. Deixa-se a mistura alcançar a temperatura ambiente agitando sempre. O sedimento que entretanto se forma é removido por filtração, é lavado com um pouco de metanol e é seco.

Rendimento: 2,0 g pf. 206°C (com decomposição).

Exemplo 6:

Tieno-2-il-aminoacetamida

a) Tieno-2-il-glioxilamida

Na solução de 73,6 g de tieno-2-il-glioxilato de etilo fazem-se borbulhar 13,6 g de amoníaco gasoso, mediante arrefecimento, e a mistura assim obtida é agitada 2h à temperatura ambiente. O dissolvente é extraído em vácuo e o resíduo é recristalizado em água: etanol (80:20).

Rendimento: 40,3 g pf. 86-88°C.

b) Tieno-2-il-hidroximino-acetamida

A mistura de 15,5 g de tieno-2-il-glioxiloamida, 75 ml de água, 75 ml de etanol, 10,4 g do cloridrato de hidroxilamina e 24,6 g de acetato de sódio é agitada 5h a 40°C, as fracções voláteis são extraídas em vácuo e o resíduo é tomado em água. O produto é extraído com acetato de etilo, a fase orgânica é seca e concentrada. O resíduo é recristalisado com um pouco de acetato de etilo.

Rendimento: 5,2 g pf: 146-149°C

c) Tieno-2-il-aminoacetamida

A mistura de 5,2 g de tieno-2-il-hidroximino-acetamida e 180 ml de metanol é hidrogenada na presença de Raney-níquel a 100°C/-50 bar. Depois do termo da absorção do hidrogénio filtra-se para remoção do catalisador de Raney-níquel, concentra-se o filtrado e o resíduo é depois recristalisado em éter dietílico.

Rendimento: 2,6 g pf: 82-84°C.

Exemplo 7:

Tieno-2-il-N-t-butoxicarbonilmetil-aminoacetamida

A solução de 9,4 g de tieno-2-il-aminoacetamida (exemplo 6), 12,9 g de bromoacetato de t-butilo e 6,7 g de trietilamina em 100 ml de dimetoxietano é aquecida à ebulição durante 16 h. O resíduo que é obtido depois da concentração da solução é repartido em água/acetato de etilo. A fase em acetato de etilo é seca, é fervida na presença de carvão activado, filtra-se e concentra-se o resíduo é recristalizado em acetato de etilo.

Rendimento: 3,4 g pf. 94-95°C

Exemplo 8:

Cloridrato de tieno-2-il-N-hidroxycarbonilmetil-aminoacetamida

Na suspensão de 3,2 g do composto do exemplo 7 em 30 ml de ácido acético faz-se borbulhar cloreto de hidrogénio gasoso até à saturação, mediante agitação e arrefecimento. Agita-se repetidamente 1 h e depois os componentes voláteis são eliminados em vácuo. O resíduo é recristalizado em éter.

Rendimento: 2,9 g pf: 208°C (com decomposição).

Exemplo 9:

Cloridrato do ácido tieno-2-il-N-aminoacetil-aminoacético

a) tieno-2-il-N-t-butoxicarbonilamino-acetil-amino-acetato de t-butilo

N-t-butoxicarbonil-glicina (4,3 g) e 2,5 g de trietilamina são dissolvidos em 240 ml de tetrahydrofurano e arrefecidos a -20°C.

Seguidamente adicionam-se-lhes gota a gota 2,9 g de cloreto de trimetilacetilo e agita-se continuamente 30 minutos a -20°C. A esta mistura adiciona-se depois, gota a gota, a solução de 7 g do composto do exemplo 1 e 2,5 g de trietilamina em 20 ml de dimetilformamida. O banho de arrefecimento é retirado e a mistura é agitada 2 h à temperatura ambiente. O sedimento é removido por filtração e o filtrado é concentrado. O resíduo oleoso é dissolvido em acetato de etilo, é lavado 2 vezes com água utilizando-se de cada vez 100 ml, é lavado 1 vez com 100 ml de uma solução a 5% de bicarbonato de sódio e ainda 1 vez com 100 ml de ácido cítrico 1N, e seca-se com sulfato de magnésio. Depois da eliminação do dissolvente fica como resíduo um produto oleoso.

Rendimento: 6,4 g óleo.

b) cloridrato do ácido tieno-2-il-N-aminoacetil-aminoacético

A solução de 9 g do composto do exemplo 9a) em 50 ml de ácido acético é saturada com cloreto de hidrogênio gasoso mediante arrefecimento por gelo. Agitando-se sempre deixa-se vir à temperatura ambiente, formando-se deste modo um precipitado que é removido por filtração. O sólido é tomado num pouco de metanol e é fervido na presença de carvão activado. Depois da filtração o produto é precipitado por adição de éter dietílico e isola-se por filtração.

Rendimento: 2,2 g ponto de fusão: 197°C (com decomposição).

Exemplo 10:

tieno-2-il-N-etoxycarbonilmetil-aminoacetamida

É obtido analogamente ao exemplo 7 a partir de 15,6 g de tieno-2-il-aminoacetamida e de 16,7 g de bromoacetato de etilo.

Rendimento: 6,8 g ponto de fusão: 120-122°C.

Exemplo 11:

N-(tieno-2-il-aminoacetil)-glicina

a) N-(tieno-2-il-hidroxiimino-acetil)-glicina

A mistura de 22 g de N-hidroxycarbonilmetilamida do ácido tieno-2-il-glioxílico (preparada a partir de ácido aminoacético e de tieno-2-il-glioxilato de etilo, ponto de fusão 168-170°C) 15 ml de água, 50 ml de metanol e 9,5 g de cloridrato de hidroxilamina adicionam-se às porções 17,6 g de hidróxido de sódio na forma de pó. A temperatura é mantida a 40-50°C mediante arrefecimento e a mistura é depois agitada continuamente à temperatura ambiente durante 2 horas. Acidifica-se com ácido clorídrico concentrado e em seguida os constituintes voláteis são extraídos em evaporador rotativo. O resíduo é fervido com 300 ml de etanol, filtra-se com carvão activado e o filtrado é concentrado em vácuo. O resíduo é triturado com éter dietílico e filtrado.

Rendimento: 7,0 g ponto de fusão: 175-177°C.

b) N-(tieno-2-il-aminoacetil)-glicina

A solução de 11,4 g de tieno-2-il-hidroximino-acetilglicina e 7 ml de amônia em 100 ml de metanol é hidrogenada em autoclave a 100°C/50 bar, com Raney-níquel como catalisador, até ao termo da absorção de hidrogênio. Filtra-se para remoção do catalisador e o filtrado é concentrado em vácuo. O resíduo é posto em suspensão em 100 ml de etanol e é aquecido,

e mistura-se com água suficiente para que se forme uma solução límpida. Seguidamente adiciona-se carvão activado, filtra-se e arrefece-se em banho de gelo. O sedimento é removido por filtração e seco.

Rendimento: 7,8 g ponto de fusão: 208°C (com decomposição)

Exemplo A

Emulsões com 3 mg da substância activa por 5 ml podem ser preparadas de acordo com a seguinte formulação:

substância activa	0,06 g
óleo neutro	q.b.
carboximetilcelulose de sódio	0,6 g
estearato de polioxietileno	q.b.
glicerina pura	0,2 a 2 g
aromatizante	q.b.
água (desmineralizada ou destilada)	até 100 ml

Exemplo B

Podem ser preparados comprimidos de acordo com a seguinte formulação:

substância activa	2 mg
lactose	60 mg
fécula de milho	30 mg
amido solúvel	4 mg
estearato de magnésio	4 mg
	100 mg.

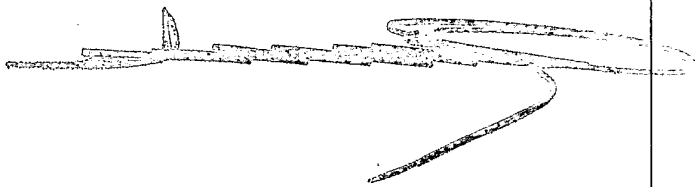
Exemplo C

Para a preparação de cápsulas de gelatina mole com 5 mg da substância activa por cápsula presta-se a seguinte composição:

substância activa	5 mg
mistura de triglicéridos de óleo de côco	150 mg
conteúdo da cápsula	155 mg

Exemplo D

Para a preparação de drageias presta-se a seguinte formulação:



substância activa	3 mg
fécula de milho	100 mg
lactose	55 mg
hidrogenofosfato de cálcio	30 mg
amido solúvel	3 mg
estearato de magnésio	5 mg
sílica coloidal	4 mg
	200 mg

Exemplo E

Drageias contendo uma substância activa de acordo com a invenção e uma outra substância terapeuticamente activa:

substância activa	6 mg
propranolol	40 mg
lactose	90 mg
fécula de milho	90 mg
hidrogenofosfato de cálcio	34 mg
amido solúvel	3 mg
estearato de magnésio	3 mg
sílica coloidal	4 mg
	270 mg

Exemplo F

Drageias contendo uma substância activa de acordo com a invenção e uma outra substância terapeuticamente activa:

substância activa	5 mg
pirlindol	5 mg
lactose	60 mg
fécula de milho	90 mg
hidrogenofosfato de cálcio	30 mg
amido solúvel	3 mg
estearato de magnésio	3 mg
sílica coloidal	4 mg
	200 mg

Exemplo G

Cápsulas contendo uma substância activa de acordo com a invenção e uma outra substância terapeuticamente activa:

substância activa	5 mg
nicergolina	5 mg
fécula de milho	185 mg
	195 mg

Exemplo H

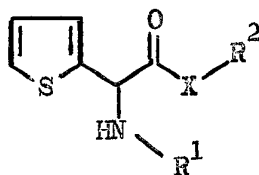
Podem ser preparadas soluções injectáveis com 1 mg da substância activa por ml de acordo com a seguinte formulação:

substância activa	1,0 mg
polietilenoglicol 400	0,3 mg
cloreto de sódio	2,7 mg
água para injeções até	1 ml.

REIVINDICAÇÕES

- 1ª -

Processo para a preparação de derivados de ácido tienilacético de fórmula geral I



na qual

X representa -O- ou -NH-;

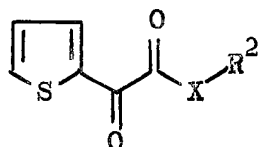
R¹ representa hidrogénio, o grupo -CH₂-CO-R³ ou o grupo -CO-CH₂-NH₂;

R² representa hidrogénio, alquilo ou o radical R¹ e

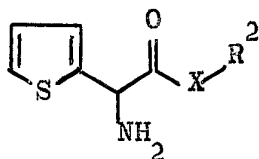
R^3 representa alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono, hidroxí ou amino, em que R^1 e R^2 não podem representar simultaneamente hidrogénio se X representar oxigénio,

assim como dos seus sais farmacêuticamente aceitáveis, caracterizado por

A) se fazer reagir um composto de fórmula geral II

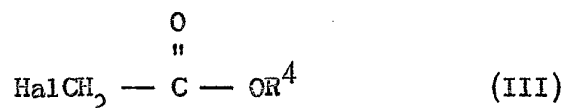


na qual X e R^2 são definidos como acima, com hidroxilamina, obtendo-se a oxima, e se fazer reagir esta por redução a compostos de fórmula geral Ia



podendo estes últimos eventualmente

a) ser submetidos a reacção por alquilação com halogenoacetatos de fórmula geral III

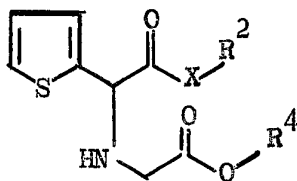


na qual

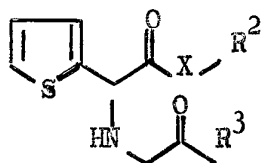
Hal representa halogénio, de preferência bromo, e

R^4 representa alquilo com 1 a 4 átomos de carbono,

a compostos de fórmula geral Ib

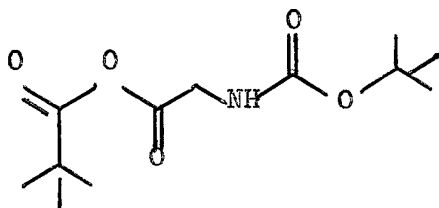


e se fazer reagir este eventualmente por hidrólise ou aminólise com amoníaco a compostos de fórmula geral Ic

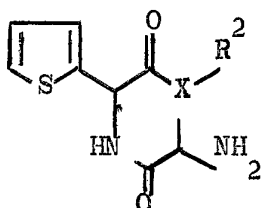


na qual R^3 representa $-OH$ ou $-NH_2$, ou

b) ser transformados por reacção com o anidrido misto de fórmula IV

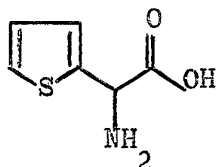


e em seguida por hidrólise em compostos de fórmula Id



ou

B) se esterificar ou transformar em amida 2-tienilglicina de fórmula V



a compostos de fórmula geral Ia, e se fizerem reagir estes de novo, eventualmente, como descrito acima em A), sendo ainda os compostos de fórmulas gerais Ia até Id transformados eventualmente num seu sal.

- 2ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se obterem derivados de ácido tienilacético nos quais

X representa $-O-$;

R^1 representa o grupo $-CH_2-CO-R^3$;

R^2 representa hidrogénio ou alquilo com 1 a 4 átomos de carbono e

R^3 representa alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono, hidroxí ou amino.

- 3ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se obterem derivados do ácido tienilacético nos quais

X representa -NH-;

R^1 representa o grupo $-CH_2-CO-R^3$;

R^2 representa hidrogénio e

R^3 representa alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono ou hidroxí.

- 4ª -

Processo de acordo com as reivindicações anteriores caracterizado por se obter nomeadamente o composto ácido tieno-2-il-N-aminocarbonilmetil-aminoacético.

- 5ª -

Processo de acordo com as reivindicações 1 a 3 caracterizado por se obter nomeadamente o composto cloridrato de tieno-2-il-N-hidroxicarbonilmetil-aminoacetamida.

- 6ª -

Processo para a preparação de uma composição farmacéutica caracterizado por se incorporar como ingrediente activo um ou mais derivados do ácido tienilacético, quando preparados por um processo de acordo com as reivindicações anteriores, ou um seu sal farmacéuticamente aceitável, em combinação com substâncias veiculares e aditivos farmacéuticamente aceitáveis apropriados, e eventualmente ainda uma ou mais de outras substâncias activas farmacéuticas, e se conferir à mistura uma forma apropriada para administração.

A requerente reivindica a prioridade do pedido alemão apresentado em 16 de Março de 1989, sob o No. P 39 08 547.3.

Lisboa, 15 de Março de 1990

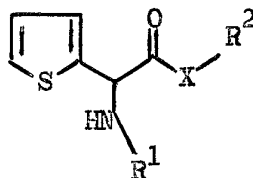
O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL



RESUMO

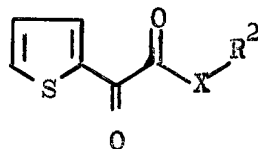
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DO ÁCIDO TIENILACÉTICO E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE OS CONTEM"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de derivados de ácido tienilacético de fórmula I

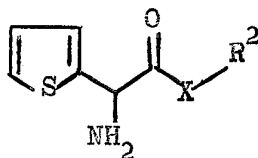


assim como dos seus sais farmacêuticamente aceitáveis, que compreende

A) fazer-se reagir um composto de fórmula geral II

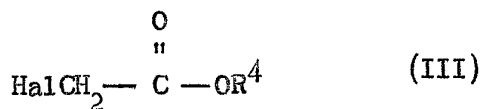


com hidroxilamina, obtendo-se a oxina, e se fazer reagir esta por redução a compostos de fórmula geral Ia

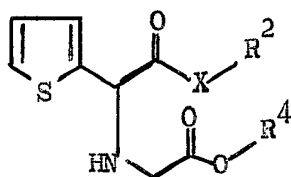


podendo estes últimos eventualmente

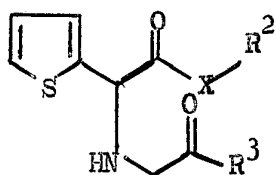
a) ser submetidos a reacção por alquilação com halogenoacetatos de fórmula geral III



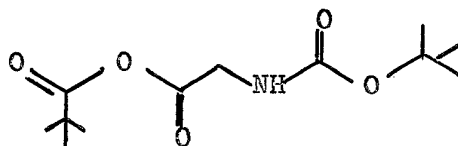
a compostos de fórmula geral Ib



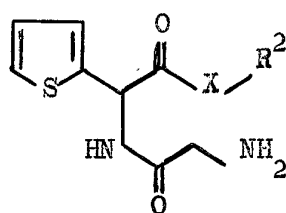
e fazer-se reagir este eventualmente por hidrólise ou aminólise com amoníaco a compostos de fórmula geral Ic



b) ser transformados por reacção com o anidrido misto de fórmula IV

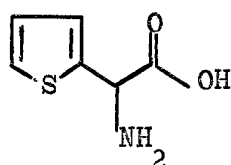


e em seguida por hidrólise em compostos de fórmula Id



ou

B) esterificar-se ou transformar-se em amida-2-tienilglicina de fórmula V



a compostos de fórmula geral Ia, e fazerem-se reagir estes de novo, eventualmente, como descrito acima em A), sendo ainda os compostos



de fórmulas gerais Ia até Id transformados eventualmente num seu sal.

•
•
•