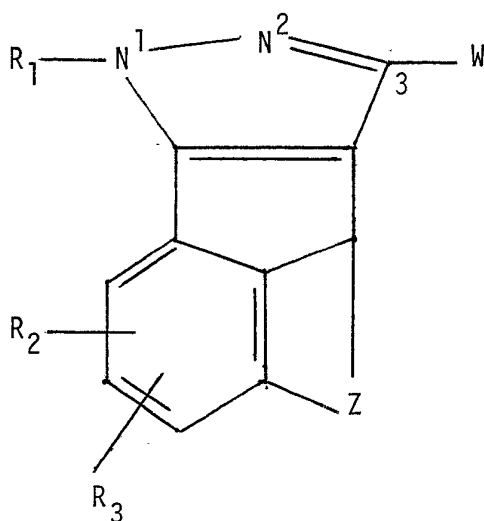


FARMITALIA CARBO ERBA S.p.A."PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS PIRAZÓLICOS
CONDENSADOS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"

A presente invenção diz respeito a um processo para a preparação de novos derivados pirazólicos condensados e de composições farmacêuticas que os contêm.

Os compostos da presente invenção possuem a fórmula geral

(I):



(I)

na qual

o símbolo Z representa uma cadeia alquilênica C₂-C₆, um grupo -CH=CH-CH= ou um grupo de fórmula geral: -E-CHR₄-(CH₂)_p na qual o símbolo p representa zero ou o número 1 ou 2; o símbolo E representa um átomo de oxigênio ou um grupo de fórmula geral: >S(O)_q- na qual o símbolo q representa zero ou o número 1 ou 2; e o símbolo R₄ representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo

C_1-C_3 ;

o símbolo R_1 representa um grupo alquilo C_1-C_6 , benzilo, piridilo ou fenilo tendo, eventualmente, como substituinte(s) um ou dois átomo(s) de halogênio ou grupo(s) trifluorometilo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , nitro, amino, formilamino ou alcoól (C_2-C_8) -amino;

os símbolos R_2 e R_3 representam cada um, independentemente,

a) um átomo de hidrogênio ou de halogênio ou um grupo alquilo

C_1-C_6 ;

b) um grupo hidroxí, alcoxi C_1-C_6 ou alceniloxi C_3-C_4 ; ou

c) um grupo nitro, amino, formilamino ou alcoól (C_2-C_8) -amino;

e

o símbolo W representa:

a') um grupo de fórmula geral: $-CO-\underset{\underset{R}{|}}{CH}-S(O)_n-CH_3$, na qual o símbolo

n representa o número 1 ou 2 e o símbolo R representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo C_1-C_6 ; ou

b') um grupo de fórmula geral: $-CO-\underset{\underset{Q}{|}}{CH}-CN$ na qual o símbolo Q

representa um átomo de hidrogênio, um grupo carboxilo, $-CONH_2$, alcoxi (C_2-C_7) -carbonilo ou um grupo de fórmula ge

ral: $-\underset{\underset{R_b}{|}}{CON}^{\overset{\overset{R_a}{|}}{}}$ ou $-\underset{\underset{R_b}{|}}{CSN}^{\overset{\overset{H}{|}}{}}$, em que o símbolo R_a representa um

átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo C_1-C_{20} e o símbolo R_b representa um grupo alquilo C_1-C_{20} ou um grupo de fórmula geral: $-(CH_2)_m-R_5$ na qual o símbolo m representa zero ou o número 1 ou 2 e o símbolo R_5 representa:



- a") um grupo cicloalquilo C_5-C_8 ;
- b") um grupo piridilo tendo, eventualmente, como substituinte(s) um ou dois átomo(s) de halogênio ou grupo(s) alquilo C_1-C_6 ou alcoxi C_1-C_6 ; ou
- c'') um grupo fenilo tendo, eventualmente, como substituinte(s), um ou dois átomo(s) de halogênio ou grupo(s) CF_3 , alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , amino, nitro, formilamino, alcenoil (C_2-C_8)-amino, di-alquil (C_1-C_6)-amino, hidroxil, formiloxil ou alcenoíloxil (C_2-C_8).

A presente invenção inclui no seu âmbito, os sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, e também todos os isômeros, estereoisômeros e isômeros ópticos, possíveis, e suas misturas, e os metabolitos e os precursores metabólicos ou bioprecursores dos compostos de fórmula geral (I):

Deve notar-se que quando nos compostos de fórmula geral (I), o símbolo W representa um grupo de fórmula geral:

-CO-CH-CN,

Q
como se definiu antes, na alínea b'), pode representar-se também por meio de uma estrutura tautomérica, nomeadamente a estru

4.

tura enólica de fórmula geral c'):



em que o símbolo Q tem o significado, definido antes.

Os compostos de fórmula geral (I), na qual o símbolo W representa a estrutura enólica c'), cabem dentro do âmbito da presente invenção, também, e estão descritos aqui, como compostos de fórmula geral (I), na qual o símbolo W representa um grupo de fórmula geral: -CO-CH-CN, como se define na alínea b').



É evidente que quando nos compostos da presente invenção, o símbolo Z representa um grupo de fórmula geral: -E-CHR₄-(CH₂)_p, na qual os símbolos p, E e R₄ têm os significados definidos antes, o heteroátomo E está ligado, directamente, ao núcleo fenilo condensado na molécula.

Os grupos alquilo, alquilenos, alcanofloxi, alcoxi, alcoxycarbonilo e alcanoilamino podem ser de cadeia simples ou ramificada.

Um grupo alquilo C₁-C₂₀ representa, de preferência, um grupo alquilo C₁-C₆. Um grupo alquilo C₁-C₆ representa, por exemplo, um grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo ou butilo terc., e com mais preferência, um grupo metilo, etilo ou butilo terc.. Um grupo alquilo C₁-C₃ representa, de preferência, um grupo metilo, etilo ou propilo, em particular metilo.

Um grupo alceniloxi C₃-C₄ representa, de preferência, um grupo aliloxi.

Um grupo alcoxi C₁-C₆ representa, por exemplo, um grupo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi ou butoxi terc., de



preferência um grupo metoxi, etoxi ou propoxi.

Um grupo cicloalquilo C_5-C_8 representa, de preferência, um grupo ciclopentilo ou ciclo-hexilo.

Um grupo alcanoíloxi C_2-C_8 representa, de preferência, um grupo alcanoíloxi C_2-C_5 , em particular acetoxi ou propionilo-xi.

Uma cadeia alquilena C_2-C_6 representa, de preferência, uma cadeia alquilena C_2-C_4 , em particular: $-CH_2-CH_2$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ e $-CH(CH_3)-CH_2-CH_2$.

Um grupo alcoxi (C_2-C_7) -carbonilo representa, de preferência, um grupo alcoxi (C_2-C_5) -carbonilo, em particular um grupo alcoxi (C_2-C_3) -carbonilo.

Um grupo alcanoíl (C_2-C_8) -amino representa, de preferência, um grupo alcanoíl (C_2-C_6) -amino, em particular um grupo acetilamino ou propionilamino.

Exemplos de sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, são os que possuem bases inorgânicas, tais como hidróxidos de sódio, potássio, cálcio e alumínio, ou os que possuem bases orgânicas, tais como lisina, trietilamina, trietanolamina, dibenzilamina, metilbenzilamina, di-(2-etil-hexil)-amina, piperidina, N-etilpiperidina, N,N-dietilaminoetilamina, N-etilmorfolina, β -fenetilamina, N-benzil- β -fenetilamina, N-benzil-N,N-dimetilamina e as outras aminas orgânicas aceitáveis, assim como os sais com ácidos inorgânicos, por exemplo, ácido clorídrico, bromídrico e sulfúrico e com ácidos orgânicos, por exemplo, ácido cítrico, tartárico, maleico, málico, fumárico, metanossulfônico e etanossulfônico.

Sais preferidos dos compostos de fórmula geral (I) são os seus sais de sódio e de potássio.

Como se referiu antes, a presente invenção inclui, também, dentro do seu âmbito, bioprecusores aceitáveis, sob o ponto de vista farmacêutico, (conhecidos, também, como pré-medicamentos), dos compostos de fórmula geral (I), isto é, compostos que possuem uma fórmula diferente da fórmula geral (I) anterior, mas que todavia, após administração aos seres humanos, se convertem directa ou indirectamente, in vivo, num composto de fórmula geral (I).

Compostos preferidos da presente invenção são os compostos de fórmula geral (I) na qual:

o símbolo Z representa uma cadeia alquilena C_2-C_4 ou um grupo $:-CH=CH-CH=$ ou um grupo de fórmula geral $:-E-CHR_4-(CH_2)_p-$, em que o símbolo p representa zero ou o número 1 ou 2; o símbolo E representa um átomo de oxigênio ou um grupo $>S(O)_q$, em que o símbolo q representa zero ou o número 1 ou 2; e o símbolo R_4 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo C_1-C_3 ;

o símbolo R_1 representa um grupo alquilo C_1-C_4 ou fenilo, tendo, eventualmente, como substituinte(s) um ou dois átomo(s) de halogéneo ou grupo(s) amino, trifluorometilo, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 ou nitro;

os símbolos R_2 e R_3 representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogênio ou de halogéneo ou um grupo alquilo C_1-C_4 ou alcoxi C_1-C_4 ;

o símbolo W representa:

um grupo de fórmula geral $:-CO-\underset{\substack{| \\ R'}}{CH}-S(O)_n-CH_3$, em que o símbolo n representa o número 1 ou 2 e o símbolo R' representa um

átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo C_1-C_4 ; ou

um grupo de fórmula geral: $-CO-CH-CN$, em que o símbolo Q'

$\begin{array}{c} | \\ Q' \end{array}$

representa um átomo de hidrogênio, ou um grupo $-CONH_2$, alcoxi(C_2-C_5)-carbonilo ou um grupo de fórmula geral: $-CONR'_aR'_b$ ou $-CSNHR'_b$, em que o símbolo R'_a representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo C_1-C_6 e o símbolo R'_b representa um grupo alquilo C_1-C_6 ou um grupo de fórmula geral: $-(CH_2)_{m'}-R'_5$, em que o símbolo m' representa zero ou o número 1 e o símbolo R'_5 representa um grupo cicloalquilo C_5-C_8 ou um grupo piridilo ou fenilo tendo, eventualmente, como substituinte(s) um ou dois átomo(s) de halogênio ou grupo(s) CF_3 , alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , nitro ou amino; e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

Compostos mais preferidos da presente invenção são os de fórmula geral (I) na qual:

o símbolo Z representa uma cadeia alquilênica C_3-C_4 ou um grupo $-CH=CH-CH=$ ou um outro grupo de fórmula geral: $E'-CHR'_4-CH_2-$,

em que o símbolo E' representa um átomo de oxigênio ou de enxofre o símbolo R'_4 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo C_1-C_3 ;

o símbolo R_1 representa um grupo alquilo C_1-C_2 ou fenilo, eventualmente, substituído por um átomo de halogênio ou um grupo trifluorometilo, alquilo C_1-C_4 ou alcoxi C_1-C_4 ;

o símbolo R_2 representa um átomo de hidrogênio;

o símbolo R_3 representa um átomo de hidrogênio ou de halogênio ou um grupo alquilo C_1-C_4 ou alcoxi C_1-C_4 ;



o símbolo W representa:

um grupo de fórmula geral: $-\text{CO}-\text{CH}-\text{S}(\text{O})_{\text{n}}-\text{CH}_3$, na qual o

R"

símbolo n representa 1 ou 2 e o símbolo R" representa um átomo de hidrogênio ou um grupo metilo; ou

um grupo de fórmula geral: $-\text{CO}-\text{CH}-\text{CN}$, na qual o símbolo

Q"

Q" representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alcoxi(C_2-C_3)-carbonilo ou um grupo de fórmula geral: $-\text{CONR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ ou $-\text{CSNHR}^{\text{b}}$,

na qual o símbolo R^{a} representa um átomo de hidrogênio ou um

grupo metilo e o símbolo R^{b} representa um grupo alquilo C_1-C_6

ou um grupo de fórmula geral: $-(\text{CH}_2)_{\text{m}}\text{R}^{\text{5}}$, em que, o símbolo m' tem

o significado, definido antes, e o símbolo R^{5} , representa um gru

po cicloalquilo C_5-C_6 ou um grupo fenilo tendo, eventualmente,

como substituinte(s) um ou dois átomo(s) de halogênio ou grupo(s)

CF_3 , nitro, amino, metil e metoxi; e os seus sais aceitáveis sob

o ponto de vista farmacêutico.

Exemplos de compostos particularmente preferidos da presente invenção são:

1-metil-3-metilsulfinilacetil-3b,4,5,6,-tetrahydro-1H-acenaftileno[1,2-c]pirazol;

1,9-dimetil-3-metilsulfinilacetil-1H-acenaftileno[1,2-c]pirazol;

1,6-dimetil-3-metilsulfinilacetil-3b,4,5,6,-tetra-hidro-1H-acenaftileno[1,2-c]pirazol;

2-ciano-3-(1-metil-1H-acenaftileno[1,2-c]pirazolil-3)-N-fenil-3-oxo-propanamida;

N-benzil-2-ciano-3-(1-metil-1H-acenaftileno [1,2-c]pirazolil-3)-3-oxo-propanamida;

2-ciano-N-(4-fluoro-fenil)-3-(1-metil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno [1,2-c]pirazol-3)-3-oxo-propanamida;

N-benzil-2-ciano-3-(1-metil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno [1,2-c]pirazolil-3)-3-oxo-propanamida;

2-ciano-3-(9-metoxi-1-metil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzopirano [4,5,6-e,f] ciclopentapirazolil-3)-N-fenil-3-oxo-propanamida;

9-fluoro-1-metil-3-metilsulfinilacetil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzopirano [4,5,b-e,f] ciclopentapirazol;

N-benzil-2-ciano-3-(9-metoxi-1-metil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzopirano [4,5,6-e,f] ciclopentapirazolil-3)-3-oxo-propanamida;

2-ciano-N-(4-fluoro-fenil)-3-(9-metoxi-1-metil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzopirano [4,5,6-e,f] ciclopentapirazolil-3)-3-oxo-propanamida;

2-ciano-N-(3-fluoro-fenil)-3-(9-metoxi-1-metil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzopirano [4,5,6-e,f] ciclopentapirazolil-3)-3-oxo-propanamida;

N-(3-cloro-fenil)-2-ciano-3-(9-metoxi-1-metil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzopirano [4,5,6-e,f] ciclopentapirazolil-3)-3-oxo-propanamida;

N-benzil-2-ciano-3-(9-metoxi-1,5-dimetil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzopirano [4,5,6-e,f] ciclopentapirazolil-3)-3-oxo-propanamida;

2-ciano-3-(9-metoxi-1,5-dimetil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzopirano [4,5,6-e,f] ciclopentapirazolil-3)-N-fenil-3-oxo-propanamida;



2-ciano-N-(4-fluoro-fenil)-3-(9-metoxi-1-metil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzotipirano[4,5,6-e,f]ciclopentapirazolil-3)-3-oxo-propanamida;

N-benzil-2-ciano-3-(9-metoxi-1-metil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno[1,2-c]pirazolil-3)-3-oxo-propanamida;

2-ciano-3(9-metoxi-1-metil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno[1,2-c]pirazolil-3)-N-fenil-3-oxo-propanamida;

2-ciano-N-(4-fluoro-fenil)-3-(9-metoxi-1-metil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno[1,2-c]pirazolil-3)-3-oxo-propanamida;

2-ciano-3-(9-fluoro-1-metil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzopirano[4,5,6-e,f]ciclopentapirazolil-3)-N-fenil-3-oxo-propanamida;

N-benzil-2-ciano-3-(9-fluoro-1-metil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzopirano[4,5,6-e,f]ciclopentapirazolil-3)-3-oxo-propanamida;

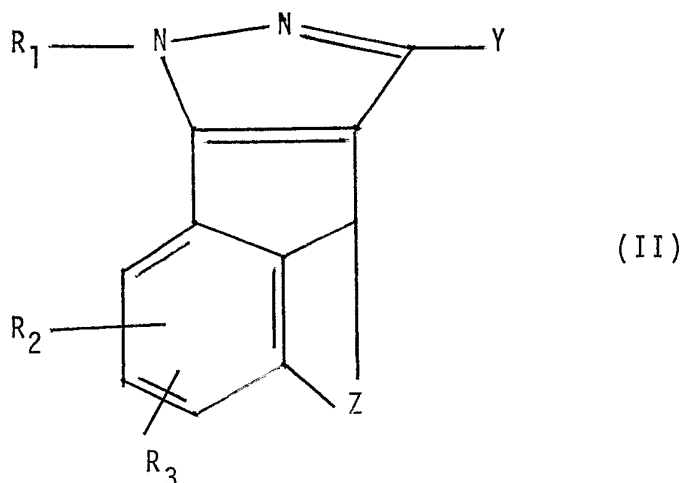
2-ciano-N-(4-fluoro-fenil)-3-(9-fluoro-1-metil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzopirano[4,5,6-e,f]ciclopentapirazolil-3)-3-oxo-propanamida;

e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, em particular os sais de sódio e de potássio.

Os compostos de fórmula geral (I) e os seus sais podem preparar-se, por exemplo, por meio de um processo que compreende:

4

A) Reacção de um composto de fórmula geral (II):



na qual

os símbolos Z, R₁, R₂ e R₃ têm os significados definidos antes, e o símbolo Y representa um grupo carboxilo ou um derivado reactivo de um grupo carboxilo, com um composto de fórmula geral (III):

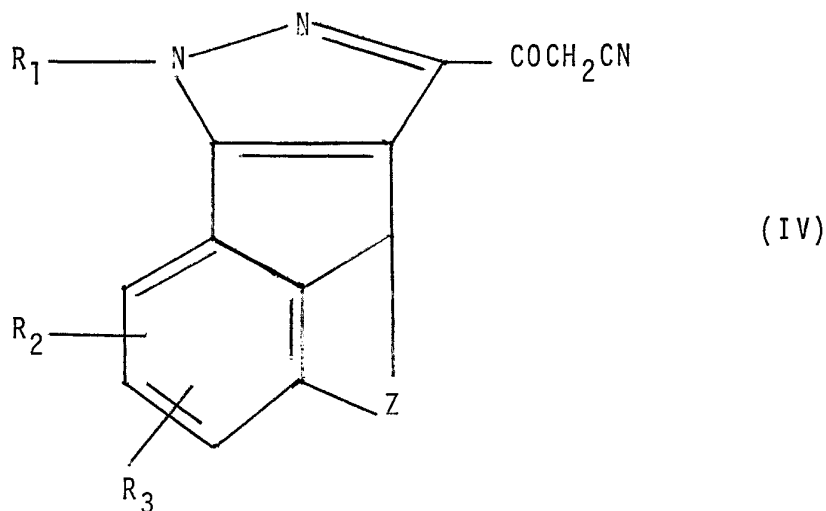


na qual

o símbolo A tem o significado do símbolo Q anterior, excepto o grupo carboxilo, obtendo-se assim um composto de fórmula geral (I), em que o símbolo W representa um grupo de fórmula geral: -CO-CH-CN , em que o símbolo Q tem o significado anterior ,
 $\begin{array}{c} | \\ \text{Q} \end{array}$
 excepto o grupo carboxilo; ou

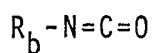
4.

B) Reacção de um composto de fórmula geral (IV):

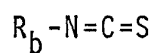


na qual

os símbolos Z, R_1 , R_2 e R_3 têm os significados, definidos antes, com um composto de fórmula geral (V) ou (Va):



(V)



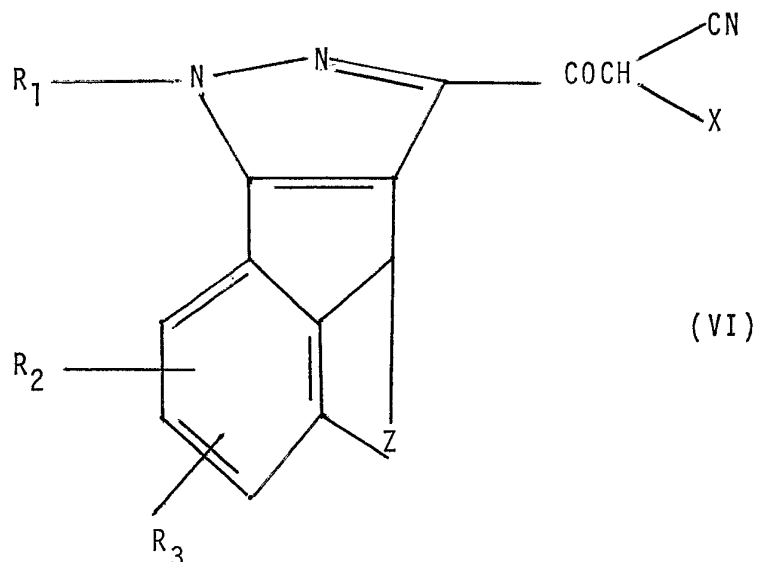
(Va)

nas quais

o símbolo R_b tem o significado, definido antes, obtendo-se assim, um composto de fórmula geral (I), em que o símbolo W representa um grupo de fórmula geral: $-CO-\underset{\substack{| \\ Q}}{CH}-CN$, na qual, o símbolo Q

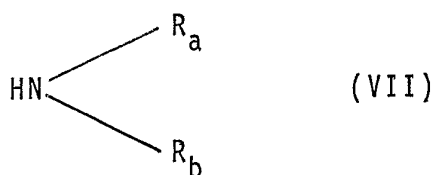
representa um grupo de fórmula geral: $-CONHR_b$ ou $-CSNHR_b$, respectivamente, em que o símbolo R_b tem o significado, definido antes; ou

c) Reacção de um composto de fórmula geral (VI):



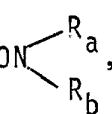
na qual

os símbolos Z , R_1 , R_2 e R_3 têm os significados, definidos antes, e o símbolo X representa um derivado reactivo de um grupo carboxilo, com um composto de fórmula geral (VII):



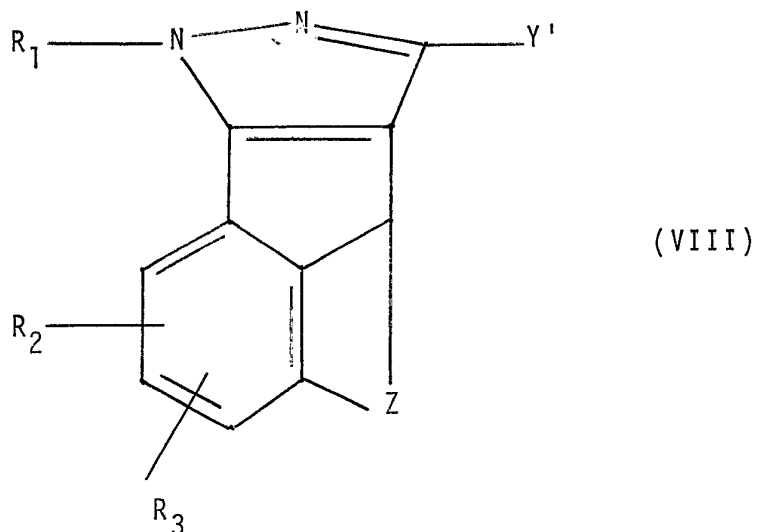
na qual

os símbolos R_a e R_b têm os significados, definidos antes, obtendo-se assim, compostos de fórmula geral (I), em que o símbolo W representa um grupo de fórmula geral: $-CO-CH-CN$, em que o

símbolo Q representa um grupo de fórmula geral: $-CON$ , na qual os símbolos R_a e R_b têm os significados definidos antes; ou

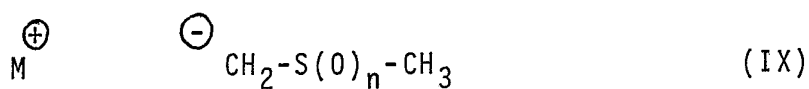
4.

D) Reacção de um composto de fórmula geral (VIII):



na qual

os símbolos Z, R₁, R₂ e R₃ têm os significados, definidos antes, e o símbolo Y representa um grupo éster, com um composto de fórmula geral (IX):



na qual

o símbolo n tem o significado, definido antes, e o símbolo M representa um metal alcalino, para se obter um composto de fórmula geral (I), em que o símbolo W representa um grupo de fórmula geral: $\text{-CO-CH-S(O)}_n\text{-CH}_3$, na qual o símbolo n tem o significado, definido antes, e o símbolo R representa um átomo de hidrogênio; ou

E) Alquilação de um composto de fórmula geral (I) na qual o símbolo W representa um grupo de fórmula geral: $-CO-CHR-S(O)_n-CH_3$, na qual o símbolo R representa um átomo de hidrogênio e o símbolo n tem o significado, definido antes, para se obter o correspondente composto de fórmula geral (I), em que o símbolo R representa um grupo alquilo C_1-C_6 e o símbolo n tem o significado definido antes; ou

F) Hidrólise de um composto de fórmula geral (I), em que o símbolo W representa um grupo de fórmula geral: $-CO-\underset{\substack{| \\ Q}}{CH}-CN$, na qual o símbolo Q representa um grupo alcoxi(C_2-C_7)-carbonilo, para se obter o correspondente composto de fórmula geral (I) em que o símbolo W representa um grupo de fórmula geral: $-CO-\underset{\substack{| \\ COOH}}{CH}-CN$; e/ou, eventualmente, conversão de um composto de fórmula geral (I) nou tro composto de fórmula geral (I) e/ou, eventualmente, conversão de um composto de fórmula geral (I) num seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, e/ou, eventualmente, conversão de um sal de um composto de fórmula geral (I) num composto livre e/ou, eventualmente, separação de uma mistura de isômeros dos compostos de fórmula geral (I) nos isômeros individuais.

Quando o símbolo Y representa um derivado reactivo de um grupo carboxilo, este é, por exemplo, um grupo halogenocarbonilo, de preferência, um grupo clorocarbonilo, ou um grupo éster, de preferência um grupo alcoxi (C_2-C_7)-carbonilo, e de preferência um grupo alcoxi(C_2-C_3)-carbonilo.

A reacção entre um composto de fórmula geral (II), na qual o símbolo Y representa um grupo carboxilo, e um composto de fórmula geral (III) pode efectuar-se, por exemplo, na presença de

4.

um agente condensante, tal como cianofosfonato dietílico, na presença de uma base, tal como trietilamina, num dissolvente inerte, tal como dimetilformamida, a uma temperatura variando entre cerca de 0°C e cerca de 50°C . A reacção entre um composto de fórmula geral (II), na qual o símbolo Y representa um derivado reactivo de um grupo carboxilo, e um composto de fórmula geral (III), pode efectuar-se por exemplo, na presença de uma base forte, tal como, hidreto de sódio, butóxido de potássio terc., etóxido de tálho, num dissolvente inerte, tal como 1,2-dimetoxietano, dioxano, dimetilformamida, a uma temperatura variando entre 0°C e cerca de 100°C . A reacção entre um composto de fórmula geral (IV) e um composto de fórmula geral (V) ou (Va) pode efectuar-se, por exemplo, na presença de uma base, tal como hidreto de sódio ou trietilamina, num dissolvente inerte, tal como tolueno, dioxano, tetra-hidrofurano, dimetilformamida, a uma temperatura variando entre cerca de 0°C e cerca de 100°C .

Nos compostos de fórmula geral (VI), o símbolo X representa por exemplo, um grupo carbonilo halogenado, de preferência um grupo carbonilo clorado, ou um grupo alcoxi($\text{C}_2\text{-C}_7$)-carbonilo, de preferência um grupo alcoxi($\text{C}_2\text{-C}_3$)-carbonilo.

A reacção entre um composto de fórmula geral (VI), na qual o símbolo X representa um grupo carbonilo halogenado, e um composto de fórmula geral (VII) pode efectuar-se por exemplo, num dissolvente inerte, tal como dicloroetano, dioxano, dimetilformamida na presença de piridina ou trietilamina, como receptor ácido, a uma temperatura variando entre cerca de 0°C e cerca de 100°C .

A reacção entre um composto de fórmula geral (VI), na qual o símbolo X representa um grupo éster alquilíco $\text{C}_1\text{-C}_6$, e um com

posto de fórmula geral (VII) pode efectuar-se por exemplo, por meio de aquecimento à temperatura de refluxo, no seio de um hidrocarboneto aromático, tal como tolueno ou xileno, de preferência por destilação lenta juntamente com o diluente, o álcool alquílico C_1-C_6 livre, originado durante a reacção.

Nos compostos de fórmula geral (VIII), o símbolo Y' representa de preferência, um grupo alcoxi(C_2-C_7)-carbonilo, com mais preferência um grupo alcoxi(C_2-C_3)-carbonilo.

O símbolo M representa, de preferência, sódio, lítio ou potássio.

A reacção entre um composto de fórmula geral (VIII) e um composto de fórmula geral (IX), na qual o símbolo n representa o número 1, pode efectuar-se por exemplo, sob atmosfera inerte, a uma temperatura variando entre cerca de $0^{\circ}C$ e cerca de $50^{\circ}C$, na presença de dimetil-sulfóxido anidro em excesso, que se pode diluir, facultativamente, com um dissolvente orgânico inerte, tal como benzeno, dioxano ou tetra-hidrofurano.

A reacção entre um composto de fórmula geral (VIII) e um composto de fórmula geral (IX), na qual o símbolo n representa o número 2, pode efectuar-se por exemplo, sob atmosfera inerte, a uma temperatura variando entre cerca de $0^{\circ}C$ e cerca de $50^{\circ}C$, na presença de dimetil-sulfona anidra em excesso, que se pode diluir, facultativamente, com dimetil-sulfóxido anidro e/ou com um dissolvente orgânico inerte, tal como benzeno, dioxano ou tetra-hidrofurano.

A alquilação de um composto de fórmula geral (I), em que o símbolo W representa um grupo de fórmula geral: $-CO-\underset{\underset{R}{|}}{CH}-S(O)_n-CH_3$,

4

na qual o símbolo R representa um átomo de hidrogênio, para se obter o correspondente composto de fórmula geral (I), em que o símbolo W representa um grupo de fórmula geral: $\text{-CO-CH-S(O)}_n\text{-CH}_3$, na qual

$$\begin{array}{c} | \\ \text{R} \end{array}$$

o símbolo R representa um grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, pode efectuar-se de acordo com métodos conhecidos, por exemplo, por meio de tratamento com hidreto de sódio ou de potássio para se obter um carbanião que, por sua vez, reage com o halogeneto de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ apropriado, de preferência iodeto ou brometo de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, no seio de um dissolvente inerte, tal como dioxano, tetra-hidrofurano ou dimetilformamida, sob atmosfera inerte, a uma temperatura variando entre cerca de 0°C e cerca de 25°C .

A hidrólise de um composto de fórmula geral (I), em que o símbolo W representa um grupo de fórmula geral: -CO-CH-CN , na qual

$$\begin{array}{c} | \\ \text{Q} \end{array}$$

o símbolo Q representa um grupo alcoxi($\text{C}_2\text{-C}_7$)-carbonilo, para se obter o correspondente composto de fórmula geral (I), em que o símbolo W representa um grupo de fórmula geral: -CO-CH-CN , pode

$$\begin{array}{c} | \\ \text{COOH} \end{array}$$

efectuar-se, por exemplo, por meio de tratamento com hidróxido de sódio ou de potássio, aquoso, num dissolvente tal como dioxano ou dimetilformamida, a uma temperatura variando entre cerca de 0°C e cerca de 50°C .

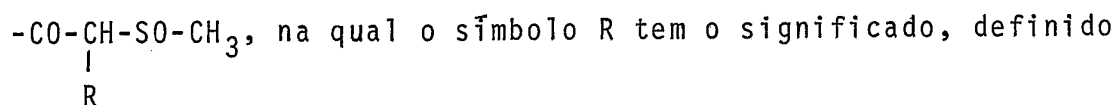
Um composto de fórmula geral (I) pode converter-se, como se definiu antes, noutro composto de fórmula geral (I) por meio de métodos conhecidos; por exemplo, num composto de fórmula geral (I), um grupo nitro pode converter-se num grupo amino por meio de tratamento, por exemplo, com cloreto de estanho em ácido clorídrico concentrado, utilizando-se eventualmente, um co-dissol-



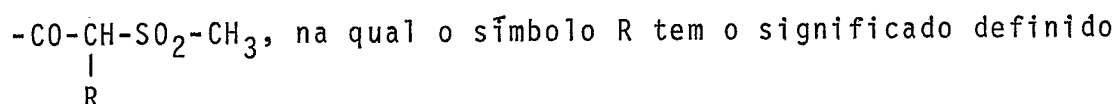
vente orgânico, tal como ácido acético, dioxano, tetra-hidrofurano, a uma temperatura variando entre a temperatura ambiente e cerca de 100°C.

Além disso, por exemplo, um grupo amino pode converter-se em um grupo formilamino ou um grupo alcanófl(C₂-C₈)-amino, por exemplo, por meio de reacção com ácido fórmico ou com um anidrido alcanófl(C₂-C₈) apropriado, sem qualquer dissolvente ou no seio de um dissolvente orgânico, tal como dioxano, dimetilformamida, tetra-hidrofurano, normalmente na presença de uma base, tal como piridina ou trietilamina, a uma temperatura variando entre 0°C e cerca de 100°C.

Ainda mais, por exemplo, um composto de fórmula geral (I), em que o símbolo W representa um grupo de fórmula geral:



antes, pode converter-se em um composto de fórmula geral (I), em que o símbolo W representa um grupo de fórmula geral:



antes, por meio de tratamento com um perácido, orgânico, tal como ácido m-cloroperbenzoico ou ácido peracético, no seio de um dissolvente orgânico, inerte, tal como clorofórmio, dicloroetano, diclorometano, a uma temperatura variando entre cerca de 0°C e cerca de 50°C.

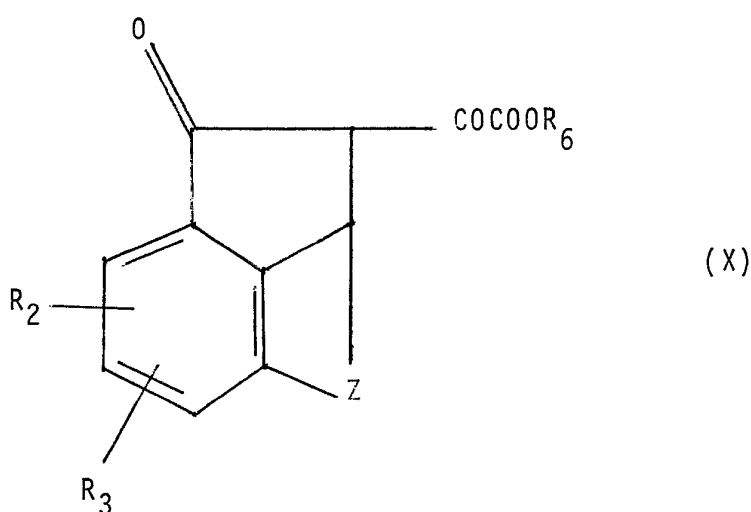
Os processos das variantes B), C) e E), descritas antes, podem considerar-se como exemplos de conversões de um composto de fórmula geral (I) num outro composto de fórmula geral (I).

Também a salificação opcional de um composto de fórmula geral (I), assim como a conversão de um sal num composto livre e

4.

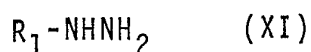
a separação de uma mistura de isômeros nos isômeros individuais, podem efectuar-se por meio de métodos convencionais.

Os compostos de fórmula geral (II), na qual o símbolo Y representa um grupo alcoxi(C₂-C₇)-carbonilo, podem preparar-se por exemplo, por meio da reacção de um composto de fórmula geral (X):



na qual

os símbolos Z, R₂ e R₃ têm os significados, definidos antes, e o símbolo R₆ representa um grupo alquilo C₁-C₆, de preferência um grupo alquilo C₁-C₂, com um composto de fórmula geral (XI):



na qual

o símbolo R₁ tem o significado definido antes.

A reacção entre um composto de fórmula geral (X) e um composto de fórmula geral (XI) pode efectuar-se por exemplo, num dissovente tal como álcool alquilico C₁-C₆, dioxano, tetra-hidrofurano, dimetil-formamida, ácido acético, a uma temperatura variando entre cerca

de 0°C e cerca de 150°C.

Os compostos de fórmula geral (II), na qual o símbolo Y representa um grupo carboxilo, podem preparar-se por exemplo, por meio de hidrólise dos correspondentes compostos de fórmula geral (II), na qual o símbolo Y representa um grupo alcoxi(C₂-C₇)-carbonilo, de acordo com métodos "padrão", bem conhecidos pelos entendidos na matéria, por exemplo, por meio de hidrólise básica, efectuada por meio de tratamento com hidróxido de sódio, ou de potássio, no seio de um dissolvente, tal como água, um álcool alquílico C₁-C₆, dioxano, dimetilformamida e suas misturas, a uma temperatura variando entre cerca de 0°C e cerca de 50°C.

Os compostos de fórmula geral (II), na qual o símbolo Y representa um grupo carbonilo halogenado, de preferência um grupo carbonilo clorado, podem preparar-se por exemplo, por meio da reacção do correspondente composto de fórmula geral (II), na qual o símbolo Y representa um grupo carboxilo, com um halogeneto acido apropriado, por exemplo cloreto de oxalilo, cloreto de tionilo, PCl₃, PBr₃, no seio de um dissolvente inerte, tal como éter, benzeno, dicloroetano, dioxano ou sem qualquer dissolvente, a uma temperatura variando entre cerca de 0°C e cerca de 100°C.

Os compostos de fórmula geral (III) são, em alguns casos, produtos disponíveis no comércio, ou podem preparar-se por meio de métodos bem conhecidos pelos entendidos na matéria. Por exemplo, um composto de fórmula geral (III), na qual o símbolo A representa um grupo $-\text{CON} \begin{matrix} \nearrow R_a \\ \searrow R_b \end{matrix}$ no qual os símbolos R_a e R_b têm os significados, definidos antes, pode preparar-se por meio da reacção do ácido ciano acético com um composto de fórmula geral (VII), na presença de um agente condensante, tal como diciclo-hexilcar-

bodiimida, 1,1-carbonildiimidazol e similares, no seio de um dissolvente orgânico, inerte, tal como benzeno, dioxano, acetonitrilo, a uma temperatura variando entre cerca de 0°C e cerca de 50°C.

Os compostos de fórmula geral (IV), que também são compostos de fórmula geral (I), podem preparar-se por exemplo, por meio da reacção de um composto de fórmula geral (II), na qual o símbolo Y representa um grupo alcoxi(C₂-C₇)-carbonilo, com acetonitrilo, na presença de uma base forte, tal como hidreto de sódio, butóxido de potássio terc., no seio de um dissolvente orgânico, inerte, tal como benzeno, dioxano, tetra-hidrofurano, a uma temperatura variando entre cerca de 0°C e cerca de 100°C.

Os compostos de fórmula geral (VI), na qual o símbolo X representa um grupo alcoxi(C₂-C₇)-carbonilo, que também são compostos de fórmula geral (I), podem preparar-se por exemplo, por meio de reacção de um composto de fórmula geral (II) com um composto de fórmula geral (XII):



na qual

o símbolo R₇ representa um grupo alquilo C₁-C₆, utilizando-se as mesmas condições experimentais, descritas antes para a reacção entre um composto de fórmula geral (II) e um composto de fórmula geral (III).

Os compostos de fórmula geral (VI), na qual o símbolo X representa um grupo carbonilo halogenado, podem preparar-se por exemplo, por meio de hidrólise básica de um composto de fórmula geral (VI), na qual o símbolo X representa um grupo alcoxi(C₂-C₇)-carbonilo, utilizando-se por exemplo, as mesmas condições expe-

4.

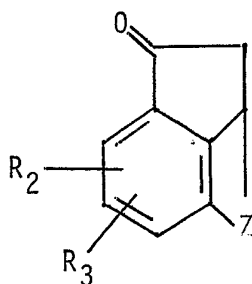
rimentais, descritas antes, para a hidrólise dos compostos de fórmula geral (II), na qual o símbolo Y representa um grupo alcoxi(C_2-C_7)-carbonilo, com a finalidade de se obter o correspondente derivado carboxílico que, por sua vez, se pode transformar num composto de fórmula geral (VI), na qual o símbolo X representa um grupo carbonilo halogenado, de preferência um grupo carbonilo clorado, utilizando-se por exemplo, as mesmas condições experimentais, descritas antes, para a preparação dos compostos de fórmula geral (II), na qual o símbolo Y representa um grupo carbonilo halogenado. Os compostos de fórmula geral (VIII) são compostos de fórmula geral (II), na qual o símbolo Y representa um grupo éster, e podem preparar-se por exemplo, por meio da reação de um composto de fórmula geral (X) com um composto de fórmula geral (XI), seguindo as mesmas condições experimentais, descritas antes, para a citada reação.

Os compostos de fórmula geral (IX), na qual o símbolo n representa o número 1, podem preparar-se por exemplo, por meio da reação do dimetilsulfóxido anidro em excesso com uma base forte, tal como hidreto de sódio, hidreto de potássio, butóxido de potássio terc., ou um composto alquílico de lítio, de preferência n-butillítio, a uma temperatura variando entre cerca de $0^{\circ}C$ e cerca de $60^{\circ}C$, sob atmosfera inerte. Eventualmente, pode estar presente um dissolvente orgânico, inerte, tal como benzeno, dioxano ou tetra-hidrofurano.

Os compostos de fórmula geral (IX), na qual o símbolo n representa o número 2, podem preparar-se por exemplo, por meio da reação da dimetilsulfona anidra em excesso, facultativamente diluída com dimetilsulfóxido anidro, com uma base forte, tal como hidreto de sódio, hidreto de potássio, butóxido de potássio terc.

ou um composto alquílico de lítio, de preferência n-butillítio , a uma temperatura variando entre cerca de 0°C e cerca de 60°C , sob atmosfera inerte. Eventualmente, pode estar presente um dissolvente orgânico, inerte, tal como benzeno, dioxano ou tetra-hi drofurano.

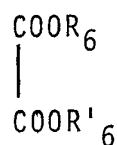
Os compostos de fórmula geral (X) podem preparar-se por meio da reacção de um composto de fórmula geral (XIII):



(XIII)

na qual

os símbolos Z, R₂ e R₃ têm os significados, definidos antes, com um composto de fórmula geral (XIV):



(XIV)

na qual

os símbolos R₆ e R'₆, iguais ou diferentes, representam um grupo alquilo C₁-C₆, de preferência metilo ou etilo.

A reacção entre um composto de fórmula geral (XIII) e um composto de fórmula geral (XIV) pode efectuar-se por exemplo, na presença de uma base forte, tal como metóxido de sódio, etóxido de sódio, hidreto de sódio, butóxido de potássio terc., no seio

de um dissolvente orgânico, tal como álcool alquílico C_1-C_2 , benzeno, dioxano, dimetilformamida, a uma temperatura variando entre cerca de 0°C e cerca de 100°C .

Os compostos de fórmula geral (XIII) podem preparar-se por meio de métodos sintéticos, bem conhecidos pelos entendidos na matéria, por exemplo, por meio de métodos análogos aos descritos em Arch. Pharm., 310, 2, 102, (1977); JACS, 62, 432 (1940) e JACS 78, 3788 (1956).

Os compostos de fórmula geral (V), (Va), (VII), (XI), (XII) e (XIV) são produtos conhecidos e podem preparar-se por meio de métodos convencionais: em alguns casos, são produtos disponíveis no comércio.

Quando nos compostos da presente invenção e nos seus compostos intermédios, estão presentes grupos, tal como NH_2 e/ou OH , que necessitam de ser protegidos antes de se submeterem às reacções, anteriormente ilustradas, esses grupos podem ser protegidos antes das reacções terem lugar e depois, serem desprotegidos, de acordo com métodos bem conhecidos na química orgânica.

Os compostos de fórmula geral (I) possuem actividade imunomoduladora e podem utilizar-se, em particular, como agentes imunostimulantes, por exemplo, no tratamento de infecções agudas e crónicas, de origem bacteriana e viral, isoladamente ou em associação com agentes antibióticos e no tratamento de doenças neoplásicas, isoladamente ou em associação com agentes anti-tumorais, nos mamíferos.

A actividade imunomoduladora dos compostos da presente invenção está provada, por exemplo, pelo facto de que são eficazes na potenciação da actividade citotóxica dos macrófagos para com

L.

as células tumorais in vitro. A seguir dá-se um exemplo do processo experimental que se pode utilizar para avaliar esta actividade: tratam-se i. p. grupos de 4 murganhos, com os compostos testados e depois, após sete dias, recolhem-se as células peritoneais e colocam-se em placas, durante 2 horas, à temperatura de 37°C. Após este período, lavam-se as placas para eliminar as células não aderentes, depois adicionam-se as células tumorais em referência e prolonga-se a incubação durante 48 horas. No final deste período, a viabilidade das células em referência avalia-se por meio de um método colorimétrico e quantifica-se em 570 nm.

Como exemplo preferido de compostos de fórmula geral (I) que possuem actividade imunomoduladora, pode mencionar-se o seguinte: 1-metil-3-metilsulfinilacetil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno [1,2-c]pirazol [código interno FCE 24122].

Em virtude do seu alto índice terapêutico, os compostos da presente invenção podem utilizar-se, sem perigo, em medicina. Por exemplo, a toxicidade aguda (DL₅₀) aproximada, nos murganhos, do composto 1-metil-3-metilsulfinilacetil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno [1,2-c]pirazol, determinada per os com administração individual de doses crescentes medida no sétimo dia após o dia de tratamento, é mais alta do que 800 mg/Kg.

Podem encontrar-se dados análogos de toxicidade nos outros compostos da presente invenção.

O regime terapêutico para os diferentes síndromas clínicos pode adaptar-se ao tipo de patologia a ter em consideração, assim como a via de administração, à forma sob a qual o composto é administrado, à idade, ao peso e estado de saúde do doente em questão.

Em geral, utiliza-se a via oral para todas as situações que requerem tais compostos. De preferência, administra-se por injecção intravenosa ou infusão no tratamento de injecções agudas. Para regimes de manutenção, a via preferida é a via oral ou a via parenterica, por exemplo, a via intramuscular ou a via subcutânea.

Com estas finalidades, os compostos da presente invenção podem administrar-se, por via oral, em doses que se situam numa escala, por exemplo, de cerca de 0,5 a cerca de 10 mg/Kg de peso corporal, por dia, em seres humanos adultos. Doses dos compostos activos que se situam numa escala, por exemplo, de cerca de 0,2 a cerca de 5 mg/Kg de peso corporal, podem utilizar-se para a administração parenterica em seres humanos adultos. Naturalmente, estes regimes de dosagem podem ajustar-se para originarem a resposta terapêutica ôptima.

A natureza das composições farmacêuticas que contêm os compostos da presente invenção em associação com veículos ou diluentes, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, dependerá logicamente, da via de administração desejada.

As composições podem formar-se de modo convencional com os ingredientes habituais. Por exemplo, os compostos da presente invenção podem administrar-se sob a forma de suspensões ou soluções aquosas ou oleosas, comprimidos, pílulas, cápsulas de gelatina, xaropes, gotas ou supositórios.

Assim, para administração oral, as composições farmacêuticas que contêm os compostos da presente invenção, são de preferência, comprimidos, pílulas ou cápsulas de gelatina, que contêm a substância activa juntamente com diluentes, tal como lactose, dextrose, sacarose, manitol, sorbitol e celulose; agentes lubri-

4.

ficantes, por exemplo, sílica, talco, ácido esteárico, estearato de cálcio ou de magnésio e/ou polietilenoglicóis; ou podem conter, também, agentes de ligação, tal como amidos, gelatina, metilcelulose, carboximetilcelulose, goma arábica, tragacanto e polivinilpirrolidona; agentes desagregantes, tal como amidos, ácido algínico, alginatos e glicolato de sódio e amido; misturas efervescentes; corantes; agentes correctivos do sabor; agentes molhantes, tal como lecitina, polisorbatos e laurilsulfatos; e em geral, substâncias não tóxicas e inactivas sob o ponto de vista farmacológico, utilizadas em formulações farmacêuticas.

As citadas preparações farmacêuticas podem preparar-se de modo conhecido, por exemplo por meio de processos de mistura, granulação, compressão, revestimento de açúcar ou revestimento de película.

As dispersões líquidas para administração oral podem ser, por exemplo, xaropes, emulsões e suspensões. Os xaropes podem conter como veículo, por exemplo, sacarose ou sacarose com glicerina e/ou manitol e/ou sorbitol. As suspensões e as emulsões podem conter como veículo, por exemplo, uma goma natural, agar, alginato de sódio, pectina, metilcelulose, carboximetilcelulose ou álcool polivinílico.

As suspensões ou soluções para injecções intramusculares podem conter juntamente com o composto activo, um veículo aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, por exemplo, água esterilizada, azeite, oleato de etilo, glicóis, por exemplo, propilenoglicol e, eventualmente, uma quantidade apropriada de cloridrato de lidocaína. As soluções para injecções intravenosas ou infusões podem conter como veículo, por exemplo, água esterilizada ou, de preferência, podem apresentar-se sob a forma de soluções

4.

salinas, aquosas, isotônicas e esterilizadas.

Os supositórios podem conter juntamente com o composto activo, um veículo aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, por exemplo, manteiga de cacau, polietilenoglicol, um agente tensio-activo: éster de ácido gordo e de polioxietileno de sorbitano ou lecitina.

Os exemplos seguintes ilustram mas não limitam a presente invenção:

Exemplo 1

A uma suspensão de 7,4 g de hidreto de sódio a 50% em 50 ml de dioxano anidro, sob atmosfera de azoto, adicionou-se uma solução de 34,5 g de oxalato dietílico em 20 ml de dioxano anidro e depois, uma solução de 2a, 3,4,5-tetra-hidro-acenaftenona-1 (20,4 g em 130 ml de dioxano anidro, sob agitação, à temperatura ambiente. Conservou-se a mistura reaccional, sob agitação, a uma temperatura variando entre cerca de 25°C e cerca de 45°C, durante 4 horas, depois diluiu-se com 1500 ml de água gelada e acidificou-se com HCl 2N a um pH=4. Filtrou-se o precipitado, lavou-se com água e depois, purificou-se por meio de tratamento com metanol para se obterem 30,8 g de 2-etoxalil-2a,3,4,5-tetrahidro-acenaftenona-1; p. f.: 92°C-94°C, que reagiram com 5,7 g de metilhidrazina em 300 ml de ácido acético, à temperatura de 50°C, durante 1 hora. Após arrefecimento, diluiu-se a mistura reaccional com água gelada e filtrou-se o precipitado e lavou-se com água. Após a secura, sob vácuo, purificou-se o composto sobre uma coluna de SiO₂, utilizando-se hexano-acetato de etilo (90:10) e depois (80:20), como eluente para se obterem 19,8 g de 3-etoxicarbonil-1-metil-3b,4,5,6,-tetra-hidro-1H-acenaftileno [1,2-c]pirazol; p.f. 115°C



-117°C.

Dissolve-se o composto, assim obtido, em 270 ml de tetra-hidrofurano anidro e adicionou-se gota a gota, sob agitação, a uma temperatura variando entre 10°C e 20°C, a uma solução de metilsulfinilcarbanião, obtida por meio da reacção de 13,4 g de hidreto de sódio a 50% com 108 ml de dimetilsulfóxido anidro, à temperatura de 70°C, durante 1 hora. Conservou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente, durante 1 hora, depois diluiu-se com água gelada contendo NaH_2PO_4 em excesso. Filtrou-se o precipitado, lavou-se com água e, depois, cristalizou-se com diclorometano/metanol para se obterem 11,8 g de 1-metil-3-metilsulfinilacetil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno [1,2-c] pirazol; p. f.: 243°C-247°C (dec.).

Por meio de processo análogo, utilizando-se as hidrazinas apropriadas, podem preparar-se os seguintes compostos:

1-etil-3-metilsulfinilacetil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno [1,2-c] pirazol;

1-butilerc.-3-metilsulfinilacetil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno [1,2-c] pirazol;

9-cloro-1-metil-3-metilsulfinilacetil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno [1,2-c] pirazol, p. f.: 182-188°C;

9-metoxi-1-metil-3-metilsulfinilacetil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno [1,2-c] pirazol, p.f.: 183-188°C;

1,9-dimetil-3-metilsulfinilacetil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno [1,2-c] pirazol;

1,6-dimetil-3-metilsulfinilacetil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno [1,2-c] pirazol;

4

1,7,9-trimetil-3-metilsulfinilacetil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno [1,2-c] pirazol; e

7-metoxi-1-metil-3-metilsulfinilacetil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno [1,2-c] pirazol.

Exemplo 2

Dissolveram-se 7,75g de 3-etoxicarbonil-1-fenil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno [1,2-c] pirazol; p. f.: 152⁰-153⁰C, preparado de acordo com o Exemplo 1, em 105 ml de tetra-hidro-furano anidro e adicionaram-se gota a gota, sob agitação, a uma temperatura variando entre 10⁰C e 20⁰C, a uma solução de metil-sulfinilcarbanião obtida por meio de reacção de 4,3 g de hidreto de sódio a 50% e 36 ml de dimetilsulfóxido anidro, à temperatura de 70⁰C, durante 1 hora.

Conservou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente, durante 1 hora, e depois diluiu-se com água gelada contendo NaH₂PO₄ em excesso. Filtrou-se o precipitado, lavou-se com água e, depois, cristalizou-se com etanol para se obterem 4,7g de 3-metilsulfinilacetil-1-fenil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno [1,2-c] pirazol; p. f.: 149⁰-150⁰C.

Por meio de processo análogo, podem preparar-se os seguintes compostos:

1-(4-cloro-fenil)-3-metilsulfinilacetil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno [1,2-c] pirazol;

1-(4-metoxi-fenil)-3-metilsulfinilacetil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno [1,2-c] pirazol;

1-(4-metil-fenil)-3-metilsulfinilacetil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-

4.

-acenaftileno[1,2-c]pirazol;

1-(3-cloro-fenil)-3-metilsulfinilacetil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-

-acenaftileno[1,2-c]pirazol;

3-metilsulfinilacetil-1-(3-trifluorometil-fenil)-3b,4,5,6-tetra-

-hidro-1H-acenaftileno[1,2-c]pirazol;

3-metilsulfinilacetil-1-(4-nitro-fenil)-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-

-acenaftileno[1,2-c]pirazol;

3-metilsulfinilacetil-1-(2-piridil)-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-ace

naftileno[1,2-c]pirazol;

1-(4-fluoro-fenil)-3-metilsulfinilacetil-3b,4,5,6-tetra-hidro-

-1H-acenaftileno[1,2-c]pirazol; e

3-metilsulfinilacetil-1-(3-piridil)-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-ace

naftileno[1,2-c]pirazol.

Exemplo 3

Por meio de processo, de acordo com os Exemplos 1 e 2, a partir de cetonas condensadas apropriadas, podem preparar-se os seguintes compostos:

1-metil-3-metilsulfinilacetil-4,5-di-hidro-1H,3bH-ciclopent [cd] indeno [1,2-c]pirazol;

3-metilsulfinilacetil-1-fenil-4,5-di-hidro-1H,3bH-ciclopent [cd] indeno [1,2-c]pirazol;

1-(4-cloro-fenil)-3-metilsulfinilacetil-4,5-di-hidro-1H,3bH,ci-clopent [cd] indeno [1,2-c]pirazol;

1-(4-fluoro-fenil)-3-metilsulfinilacetil-4,5-di-hidro-1H-3bH-ci-clopent [cd] indeno [1,2-c]pirazol; e

4.

1-metil-3-metilsulfinilacetil-4,5-6,7-tetra-hidro-benz[cd]azuleno[1,2-c]pirazol.

Exemplo 4

Dissolveram-se 2 g de 3-etoxicarbonil-1-metil-1H-acenaftileno[1,2-c]pirazol; p. f.: 107⁰-109⁰C, preparado de acordo com o Exemplo 1, a partir da acenaftenona-1, em 45 ml de tetra-hidrofurano anidro e adicionaram-se gota a gota, sob agitação, a uma temperatura variando entre 10⁰C e 20⁰C, a uma solução de metilsulfinilcarbanião obtido por meio de reação de 0,7 g de hidreto de sódio a 50% com 30 ml de dimetilsulfóxido anidro, a uma temperatura de 70⁰C, durante 1 hora. Conservou-se a mistura reacional, sob agitação, à temperatura ambiente, durante 1 hora, depois diluiu-se com água gelada e acidificou-se com ácido cítrico a um pH=4. Extraíu-se o precipitado com, acetato de etilo e evaporou-se a solução orgânica até à secura, sob vácuo. Purificou-se o resíduo sobre uma coluna rápida, utilizando-se tolueno/etanol/dietilamina(100/10/1,5), como eluente. Lavagens com etanol originaram 0,45 g de 1-metil-3-metilsulfinilacetil-1H-acenaftileno[1,2-c]pirazol; p. f.: 220⁰-230⁰C dec., RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 2,76(s) (3H, -SOCH₃), 4,16 (s) (3H, =N-CH₃), 4,57 (s) (2H, -COCH₂SO-), 7,5-8,70 (m) (6H, prótons fenil).

Por meio de processo análogo, podem preparar-se os seguintes compostos:

1,9-dimetil-3-metilsulfinilacetil-1H-acenaftileno[1,2-c]pirazol, p. f.: 216-218⁰C;

3-metilsulfinilacetil-1-fenil-1H-acenaftileno[1,2-c]pirazol;



1-(4-cloro-fenil)-3-metilsulfinilacetil-1-H-acenaftileno[1,2-c]
pirazol; e

1-(4-fluoro-fenil)-3-metilsulfinilacetil-1H-acenaftileno[1,2-c]
pirazol.

Exemplo 5

Preparou-se uma solução de metilsulfonilcarbanião por meio da reacção de 2,88 g de hidreto de sódio a 50% com 5,65 g de dimetilsulfona em 20 ml de dimetilsulfóxido anidro, sob agitação, numa atmosfera inerte, a uma temperatura de 70°C, durante 1 hora. A esta solução, após arrefecimento, adicionaram-se gota a gota, sob agitação e a uma temperatura variando entre 10°C e 20°C, 4,21 g de 3-etoxicarbonil-1-metil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno[1,2-c]pirazol, dissolvidos em 60 ml de tetra-hidrofurano anidro. Conservou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente, durante 1 hora, e depois diluiu-se com água gelada contendo NaH_2PO_4 em excesso. Filtrou-se o precipitado, lavou-se com água e depois, cristalizou-se com clorofórmio/etanol para se obterem 2,9 g de 1-metil-3-metilsulfonilacetil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno[1,2-c]pirazol; p. f.: 226°-228°C.

Por meio de processo análogo, podem preparar-se os seguintes compostos:

3-metilsulfonilacetil-1-fenil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno[1,2-c]pirazol;

1-metil-3-metilsulfonilacetil-4,5-di-hidro-1H,3bH-ciclopentindeno[1,2-c]pirazol; e

1-metil-3-metilsulfonilacetil-1H-acenaftileno[1,2-c]pirazol.

L.

Exemplo 6

4,27 g de 3-metilsulfinilacetil-1-(4-nitrofenil)-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno[1,2-c]pirazol reagiram com 22,5g de SnCl_2 , H_2O em 16 ml de HCl a 37% e 144 ml de ácido acético, sob agitação, à temperatura de 40°C , durante 5 horas. Após arrefecimento, filtrou-se o precipitado e lavou-se com ácido acético e depois, dissolveu-se em dimetilformamida-NaOH 2N (1:1). A diluição com NaH_2PO_4 aquoso, em excesso, até à neutralização, originou um precipitado que se filtrou, se lavou com água e se cristalizou com clorofórmio/etanol, para se obterem 3,05g de 1-(4-amino-fenil)-3-metilsulfinilacetil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno [1,2-c]pirazol.

Exemplo 7

1,7 g de 1-(4-amino-fenil)-3-metilsulfinilacetil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno[1,2-c]pirazol, dissolvidos em 25 ml de dimetilformamida, reagiram com 5 ml de anidrido acético, na presença de 2 ml de piridina, à temperatura ambiente, durante 20 horas. Diluiu-se a mistura reaccional com água gelada, filtrou-se o precipitado e lavou-se com água; a cristalização com dimetilformamida-etanol originou 1,15g de 1-(4-acetamido-fenil)-3-metilsulfinilacetil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno[1,2-c]pirazol.

Exemplo 8

Dissolveu-se 1-metil-3-metilsulfinilacetil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno[1,2-c]pirazol por meio de tratamento com uma quantidade equivalente de etóxido de sódio em etanol.

L

Evaporou-se a solução até à secura e tratou-se o resíduo com éter isopropílico e depois, filtrou-se para se obter o sal de sódio de 1-metil-3-metilsulfinilacetil-3b,4,5,6-tetrahidro-1H-acenaftileno[1,2-c]pirazol; p. f.: 270°C dec.

Exemplo 9

Dissolveram-se 3,14 g de 1-metil-3-metilsulfinilacetil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno[1,2-c]pirazol em 150 ml de tetra-hidrofurano anidro e adicionou-se a solução, lentamente e com agitação, a uma suspensão de 0,48 g de hidreto de sódio a 50% em 25 ml de tetra-hidrofurano anidro, sob atmosfera de azoto, à temperatura ambiente. Após 30 minutos, adicionaram-se 2,13 g de iodeto de metilo, gota a gota, e conservou-se a mistura reaccional, sob agitação, durante 6 horas, à temperatura ambiente. Filtrou-se a mistura e passou-se o filtrado através de uma coluna de SiO₂, utilizando-se tetra-hidrofurano como eluente, depois evaporou-se a solução purificada, até à secura sob vácuo e cristalizou-se o resíduo com diclorometano/éter isopropílico para se obterem 1,4 g de (Rs)-1-metil-3-(2-metilsulfinil-propanoíl)-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno[1,2-c]pirazol; p. f.: 142°-158°C.

Exemplo 10

A uma suspensão de 7,4 g de hidreto de sódio a 50% em 50 ml de dioxano anidro, sob atmosfera de azoto, adicionou-se uma solução de 34,5 g de oxalato dietílico em 20 ml de dioxano anidro e depois, uma solução de 20,4 g de 2a,3,4,5-tetra-hidro-acenaftenona-1 em 130 ml de dioxano anidro, sob agitação e à temperatura ambiente. Conservou-se a mistura reaccional, sob agitação

4

e a uma temperatura variando entre cerca de 25°C e cerca de 45°C, durante 4 horas, depois diluiu-se com 1500 ml de água gelada e acidificou-se com HCl 2N a um pH=4. Filtrou-se o precipitado, lavou-se com água e depois, purificou-se por meio de tratamento com metanol para se obterem 30,8 g de 2-etoxalil-2a,3,4,5-tetra-hidro-acenaftenona-1; p. f.: 92°-94°C, que reagiram com 5,7 g de metilhidrazina em 300 ml de ácido acético, à temperatura de 50°C, durante 1 hora.

Após arrefecimento, diluiu-se a mistura reaccional com água gelada, filtrou-se o precipitado e lavou-se com água. Após secar, sob vácuo, purificou-se o composto sobre uma coluna de SiO₂, utilizando-se hexano/acetato de etilo (90:10) e depois (80:20), como eluente, para se obterem 19,8 g de 3-etoxicarbonil-1-metil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno[1,2-c]pirazol; p. f.: 115°-117°C. 3,2 g deste composto reagiram, depois, com 48 ml de acetonitrilo em 22 ml de dioxano, na presença de 1,1 g de hidreto de sódio a 50%, sob agitação à temperatura de 60°C, durante 45 minutos. Após arrefecimento, diluiu-se a mistura reaccional com água gelada e acidificou-se com ácido cítrico a um pH=4. Filtrou-se o precipitado e lavou-se com água até à neutralização. A cristalização com metanol originou 2,1 g de 3-(1-metil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno[1,2-c]pirazol-3)-3-oxo-propanonitrilo; p. f.: 225°-227°C.

Por meio de processo análogo, podem preparar-se os seguintes compostos:

3-(1-fenil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno[1,2-c]pirazol-3)-3-oxo-propanonitrilo, p. f.: 143°-146°C;

3-(9-cloro-1-metil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno[1,2-c]pi

4

razolil-3)-3-oxo-propanonitrilo;

3-(9-metoxi-1-metil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno[1,2-c]pirazolil-3)-3-oxo-propanonitrilo; p. f.: 230-233⁰C;

3-(1,9-dimetil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno[1,2-c]pirazolil-3)-3-oxo-propanonitrilo; e

3-(1-etil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno[1,2-c]pirazolil-3)-3-oxo-propanonitrilo.

Exemplo 11

1,95 g de 3-(1-metil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno[1,2-c]pirazolil-3)-3-oxo-propanonitrilo reagiram com 0,8 g de isocianato de fenilo, na presença de 0,75 g de trietilamina em 20 ml de dimetilformamida, sob agitação e à temperatura de 25-30⁰C, durante 90 minutos. Diluiu-se a mistura reaccional com água gelada, acidificou-se com HCl a um pH=2, filtrou-se o precipitado e lavou-se com água. A cristalização com diclorometano/metanol originou 1,8 g de 2-ciano-3-(1-metil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno[1,2-c]pirazolil-3)-N-fenil-3-oxo-propanamida; p. f.: 267⁰-270⁰C, RMN (DMSO-d₆+CDCl₃) ppm: 3,61 (dd) (1H, próton C-3b), 4,18 (s) (3H, CH₃), 6,9-7,7 (m) (prótons aromáticos 8H), 9,95 (bs) (1H, -CONH-).

Por meio de processo análogo, podem preparar-se os seguintes compotos:

2-ciano-3-(1-fenil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno[1,2-c]pirazolil-3)-N-fenil-3-oxo-propanamida, p. f.: 250-252⁰C;

2-ciano-3-(9-cloro-1-metil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno[1,2-c]pirazolil-3)-N-fenil-3-oxo-propanamida, p. f. 275-278⁰C;

4

2-ciano-3-(9-metoxi-1-metil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno[1,2-c]pirazolil-3)-N-fenil-3-oxo-propanamida, p. f: 275⁰-277⁰C;

2-ciano-3-(1,6-dimetil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno[1,2-c]pirazolil-3)-N-fenil-3-oxo-propanamida;

2-ciano-3-(1-etil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno[1,2-c]pirazolil-3)-N-fenil-3-oxo-propanamida;

2-ciano-3-(7-metoxi-1-metil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno[1,2-c]pirazolil-3)-N-fenil-3-oxo-propanamida; e

2-ciano-3-(1-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-benz[cd]azuleno[2,1-c]pirazolil-3)-N-fenil-3-oxo-propanamida.

Exemplo 12

Por meio de um processo, de acordo com o Exemplo 11, utilizando-se os isocianatos apropriados, podem preparar-se os seguintes compostos:

2-ciano-N-ciclohexil-3-(1-metil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno[1,2-c]pirazolil-3)-3-oxo-propanamida;

N-(4-cloro-fenil)-2-ciano-3-(1-metil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno[1,2-c]pirazolil-3)-3-oxo-propanamida; p. f. 275-278⁰C;

N-(3-cloro-fenil)-2-ciano-3-(1-metil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno[1,2-c]pirazolil-3)-3-oxo-propanamida, p. f.: 270-272⁰C;

2-ciano-N-(4-fluoro-fenil)-3-(1-metil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno[1,2-c]pirazolil-3)-3-oxo-propanamida; p. f.: 289-290⁰C;

2-ciano-N-(4-metoxi-fenil)-3-(1-metil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno [1,2-c] pirazolil-3)-3-oxo-propanamida, p. f.: 258-261⁰C;

2-ciano-N-(4-metil-fenil)-3-(1-metil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno [1,2-c] pirazolil-3)-3-oxo-propanamida;

2-ciano-3-(1-metil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno [1,2-c] pirazolil-3)-N-(3-trifluorometil-fenil-3-oxo-propanamida, p. f.: 275-276⁰C;

N-butil-2-ciano-3-(1-metil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno [1,2-c] pirazolil-3)-3-oxo-propanamida; p. f.: 300⁰C dec.;

2-ciano-N-(3-fluoro-fenil)-3-(1-metil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno [1,2-c] pirazolil-3)-3-oxo-propanamida;

2-ciano-N-(3-metil-fenil)-3-(1-metil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno [1,2-c] pirazolil-3)-3-oxo-propanamida;

2-ciano-N-(3-nitro-fenil)-3-(1-metil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno [1,2-c] pirazolil-3)-3-oxo-propanamida, p. f.: 251-253⁰C;

N-(3-bromo-fenil)-2-ciano-3-(1-metil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno [1,2-c] pirazolil-3)-3-oxo-propanamida;

N-(3-cloro-fenil)-2-ciano-3-(9-metoxi-1-metil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno [1,2-c] pirazolil-3)-3-oxo-propanamida;

2-ciano-N-(4-fluoro-fenil)-3-(9-metoxi-1-metil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno [1,2-c] pirazolil-3)-3-oxo-propanamida;

2-ciano-N-(3-fluoro-fenil)-3-(9-metoxi-1-metil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno [1,2-c] pirazolil-3)-3-oxo-propanamida;

4.

N-benzil-2-ciano-3-(9-metoxi-1-metil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno[1,2-c]pirazolil-3)-3-oxo-propanamida;

2-ciano-3-(9-metoxi-1-metil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno[1,2-c]pirazolil-3)-N-(3-metil-fenil)-3-oxo-propanamida;

N-(2-cloro-fenil)-2-ciano-3-(1-metil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno[1,2-c]pirazolil-3)-3-oxo-propanamida;

2-ciano-N-(3-metil-fenil)-3-(1-metil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno[1,2-c]pirazolil-3)-3-oxo-propanamida, p. f.: 245-250°C;

2-ciano-N-etil-3-(1-metil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno[1,2-c]pirazolil-3)-3-oxo-propanamida;

N-benzil-2-ciano-3-(1-metil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno[1,2-c]pirazolil-3)-3-oxo-propanamida, p. f.: 266-8°C;

N-butilterc. — 2-ciano-3-(1-metil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno[1,2-c]pirazolil-3)-3-oxo-propanamida; e

2-ciano-3-(1-metil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno[1,2-c]pirazolil-3)-N-metil-3-oxo-propanamida.

Exemplo 13

1,4 g de 3-(1-metil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno[1,2-c]pirazolil-3)-3-oxo-propanonitrilo reagiram com 1 g de isotiocianato de fenilo, na presença de 0,56 g de trietilamina em 15 ml de dimetilformamida, sob agitação e à temperatura de 50°C, durante 1 hora. Após arrefecimento, diluiu-se a mistura reaccional com água gelada e acidificou-se com HCl 2N a um pH=1. Extraíu-se o precipitado com clorofórmio e lavou-se a solução orgânica com HCl N e depois, com água até à neutralização. Após evapora-

4

ção do dissolvente, sob vácuo, cristalizou-se o resíduo com CH_2Cl_2 /álcool isopropílico para se obterem 1,2 g de 2-ciano-3-(1-metil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno[1,2 -c]pirazolil-3)-N-fenil-3-oxo-tiopropenamida.

Por meio de processo análogo, podem preparar-se os seguintes compostos:

2-ciano-3-(1-etil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno[1,2-c]pirazolil-3)-N-fenil-3-oxo-tiopropenamida;

2-ciano-3-(9-cloro-1-metil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno[1,2-c]pirazolil-3)-N-fenil-3-oxo-tiopropenamida;

2-ciano-3-(9-metoxi-1-metil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno[1,2-c]pirazolil-3)-N-fenil-3-oxo-tiopropenamida; e

2-ciano-3-(1,9-dimetil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno[1,2-c]pirazolil-3)-N-fenil-3-oxo-tiopropenamida.

Exemplo 14

4,1 g de acenaftenona-1 (JACS, 62, 432, 1940) reagiram com 4,2 g de oxalato dietílico em 280 ml de etanol anidro contendo etóxido de sódio (com 0,66 g de sódio), à temperatura ambiente, durante 2 horas. Filtrou-se o precipitado, lavou-se com hexano e depois, dissolveu-se, em água. Acidificou-se a solução aquosa com ácido cítrico a um pH=4, filtrou-se o precipitado e lavou-se com água. A cristalização com clorofórmio-hexano originou 5,1 g de 2-etoxalil-acenaftenona-1; p. f.: 101°-103°C, que reagiram com 1,3 g de metil hidrazida em 110 ml de ácido acético, à temperatura de 60°C, durante 4 horas. Após arrefecimento, diluiu-se a mistura reaccional com água gelada e extraíu-se com acetato de etilo. Evaporou-se a solução orgânica até à secura

4

sob vácuo, e purificou-se o resíduo sobre uma "coluna rápida", utilizando-se hexano/acetato de etilo (1:1), como eluente, para se obterem 3 g de 3-etoxi-carbonil-1-metil-1H-acenaftileno[1,2-c]pirazol; p. f.: 107⁰-109⁰C, que se hidrolisaram por meio de aquecimento com uma solução de KOH a 1% em 5,5 ml de etanol a 95%, à temperatura de refluxo, durante 30 minutos. Diluiu-se a mistura reaccional com água gelada e acidificou-se com HCl a 37% a um pH=3. Filtrou-se o precipitado, lavou-se com água e cristalizou-se com clorofórmio/etanol para se obterem 2,4 g de ácido 1-metil-1H-acenaftileno[1,2-c]pirazol-3-carboxílico; p. f.: 220⁰C dec, que reagiram com 1,3 ml de cloreto de tionilo em 150 ml de dioxano, à temperatura de refluxo, durante 2 horas. Após arrefecimento, evaporou-se a solução até à secura, sob vácuo, para se obterem 2,6 g de cloreto de 1-metil-1H-acenaftileno[1,2-c]pirazol-3-carbonilo. Dissolveu-se o composto impuro em 55 ml de dioxano anidro e reagiu, durante 20 minutos, sob agitação e à temperatura ambiente, com 1,7 g de cianoacetanilida carbanião, preparada por meio de tratamento com 0,62 g de hidreto de sódio a 50% em 30 ml de dimetilformamida anidra, à temperatura ambiente. Depois, diluiu-se a mistura reaccional com água gelada e acidificou-se com HCl N a um pH=1. Filtrou-se o precipitado e dissolveu-se em clorofórmio, depois lavou-se a solução orgânica com HCl N e água até à neutralização. A cristalização com clorofórmio-etanol originou 3,1 g de 2-ciano-3-(1-metil-1H-acenaftileno[1,2-c]pirazolil-3)-N-fenil-3-oxo-propanamida; p. f.: 275⁰-278⁰C, RMN (CDCl₃) δ ppm: 4,30 (s) (3H, -CH₃), 7,10-8,20 (m) (12H), (protões de fenilo+-CONH-), 16,5 (s) (1H, -OH enol).

Por meio de processo análogo, podem preparar-se os seguintes compostos:



2-ciano-3-(1-metil-1H-acenaftileno [1,2-c] pirazolil-3)-N-metil-
-N-fenil-3-oxo-propanamida;

2-ciano-3-(1-metil-1H-acenaftileno [1,2-c] pirazolil-3)-N-(2,6-di-
metil-fenil)-3-oxo-propanamida;

2-ciano-3-(1-metil-1H-acenaftileno [1,2-c] pirazolil-3)-N-(2-piri-
dil)-3-oxo-propanamida;

2-ciano-3-(1-metil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno [1,2-c]
pirazolil-3)-N-fenil-3-oxo-propanamida, p. f.: 267-270°C;

N-benzil-2-ciano-3-(1-metil-1H-acenaftileno [1,2-c] pirazolil-3)-
-3-oxo-propanamida;

2-ciano-3-(1-metil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno [1,2-c]
pirazolil-3)-N-metil-N-fenil-3-oxo-propanamida;

2-ciano-3-(1-metil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno [1,2-c]
pirazolil-3)-N-(2,6-dimetil-fenil)-3-oxo-propanamida;

2-ciano-N-(4-dimetilamino-fenil)-3-(1-metil-3b,4,5,6-tetra-hi-
dro-1H-acenaftileno [1,2-c] pirazolil-3)-3-oxo-propanamida;

2-ciano-N-(4-hidroxi-fenil)-3-(1-metil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-
-acenaftileno [1,2-c] pirazolil-3)-3-oxo-propanamida;

2-ciano-3-(1-metil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno [1,2-c]
pirazolil-3)-N-(2-piridil)-3-oxo-propanamida; e

2-ciano-3-(1-metil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno [1,2-c]
pirazolil-3)-N-(3-piridil)-3-oxo-propanamida;

Exemplo 15

Trataram-se 1,2 g de cianoacetato de etilo com 0,62 g
de hidreto de sódio a 50% em dimetilformamida anidra, a tempera

L.

tura ambiente, até cessar a efervescência. A esta solução adicionaram-se 2,6 g de cloreto de 1-metil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno [1,2-c]pirazol-3-carbonilo, preparado de acordo com o Exemplo 14, dissolvidos em 50 ml de dioxano anidro, sob agitação e à temperatura ambiente. A mistura reaccional reagiu durante 2 horas, depois diluiu-se com água gelada e acidificou-se com HCl a 37% a um pH=1. Extraíu-se o precipitado gomoso com acetato de etilo e lavou-se a solução orgânica com HCl e água, e depois evaporou-se até à secura, sob vácuo. Purificou-se o resíduo sobre uma coluna de SiO₂, utilizando-se clorofórmio/metanol, como eluente, para se obterem 1,1 g do éster etílico do ácido 2-ciano-3-(1-metil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno[1,2-c]pirazolil-3)-3-oxo-propanóico.

Por meio de processo análogo, pode obter-se o éster etílico do ácido 2-ciano-3-(1-metil-1H-acenaftileno[1,2-c]pirazolil-3)-3-oxo-propanóico.

Exemplo 16

1 g do éster etílico do ácido 2-ciano-3-(1-metil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno[1,2-c]pirazolil-3)-3-oxo-propanóico reagiu com 1,4 g de anilina em 100 ml de xileno, à temperatura de refluxo durante 48 horas. Após arrefecimento, filtrou-se o precipitado e lavou-se com xileno, depois cristalizou-se com diclorometano/metanol para se obterem 0,6 g de 2-ciano-3-(1-metil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno[1,2-c]pirazolil-3)-N-fenil-3-oxo-propanamida; p. f.: 267°-270°C.

Por meio de processo análogo, podem preparar-se os seguintes compostos:

4.

2-ciano-3-(1-metil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno[1,2-c]pirazolil-3)-N-(4-trifluorometil-fenil)-3-oxo-propanamida; e
2-ciano-3-(1-metil-1H-acenaftileno[1,2-c]pirazolil-3)-N-fenil-3-oxo-propanamida; p. f.: 275-278°C.

Exemplo 17

Dissolveu-se 2-ciano-3-(1-metil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno[1,2-c]pirazolil-3)-N-fenil-3-oxo-propanamida por meio de tratamento com uma quantidade equivalente de etóxido de sódio em etanol. Evaporou-se a solução até à secura e tratou-se o resíduo com éter isopropílico e depois, filtrou-se para se obter o sal de sódio da 2-ciano-3-(1-metil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno[1,2-c]pirazolil-3)-N-fenil-3-oxo-propanamida; p. f.: > 300°C.

Por meio de processo análogo, podem preparar-se os sais de sódio dos seguintes compostos.

2-ciano-3-(9-metoxi-1-metil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno[1,2-c]pirazolil-3)-N-fenil-3-oxo-propanamida; e
2-ciano-3-(1-metil-1H-acenaftileno[1,2-c]pirazolil-3)-N-fenil-3-oxo-propanamida.

Exemplo 18

A uma solução de 20 g de 4-hidroxi-6-metoxi-2,3-di-hidro-4H-1-benzopirano, dissolvidos em 150 ml de benzeno, adiciona^uram-se cautelosamente 16,7 g de tricloreto de fósforo, diluídos em 50 ml de benzeno, sob agitação e a uma temperatura mantida abaixo de 20°C por meio de arrefecimento exterior, e depois con^uservou-se a mistura reaccional à temperatura de 50°C, durante

4.

1 hora. Após arrefecimento, verteu-se a solução numa solução de 1 litro de NaHCO_3 a 10% contendo gelo, sob agitação, depois separou-se a fase orgânica e extraíu-se a fase aquosa com acetato de etilo. Evaporaram-se as soluções orgânicas até à secura, sob vácuo, para se obterem 21,5 g de 4-cloro-6-metoxi-2,3-di-hidro-4H-benzopirano, impuro, sob a forma de um óleo castanho, que se dissolveram em 90 ml de dimetilformamida e se adicionaram, sob agitação, e à temperatura de cerca de 20°C , a uma solução de carboniã de dietilmalonato (preparada com 19,1 g de dietilmalonato e 5,7 g de hidreto de sódio a 50%) em 30 ml de dimetilformamida anidra. Aqueceu-se a mistura reaccional à temperatura de 70°C , durante 7 horas, depois arrefeceu-se à temperatura ambiente e diluíu-se com água gelada contendo NaH_2PO_4 em excesso. Extraíu-se o precipitado com acetato de etilo e evaporou-se a fase orgânica até à secura, sob vácuo, para se obterem 34 g do éster dietílico do ácido (6-metoxi-2,3-di-hidro-4H-1-benzopirani-4)-malônico, impuro, sob a forma de um óleo castanho, que se hidrolisaram por meio de tratamento com 12 g de KOH em 145 ml de etanol a 90%, à temperatura de refluxo durante 3 horas. Após arrefecimento, diluíu-se a mistura reaccional com água gelada e acidificou-se com HCl a 23% a um pH=2. Extraíu-se o precipitado com acetato de etilo, lavou-se com água e evaporou-se a solução orgânica até à secura, sob vácuo. A cristalização com éter isopropílico originou 16 g do ácido, (6-metoxi-2,3-di-hidro-4H-1-benzopirani-4)-malônico; p. f.: 143°C - 145°C , que se aqueceram em 50 ml de ácido acético glacial, à temperatura de refluxo, durante 7 horas, até cessar a efervescência. Evaporou-se a mistura reaccional até à secura, sob vácuo, e fraccionou-se o resíduo cristalino por meio de tratamento com hexano para se obterem 12,4 g do ácido (6-metoxi-2,2-

4.

-di-hidro-4H-1-benzopirani1-4)-acético; p. f.: 80⁰-83⁰C, que se dissolveram em 22,5 ml de ácido trifluoroacético e se trataram cautelosamente com 15,5 ml de anidrido trifluoroacético, adicionados gota a gota, a uma temperatura abaixo de 20⁰C com arrefecimento exterior. Conservou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente, durante 7 horas, e depois verteu-se em gelo esmagado. Filtrou-se o precipitado e lavou-se com água até à neutralização e depois, dissolveu-se em acetato de etilo. Lavou-se a solução orgânica com NaHCO₃ a 5% e água e, finalmente, evaporou-se até à secura, sob vácuo. Purificou-se o resíduo sobre uma coluna "rápida", utilizando-se hexano/acetato de etilo (2:1), como eluente, para se obterem 6,7 g de 6-metoxi-2,3,3a,4-tetra-hidro-5H-ciclopenta[de]-1-benzopiranona-5; p. f.: 122⁰-124⁰C, que se dissolveram juntamente com 9,5 g de oxalato dietílico em 100 ml de dioxano anidro. Adicionou-se a solução, sob agitação, a uma suspensão de 2,3 g de hidreto de sódio a 50% em 50 ml de dioxano anidro, à temperatura ambiente; depois, conservou-se a mistura reaccional, sob agitação, à temperatura, de refluxo, durante 20 horas. Após arrefecimento, diluiu-se a solução em água gelada, na presença de NaH₂PO₄ em excesso e depois acidificou-se com HCl 2N a um pH=3. Filtrou-se o precipitado, depois dissolveu-se em acetato de etilo, e lavou-se a solução com água e evaporou-se até à secura, sob vácuo. Fraccionou-se o resíduo por meio de tratamento com metanol para se obterem 10,1 g de 4-etoxalil-6-metoxi-2,3,3a,4-tetra-hidro-5H-ciclopenta[de]-1-benzopiranona-5; p. f.: 104⁰-106⁰C, que reagiram com 1,7 g de metil hidrazina em 100 ml de ácido acético, à temperatura de 50⁰C, durante 45 minutos. Após arrefecimento, diluiu-se a mistura reaccional com água gelada e extraíu-se o preci-

L.

pitado com acetato de etilo. Lavou-se a fase orgânica com água e evaporou-se até à secura, sob vácuo. Fraccionou-se o resíduo por meio de tratamento com 40 ml de metanol para se obterem 7,8 g de 3-etoxicarbonil-9-metoxi-1-metil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzopirano[4,5,6-e,f]ciclopentapirazol; p. f.: 112^o-114^oC. Dissolveu-se 1,1 g do composto obtido, em 16 ml de tetra-hidrofuranonidro, e adicionaram-se gota a gota, sob agitação, a uma temperatura variando entre 10^oC e 20^oC, a uma solução de metilsulfínilcarbanião, obtida por meio de reacção de 0,67 g de hidreto de sódio a 50% com 6 ml de dimetilsulfóxido anidro, à temperatura de 70^oC, durante 1 hora. Conservou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente, durante 45 minutos, e depois diluiu-se com água gelada contendo NaH₂PO₄ em excesso. Filtrou-se o precipitado, lavou-se com água e purificou-se sobre uma coluna "rápida" utilizando-se clorofórmio/metanol (100:1,5), como eluente. A cristalização com CH₂Cl₂/metanol originou 0,8 g de 9-metoxi-1-metil-3-metilsulfinilacetil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzopirano[4,5,6-e,f]ciclopentapirazol; p. f.: 230^o-235^oC dec, RMN (CDCl₃) δ ppm: 1,20-1,80 (m) (1H, C-4 protão), 2,60-2,95 (m) (1H, C-4 protão), 2,89 (s) (3H, -SOCH₃), 3,89 (dd) (1H, C-3b protão), 3,92 (s) (3H, -OCH₃), 4,30 (s) (3H, >NCH₃), 4,20-4,80 (m) (4H, -COCH₂SO- e C-5 protões).

Por meio de processo análogo, podem preparar-se os seguintes compostos:

1-metil-3-metilsulfinilacetil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzopirano[4,5,6-e,f]ciclopentapirazol;

9-cloro-1-metil-3-metilsulfinilacetil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzopirano[4,5,6-e,f]ciclopentapirazol, p. f.: 214-218^oC,

4

1,9-dimetil-3-metilsulfinilacetil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzo-
pirano [4,5,6-e,f]ciclopentapirazol;

1-etil-9-metoxi-3-metilsulfinilacetil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-
-benzopirano [4,5,6-e,f]ciclopentapirazol;

9-metoxi-3-metilsulfinilacetil-1-fenil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-
-benzopirano [4,5,6-e,f]ciclopentapirazol;

7-metoxi-1-metil-3-metilsulfinilacetil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-
benzopirano [4,5,6-e,f]ciclopentapirazol;

9-fluoro-1-metil-3-metilsulfinilacetil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzopira
no [4,5,6-e,f]ciclopentapirazol; e

9-fluoro-1,5-dimetil-3-metilsulfinilacetil-4,5-di-hidro-1H,3bH-
-1-benzopirano [4,5,6-e,f]ciclopentapirazol.

Exemplo 19

Por meio de processo, de acordo com o Exemplo 18, a par
tir dos 4-hidroxi-2,3-di-hidro-4H-1-benzotiopiranos apropriados,
podem preparar-se os seguintes compostos:

1-metil-3-metilsulfinilacetil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzotio-
pirano [4,5,6-e,f]ciclopentapirazol;

9-metoxi-1-metil-3-metilsulfinilacetil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-
-benzotiopirano [4,5,6-e,f]ciclopentapirazol;

9-cloro-1-metil-3-metilsulfinilacetil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-ben
zotiopirano [4,5,6-e,f]ciclopentapirazol;

1,9-dimetil-3-metilsulfinilacetil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzo-
tiopirano [4,5,6-e,f]ciclopentapirazol;

4

9-metoxi-3-metilsulfinilacetil-1-fenil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzotiopirano [4,5,6-e,f]ciclopentapirazol;

9-metoxi-1-metil-3-metilsulfinilacetil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzotiopirano [4,5,6-e,f]ciclopentapirazol-6,6-dióxido; e

9-flúoro-1-metil-3-metilsulfinilacetil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzotiopirano [4,5,6-e,f]ciclopentapirazol.

Exemplo 20

Preparou-se uma solução de metilsulfonilcarbanião por meio da reacção de 2,88 g de hidreto de sódio a 50% com 5,65 g de dimetilsulfona em 20 ml de dimetilsulfóxido anidro, sob agitação, em atmosfera inerte, à temperatura de 70°C, durante 1 hora. A esta solução, após arrefecimento, adicionaram-se gota a gota, sob agitação, a uma temperatura variando entre 10°C e 20°C, 4,6 g de 3-etoxicarbonil-9-metoxi-1-metil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzopirano [4,5,6-e,f]ciclopentapirazol, preparados de acordo com o Exemplo 18, dissolvidos em 60 ml de tetra-hidrofurano anidro. Conservou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente, durante 20 horas, e depois diluiu-se com água gelada contendo NaH_2PO_4 em excesso. Filtrou-se o precipitado, lavou-se com água e, depois, purificou-se sobre uma coluna de SiO_2 , utilizando-se clorofórmio/etanol (99:1), como eluente. A cristalização com CH_2Cl_2 /metanol originou 3,2 g de 9-metoxi-1-metil-3-metilsulfonilacetil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzopirano [4,5,6-e,f]ciclopentapirazol.

Por meio de processo análogo, podem preparar-se os seguintes compostos:

4.

1-metil-3-metilsulfonilacetil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzopirano [4,5,6-e,f]ciclopentapirazol;

9-cloro-1-metil-3-metilsulfonilacetil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzopirano [4,5,6-e,f]ciclopentapirazol;

1,9-dimetil-3-metilsulfonilacetil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzopirano [4,5,6-e,f]ciclopentapirazol;

1-metil-3-metilsulfonilacetil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzotiopirano [4,5,6-e,f]ciclopentapirazol;

9-metoxi-1-metil-3-metilsulfonilacetil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzotiopirano [4,5,6-e,f]ciclopentapirazol;

9-cloro-1-metil-3-metilsulfonilacetil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzotiopirano [4,5,6-e,f]ciclopentapirazol; e

1,9-dimetil-3-metilsulfonilacetil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzotiopirano [4,5,6-e,f]ciclopentapirazol.

Exemplo 21

Trataram-se 4,3 g de 3-etoxicarbonil-9-metoxi-1-metil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzopirano [4,5,6-e,f]ciclopentapirazol, preparados de acordo com o Exemplo 18, em suspensão com 160 ml de etanol, com uma solução de 1,9 g de KOH em 12,5 ml de água. Aqueceu-se a mistura reaccional à temperatura de refluxo, durante 30 minutos. Após arrefecimento, diluiu-se a solução com água gelada e acidificou-se com HCl 2N a um pH=2. Filtrou-se o precipitado, lavou-se com água até à neutralização e, depois, secou-se sob vácuo, para se obterem 3,8 g do ácido 9-metoxi-1-metil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzopirano [4,5,6-e,f]ciclopentapirazol-3-carboxílico; p. f.: 267°-270°C, que reagiram com 2,1 ml

de cloreto de tionilo em 150 ml de dioxano, à temperatura de refluxo, durante 1 hora. Após arrefecimento, evaporou-se a solução até à secura, sob vácuo, para se obterem 3,9 g de cloreto de 9-metoxi-1-metil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzopirano [4,5,6-e,f] ciclopentapirazol-3-carbonil. O composto impuro, dissolvido em 80 ml de dioxano anidro, adicionou-se sob agitação e à temperatura ambiente, a uma suspensão do carbanião, obtida por meio de tratamento, de 2,32 g de cianoacetanilida com 0,76 g de hidreto de sódio a 50% em 15 ml de dimetilformamida anidra e 70 ml de dioxano anidro. Agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente, durante 45 minutos, e depois, diluiu-se com água gela da e acidificou-se com HCl 2N a um pH=2. Filtrou-se o precipitado, depois dissolveu-se em clorofórmio e lavou-se a solução orgânica, várias vezes, com HCl N e depois, com água até à neutralização. A evaporação até à secura, sob vácuo, e a cristalização com CH₂Cl₂/metanol originaram 2,7 g de 2-ciano-3-(9-metoxi-1-metil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzopirano [4,5,6-e,f] ciclopentapirazolil-3)-N-fenil-3-oxo-propanamida; p. f.: 262^o-264^oC, RMN (CDCl₃) δ ppm; 1,20-1,90 (m) (1H, C-4 protão), 1,70 (m) (1H, C-4 protão), 3,50-4,80 (m) (3H, C-3b e C-5 protões), 3,91 (s) (3H, -OCH₃) 4,36 (s) (3H $\nearrow$ N-CH₃), 6,50-7,70 (m) (7H, fenil protões), 7,95 (s) (1H, -CONH-), 16,20 (s) (1H, -OH enol).

Por meio de processo análogo, podem preparar-se os seguintes compostos:

2-ciano-3-(1-metil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzopirano [4,5,6-e,f] ciclopentapirazolil-3)-N-fenil-3-oxo-propanamida;

2-ciano-3-(9-cloro-1-metil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzopirano [4,5,6-e,f] ciclopentapirazolil-3)-N-fenil-3-oxo-propanamida;

p. f.: 244⁰-246⁰C:

2-ciano-3-(1,9-dimetil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzopirano-4,5,6-e,f]ciclopentapirazolil-3)-N-fenil-3-oxo-propanamida;

2-ciano-3-(7-metoxi-1-metil-4,5-di-hidro-1H,3bH,1-benzopirano [4,5,6-e,f] ciclopentapirazolil-3)-N-fenil-3-oxo-propanamida;

2-ciano-3-(9-metoxi-1,5-dimetil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzopirano [4,5,6-e,f] ciclopentapirazolil-3)-N-fenil-3-oxo-propanamida;

2-ciano-3-(9-fluoro-1-metil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzopirano [4,5,6-e,f]ciclopentapirazolil-3)-N-fenil-3-oxo-propanamida; e

2-ciano-3-(7-etoxi-1-metil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzopirano [4,5,6-e,f] ciclopentapirazolil-3)-N-fenil-3-oxo-propanamida.

Exemplo 22

Por meio de um processo, de acordo com o Exemplo 21 a partir dos derivados de 3-etoxicarbonil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzotiopirano[4,5,6-e,f] ciclopentapirazol, apropriados, podem preparar-se os seguintes compostos:

2-ciano-3-(9-metoxi-1-metil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzotiopirano [4,5,6-e,f] ciclopentapirazolil-3)-N-fenil-3-oxo-propanamida;
p. f.: 270⁰-273⁰C.

2-ciano-3-(1-metil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzotiopirano [4,5,6-e,f] ciclopentapirazolil-3)-N-fenil-3-oxo-propanamida;

2-ciano-3-(9-fluoro-1-metil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzotiopirano [4,5,6-e,f] ciclopentapirazolil-3)-N-fenil-3-oxo-propanamida;

2-ciano-3-1,9-dimetil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzotiopirano [4,5,6-e,f] ciclopentapirazolil-3)-N-fenil-3-oxo-propanamida;

2-ciano-3-(9-metoxi-1-metil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzotiopirano [4,5,6-e,f]ciclopentapirazolil-3-6,6-dióxido)-N-fenil-3-oxo-propanamida;

2-ciano-3-(7-metoxi-1-metil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzotiopirano [4,5,6-e,f]ciclopentapirazolil-3)-N-fenil-3-oxo-propanamida;
e

2-ciano-3-(1,7-dimetil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzopirano [4,5,6-e,f]ciclopentapirazolil-3)-N-fenil-3-oxo-propanamida.

Exemplo 23

Trataram-se 1,4 g de cianoacetato de etilo com 0,58 g de hidreto de sódio a 50% em 10 ml de dimetilformamida anidra, sob agitação e à temperatura ambiente, até cessar a efervescência. A esta solução, adicionaram-se 3,04g de cloreto de 9-metoxi-1-metil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzopirano [4,5,6-e,f]ciclopentapirazol-3-carbonilo, preparados de acordo com o Exemplo 21, dissolvidos em 10 ml de dimetilformamida anidra, sob agitação e à temperatura ambiente. A mistura reaccional reagiu durante 4 horas, depois diluiu-se com água gelada e acidificou-se com HCl a 37% a um pH=2. Extraíu-se o precipitado com clorofórmio e lavou-se a solução orgânica, várias vezes com HCl N e depois, com água até à neutralização. Após evaporação até à secura, sob vácuo, purificou-se o resíduo sobre uma coluna de SiO₂, utilizando-se hexano-acetato de etilo, como eluente para se obterem 1,9 g do éster etílico do ácido 2-ciano-3-(9-metoxi-1-metil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzopirano [4,5,6-e,f]ciclopentapirazolil-3)-3-oxo-propanóico que reagiram com 1,5 g de anilina em 100 ml de xileno, à temperatura de refluxo, durante 48 horas. Após arrefe-



cimento, filtrou-se o precipitado, lavou-se com xileno e depois, cristalizou-se com CH_2Cl_2 /metanol para se obterem 0,9g de 2-ciano-3-(9-metoxi-1-metil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzopirano[4,5,6-e,f]ciclopentapirazolil-3)-N-fenil-3-oxo-propanamida; p. f.: 262°-264°C.

Por meio de processo análogo, pode preparar-se o seguinte composto:

2-ciano-3-(9-metoxi-1-metil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzotiopirano[4,5,6-e,f]ciclopentapirazolil-3)-N-fenil-3-oxo-propanamida.

Exemplo 24

Por meio de processo, de acordo com os Exemplos 21 e 22, utilizando-se cianoacetanilidas apropriadas, podem preparar-se os seguintes compostos:

2-ciano-N-ciclohexil-3-(9-metoxi-1-metil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzopirano[4,5,6-e,f]ciclopentapirazolil-3)-3-oxo-propanamida;

N-(4-cloro-fenil)-2-ciano-3-(9-metoxi-1-metil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzopirano[4,5,6-e,f]ciclopentapirazolil-3)-3-oxo-propanamida;

N-(3-cloro-fenil)-2-ciano-3-(9-metoxi-1-metil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzopirano[4,5,6-e,f]ciclopentapirazolil-3)-3-oxo-propanamida;

2-ciano-N-(4-fluoro-fenil)-3-(9-metoxi-1-metil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzopirano[4,5,6-e,f]ciclopentapirazolil-3)-3-oxo-propanamida;

2-ciano-N-(4-metoxi-fenil)-3-(9-metoxi-1-metil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzopirano[4,5,6-e,f]ciclopentapirazolil-3)-3-oxo-propanamida;

4.

namida;

N-benzil-2-ciano-3-(9-fluoro-1-metil-4,5-di-idro-1H,3bH-1-benzopirano[4,5,6-e,f]ciclopentapirazolil-3)-3-oxo-propanamida;

N-benzil-2-ciano-3-(9-metoxi-1-metil-4,5-di-idro-1H,3bH-1-benzotipirano[4,5,6-e,f]ciclopentapirazolil-3)-3-oxo-propanamida;

N-benzil-2-ciano-3-(7-etoxi-1-metil-4,5-di-idro-1H,3bH-1-benzopirano[4,5,6-e,f]ciclopentapirazolil-3)-3-oxo-propanamida;

2-ciano-3-(9-metoxi-1-metil-4,5-di-idro-1H,3bH-1-benzopirano[4,5,6-e,f]ciclopentapirazolil-3)-N-(4-metil-fenil)-3-oxo-propa-
namida;

2-ciano-3-(9-metoxi-1-metil-4,5-di-idro-1H,3bH-1-benzopirano[4,5,6-e,f]ciclopentapirazolil-3)-N-(2,6-dimetil-fenil)-3-oxo-pro-
panamida;

2-ciano-3-(9-metoxi-1-metil-4,5-di-idro-1H,3bH-1-benzopirano[4,5,6-e,f]ciclopentapirazolil-3)-N-metil-N-fenil-3-oxo-propa-
namida;

N-benzil-2-ciano-3-(9-metoxi-1-metil-4,5-di-idro-1H,3bH-1-benzopirano[4,5,6-e,f]ciclopentapirazolil-3)-3-oxo-propanamida;

N-(2-cloro-fenil)-2-ciano-3-(9-metoxi-1-metil-4,5-di-idro-1H,3bH-1-benzopirano[4,5,6-e,f]ciclopentapirazolil-3)-3-oxo-propa-
namida;

2-ciano-3-(9-metoxi-1-metil-4,5-di-idro-1H,3bH-1-benzopirano[4,5,6-e,f]ciclopentapirazolil-3)-N-(3-trifluorometil-fenil)-3-
-oxo-propanamida;

2-ciano-N-(4-fluoro-fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-4,5-di-idro-1H,3bH-1-benzopirano[4,5,6-e,f]ciclopentapirazolil-3)-3-oxo-propa-
namida;

4

2-ciano-N-(4-fluoro-fenil)-3-(9-fluoro-1-metil-4,5-di-hidro-1H, 3bH-1-benzopirano [4,5,6-e,f] ciclopentapirazolil-3)-3-oxo-propa namida;

2-ciano-3-(9-fluoro-1-metil-4,5-di-hidro-1H, 3bH-1-benzotiopira no [4,5,6-e,f] ciclopentapirazolil-3)-N-(3-cloro-fenil)-3-oxo-pro panamida;

2-ciano-N-(3-fluoro-fenil)-3-(9-metoxi-1-metil-4,5-di-hidro-1H, 3bH-1-benzopirano [4,5,6-e,f] ciclopentapirazolil-3)-3-oxo-propa namida;

2-ciano-3-9-metoxi-1-metil-4,5-di-hidro-1H, 3bH-1-benzopirano [4,5,6-e,f] ciclopentapirazolil-3)-N-(3-metil-fenil)-3-oxo-propa namida;

2-ciano-3-(9-metoxi-1-metil-4,5-di-hidro-1H, 3bH-1-benzopirano- [4,5,6-e,f] ciclopentapirazolil-3)-N-(3-metoxi-fenil)-3-oxo-propa namida;

N-(3-cloro-fenil)-2-ciano-3-(9-metoxi-1-metil-4,5-di-hidro-1H, 3bH-1-benzotiopirano [4,5,6-e,f] ciclopentapirazolil-3)-3-oxo-pro panamida;

2-ciano-N-(3-fluoro-fenil)-3-(9-metoxi-1-metil-4,5-di-hidro-1H, 3bH-1-benzotiopirano [4,5,6-e,f] ciclopentapirazolil -3)-3-oxo-propa na mida;

N-benzil-2-ciano-3-(7-cloro-1-metil-4,5-di-hidro-1H, 3bH-1-benzo pirano [4,5,6-e,f] ciclopentapirazolil-3)-3-oxo-propanamida;

N-benzil-2-ciano-3-(1-metil-4,5-di-hidro-1H, 3bH-1-benzotiopira no [4,5,6-e,f] ciclopentapirazolil-3)-3-oxo-propanamida;

N-benzil-2-ciano-3-(7-metoxi-1-metil-4,5-di-hidro-1H, 3bH-1-ben zopirano [4,5,6-e,f] ciclopentapirazolil-3)-3-oxo-propanamida;

4.

N-benzil-2-ciano-3-(7-metoxi-1-metil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzotiopirano [4,5,6-e,f] ciclopentapirazolil-3)-3-oxo-propanamida;

N-benzil-2-ciano-3-(9-metoxi-1,5-dimetil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzopirano [4,5,6-e,f] ciclopentapirazolil-3)-3-oxo-propanamida;

N-(3,5-dicloro-fenil)-2-ciano-3-(9-metoxi-1-metil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzopirano [4,5,6-e,f] ciclopentapirazolil-3)-3-oxo-propanamida;

N-(3-cloro-fenil)-2-ciano-3-(7-metoxi-1-metil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzopirano [4,5,6-e,f] ciclopentapirazolil-3)-3-oxo-propanamida;

2-ciano-N-(3-fluoro-fenil)-3-(7-metoxi-1-metil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzopirano [4,5,6-e,f] ciclopentapirazolil-3)-3-oxo-propanamidamida;

N-(3-cloro-fenil)-2-ciano-3-(9-fluoro-1-metil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzopirano [4,5,6-e,f] ciclopentapirazolil-3)-3-oxo-propanamidamida;

2-ciano-N-(4-fluoro-fenil)-3-(9-fluoro-1-metil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzopirano [4,5,6-e,f] ciclopentapirazolil-3)-3-oxo-propanamidamida;

2-ciano-N-(3-fluoro-fenil)-3-(9-fluoro-1-metil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzopirano [4,5,6-e,f] ciclopentapirazolil-3)-3-oxo-propanamidamida;

2-ciano-N-(4-fluoro-fenil)-3-(9-metoxi-1,5-dimetil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzopirano [4,5,6-e,f] ciclopentapirazolil-3)-3-oxo-propanamida;

2-ciano-N-(3-fluoro-fenil)-3-(9-metoxi-1,5-dimetil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzopirano [4,5,6-e,f] ciclopentapirazolil-3)-3-oxo-propa

4

panamida;

N-(3-cloro-fenil)-2-ciano-3-(9-metoxi-1,5-dimetil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzopirano[4,5,6-e,f]ciclopentapirazolil-3)-3-oxo-propanamida;

2-ciano-N-(4-fluoro-fenil)-3-(1-metil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzotiopirano[4,5,6-e,f]ciclopentapirazolil-3)-3-oxo-propanamida;

2-ciano-3-(1-metil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzotiopirano[4,5,6-e,f]ciclopentapirazolil-3)-N-(3-cloro-fenil)-3-oxo-propanamida;

2-ciano-N-(4-fluoro-fenil)-3-(9-cloro-1-metil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzotiopirano[4,5,6-e,f]ciclopentapirazolil-3)-3-oxo-propanamida;

2-ciano-N-(4-fluoro-fenil)-3-(9-metoxi-1-metil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzotiopirano[4,5,6-e,f]ciclopentapirazolil-3)-3-oxo-propanamida; e

2-ciano-3-(9-cloro-1-metil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzopirano[4,5,6-e,f]ciclopentapirazolil-3)-N-(3-cloro-fenil)-3-oxo-propanamida.

Exemplo 25

Dissolveu-se 9-cloro-1-metil-3-metilsulfinilacetil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzopirano[4,5,6-e,f]ciclopentapirazolil por meio de tratamento com uma quantidade equivalente de etóxido de sódio em etanol. Evaporou-se a solução até à secura e tratou-se o resíduo com éter isopropílico e depois, filtrou-se para se obter o sal de sódio do 9-cloro-1-metil-3-metilsulfinilacetil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzopirano[4,5,6-e,f]ciclopentapirazol; p. f.: $> 300^{\circ}\text{C}$.

Por meio de processo análogo, podem preparar-se os sais

4.

dos seguintes compostos:

9-metoxi-1-metil-3-metilsulfinilacetil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzotio-
pirano[4,5,6-e,f]ciclopentapirazol;

1-metil-3-metilsulfinilacetil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzotio-
pirano[4,5,6-e,f]ciclopentapirazol; e

9-fluoro-1-metil-3-metilsulfinilacetil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-ben-
zotio-
pirano[4,5,6-e,f]ciclopentapirazol.

Exemplo 26

Dissolveu-se 2-ciano-3-(9-cloro-1-metil-4,5-di-hidro-1H,
3bH-1-benzopirano[4,5,6-e,f]ciclopentapirazolil-3)-N-fenil-3-
-oxo-propanamida por meio de tratamento com uma quantidade equi-
valente de etóxido de sódio em etanol. Evaporou-se a solução
até à secura e tratou-se o resíduo com éter isopropílico e de-
pois, filtrou-se para se obter a 2-ciano-3-(9-cloro-1-metil-4,5-
-di-hidro-1H,3bH-1-benzopirano[4,5,6-e,f]ciclopentapirazolil-3)-
-N-fenil-3-oxo-propanamida; p. f.: > 300°C.

Por meio de processo análogo, podem preparar-se os sais
de sódio dos seguintes compostos:

2-ciano-3-(9-metoxi-1-metil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzopirano
[4,5,6-e,f]ciclopentapirazolil-3)-N-fenil-3-oxo-propanamida;

2-ciano-3-(9-metoxi-1-metil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzotio-
pirano[4,5,6-e,f]ciclopentapirazolil-3)-N-fenil-3-oxo-propanamida;

e

2-ciano-3-(1-metil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzotio-
pirano[4,5,6 e,f]
ciclopentapirazolil-3)-N-fenil-3-oxo-propanamida.

4.

Exemplo 27

Podem preparar-se os comprimidos, com o peso de 150 mg, cada um, e contendo 50 mg de substância activa, por unidade, do modo seguinte:

Composição (para 10.000 comprimidos)

1-metil-3-metilsulfinilacetil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno[1,2-c]pirazol	500 g
Lactose	710 g
Amido de cereais	238 g
Talco em pó	36 g
Estearato de magnésio	16 g

Misturam-se: 1-metil-3-metilsulfinilacetil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno[1,2-c]pirazol, lactose e metade do amido de cereais; depois, força-se a mistura através de uma peneira de malha de rede de 0,5 mm. Suspendem-se 18 g de amido de cereais em 180 ml de água quente. Utiliza-se a pasta resultante para granular o pó. Secam-se os grânulos, pulverizam-se sobre uma peneira com malha de rede de 1,4 mm e depois adiciona-se a quantidade restante de amido, talco e estearato de magnésio, cuidadosamente misturados e preparam-se os comprimidos, utilizando-se punções de 8 mm de diâmetro.

Exemplo 28

Podem preparar-se comprimidos com o peso de 150 mg, cada um, e contendo 50 mg de substância activa, por unidade, do modo seguinte:

4.

Composição (para 10.000 comprimidos)

2-ciano-3-(1-metil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno[1,2-c]-pirazolil-3)-N-fenil-3-oxo-propanamida	500 g
Lactose	710 g
Amido de cereais	238 g
Talco em pó	36 g
Estearato de magnésio	16 g

Misturam-se: 2-ciano-3-(1-metil-3b,4,5,6-tetra-hidro-1H-acenaftileno[1,2-c]pirazolil-3)-N-fenil-3-oxo-propanamida, lactose e metade do amido de cereais depois, força-se a mistura através de uma peneira de malha de rede de 0,5 mm. Suspendem-se 18 g de amido de cereais em 180 ml de água quente. Utiliza-se a pasta resultante para granular o pó. Secam-se os grânulos, pulverizam-se sobre uma peneira de malha de rede de 1,4 mm e, depois, adiciona-se a quantidade restante de amido, talco e estearato de magnésio, cuidadosamente misturados, e preparam-se os comprimidos, utilizando-se punções de 8 mm de diâmetro.

Exemplo 29

Por meio de processo, de acordo com os Exemplos 27 e 28, podem preparar-se comprimidos que possuem a mesma composição, mas que contêm, por exemplo, como substância activa, um dos seguintes compostos:

9-fluoro-1-metil-3-metilsulfinilacetil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzopirano[4,5,6-e,f]ciclopentapirazol;

2-ciano-3-(9-metoxi-1-metil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzopirano[4,5,6-e,f]ciclopentapirazolil-3)-N-fenil-3-oxo-propanamida;

2-ciano-3-(9-metoxi-1-metil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzotiopira-

4.

no [4,5,6-e,f]ciclopentapirazolil-3)-N-fenil-3-oxo-propanamida;

N-benzil-2-ciano-3-(9-metoxi-1-metil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzo
pirano[4,5,6-e,f]ciclopentapirazolil-3)-3-oxo-propanamida;

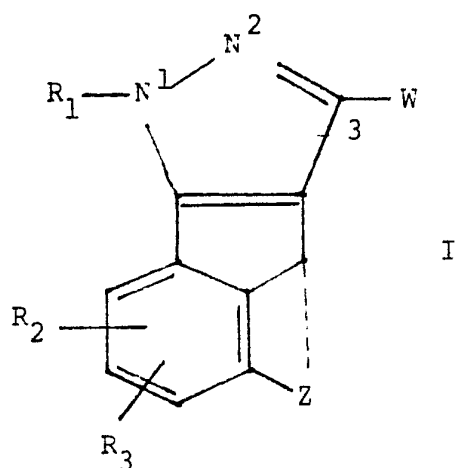
2-ciano-(3-9-fluoro-1-metil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzopirano
[4,5,6-e,f]ciclopentapirazolil-3)-N-fenil-3-oxo-propanamida;

N-benzil-2-ciano-(9-fluoro-1-metil-4,5-di-hidro-1H,3bH-1-benzo-
pirano[4,5,6-e,f]ciclopentapirazolil-3)-3-oxo-propanamida.

4.

Reivindicações

1.- Processo para a preparação de compostos de fórmula geral



na qual

Z representa uma cadeia alquilênica C_{2-6} , um grupo

-CH=CH-CH= ou um grupo de fórmula geral -E-CHR₄-

-(CH₂)_p- na qual p representa zero ou o número 1 ou

4

2; E representa um átomo de oxigênio ou um grupo de fórmula geral >S(O)_q na qual q representa zero ou o número 1 ou 2; e R_4 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo C_{1-3} ;

R_1 representa um grupo alquilo C_{1-6} , benzilo, piridilo ou fenilo tendo, eventualmente, como substituinte(s) um ou dois átomo(s) de halogênio ou grupo(s) trifluorometilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , nitro, amino, formilamino ou alcanoíl (C_{2-8})-amino;

R_2 e R_3 representam, cada um, independentemente:

- a) um átomo de hidrogênio ou de halogênio ou um grupo alquilo C_{1-6} ;
- b) um grupo hidroxil, alcoxi C_{1-6} ou alceniloxi C_{3-4} ; ou
- c) um grupo nitro, amino, formilamino ou alcanoíl (C_{2-8})-amino; e

W representa (a') um grupo de fórmula geral

$-\text{CO}-\underset{\text{R}}{\text{CH}}-\text{S(O)}_n-\text{CH}_3$, na qual n representa o número 1 ou 2 e R representa um átomo de hidrogênio ou um grupo

alquilo C_{1-6} ; ou (b') um grupo de fórmula geral

$-\text{CO}-\underset{\text{Q}}{\text{CH}}-\text{CN}$ na qual Q representa um átomo de hidrogênio,

um grupo carboxilo, $-\text{CONH}_2$, alcoxi (C_{2-7})-carbonilo ou

um grupo de fórmula geral $-\text{CON} \begin{matrix} \nearrow \text{R}_a \\ \searrow \text{R}_b \end{matrix}$ ou $-\text{CSN} \begin{matrix} \nearrow \text{H} \\ \searrow \text{R}_b \end{matrix}$,

em que R_a representa um átomo de hidrogênio ou um grupo

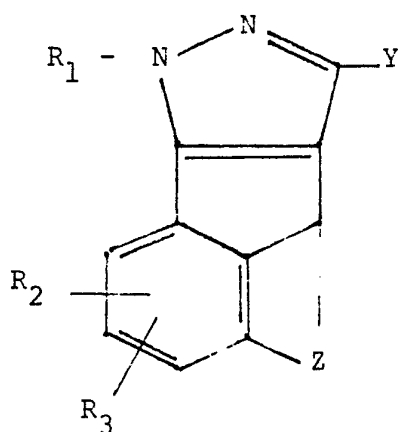
alquilo C_{1-20} e R_b representa um grupo alquilo C_{1-20}

ou um grupo de fórmula geral $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}_5$ na qual m repre-

senda zero ou o número 1 ou 2 e R_5 representa:

- a") um grupo cicloalquilo C_{5-8} ;
- b") um grupo piridilo tendo, eventualmente, como substituinte(s) um ou dois átomo(s) de halogéneo ou grupo(s) alquilo C_{1-6} ou alcoxi C_{1-6} ; ou
- c") um grupo fenilo tendo, eventualmente, como substituinte(s), um ou dois átomo(s) de halogéneo ou grupo(s) CF_3 , alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , amino, nitro, formilamino, alcanóil (C_{2-8})-amino, di-alquil(C_{1-6})-amino, hidroxil, formiloxi ou alcanóiloxi C_{2-8} , ou dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto

A) de se fazer reagir um composto de fórmula geral

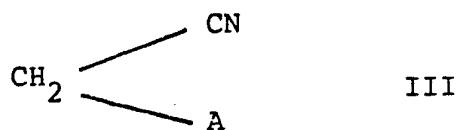


II

na qual

Z , R_1 , R_2 e R_3 têm os significados definidos antes, e Y representa um grupo carboxilo ou um derivado reactivo de um grupo carboxilo,

com um composto de fórmula geral



na qual

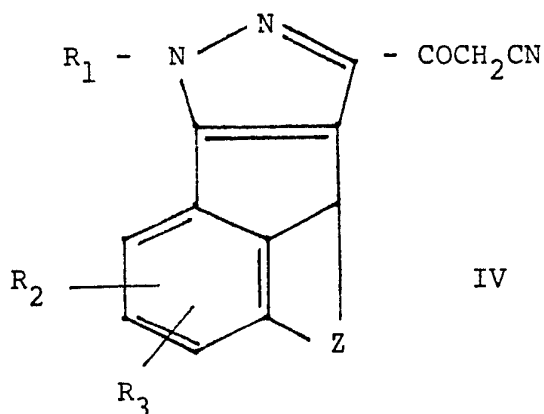
A tem o significado definido para o símbolo Q,

citado antes, mas não representa um grupo carboxilo,

para se obter um composto de fórmula geral I na qual W representa um grupo de fórmula geral $-\text{CO}-\underset{\text{Q}}{\text{CH}}-\text{CN}$ na qual Q tem o significado definido antes mas não representa um grupo carboxilo;

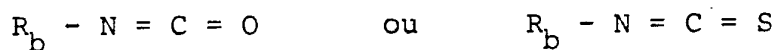
ou

B) de se fazer reagir um composto de fórmula geral



na qual

Z, R₁, R₂ e R₃ têm os significados definidos antes, com um composto de fórmula geral



V

Va

em que

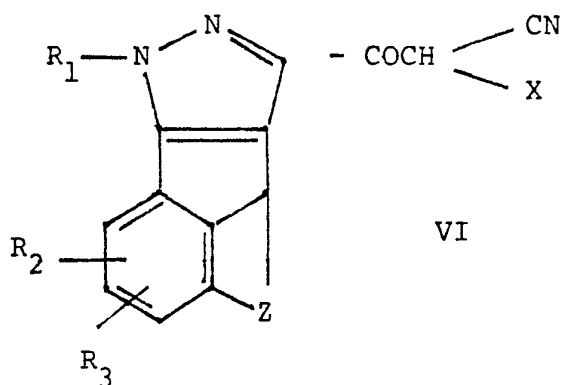
R_b tem o significado definido antes,

para se obter um composto de fórmula geral I na qual W representa um grupo de fórmula geral $-\text{CO}-\underset{\text{Q}}{\text{CH}}-\text{CN}$, na qual Q representa res-

pectivamente um grupo de fórmula geral $-\text{CONHR}_b$ ou $-\text{CSNHR}_b$, em que R_b tem o significado definido antes;

ou

C) de se fazer reagir um composto de fórmula geral



na qual

Z , R_1 , R_2 e R_3 têm os significados definidos antes e X representa um derivado reactivo de um grupo carboxilo,

com um composto de fórmula geral



na qual

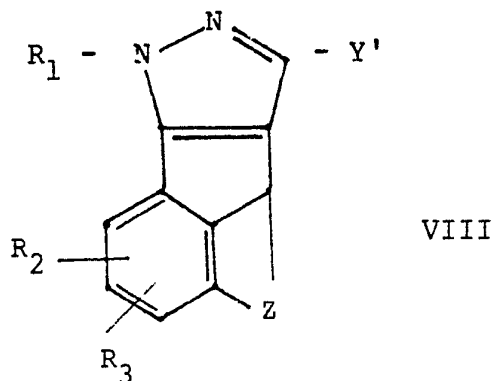
R_a e R_b têm os significados definidos antes,

para se obter um composto de fórmula geral I na qual W representa um grupo de fórmula geral $-\text{CO} - \text{CH} - \text{CN}$ na qual Q representa um grupo de fórmula geral $-\text{CON} \begin{matrix} \nearrow R_a \\ \searrow R_b \end{matrix}$ na qual R_a e R_b têm os significados definidos antes;

ou

D) de se fazer reagir um composto de fórmula geral

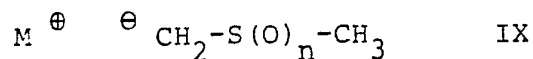
...



na qual

Z, R₁, R₂ e R₃ têm os significados definidos antes e
Y' representa uma função éster,

com um composto de fórmula geral



na qual

n tem o significado definido antes e

M representa um metal alcalino,

para se obter um composto de fórmula geral I na qual W representa
um grupo de fórmula geral $-CO-\underset{\substack{| \\ R}}{CH}-S(O)_n-CH_3$ na qual n tem o
significado definido antes e R representa um átomo de hidrogênio;

ou E) de se alquilar um composto de fórmula geral I na qual W
representa um grupo de fórmula geral $-CO-CHR-S(O)_n-CH_3$ na qual R
representa um átomo de hidrogênio e n tem o significado definido
antes, para se obter o composto correspondente de fórmula geral I
na qual R representa um grupo alquilo C₁₋₆ e n tem o significado
definido antes;

ou F) de se hidrolisar um composto de fórmula geral I na qual
W representa um grupo de fórmula geral $-CO-\underset{\substack{| \\ Q}}{CH}-CN$ na qual Q repre-

4

senta um grupo alcoxi (C_{2-7})-carbonilo, para se obter o composto correspondente de fórmula geral I na qual W representa um grupo $-CO-\underset{\text{COOH}}{\text{CH}}-\text{CN}$; e/ou de se converter, eventualmente, um composto de fórmula geral I em um outro composto de fórmula geral I e/ou de se converter, eventualmente, um composto de fórmula geral I em um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, e/ou de se converter, eventualmente, um sal de um composto de fórmula geral I em um composto livre e/ou de se separar, eventualmente, uma mistura de isômeros de compostos de fórmula geral I nos isômeros individuais.

2.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual Z representa uma cadeia alquilênica C_{2-4} , um grupo $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{}$ ou um grupo de fórmula geral $-\text{E}-\text{CHR}_4-(\text{CH}_2)_p-$ na qual p representa zero ou o número 1 ou 2; E representa um átomo de oxigênio ou um grupo de fórmula geral $>\text{S}(\text{O})_q$ na qual q representa zero ou o número 1 ou 2 e R_4 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo C_{1-3} ; R_1 representa um grupo alquilo C_{1-4} ou fenilo tendo, eventualmente, como substituinte(s) um ou dois átomo(s) de halogênio ou grupo(s) amino, trifluorometilo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} ou nitro; R_2 e R_3 representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogênio ou de halogênio ou um grupo alquilo C_{1-4} ou alcoxi C_{1-4} , W representa um grupo de fórmula geral $-\text{CO}-\underset{\text{R}'}{\text{CH}}-\text{S}(\text{O})_n-\text{CH}_3$, na qual n representa o número 1 ou 2 e R' representa um átomo de

hidrogênio ou um grupo alquilo C_{1-4} ; $-\text{CO}-\underset{\text{Q}'}{\text{CH}}-\text{CN}$, na qual Q' representa um átomo de hidrogênio, um grupo $\text{Q}'-\text{CONH}_2$ ou alcoxi (C_{2-5}) -carbonilo ou um grupo de fórmula geral $-\text{CONR}'_a\text{R}'_b$ ou $-\text{CSNHR}'_b$, em que R'_a representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo C_{1-6} e R'_b representa um grupo alquilo C_{1-6} ou um grupo de fórmula geral $-(\text{CH}_2)_{m'}-\text{R}'_5$ na qual m' representa zero ou o número 1 e R'_5 representa um grupo cicloalquilo C_{5-8} , piridilo ou fenilo tendo, eventualmente, como substituinte(s) um ou dois átomo(s) de halogênio ou grupo(s) CF_3 , alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , nitro ou amino, e dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

3.- Processo de acordo com a reivindicação 1 para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual Z representa uma cadeia alquilênica C_{3-4} , um grupo $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{}$ ou um grupo de fórmula geral $\text{E}'-\text{CHR}'_4-\text{CH}_2-$ na qual E representa um átomo de oxigênio ou de enxofre e R'_4 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo C_{1-3} ; R_1 representa um grupo alquilo C_{1-2} ou fenilo tendo, eventualmente, como substituintes, um átomo de halogênio ou um grupo trifluorometilo, alquilo C_{1-4} ou alcoxi C_{1-4} ; R_2 representa um átomo de hidrogênio; R_3 representa um átomo de hidrogênio ou de halogênio ou um grupo alquilo C_{1-4} ou alcoxi C_{1-4} ; W representa um grupo de fórmula geral $-\text{CO}-\underset{\text{R}''}{\text{CH}}-\text{S}(\text{O})_n-\text{CH}_3$, na qual n representa o número 1 e 2 e R'' representa um átomo de hi-

drogênio ou um grupo metilo; ou $-\text{CO}-\underset{\text{Q}''}{\text{CH}}-\text{CN}$, na qual Q'' representa um átomo de hidrogênio, um grupo alcoxi (C_{2-3})-carbonilo ou um grupo de fórmula geral $-\text{CONR}''_a\text{R}''_b$ ou $-\text{CSNHR}''_b$ em que R''_a representa um átomo de hidrogênio ou um grupo metilo e R''_b representa um grupo alquilo C_{1-6} ou um grupo de fórmula geral $-(\text{CH}_2)_{m'}-\text{R}''_5$

na qual m' representa zero ou o número 1 e R''_5 representa um grupo cicloalquilo C_{5-6} ou fenilo tendo eventualmente como substituinte(s) um ou dois átomo(s) de halogéneo ou grupo(s) CF_3 , nitro, amino, metilo ou metoxi, e dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

4.- Processo para a preparação de composições farmacêuticas apropriadas para o tratamento de alterações neoplásicas e infecções agudas ou crónicas de origem bacteriana ou viral, caracterizado pelo facto de se misturar uma quantidade efectiva, compreendida entre 14 e 700 mg, de um composto de fórmula geral I, preparado pelo processo de acordo com a reivindicação 1, ou de um seu sal, com um veículo e/ou diluente aceitável sob o ponto de vista farmacêutico,

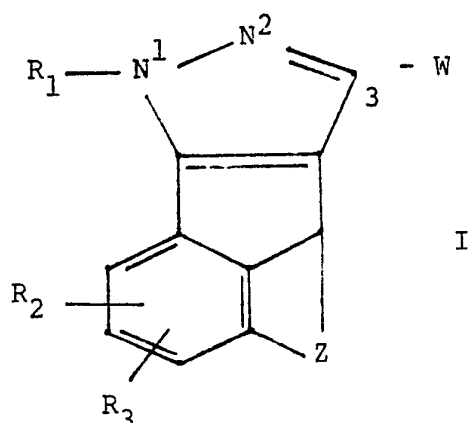
Lisboa, 20 de Janeiro de 1988

O Agente Oficial da Propriedade Industrial

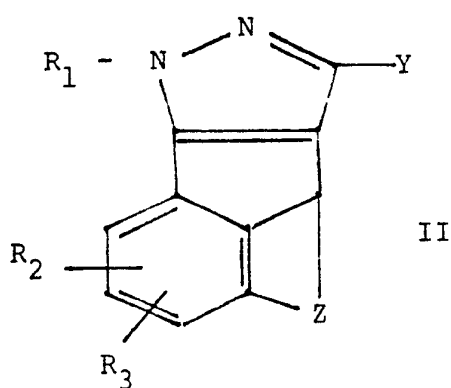
R E S U M O

"Processo para a preparação de novos derivados pirazólicos condensados e de composições farmacêuticas que os contêm"

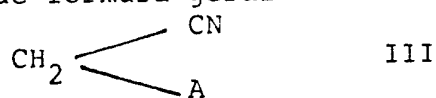
Descreve-se um processo para a preparação de compostos de fórmula geral



e dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, que consiste (A) em fazer reagir um composto de fórmula geral



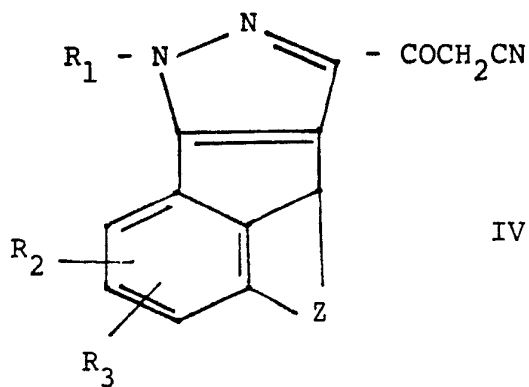
com um composto de fórmula geral



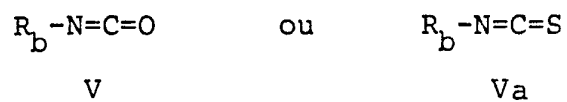
ou (B) em fazer reagir um composto de fórmula geral

...

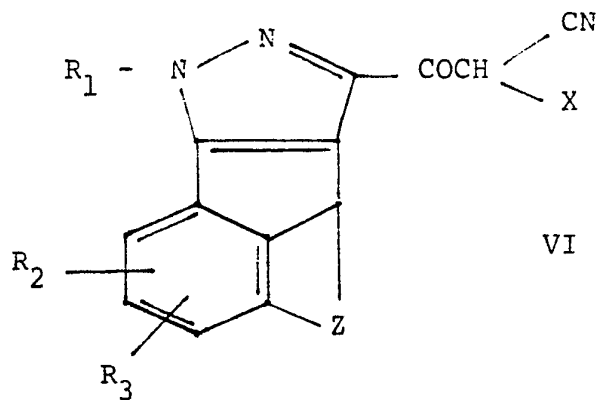
4.



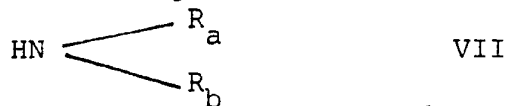
com um composto de fórmula geral



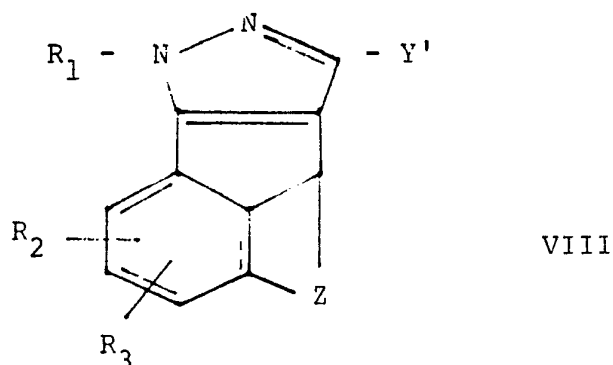
ou (C) em fazer reagir um composto de fórmula geral



com um composto de fórmula geral

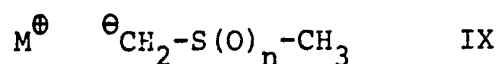


ou (D) em fazer reagir um composto de fórmula geral



com um composto de fórmula geral

4.



ou (E) em alquilar um composto de fórmula geral I para se obter um outro composto correspondente de fórmula geral I; ou (F) em hidrolisar um composto de fórmula geral I para se obter um outro composto correspondente de fórmula geral I e/ou em converter, eventualmente, um composto de fórmula geral I em um outro composto de fórmula geral I e/ou em converter, eventualmente, um composto de fórmula geral I em um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico e/ou em converter, eventualmente, um sal de um composto de fórmula geral I em um composto livre e/ou em separar, eventualmente, uma mistura de isômeros de compostos de fórmula geral I nos isômeros individuais.

Estes compostos são utilizados para o tratamento de alterações neoplásicas e infecções agudas ou crônicas de origem bacteriana ou viral em mamíferos.

Lisboa, 20 de Janeiro de 1988

○ Agente Oficial da Propriedade Industrial

ay. Laru