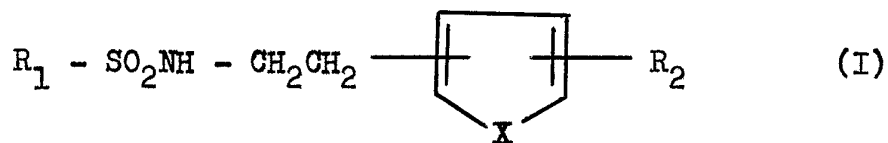


Memória descritiva referente à patente de invenção de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG, alemã, industrial e comercial, com sede em D-7950 Biberach an der Riss, República Federal Alemã, (inventores: Dr. Armin Heckel, Dr. Josef Nickl, Dr. Erich Müller, Dr. Berthold Narr, Dr. Johannes Weisenberger, Prof. Dr. Dr. Dr. Wolfgang Eisert e Dr. Thomas Müller, residentes na Alemanha Ocidental), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS COMPOSTOS DE SULFONAMIDO-ETILO E DE COMPOSIÇÕES FARMACÉUTICAS QUE OS CONTÊM".

MEMÓRIA DESCRITIVA

São objecto da presente invenção novos compostos de sulfonamido-etilo da fórmula geral (I)



os seus enantiómeros e os seus sais de adição de ácido, em es

pecial, os sais de adição de ácido com bases inorgânicas ou orgânicas fisiologicamente aceitáveis para utilização farmacêutica, se R_2 contiver um grupo hidroxicarbonilo que possuem propriedades farmacológicas valiosas, especialmente actividade antitrombótica; além disso os novos compostos são antagonistas do tromboxano.

São, assim, objecto da presente invenção os novos compostos da fórmula geral I acima referida, os seus enantiómeros, se o radical R_2 contiver um átomo de carbono opticamente activo, os seus sais de adição de bases inorgânicas ou orgânicas, em especial, os sais de adição fisiologicamente aceitáveis para utilização farmacêutica, as composições farmacêuticas que contêm estes compostos e os processos para a sua preparação.

Na fórmula geral acima referida,

- R_1 significa um grupo fenilo mono-substituído, di-substituído ou tri-substituído por um átomo de halogéneo, um grupo metilo ou um grupo metoxi, em que os substituintes podem ser iguais ou diferentes, um grupo benzilo, nitrofenilo, acetamidofenilo ou tienilo;
- R_2 significa um grupo hidroxicarbonilo ou alcóxicarbonilo ligado por intermédio de um grupo alquilenos de cadeia linear ou ramificada com um até cinco átomos de carbono, ou por intermédio de um grupo alcenileno com dois até cinco átomos de carbono com o total de dois a quatro átomos de carbono, em que respectivamente um grupo metileno dos radicais alquilenos ou alcenilenos anteriormente mencionados que deve ser ligado com o radical heterocíclico, pode ser substituído por um grupo hidroximetileno ou carbonilo ou um grupo 4,5-di-hidro-piridazin-3-on-6-ilo ou piridazin-3-on-6-ilo, eventualmente substituído na cadeia de átomos de carbono por um grupo alquilo com um até três átomos de carbono; e



X significa um grupo imino eventualmente substituído por um grupo alquilo com um até três átomos de carbono, um átomo de oxigênio ou um átomo de enxofre.

Como significações específicas para as definições dos radicais X, R_1 e R_2 acima mencionadas, interessam por exemplo,

para R_1 ,

as significações de benzilo, fenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-fluorfenilo, 3-fluorfenilo, 4-fluorfenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-bromofenilo, 4-bromofenilo, 3,4-dimetilfenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 2,4-difluorfenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 2,4-dibromofenilo, 4-metil-2-clorofenilo, 2,4,5-triclorofenilo, 4-nitrofenilo, 4-acetamidofenilo ou tien-2-ilo;

para R_2 ,

as significações de hidroxicarbonilmetilo, 1-hidroxicarbonil-etilo, 2-hidroxicarbonil-etilo, 1-hidroxicarbonil-propilo, 3-hidroxicarbonil-propilo, 1-hidroxicarbonil-butilo, 4-hidroxicarbonil-butilo, 1-hidroxicarbonil-1-metil-etilo, 2-hidroxicarbonil-1-metil-etilo, 2-hidroxicarbonil-etenilo, 2-hidroxicarbonil-1-metil-etenilo, 3-hidroxicarbonil-propenilo, 2-hidroxicarbonil-etanon-(1)-ilo, 3-hidroxicarbonil-n-propanon-(1)-ilo, 4-hidroxicarbonil-n-butanon-(1)-ilo, 5-hidroxicarbonil-n-pentanon-(1)-ilo, 2-hidroxicarbonil-2-metil-etanon-(1)-ilo, 3-hidroxicarbonil-2-metil-n-propanon-(1)-ilo, 3-hidroxicarbonil-3-metil-n-propanon-(1)-ilo, 4-hidroxicarbonil-2-metil-n-butanon-(1)-ilo, 4-hidroxicarbonil-3-metil-n-butanon-(1)-ilo, 4-hidroxicarbonil-4-metil-n-butanon-(1)-ilo, 2-hidroxicarbonil-2-etil-etanon-(1)-ilo, 2-hidroxicarbonil-2-n-propil-etanon-(1)-ilo, 2-hidroxicarbonil-2-etil-n-propanon-(1)-ilo, 3-hidroxicarbonil-3-etil-n-propanon-(1)-ilo, 4-hidroxicarbonil-n-buten-2-on-(1)-ilo, 5-hidroxicarbonil-n-penten-2-on-(1)-ilo, metoxicarbonil-metilo, etoxicarbonil-metilo, iso

~~SECRET~~

propoxycarbonil-metilo, 2-metoxycarbonil-etilo, 2-etoxycarbonil-etilo, 3-metoxycarbonil-propilo, 4-etoxycarbonil-butilo, 2-metoxycarbonil-1-metil-etilo, 2-etoxycarbonil-1-metil-etilo, 2-isopropoxycarbonil-1-metil-etilo, 1-metoxycarbonil-etilo, 1-etoxycarbonil-etilo, 1-metoxycarbonil-propilo, 1-etoxycarbonil-1-metil-etilo, 1-etoxycarbonil-butilo, 1-etoxycarbonil-1-metil-etilo, 1-isopropoxycarbonil-1-metil-etilo, 2-metoxycarbonil-etilo, 2-metoxycarbonil-1-metil-etenilo, 2-etoxycarbonil-1-metil-etenilo, 3-metoxycarbonil-propenilo, 2-metoxycarbonil-etanon-(1)-ilo, 3-metoxycarbonil-n-propanon-(1)-ilo, 3-etoxycarbonil-n-propanon-(1)-ilo, 3-n-propoxycarbonil-n-propanon-(1)-ilo, 4-etoxycarbonil-n-butanon-(1)-ilo, 5-etoxycarbonil-n-pentanon-(1)-ilo, 2-etoxycarbonil-2-metil-etanon-(1)-ilo, 3-etoxycarbonil-2-metil-n-propanon-(1)-ilo, 3-etoxycarbonil-3-metil-n-propanon-(1)-ilo, 4-etoxycarbonil-2-metil-n-butanon-(1)-ilo, 4-etoxycarbonil-3-metil-n-butanon-(1)-ilo, 4-etoxycarbonil-4-metil-n-butanon-(1)-ilo, 2-etoxycarbonil-2-etil-etanon-(1)-ilo, 2-etoxycarbonil-2-n-propil-etanon-(1)-ilo, 3-etoxycarbonil-2-etil-n-propanon-(1)-ilo, 3-etoxycarbonil-3-etil-n-propanon-(1)-ilo, 3-etoxycarbonil-n-propanon-(1)-ilo, 3-etoxycarbonil-2-metil-n-propanon-(1)-ilo, 3-etoxycarbonil-3-metil-n-propanon-(1)-ilo, 4-etoxycarbonil-n-buten-2-on-(1)-ilo, 5-etoxycarbonil-n-penten-2-on-(1)-ilo, 4,5-di-hidropiridazin-3-on-6-ilo, 4,5-di-hidro-5-metil-piridazin-3-on-6-ilo, 4,5-di-hidro-5-etil-piridazin-3-on-6-ilo, 4,5-di-hidro-5-n-propil-piridazin-3-on-6-ilo, piridazin-3-on-6-ilo, 5-metil-piridazin-3-on-6-ilo, 5-etil-piridazin-3-on-6-ilo, 5-metil-piridazin-3-on-6-ilo, 5-etil-piridazin-3-on-6-ilo, 5-n-propil-piridazin-3-on-6-ilo ou 5-isopropil-piridazin-3-on-6-ilo; e

para X,

as significações de átomos de oxigénio ou de enxofre ou de grupos imino, metilimino, etilimino ou isopropilimino.

A título de exemplo, podem mencionar-se os seguin

tes compostos que possuem a fórmula geral I acima mencionada:

4-{2-[2-(p-clorobenzeno-sulfonilamino)-etil]-1-metilpirrol-5-il}-4-oxobutirato de metilo;

4-[2-(2-benzeno-sulfonilamino-etil)-1-metilpirrol-5-il]-4-oxobutirato de metilo;

4-{2-[2-(p-fluorbenzeno-sulfonilamino)-etil]-1-metilpirrol-5-il}-4-oxobutirato de metilo;

4-[2-(2-benzeno-sulfonilamino-etil)-1-metilpirrol-5-il]-4-oxobutirato de metilo;

4-[2-(2-tiofen-2-il-sulfonilamino-etil)-1-metilpirrol-5-il]-4-oxobutirato de metilo;

4-{2-[2-(2,4,5-triclorobenzeno-sulfonilamino)-etil]-1-metilpirrol-5-il}-4-oxobutirato de metilo;

4-{2-[2-(p-tolueno-sulfonilamino)-etil]-1-metilpirrol-5-il}-4-oxobutirato de metilo;

4-{2-[2-(p-acetamido-benzeno-sulfonilamino)-etil]-1-metilpirrol-5-il}-4-oxobutirato de metilo;

4-{2-[2-(p-nitrobenzeno-sulfonilamino)-etil]-1-metilpirrol-5-il}-4-oxobutirato de metilo;

4-{2-[2-(o-metoxibenzeno-sulfonilamino)-etil]-1-metilpirrol-5-il}-4-oxobutirato de metilo;

ácido 4-{2-[2-(p-clorobenzeno-sulfonilamino)-etil]-1-metilpirrol-5-il}-4-oxobutírico;

ácido 4-[2-(2-benzeno-sulfonilamino-etil)-1-metilpirrol-5-il]-4-oxobutírico;

ácido 4-{2-[2-(p-fluorbenzeno-sulfonilamino)-etil]-1-metilpirrol-5-il}-4-oxobutírico;

ácido 4-[2-(2-benzil-sulfonilamino-etil)-1-metilpirrol-5-il]-4-oxobutírico;

ácido 4-[2-(2-tiofen-2-il-sulfonilamino-etil)-1-metilpirrol-5-il]-4-oxobutírico;

ácido 4-{2-[2-(2,4,5-triclorobenzeno-sulfonilamino)-etil]-7-
-1-metil-pirrol-5-il}-4-oxobutírico;

ácido 4-{2-[2-(p-tolueno-sulfonilamino)-etil]-7-1-metil-pir-
rol-5-il}-4-oxobutírico;

ácido 4-{2-[2-(p-acetamido-benzeno-sulfonilamino)-etil]-7-1-
-metil-pirrol-5-il}-4-oxobutírico;

ácido 4-{2-[2-(p-nitrobenzeno-sulfonilamino)-etil]-7-1-metil-
-pirrol-5-il}-4-oxobutírico;

ácido 4-{2-[2-(2,5-diclorobenzeno-sulfonilamino)-etil]-7-1-me
til-pirrol-5-il}-4-oxobutírico;

ácido 4-[2-(2-benzeno-sulfonilamino-etil)-furan-5-il]-7-4-oxo
butírico;

ácido 4-[2-(2-benzeno-sulfonilamino-etil)-tiofen-5-il]-7-4-
-oxobutírico;

6-[2-(2-benzeno-sulfonilamino-etil)-1-metil-pirrol-5-il]-7-
-4,5-di-hidro-3(2H)-piridazinona;

6-{2-[2-(p-fluorbenzeno-sulfonilamino)-etil]-7-1-metil-pirrol
-5-il}-4,5-di-hidro-3(2H)-piridazinona;

6-[2-(2-benzeno-sulfonilamino-etil)-furan-5-il]-7-4,5-di-hi-
dro-3(2H)-piridazinona;

6-[2-(2-benzeno-sulfonilamino-etil)-tiofen-5-il]-7-4,5-di-hi-
dro-3(2H)-piridazinona;

ácido 4-[2-(2-benzil-sulfonilamino-etil)-tiofen-5-il]-7-4-oxo
butírico;

{2-[2-(p-clorobenzeno-sulfonilamino)-etil]-7-1-metil-pirrol-
-5-il}-acetato de metilo;

[2-(2-benzeno-sulfonilamino-etil)-1-metil-pirrol-5-il]-7-ace-
tato de metilo;

{2-[2-(p-fluorbenzeno-sulfonilamino)-etil]-7-1-metil-pirrol-
-5-il}-acetato de metilo;

[2-(2-tiofen-2-il-sulfonilamino-etil)-1-metil-pirrol-5-il]-7-
-acetato de metilo;


{ 2-[2-(p-tolueno-sulfonilamino)-etil_7-1-metil-pirrol-5-il]-acetato de metilo;

{ 2-[2-(p-nitrobenzeno-sulfonilamino)-etil_7-1-metil-pirrol-5-il]-acetato de metilo;

{ 2-[2-(o-metoxibenzeno-sulfonilamino)-etil_7-1-metil-pirrol-5-il]-acetato de metilo;

ácido { 2-[2-(p-clorobenzeno-sulfonilamino)-etil_7-1-metil-pirrol-5-il]-acético;

ácido [2-(2-benzeno-sulfonilamino-etil)-1-metil-pirrol-5-il_7-acético;

ácido { 2-[2-(p-fluorbenzeno-sulfonilamino)-etil_7-1-metil-pirrol-5-il]-acético;

ácido [2-(2-benzil-sulfonilamino-etil)-1-metil-pirrol-5-il_7-acético;

ácido [2-(2-tiofen-2-il-sulfonilamino-etil)-1-metil-pirrol-5-il_7-acético;

ácido { 2-[2-(p-tolueno-sulfonilamino)-etil_7-1-metil-pirrol-5-il]-acético;

ácido { 2-[2-(p-nitrobenzeno-sulfonilamino)-etil_7-1-metil-pirrol-5-il]-acético;

ácido { 2-[2-(2,5-diclorobenzeno-sulfonilamino)-etil_7-1-metil-pirrol-5-il]-acético;

ácido [2-(2-benzeno-sulfonilamino-etil)-furan-5-il_7-acético;

ácido [2-(2-benzeno-sulfonilamino-etil)-tiofen-5-il_7-acético;

ácido { 2-[2-(p-clorobenzeno-sulfonilamino)-etil_7-tiofen-5-il]-acético.

Os compostos preferidos da fórmula geral I acima referidos são aqueles em que

R₁ significa um grupo fenilo eventualmente substituído por um grupo metilo, metoxi, ou nitro ou um grupo fenilo mo-

no-substituído, di-substituído ou tri-substituído por um átomo de flúor, cloro ou bromo;

R₂ significa um grupo hidroxycarbonilmetilo, etoxycarbonilmetilo, 2-etoxycarbonil-etilo, 3-hidroxycarbonil-n-propan-(1)-ilo, 3-metoxycarbonil-n-propan-(1)-ilo, 3-hidroxycarbonil-n-propan-1-on-(1)-ilo, 3-metoxycarbonil-n-propan-1-on-(1)-ilo ou 4,5-di-hidro-piridazin-3-on-6-ilo; e

X significa um grupo metilimino ou um átomo de oxigénio ou de enxofre.

São especialmente preferidos os compostos da fórmula geral I acima referida em que

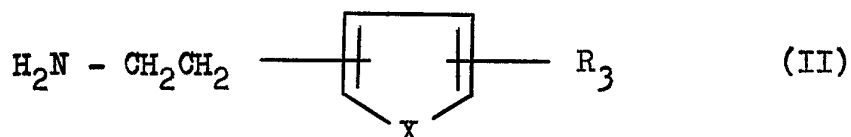
R₁ significa um grupo fenilo eventualmente substituído por um átomo de flúor ou de cloro ou por um grupo metilo ou metoxi;

R₂ significa um grupo hidroxycarbonilmetilo, 3-hidroxycarbonil-n-propan-1-on-(1)-ilo ou 4,5-di-hidro-piridazin-3-on-6-ilo; e

X significa um grupo metilimino ou um átomo de enxofre ou de oxigénio.

De acordo com a presente invenção, obtêm-se os novos compostos procedendo de acordo com os seguintes processos:

a) Sulfonilação dum composto da fórmula geral II



na qual

R₃ possui as significações acima mencionadas para R₂, em que, no entanto, um grupo hidroxil do radical R₂ pode ser protegido por meio de um grupo de protecção eliminável por hidrólise ou por hidrogenólise, como, por exemplo, um grupo alcoxi ou ben-

ziloxi,

com um derivado de ácido fenil-sulfônico da fórmula geral III



na qual

R_1 é como se definiu anteriormente e

Y_1 significa um grupo de saída nucleofílico, como, por exemplo, um átomo de halogéneo ou um grupo alcoxi, por exemplo, um átomo de cloro ou de bromo ou um grupo metoxi ou etoxi e, eventualmente, em seguida a eliminação dum radical de protecção utilizado.

A reacção realiza-se, de preferência, no seio de um dissolvente como etanol, água/metanol, dioxano, tetra-hidrofurano ou clorofórmio, eventualmente em presença de um agente de ligação de ácido como, por exemplo, carbonato de potássio, trietilamina ou piridina, caso em que os dois últimos reagentes também se podem utilizar como dissolventes, convenientemente a temperaturas compreendidas entre 0 e 50° C, de preferência, no entanto, à temperatura ambiente.

A eventualmente realizada subsequente eliminação do radical de protecção utilizado efectua-se de preferência, por hidrólise no seio de um dissolvente aquoso, por exemplo, no seio de água, isopropanol/água, tetra-hidrofurano/água, dioxano/água, em presença de um ácido como ácido clorídrico ou ácido sulfúrico ou em presença de uma base alcalina, como hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio, a temperaturas compreendidas entre 0 e 100° C, de preferência, à temperatura de ebulição da mistura reaccional.

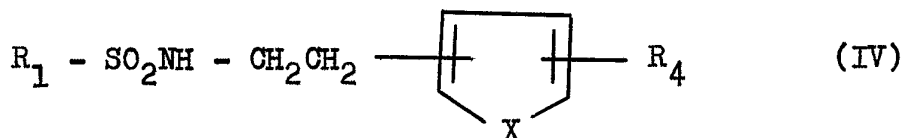
A eliminação dum radical benzilo realiza-se, no entanto, de preferência, por hidrogenólise, por exemplo, com hidrogénio, em presença de um catalisador tal como paládio/
/carvão, no seio de um dissolvente como metanol, etanol, ace-

~~CONFIDENTIAL~~

tato de etilo ou ácido acético glacial, igualmente com adição de um ácido como ácido clorídrico, a temperaturas compreendidas entre 0 e 50° C, de preferência, no entanto, à temperatura ambiente e sob uma pressão de hidrogénio de 1 até 7 bar, de preferência, no entanto, de 3 até 5 bar.

b) Para a preparação de compostos da fórmula geral I, em que R₂ contém um grupo hidroxicarbonilo:

Eliminação dum radical de protecção de um composto de fórmula geral IV



na qual

R₁ é como se definiu acima e

R₄ possui as significações acima mencionadas para R₂, em que, no entanto, o grupo carboxi é protegido por um grupo de protecção eliminável hidroliticamente, termoliticamente ou hidrogenoliticamente ou representa um derivado funcional do grupo carboxi.

Como grupos hidrolisáveis, interessam, por exemplo, derivados funcionais do grupo carboxi, como as suas amidas, ésteres, tio-ésteres, orto-ésteres, imino-éteres, amidinas ou anidridos não substituídos ou substituídos, o grupo nitrilo, grupos éter, como o grupo metoxi ou benziloxi ou lactonas e

como grupos termoliticamente elimináveis, por exemplo, ésteres com álcoois terciários, por exemplo, o éster de butilo terciário e

como grupos hidrogenoliticamente elimináveis, por exemplo, grupos aralquilo, por exemplo, o grupo benzilo.



A hidrólise realiza-se convenientemente ou em presença de um ácido como ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico ou ácido tricloro-acético ou em presença de uma base como hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio, no seio de um dissolvente apropriado, como água, água/metanol, etanol, água/etanol, água/isopropanol ou água/dioxano, a temperaturas compreendidas entre -10 e 120° C, por exemplo, a temperaturas compreendidas entre a temperatura ambiente e a temperatura de ebulição da mistura reaccional.

Se, por exemplo, um composto da fórmula geral IV contém um grupo nitrilo ou aminocarbonilo, então podem transformar-se estes grupos no grupo carboxi, de preferência, por meio de ácido fosfórico a 100%, a temperaturas compreendidas entre 100 e 180° C, de preferência, a temperaturas compreendidas entre 120 e 160° C ou também com um nitrito, por exemplo, nitrito de sódio, em presença de um ácido como ácido sulfúrico, em que este ácido convenientemente é simultaneamente utilizado como dissolvente, a temperaturas compreendidas entre 0 e 50° C.

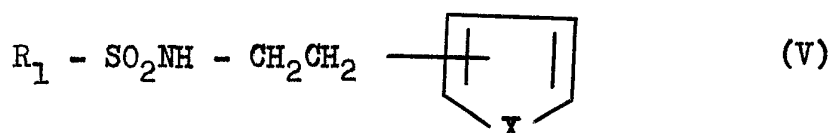
Se o composto da fórmula geral IV contém, por exemplo, o grupo terc.-butiloxi-carbonilo, então pode também eliminar-se o grupo butilo terciário termicamente, eventualmente no seio de um dissolvente inerte como cloreto de metileno, clorofórmio, benzeno, tolueno, tetra-hidrofurano ou dioxano, de preferência, em presença de uma quantidade catalítica de um ácido como ácido p-tolueno-sulfónico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico ou ácido polifosfórico, de preferência, à temperatura de ebulição do dissolvente utilizado, por exemplo, a temperaturas compreendidas entre 40 e 100° C.

Se, por exemplo, o composto da fórmula geral IV contiver um grupo benziloxi ou benziloxicarbonilo, então pode também eliminar-se o grupo benzilo hidrogenoliticamente, em presença de um catalizador de hidrogenação como paládio/carvão, no seio de um dissolvente apropriado como metanol, eta-

nol, metanol/água, etanol/água, ácido acético glacial, acetato de etilo, dioxano ou dimetil-formamida, de preferência, a temperaturas compreendidas entre 0 e 50° C, por exemplo, à temperatura ambiente e sob uma pressão de hidrogénio de 1 até 5 bar. Na hidrogenólise pode, simultaneamente, também desalogenar-se um composto que contenha halogéneo ou hidrogenar-se uma ligação dupla existente.

- c) Para a preparação de compostos da fórmula geral I, em que R_2 contém um grupo carbonilo adjacentemente ao radical heterocíclico:

Acilação de um composto da fórmula geral V



na qual

R_1 é como se definiu anteriormente, com um composto de fórmula geral



na qual

R_5 possui as significações acima mencionadas para R_2 , em que, no entanto, R_2 adjacentemente a Y_2 deve conter um grupo carbonilo e, simultaneamente, um grupo hidroxycarbonilo eventualmente existente pode ser protegido por um radical de protecção eliminável por hidrólise ou por hidrogenólise, tal como um grupo alcoxí ou benzilo, e

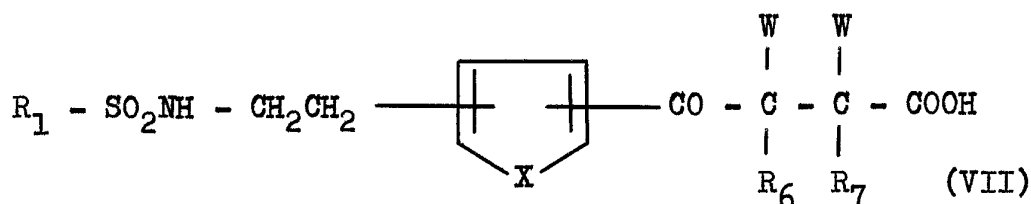
Y_2 significa um grupo de saída nucleofílico como, por exemplo, um átomo de halogéneo, por exemplo, um átomo de cloro, bromo ou iodo, o seu anidrido, em presença de um ácido de Lewis e, eventualmente, subsequente eliminação dum grupo de protecção utilizado.

A acilação de Friedel-Craft realiza-se, de preferência, no seio de um dissolvente, como cloreto de etileno ou nitrobenzeno, eventualmente em presença de um ácido de Lewis, como cloreto de alumínio, trifluoreto de boro ou cloreto de zinco, convenientemente a uma temperatura compreendida entre 0 e 50° C, de preferência, no entanto, à temperatura ambiente.

A eventualmente subsequente eliminação dum radical de protecção utilizado realiza-se, de preferência, por hidrólise, no seio de um dissolvente aquoso, por exemplo, no seio de água, isopropanol/água, tetra-hidrofurano/água ou dioxano/água, em presença de um ácido, como ácido clorídrico ou ácido sulfúrico, ou em presença de uma base alcalina, como hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio, a temperaturas compreendidas entre 0 e 100° C, de preferência, à temperatura de ebulição da mistura reaccional. A eliminação do radical benzilo realiza-se, no entanto, de preferência, por hidrogenólise, por exemplo, com hidrogénio em presença de um catalisador como paládio/carvão, no seio de um dissolvente como metanol, etanol, acetato de etilo ou ácido acético glacial, eventualmente com adição de ácido, como ácido clorídrico, a temperaturas compreendidas entre 0 e 50° C, de preferência, no entanto, à temperatura ambiente e sob uma pressão de hidrogénio de 1 até 7 bar, de preferência, no entanto, de 3 até 5 bar.

- d) Para a preparação de compostos da fórmula geral I, em que R₂ significa um anel de piridazona:

Reacção de um composto da fórmula geral VII



na qual

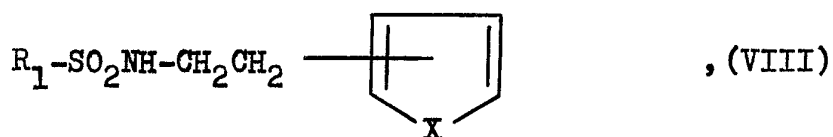
R₁ é como se definiu acima;

um dos radicais R_6 ou R_7 significa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo com um até três átomos de carbono e o outro dos radicais R_6 ou R_7 significa um átomo de hidrogénio; e W representa respectivamente um átomo de hidrogénio ou conjuntamente uma outra ligação ou os seus derivados reactivos, como os seus ésteres, amidas ou halogenetos, com hidrazina.

A reacção realiza-se convenientemente no seio de um dissolvente como metanol, etanol, isopropanol, ácido acético glacial, ácido propiónico e/ou num excesso de hidrazina ou de hidrato de hidrazina, a uma temperatura compreendida entre 0 e 200° C, por exemplo, a uma temperatura compreendida entre 20 e 150° C, de preferência, no entanto, à temperatura de ebulição da mistura reaccional e, eventualmente, em presença de um ácido como agente de condensação, tal como ácido sulfúrico, ácido p-tolueno-sulfónico. No entanto, a reacção pode também realizar-se sem dissolvente.

e) Para a preparação de compostos da fórmula geral I, em que R_2 significa um grupo hidroxicarbonilo ou alcoxicarbonilo ligado por intermédio de um grupo metileno:

Reacção dum composto da fórmula geral VIII



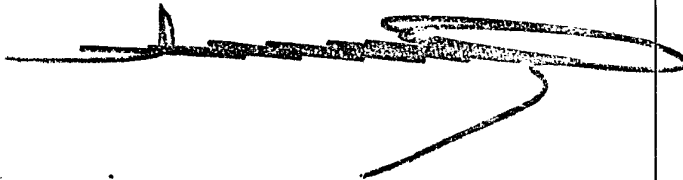
na qual

R_1 e X são como se definiu acima, com um éster de ácido diazo-acético da fórmula geral



na qual

R_8 significa um grupo alquilo com um até três átomos de carbono



no e, eventualmente, subsequente hidrólise.

A reacção realiza-se, de preferência, no seio de um dissolvente apropriado, como cloreto de etileno, tetra-hidrofurano ou dioxano, convenientemente sob uma atmosfera de gás de protecção, em presença de um metal, como pó de cobre ou dum sal de metal pesado, como cloreto de cobre (I) ou cloreto de cobre (II), a uma temperatura compreendida entre 25 e 100° C, de preferência, à temperatura de ebulição da mistura reaccional. A subsequente hidrólise realiza-se, de preferência, no seio de um dissolvente aquoso, por exemplo, no seio de água, isopropanol/água, tetra-hidrofurano/água ou dioxano/água, em presença de um ácido tal como ácido clorídrico ou ácido sulfúrico ou em presença de uma base alcalina, como hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio, a uma temperatura compreendida entre 0 e 100°C, de preferência, à temperatura de ebulição da mistura reaccional.

Se se obtiver um composto da fórmula geral I de acordo com a presente invenção, em que R_2 contém um grupo hidroxicarbonilo, então este pode transformar-se num correspondente composto de alcóxicarbonilo por meio de esterificação.

A subsequente esterificação realiza-se convenientemente no seio de um dissolvente, por exemplo, no seio de um excesso do álcool empregado, tal como metanol, etanol ou isopropanol, em presença dum agente que activa o ácido, como por exemplo, cloreto de tionilo ou cloreto de hidrogénio gasoso, a uma temperatura compreendida entre 0 e 180° C, no entanto, de preferência, à temperatura de ebulição da mistura reaccional.

Os compostos da fórmula geral I assim obtidos podem, se R_2 contiver um átomo de carbono opticamente activo, ser ainda separados dos seus enantiómeros. Assim, por exemplo, os compostos obtidos da fórmula geral I que contêm apenas um



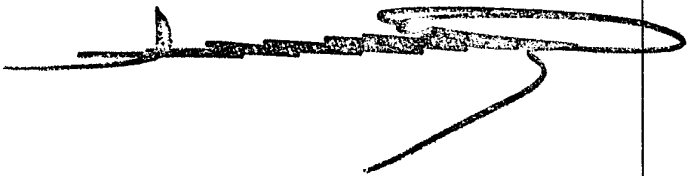
centro opticamente activo, podem separar-se nos seus antípodas ópticos, de acordo com métodos em si conhecidos (veja-se N. L. Alinger e W. L. Elich em "Topics in Stereochemistry", Volume 6, Wiley Interscience, 1971), por exemplo, por recristalização num dissolvente opticamente activo ou por reacção com uma substância opticamente activa que forma sais com o composto racémico, em especial, bases e separação da mistura de sais obtidas desta maneira, por exemplo, com base em solubilidades diferentes, nos sais diastereoméricos, a partir dos quais se podem libertar os antípodas livres por acção dum reagente apropriado. Como bases opticamente activas especialmente utilizadas podem citar-se, por exemplo, as formas D e L de α -fenil-etilamina ou cinchonidina.

Além disso, os novos compostos de fórmula geral I assim obtidos, se contiverem um grupo carboxi, podem-se transformar em seguida nos seus sais de adição, caso se pretenda, com bases inorgânicas ou orgânicas, em especial, nos seus sais de adição fisiologicamente aceitáveis para utilização farmacêutica. Neste caso, como bases, interessam, por exemplo, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, ciclo-hexilamina, etanolamina, dietanolamina e trietanolamina.

Como já se mencionou, os novos compostos e os seus sais de adição fisiologicamente aceitáveis com bases inorgânicas ou orgânicas possuem propriedades farmacológicas valiosas, em especial, acção antitrombótica e acção de inibição da agregação de plaquetas. Além disso, constituem também antagonistas do tromboxano.

As novas piridazinonas da fórmula geral I possuem também acção de inibição das metástases de tumores por causa da sua acção de inibição sobre a fosfodiesterase.

Por exemplo, ensaiaram-se os seguintes novos compostos:

- 
- A = ácido 4-[2-(2-benzeno-sulfonilamino-etil)-1-metil-pirrol-5-il]-4-oxobutírico;
- B = ácido 4-{2-[2-(p-clorobenzeno-sulfonilamino)-etil]-1-metil-pirrol-5-il}-4-oxobutírico;
- C = ácido 4-[2-(2-tiofen-2-il-sulfonilamino-etil)-1-metil-pirrol-5-il]-4-oxobutírico;
- D = ácido 4-{2-[2-(p-fluorobenzeno-sulfonilamino)-etil]-1-metil-pirrol-5-il}-4-oxobutírico; e
- E = 6-[2-(2-benzeno-sulfonilamino-etil)-1-metil-pirrol-5-il]-4,5-di-hidro-3(2H)-piridazinona.

relativamente às suas propriedades biológicas, procedendo de acordo com a seguinte maneira de proceder:

1. Actividade Antitrombótica

Método

Mediu-se a agregação de trombócitos de acordo com o método de Born e Cross (J. Physiol., 170, 397 (1964)) em plasma de pessoas saudáveis enriquecido em plaquetas. Para a inibição da coagulação, adiciona-se o sangue com citrato de sódio a 3,14% na proporção em volume de 1 : 10.

Agregação provocada por colagénio

Mede-se fotometricamente e regista-se a variação da diminuição da densidade óptica da suspensão de plaquetas depois da adição da substância que dissolve a agregação. A partir do ângulo da curva de densidade óptica, determina-se a velocidade de agregação. O ponto da curva em que a transparência à luz é máxima serve para calcular a "densidade óptica".

Escolhe-se a quantidade de colagénio de maneira a ser o mais pequena possível mas de maneira a obter-se uma curva de reacção que varia irreversivelmente. Utiliza-se o colagénio corrente no comércio da Firma Hormonchemie, de Munique,

República Federal da Alemanha.

Antes da adição do colagénio, incuba-se o plasma durante dez minutos com cada substância, a 37° C.

A partir dos valores obtidos, representa-se graficamente uma CE_{50} , que se refere à alteração de 50% da "densidade óptica" em termos da inibição da agregação.

A seguinte Tabela contém os resultados obtidos:

Substância	CE_{50} (mole/litro)
A	$3,5 \times 10^{-6}$
B	$4,0 \times 10^{-7}$
C	$3,9 \times 10^{-7}$
D	$3,6 \times 10^{-7}$
E	$2,9 \times 10^{-6}$

2. Toxicidade Aguda

Determinou-se a toxicidade aguda das substâncias ensaiadas como orientação sobre grupos cada um de dez ratos, depois da administração por via oral de uma dose única (tempo de observação : 14 dias) :

Substância	Toxicidade Aguda de Orientação
A	500 mg/kg (0 de 10 animais mortos)
B	500 mg/kg (0 de 10 animais mortos)



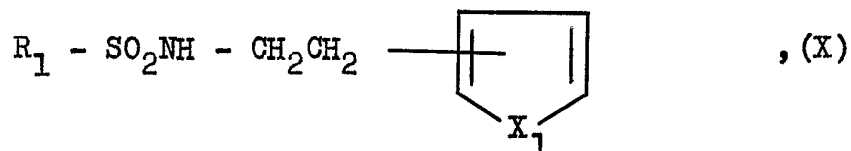
C	500 mg/kg (0 de 10 animais mortos)
D	500 mg/kg (0 de 10 animais mortos)
E	500 mg/kg (0 de 10 animais mortos)

Em virtude das suas propriedades farmacológicas, os novos compostos e os seus sais de adição de ácido fisiologicamente aceitáveis são apropriados para o tratamento e para a profilaxia de doenças trombo-embólicas, como infarte das coronárias, infarte cerebral, dos assim chamados ataques isquémicos transientes, Amaurosis fugax, para a profilaxia da arteriosclerose e para a profilaxia de metástases.

A dosagem necessária para se obter uma correspondente actividade está convenientemente compreendida entre 0,3 e 4 mg/kg de peso corporal, de preferência, entre 0,3 e 2 mg/kg de peso corporal, duas a quatro vezes por dia.

Para o efeito, incorporam-se os compostos da fórmula geral I preparados de acordo com a presente invenção, eventualmente em combinação com outras substâncias activas, em conjunto com uma ou mais substâncias veiculares e/ou agentes diluentes correntes inertes, por exemplo, amido de milho, lactose, açúcar de cana, celulose microcristalina, estearato de magnésio, polivinil-pirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, água, água/etanol, água/glicerina, água/sorbite, água/poli-etilenoglicol, propilenoglicol, álcool cetil-estearílico, carboximetilcelulose ou substâncias que contêm gordura, tais como gordura dura ou as suas misturas apropriadas, de maneira a obter composições galénicas correntes, tais como comprimidos, drageias, cápsulas, pós, suspensões ou supositórios.

São ainda um outro objecto da presente invenção os novos produtos intermediários da fórmula geral X

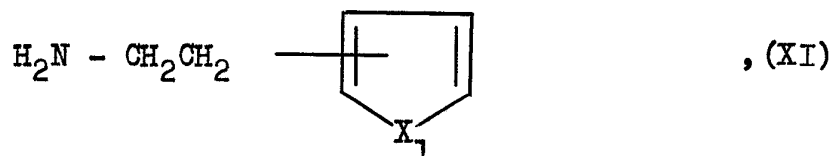


na qual

R_1 é como se definiu acima e

X_1 é um grupo imido eventualmente substituído por um grupo alquilo com um até três átomos de carbono ou um átomo de oxigênio.

Os novos compostos de fórmula geral VIII são obtidos por acilação dum composto da fórmula geral XI



na qual

X_1 é como se definiu acima, com um derivado de ácido fenil-sulfônico da fórmula geral III



na qual

R_1 é como se definiu acima e

Y_1 significa um grupo de saída nucleofílico, tal como um átomo de halogênio ou um grupo alcoxi, por exemplo, um átomo de cloro ou de bromo, um grupo metoxi ou etoxi.

A reacção realiza-se, de preferência, no seio de um dissolvente como metanol, etanol, água/metanol, dioxano, tetra-hidrofurano ou clorofórmio, eventualmente em presença de um agente de ligação de ácido como por exemplo carbonato



de potássio, trietilamina ou piridina, em que estes últimos podem também ser usados como dissolventes, convenientemente a uma temperatura compreendida entre 0 e 50°C, de preferência, no entanto, à temperatura ambiente.

Obtêm-se os compostos das fórmulas gerais II a XI utilizados como substâncias de partida de acordo com processos conhecidos da literatura ou são conhecidos da literatura.

Obtém-se um composto da fórmula geral II, utilizando como substância de partida, a partir dum correspondente composto de N-acilamino-etilo, por acilação de acordo com Friedel-Craft, subsequente desacilação e eventualmente subsequente redução, hidrólise e/ou esterificação.

Os compostos das fórmulas gerais IV, V, VII e VIII, utilizados como substâncias de partida, preparam-se por reacção dum correspondente composto de amina com um halogeneto de sulfonilo correspondente.

Os seguintes Exemplos servem para esclarecer mais completamente a presente invenção.

Exemplo A

2-[2-(p-Clorobenzeno-sulfonilamino)-etil]-1-metil-pirrol

A uma solução de 4,96 gramas de 2-(2-aminoetil)-1-metil-pirrol em 20 ml de dioxano adicionam-se sob agitação 10 ml de uma solução saturada de carbonato de sódio. Em seguida, adiciona-se gota a gota, a 0°C, uma solução de 10,1 gramas de cloreto de p-clorobenzeno-sulfonilo em 30 ml de dioxano. Seguidamente, agita-se à temperatura ambiente durante três horas, separa-se o precipitado por filtração sob sucção, lava-se com éter e separa-se a fase orgânica. Depois de se secar sobre sulfato de sódio, obtêm-se 10 gramas de produto bruto que se cromatografa numa coluna de gel de sílica com clore

to de metileno/ciclo-hexano (9 : 1).

Rendimento : 6,6 gramas (55% da teoria)

Ponto de fusão : 73 - 75° C

$C_{13}H_{15}ClN_2O_2S$ (298,81)

Valores calculados : C 52,25; H 5,05; N 9,38 (%)

Valores determinados : C 52,70; H 4,95; N 9,16 (%)

Exemplo B

2-(2-Benzeno-sulfonilamino-etil)-1-metil-pirrol

Prepara-se a partir de 2-(2-aminoetil)-1-metil-pirrol e de cloreto de benzeno-sulfonilo, procedendo de maneira análoga à que se descreveu no Exemplo A.

Rendimento : 76% da teoria.

Ponto de fusão : 63 - 65° C.

$C_{13}H_{16}N_2O_2S$ (264,4)

Valores calculados : C 59,07; H 6,10; N 10,60 (%)

Valores determinados : C 59,22; H 6,97; N 10,62 (%)

Exemplo C

2-[2-(p-Fluorbenzeno-sulfonilamino)-etil]-1-metil-pirrol

Prepara-se a partir de 2-(2-aminoetil)-1-metil-pirrol e de cloreto de p-fluorbenzeno-sulfonilo, procedendo de maneira análoga à que se descreveu no Exemplo A.

Rendimento : 89% da teoria.

Ponto de fusão : 92 - 95° C.

$C_{13}H_{15}FN_2O_2S$ (282,35).

Valores calculados : C 55,30; H 5,35; N 9,92 (%)

Valores determinados : C 55,15; H 5,05; N 9,84 (%)

Exemplo D

2-(2-Benzilsulfonilamino-etil)-1-metil-pirrol

Prepara-se a partir de 2-(2-aminoetil)-1-metil-pirrol e de cloreto de benzilsulfonilo, procedendo de maneira análoga à que se descreveu no Exemplo A.

Rendimento: 74% da teoria.

Ponto de fusão : 91 - 93°C.

$C_{14}H_{18}N_2O_2S$ (278,4).

Valores calculados : C 60,41; H 6,52; N 10,07 (%)

Valores determinados: C 60,70; H 6,72; N 10,15 (%).

Exemplo E

2-[2-(2-Tienilsulfonilamino)-etil]-1-metil-pirrol

Prepara-se a partir de 2-(2-aminoetil)-1-metil-pirrol e de cloreto de 2-tienil-sulfonilo, procedendo de maneira análoga à que se descreveu no Exemplo A.

Rendimento : 89% da teoria.

Ponto de fusão : 63 - 65°C.

$C_{11}H_{14}N_2O_2S_2$ (270,38)

Valores calculados : C 48,87; H 5,22; N 10,36 (%)

Valores determinados : C 49,62; H 5,13; N 10,30 (%).

Exemplo F

2-[2-(2,4,5-Triclorobenzeno-sulfonilamino)-etil]-1-metil-pirrol

Prepara-se a partir de 2-(2-aminoetil)-1-metil-pirrol e de cloreto de 2,4,5-triclorobenzeno-sulfonilo, procedendo de maneira análoga à que se descreveu no Exemplo A.

Rendimento : 88% da teoria.

Ponto de fusão : 87 - 90° C.

$C_{13}H_{13}Cl_3N_2O_2S$ (367,7)

Valores calculados : C 42,46; H 3,56; N 7,62 (%)
Valores determinados : C 43,10; H 3,65; N 7,46 (%).

Exemplo G

2-[2-(p-Toluenosulfonilamino)-etil]-1-metil-pirrol

Prepara-se a partir de 2-(2-aminoetil)-1-metil-pirrol e de cloreto de p-tolueno-sulfonilo, procedendo de maneira análoga à que se descreveu no Exemplo A.

Rendimento : 73% da teoria.

Ponto de fusão : 63 - 65° C.

$C_{14}H_{18}N_2O_2S$ (278,4)

Valores calculados : C 60,39; H 6,51; N 10,06 (%)

Valores determinados : C 60,40; H 6,65; N 9,91 (%)

Exemplo H

2-[2-(p-Acetamido-benzeno-sulfonilamino)-etil]-1-metil-pirrol

Prepara-se a partir de 2-(2-aminoetil)-1-metil-pirrol e de cloreto de p-acetamidobenzeno-sulfonilo, procedendo de maneira análoga à que se descreveu no Exemplo A.

Rendimento : 80% da teoria.

Ponto de fusão : 123 - 125° C.

$C_{15}H_{19}N_3O_3S$ (321,4)

Valores calculados : C 56,05; H 5,95; N 13,07 (%)

Valores determinados : C 55,87; H 5,87; N 12,35 (%)

Exemplo I

2-[2-(p-Nitrobenzeno-sulfonilamino)-etil]-1-metil-pirrol

Prepara-se a partir de 2-(2-aminoetil)-1-metil-

-pirrol e de cloreto de p-nitrobenzeno-sulfonilo, procedendo de maneira análoga à que se descreveu no Exemplo A.

Rendimento : 78% da teoria.

Ponto de fusão : 102° C.

$C_{13}H_{15}O_4N_3S$ (309,35)

Valores calculados : C 50,46; H 4,88; N 13,59 (%)

Valores determinados : C 50,60; H 4,86; N 13,54 (%).

Exemplo K

2-[2-(2-Metoxibenzeno-sulfonilamino)-etil]-1-metil-pirrol

Prepara-se a partir de 2-(2-aminoetil)-1-metil-pirrol e de cloreto de 2-metoxibenzeno-sulfonilo, procedendo de maneira análoga à que se descreveu no Exemplo A.

Rendimento : 75% da teoria.

Ponto de fusão : óleo.

$C_{14}H_{18}O_3N_2S$ (294,3)

Valores calculados : C 57,13; H 6,16; N 9,51 (%)

Valores determinados : C 56,41; H 6,10; N 9,10 (%)

Exemplo L

2-[2-(2,5-diclorobenzeno-sulfonilamino)-etil]-1-metil-pirrol

Prepara-se a partir de 2-(2-aminoetil)-1-metil-pirrol e de cloreto de 2,5-diclorobenzeno-sulfonilo, procedendo de maneira análoga à que se descreveu no Exemplo A.

Rendimento : 60% da teoria.

Ponto de fusão : 84 - 86° C.

$C_{13}H_{14}Cl_2N_2O_2S$ (333,25)

Valores calculados : C 46,85; H 4,24; N 8,41 (%)

Valores determinados : C 46,84; H 4,26; N 8,54 (%).

Exemplo M

2-(2-Benzeno-sulfonilamino-etil)-furano

Dissolvem-se 3,2 gramas de 2-(2-aminoetil)-furano em 45 ml de piridina e, a 5°C, trata-se com uma solução de 8,8 gramas de cloreto de benzeno-sulfonilo em 50 ml de piridina. Agita-se à temperatura ambiente durante a noite, concentra-se a mistura reaccional até à secura, retoma-se o resíduo em água e extrai-se com cloreto de metileno. Depois de se secar a fase orgânica sobre sulfato de sódio, concentra-se a solução até à secura e cromatografa-se numa coluna contendo gel de sílica com cloreto de etileno com eluente.

Rendimento : 78% da teoria.

Ponto de fusão : produto com aspecto de resina.

$C_{12}H_{13}NO_3S$ (251,31)

Valores calculados : C 57,35%; H 5,21; N 5,58 (%)

Valores determinados : C 57,53%; H 5,20; N 5,76 (%)

Exemplo 1

4-{2-[2-(p-Clorobenzeno-sulfonilamino)-etil]-1-metil-pirrol-5-il}-4-oxobutirato de metilo

A uma solução de 3,9 gramas de 2-[2-(p-clorobenzeno-sulfonilamino)-etil]-1-metil-pirrol em 35 ml de cloreto de etileno isento de água adicionam-se 2,7 gramas de cloreto de carbometoxipropionilo e agita-se a 60°C durante três horas. Em seguida, concentra-se a solução até à secura e cromatografa-se o resíduo numa coluna contendo gel de sílica usando clorofórmio/acetato de etilo (7 : 3) como agente eluente.

Rendimento : 45% da teoria.

Ponto de fusão : sinteriza a partir de 60° C.

$C_{18}H_{21}ClN_2O_5S$ (412,92)

Valores calculados : C 52,37; H 5,13; Cl 8,58 (%)

Valores determinados : C 53,64; H 5,68; Cl 8,25 (%)

Exemplo 2

4-[2-(2-Benzeno-sulfonilamino-etil)-1-metil-pirrol-5-il]-7-
-4-oxobutirato de metilo

Prepara-se a partir de 2-(2-benzeno-sulfonilamino-etil)-1-metil-pirrol e de cloreto de carbometoxipropionilo, procedendo de maneira análoga à que se descreveu no Exemplo 1.

Rendimento : 43% da teoria.

Ponto de fusão : 89 - 91° C.

$C_{18}H_{22}N_2O_5S$ (378,47)

Valores calculados : C 57,13; H 5,86; N 7,40 (%)

Valores determinados : C 57,11; H 5,73; N 7,30 (%)

Exemplo 3

4-{2-[2-(p-Fluorbenzeno-sulfonilamino)-etil]-1-metil-pirrol-5-il}-4-oxobutirato de metilo

Prepara-se a partir de 2-[2-(p-fluorbenzeno-sulfonilamino)-etil]-1-metil-pirrol e de cloreto de carbometoxipropionilo, procedendo de maneira análoga à que se descreveu no Exemplo 1.

Rendimento : 30% da teoria.

Ponto de fusão : 85-88° C.

$C_{18}H_{21}FN_2O_5S$ (396,46)

Valores calculados : C 54,54 H 5,34 N 7,07 (%)

Valores determinados: C 54,30 H 5,20 N 7,19 (%)

Exemplo 4

4-[2-(2-Benzeno-sulfonilamino-etil)-1-metil-pirrol-5-il]-7-
-4-oxobutirato de metilo

Prepara-se a partir de 2-(2-benzeno-sulfonilamino-


-etil)-1-metil-pirrol e de cloreto de carbometoxipropionilo, procedendo de maneira análoga à que se descreveu no Exemplo 1.

Rendimento : 34% da teoria.

Ponto de fusão : produto semelhante a resina.

$C_{19}H_{24}N_2O_2S$ (392,49)

Valores calculados : C 58,14 H 6,16 S 8,17 (%)

Valores determinados : C 58,00 H 6,07 S 8,08 (%).

Exemplo 5

4-[2-(2-Tiofen-2-il-sulfonilamino-etil)-1-metil-pirrol-5-il]-7-4-oxobutirato de metilo

Prepara-se a partir de 2-(2-tiofen-2-il-sulfonilamino-etil)-1-metil-pirrol e de cloreto de carbometoxipropionilo, procedendo de maneira análoga à que se descreveu no Exemplo 1.

Rendimento : 40% da teoria.

Ponto de fusão : produto semelhante a resina.

$C_{16}H_{20}N_2O_5S_2$ (384,49)

Valores calculados : C 49,98 H 5,24 N 7,29 (%)

Valores determinados : C 49,74 H 5,39 N 7,55 (%).

Exemplo 6

4-{2-[2-(2,4,5-Triclorobenzeno-sulfonilamino)-etil]-1-metil-pirrol-5-il}-4-oxobutirato de metilo

Prepara-se a partir de 2-[2-(2,4,5-triclorobenzeno-sulfonilamino)-etil]-1-metil-pirrol e de cloreto de carbometoxipropionilo, procedendo de maneira análoga à que se descreveu no Exemplo 1.

Rendimento : 57% da teoria.

Ponto de fusão : produto semelhante a resina.


 $C_{18}H_{19}Cl_3N_2O_5S$ (481,81).

Valores calculados : C 44,88 H 3,95 S 6,65 (%)

Valores determinados : C 45,12 H 4,34 S 6,81 (%).

Exemplo 7

4-{2-[2-(p-Tolueno-sulfonilamino)-etil]-1-metil-pirrol-5-il}-4-oxobutirato de metilo

Prepara-se a partir de 2-[2-(p-tolueno-sulfonilamino)-etil]-1-metil-pirrol e de cloreto de carbometoxipropionilo, procedendo de maneira análoga à que se descreveu no Exemplo 1.

Rendimento : 35% da teoria.

$C_{19}H_{17}O_5N_2S$ (385,42)

Valores calculados : C 59,21 H 4,44 S 8,32 (%)

Valores determinados : C 59,66 H 5,07 S 8,84 (%)

Exemplo 8

4-{2-[2-(p-Acetamidobenzeno-sulfonilamino)-etil]-1-metil-pirrol-5-il}-4-oxobutirato de metilo

Prepara-se a partir de 2-[2-(p-acetamidobenzeno-sulfonilamino)-etil]-1-metil-pirrol e de cloreto de carbometoxipropionilo, procedendo de maneira análoga à que se descreveu no Exemplo 1.

Rendimento : 8% da teoria

Ponto de fusão : 130 - 131° C

$C_{20}H_{22}N_3O_6S$ (435,5)

Valores calculados : C 55,15 H 5,78 S 7,36 (%)

Valores determinados : C 56,48 H 5,52 S 7,48 (%).

Exemplo 9

4-{2-[2-(p-Nitrobenzeno-sulfonilamino)-etil]-1-metil-pirrol-5-il}-4-oxobutirato de metilo

Prepara-se a partir de 2-[2-(p-nitrobenzeno-sulfonilamino)-etil]-1-metil-pirrol e de cloreto de carbometoxi propionilo, procedendo de maneira análoga à que se descreveu no Exemplo 1.

Rendimento : 44% da teoria

Ponto de fusão : 118 - 120° C

C₁₈H₂₁N₃O₇S (423,4)

Valores calculados : C 51,06 H 4,99 N 9,92 (%)

Valores determinados : C 50,80 H 4,96 N 9,97 (%)

Exemplo 10

4-{2-[2-(o-Metoxibenzeno-sulfonilamino)-etil]-1-metil-pirrol-5-il}-4-oxobutirato de metilo

Prepara-se a partir de 2-[2-(o-metoxibenzeno-sulfonilamino)-etil]-1-metil-pirrol e de cloreto de carbometoxi propionilo, procedendo de maneira análoga à que se descreveu no Exemplo 1.

Rendimento : 53% da teoria

Ponto de fusão : resina

C₁₉H₂₄N₂O₆S (380,5)

Valores calculados : C 55,86 H 5,92 N 6,85 (%)

Valores determinados : C 56,40 H 5,98 N 6,67 (%)

Exemplo 11

Ácido 4-{2-[2-(p-clorobenzeno-sulfonilamino)-etil]-1-metil-pirrol-5-il}-4-oxobutírico

Adicionam-se 1,03 gramas de 4-{2-[2-(p-clorobenzeno-sulfonilamino)-etil]-1-metil-pirrol-5-il}-4-oxobutirato de metilo a 15 ml de lexi-via de hidróxido de sódio 1 N e agita-se a 50° C durante três horas. Em seguida, acidula-se a so-lução com 8 ml de ácido clorídrico 2N e separa-se o precipita-do por filtração sob sucção.

Rendimento : 0,5 grama (50% da teoria)

Ponto de fusão : 127 - 130° C.

$C_{17}H_{19}ClN_2O_5S$ (398,89)

Valores calculados : C 51,18 H 4,80 N 7,03 (%)

Valores determinados : C 51,20 H 4,36 N 6,90 (%)

Exemplo 12

Ácido 4-{2-[2-(2-benzeno-sulfonilamino-etil)-1-metil-pirrol-5-il]-1-metil-pirrol-5-il}-4-oxobutírico

Prepara-se a partir de 4-[2-(2-benzeno-sulfonil-amino-etil)-1-metil-pirrol-5-il]-4-oxobutirato de metilo, procedendo de maneira análoga à que se descreveu no Exemplo 11.

Rendimento : 77% da teoria

Ponto de fusão : 120 - 122° C

$C_{17}H_{20}N_2O_5S$ (364,4)

Valores calculados : C 56,03 H 5,53 N 7,69 (%)

Valores determinados : C 55,90 H 5,33 N 7,43 (%).

Exemplo 13

Ácido 4-{2-[2-(p-fluorbenzeno-sulfonilamino)-etil]-1-metil-pirrol-5-il}-4-oxobutírico

Prepara-se a partir de 4-{2-[2-(p-fluorbenzeno-sulfonilamino)-etil]-1-metil-pirrol-5-il}-4-oxobutirato de metilo, procedendo de maneira análoga à que se descreveu no

Exemplo 11.

Rendimento : 92% da teoria.

Ponto de fusão : 142 - 143° C.

$C_{17}H_{19}FN_2O_5S$ (382,43)

Valores calculados : C 53,39 H 5,01 N 7,32 (%)

Valores determinados : C 53,57 H 4,92 N 6,86 (%).

Exemplo 14

Ácido 4-[2-(2-benzil-sulfonilamino-etil)-1-metil-pirrol-5-il]-4-oxobutírico

Prepara-se a partir de 4-[2-(2-benzil-sulfonilamino-etil)-1-metil-pirrol-5-il]-4-oxobutirato de metilo, procedendo de maneira análoga à que se descreveu no Exemplo 11.

Rendimento : 70% da teoria

Ponto de fusão : 156 - 159° C.

$C_{18}H_{22}N_2O_5S$ (378,47)

Valores calculados : C 57,13 H 5,86 N 7,40 (%)

Valores determinados : C 57,20 H 5,72 N 7,11 (%).

Exemplo 15

Ácido 4-[2-(2-tiofen-2-il-sulfonilamino-etil)-1-metil-pirrol-5-il]-4-oxobutírico

Prepara-se a partir de 4-[2-(2-tiofen-2-il-sulfonilamino-etil)-1-metil-pirrol-5-il]-4-oxobutirato de metilo, procedendo de maneira análoga à que se descreveu no Exemplo 11.

Rendimento : 41% da teoria.

Ponto de fusão : 135 - 137° C.

$C_{15}H_{18}N_2O_5S_2$ (370,46)

Valores calculados : C 48,63 H 4,90 N 7,56 (%)
Valores determinados : C 48,36 H 4,83 N 7,60 (%)

Exemplo 16

Ácido 4-{2-[2-(2,4,5-triclorobenzeno-sulfonilamino)-etil]-1-metil-pirrol-5-il}-4-oxobutírico

Prepara-se a partir de 4-{2-[2-(2,4,5-triclorobenzeno-sulfonilamino)-etil]-1-metil-pirrol-5-il}-4-oxobutirato de metilo, procedendo de maneira análoga à que se descreveu no Exemplo 11.

Rendimento : 78% da teoria.

Ponto de fusão : 152 - 155°C.

$C_{17}H_{17}Cl_3N_2O_5S$ (467,79)

Valores calculados : C 43,65 H 3,66 N 5,99 (%)
Valores determinados : C 43,42 H 3,42 N 5,98 (%)

Exemplo 17

Ácido 4-{2-[2-(p-tolueno-sulfonilamino)-etil]-1-metil-pirrol-5-il}-4-oxobutírico

Prepara-se a partir de 4-{2-[2-(p-tolueno-sulfonilamino)-etil]-1-metil-pirrol-5-il}-4-oxobutirato de metilo, procedendo de maneira análoga à que se descreveu no Exemplo 11.

Rendimento : 86% da teoria.

Ponto de fusão : 195 - 198° C.

$C_{18}H_{22}N_2O_5S$ (378,5)

Valores calculados : C 57,13 H 5,86 N 7,40 (%)
Valores determinados : C 57,20 H 5,87 N 7,36 (%)

Exemplo 18

Ácido 4-{2-[2-(p-acetamido-benzeno-sulfonilamino)-etil_7-
-1-metil-pirrol-5-il]}-4-oxobutírico

Prepara-se a partir de 4-{2-[2-(p-acetamido-benzeno-sulfonilamino)-etil_7-1-metil-pirrol-5-il]}-4-oxobutirato de metilo, procedendo de maneira análoga à que se descreveu no Exemplo 11.

Rendimento : 24% da teoria.

Ponto de fusão : 124 - 126° C.

C₁₉H₂₃N₃O₆S (421,5)

Valores calculados : C 54,14 H 5,50 N 9,97 (%)

Valores determinados: C 53,03 H 5,50 N10,62 (%).

Exemplo 19

Ácido 4-{2-[2-(p-nitrobenzeno-sulfonilamino)-etil_7-1-me-
til-pirrol-5-il]}-4-oxobutírico

Prepara-se a partir de 4-{2-[2-(p-nitrobenzeno-sulfonilamino)-etil_7-1-metil-pirrol-5-il]}-4-oxobutirato de metilo, procedendo de maneira análoga à que se descreveu no Exemplo 11.

Rendimento : 55% da teoria.

Ponto de fusão : 181° C.

C₁₇H₁₉N₃O₇S (409,4)

Valores calculados: C 49,87 H 4,68 N 10,26 (%)

Valores determinados: C 49,50 H 4,55 N 10,33 (%).

Exemplo 20

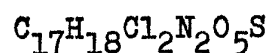
Ácido 4-{2-[2-(2,5-diclorobenzeno-sulfonilamino)-etil_7-
-1-metil-pirrol-5-il]}-4-oxobutírico



A uma suspensão de 2,7 gramas de cloreto de alumínio em 20 ml de cloreto de etileno isento de água, adicionam-se a -5° C 1,1 gramas de anidrido do ácido succínico em 50 ml de cloreto de metileno. Em seguida, adicionam-se 3,3 gramas de 2-[2-(2,5-diclorobenzeno-sulfonilamino)-etil]-1-metil-pirrol em 25 ml de cloreto de etileno e agita-se à temperatura ambiente durante três horas. Depois, adiciona-se água com gelo, separa-se a fase orgânica, extrai-se com lexívia de hidróxido de sódio a 2% e acidula-se a fase aquosa. Reune-se o produto semelhante a resina que precipita.

Rendimento : 0,6 grama (14% da teoria).

Ponto de fusão : resina.



Valores calculados : C 47,12 H 4,19 Cl 16,37 (%)

Valores determinados : C 47,40 H 4,29 Cl 16,63 (%).

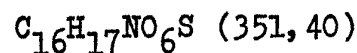
Exemplo 21

Ácido 4-[2-(2-benzeno-sulfonilamino-etil)-furan-5-il]-7-4-oxobutírico

Prepara-se a partir de 2-(2-benzeno-sulfonilamino-etil)-furano e de anidrido do ácido succínico, procedendo de maneira análoga à que se descreveu no Exemplo 20.

Rendimento : 65% da teoria.

Ponto de fusão : 126 - 129° C.



Valores calculados : C 54,69 H 4,88 N 3,99 (%)

Valores determinados: C 54,77 H 4,69 N 3,92 (%).

Exemplo 22

Ácido 4-[2-(2-benzeno-sulfonilamino-etil)-tiofen-5-il]-7-4-oxobutírico



Prepara-se a partir de 2-(2-benzeno-sulfonilamino-etil)-tiofeno e de anidrido do ácido succínico, procedendo de maneira análoga à que se descreveu no Exemplo 20.

Rendimento : 62% da teoria.

Ponto de fusão : 140 - 142° C.

$C_{16}H_{17}NO_3S_2$ (367,5)

Valores calculados : C 52,30 H 4,66 N 3,81 (%)

Valores determinados : C 52,36 H 4,79 N 3,86 (%)

Exemplo 23

6-[2-(2-Benzeno-sulfonilamino-etil)-1-metil-pirrol-5-il]-7-4,5-di-hidro-3(2H)-piridazinona

Suspendem-se 1,46 gramas de ácido 4-[2-(2-benzeno-sulfonilamino-etil)-1-metil-pirrol-5-il]-7-4-oxobutírico em 10 ml de ácido acético glacial, mistura-se com 2,2 gramas de hidrato de hidrazina e aquece-se a refluxo durante seis horas. Em seguida, concentra-se a solução até à secura, mistura-se o produto da reacção com água e alcaliniza-se com amónia 2 N. Dissolve-se o precipitado separado em metanol quente, separa-se por filtração o precipitado insolúvel e concentra-se até à secura.

Rendimento : 0,72 grama (50% da teoria).

Ponto de fusão : 180 - 182° C.

$C_{17}H_{20}N_4O_3S$ (360,4)

Valores calculados : C 56,65 H 5,59 N 15,54 (%)

Valores determinados : C 56,33 H 5,52 N 15,75 (%)

Exemplo 24

6-{2-[2-(p-Fluorbenzeno-sulfonilamino)-etil]-1-metil-pirrol-5-il}-4,5-di-hidro-3(2H)-piridazinona

Prepara-se a partir de ácido 4-{2-[2-(p-fluorben

zeno-sulfonilamino)-etil_7-1-metil-pirrol-5-il}-4-oxobutírico e de hidrato de hidrazina, procedendo de maneira análoga à que se descreveu no Exemplo 23.

Rendimento : 29% da teoria.

Ponto de fusão : 201° C.

$C_{17}H_{19}N_4O_3FS$ (378,4)

Valores calculados : C 53,96 H 5,06 N 14,86 (%)

Valores determinados : C 53,74 H 5,35 N 14,10 (%)

Exemplo 25

6- $\angle$ 2-(2-Benzeno-sulfonilamino-etil)-furan-5-il_7-4,5-di-
-hidro-3(2H)-piridazinona

Prepara-se a partir de ácido 4- $\angle$ 2-(2-benzeno-sul
fonilamino-etil)-furan-5-il_7-4-oxobutírico e de hidrato de hidrazina, procedendo de maneira análoga à que se descreveu no Exemplo 23.

Rendimento : 85% da teoria.

Ponto de fusão : 174 - 176° C.

$C_{16}H_{17}N_3O_4S$ (347,4)

Valores calculados : C 55,31 H 4,93 N 12,09 (%)

Valores determinados : C 55,20 H 5,06 N 12,36 (%)

Exemplo 26

6- $\angle$ 2-(2-Benzeno-sulfonilamino-etil)-tiofen-5-il_7-4,5-di-
-hidro-3(2H)-piridazinona

Prepara-se a partir de ácido 4- $\angle$ 2-(2-benzeno-sul
fonilamino-etil)-tiofen-5-il_7-4-oxobutírico e de hidrato de hidrazina, procedendo de maneira análoga à que se descreveu no Exemplo 23.

Rendimento : 64% da teoria.

Ponto de fusão : 140° C.

$C_{15}H_{17}N_3O_2S_2$ (351,5)

Valores calculados : C 51,25 H 4,87 N 11,95 (%)

Valores determinados : C 51,71 H 4,71 N 11,78 (%)

Exemplo 27

Ácido 4-[2-(2-benzil-sulfonilamino-etil)-tiofen-5-il]-4-oxobutírico

a) Ácido 4-[2-(2-acetilamino-etil)-tiofen-5-il]-4-oxobutírico

Prepara-se procedendo de maneira análoga à que se descreveu no Exemplo 23, a partir de 2-(2-acetilamino-etil)-tiofeno e de anidrido do ácido succínico.

Rendimento : 41% da teoria.

Ponto de fusão : 116 - 118° C.

$C_{12}H_{15}NO_4S$ (269,3)

Valores calculados : C 53,26 H 5,61 N 11,91 (%)

Valores determinados : C 53,24 H 5,61 N 12,03 (%)

b) Cloridrato de 4-[2-(2-aminoetil)-tiofen-5-il]-4-oxobutirato de metilo

Aquece-se a refluxo durante uma noite 1,0 grama de ácido 4-[2-(2-acetilamino-etil)-tiofen-5-il]-4-oxobutírico no seio de 15 ml de ácido clorídrico concentrado e 10 ml de metanol. Em seguida, concentra-se a solução até à secura e seca-se o resíduo.

Rendimento : 0,6 grama (57% da teoria).

Ponto de fusão : 153 - 155° C.

c) Ácido 4-[2-(2-benzil-sulfonilamino-etil)-tiofen-5-il]-

-4-oxobutírico

Dissolve-se 0,6 grama de 4-[2-(2-amino-etil)-tiofen-5-il]-7-4-oxobutirato de metilo em 30 ml de piridina e, a 0°C, mistura-se com 0,95 grama de cloreto de ácido benzil-sulfônico dissolvido em 20 ml de piridina. Em seguida, agita-se à temperatura ambiente durante três horas, separa-se a piridina em vácuo, trata-se o resíduo com água e extrai-se o produto com cloreto de metileno. Secam-se com sulfato de sódio as fases orgânicas depois de reunidas e concentram-se em evaporador rotativo. Agita-se o resíduo com aspecto de resina assim obtido com 20 ml de lixívia de hidróxido de sódio 1 N a 70° C durante duas horas. Filtra-se a solução e acidula-se, precipitando o produto.

Rendimento : 150 mg (20% da teoria).

Ponto de fusão : 112 - 115° C.

$C_{17}H_{19}NO_5S_2$ (381,5)

Valores calculados : C 53,52 H 5,02 N 3,67 S 16,81 (%)

Valores determinados: C 53,13 H 4,80 N 3,28 S 16,74 (%).

Exemplo 28

{2-[2-(4-Fluorbenzeno-sulfonilamino)-etil]-1-metil-pirrol-5-il}-acetato de etilo

Dissolvem-se 1,69 gramas de 2-[2-(4-fluorbenzeno-sulfonilamino)-etil]-1-metil-pirrol em 6 ml de cloreto de etileno e mistura-se com 0,06 grama de cloreto de cobre (I). Sob atmosfera de azoto, aquece-se a refluxo e, em seguida, adiciona-se lentamente, gota a gota, uma solução de 0,34 grama de diazo-acetato de etilo em 6 ml de cloreto de etileno. Depois de vinte minutos, termina a libertação de azoto e evapora-se a suspensão à secura em evaporador rotativo. Em seguida, cromatografa-se numa coluna de gel de sílica (cloreto de etileno/acetato de etilo = 100 : 1).



Rendimento : 0,7 grama (63% da teoria), resina.

$C_{17}H_{21}FN_2O_4S$ (368,4)

Valores calculados : C 55,42 H 5,74 N 7,60 S 8,70 (%)

Valores determinados : C 55,22 H 5,66 N 7,53 S 8,51 (%).

Exemplo 29

{2-[2-(4-Clorobenzeno-sulfonilamino)-etil-7-1-metil-pirrol-5-il]-acetato de etilo

Prepara-se procedendo de maneira análoga à que se descreveu no Exemplo 28, a partir de 2-[2-(4-clorobenzeno-sulfonilamino)-etil-7-1-metil-pirrol e de diazo-acetato de etilo.

Rendimento : 58% da teoria.

Ponto de fusão : resina.

Valor de R_f : 0,3 (placas de gel de sílica Polygram; agente eluente : cloreto de etileno/etanol = 100 : 1).

Exemplo 30

{[2-(2-Tolueno-sulfonilamino)-etil-7-1-metil-pirrol-5-il]-acetato de etilo

Prepara-se procedendo de maneira análoga à que se descreveu no Exemplo 28, a partir de 2-(2-tolueno-sulfonilamino)-etil-1-metil-pirrol e de diazo-acetato de etilo.

Rendimento : 45% da teoria.

Ponto de fusão : resina.

Valor de R_f : 0,2 (placas de gel de sílica Polygram; agente eluente cloreto de etileno/ etanol = 100 : 1).

Exemplo 31

{2-(2-Benzil-sulfonilamino)-etil-7-1-metil-pirrol-5-il} -
-acetato de etilo

Prepara-se procedendo de maneira análoga à que se descreveu no Exemplo 28, a partir de 2-(2-benzil-sulfonilamino)-etil-1-metil-pirrol e de diazo-acetato de etilo.

Rendimento : 38% da teoria.

Ponto de fusão : resina.

Valor de R_f : 0,2 (placas de gel de sílica Polygram; agente eluente : cloreto de etileno/etanol = 100 : 1).

Exemplo 32

Ácido {2-[2-(4-fluorbenzeno-sulfonilamino)-etil-7-1-metil-pirrol-5-il]-acético

À temperatura ambiente, agita-se 0,5 grama (1,3 milimoles) de {2-[2-(4-fluorbenzeno-sulfonilamino)-etil-7-1-metil-pirrol-5-il]-acetato de etilo em 4,5 ml de lixívia de hidróxido de sódio 1 N durante a noite. Em seguida, extrai-se com cloreto de etileno e acidula-se a fase aquosa com ácido clorídrico 1 N. Separa-se por filtração sob sucção o precipitado formado e seca-se.

Rendimento : 190 mg (43% da teoria).

Ponto de fusão : 117 - 121° C.

$C_{15}H_{17}FN_2O_4S$ (340,4)

Valores calculados : C 52,93 H 5,03 N 8,23 %

Valores determinados : C 52,93 H 5,00 N 7,96 %.

Exemplo 33

Ácido {2-[2-(4-Clorobenzeno-sulfonilamino)-etil-7-1-metil-pirrol-5-il]-acético

Prepara-se procedendo de maneira análoga à que se descreveu no Exemplo 32, a partir de 4-{2-[2-(4-clorobenzeno-sulfonilamino)-etil]-1-metil-pirrol-5-il}-acetato de etilo.

Rendimento : 35% da teoria.

Ponto de fusão : 120 - 125° C (decomposição)

$C_{15}H_{17}ClN_2O_4S$ (356,8)

Valores calculados : C 50,49 H 9,94 N 7,85 S 8,99 %

Valores determinados : C 50,55 H 10,01 N 7,98 S 9,23 %.

Exemplo 34

Ácido {2-[2-(tolueno-sulfonilamino)-etil]-1-metil-pirrol-5-il}-acético

Prepara-se procedendo de maneira análoga à que se descreveu no Exemplo 32, a partir de {2-[2-(tolueno-sulfonilamino)-etil]-1-metil-pirrol-5-il}-acetato de etilo.

Rendimento : 28% da teoria.

Ponto de fusão : 118 - 123° C (com decomposição).

$C_{16}H_{20}N_2O_4S$ (336,4)

Valores calculados : C 57,12 H 5,99 N 8,33 S 9,53 %

Valores determinados : C 57,30 H 6,14 N 8,45 S 9,80 %.

Exemplo 35

Ácido {2-[2-(benzil-sulfonilamino)-etil]-1-metil-pirrol-5-il}-acético

Prepara-se procedendo de maneira análoga à que se descreveu no Exemplo 32, a partir de {2-[2-(benzil-sulfonilamino)-etil]-1-metil-pirrol-5-il}-acetato de etilo.

Rendimento : 31% da teoria.

Ponto de fusão : 95 - 100° C (com decomposição)

$C_{16}H_{20}N_2O_4S$ (336,4)

Valores calculados : C 57,12 H 5,99 N 8,33 S 9,53 %

Valores determinados : C 57,01 H 6,14 N 8,45 S 9,33 %.

Exemplo I

Comprimidos com 100 mg de ácido 4-{2-[2-(p-fluorbenzeno-
-sulfonilamino)-etil]-1-metil-pirrol-5-il]-4-oxobutírico

Composição

Cada comprimido contém:

Substância activa	100,0 mg
Lactose	80,0 mg
Amido de milho	34,0 mg
Polivinilpirrolidona	4,0 mg
Estearato de magnésio	2,0 mg
	220,0 mg

Processo de Preparação

Mistura-se a substância activa com a lactose e com o amido e humedece-se uniformemente com uma solução aquosa de polivinilpirrolidona. Depois de se peneirar a massa húmida (largura da malha igual 2,0 mm) e se secar numa estufa de secagem com plataformas, a 50° C, peneira-se de novo (largura de malhas = 1,5 mm) e mistura-se o agente lubrificante. Transforma-se a mistura assim obtida em comprimidos.

Peso de cada comprimido = 220 mg.

Diâmetro = 9 mm, biplanar, com facetas de ambos os lados e com um entalhe de divisão de 1 dos lados.

Exemplo II

Cápsulas de gelatina dura com 150 mg de ácido 4-{2-[2-(p-



-fluorbenzeno-sulfonilamino)-etil_7-1-metil-pirrol-5-il} -
-4-oxobutírico

Cada cápsula contém :

Substância activa	150,0 mg
Amido de milho seco cerca de	180,0 mg
Lactose pulverizada cerca de	87,0 mg
Estearato de magnésio	3,0 mg

cerca de 320,0 mg

Preparação

Mistura-se a substância activa com as substâncias auxiliares, peneira-se através de um peneiro com a largura de malhas de 0,75 mm e mistura-se homogeneamente num dispositivo apropriado.

Embala-se a mistura final em cápsulas de gelatina dura do tamanho 1.

Enchimento da cápsula : cerca de 320 mg

Tipo de cápsula : cápsula de gelatina dura do tamanho 1.

Exemplo III

Supositórios com 150 mg de ácido 4-{2-[2-(p-fluorbenzeno-
-sulfonilamino)-etil_7-1-metil-pirrol-5-il]-4-oxobutírico

Cada supositório contém:

Substância activa	150,0 mg
Polietilenoglicol (peso molecu- lar 1500)	550,0 mg
Polietilenoglicol (peso molecu- lar 6000)	460,0 mg
Mono-estearato de polietileno- -sorbitano	840,0 mg

2.000,0 mg

Preparação

Depois da fusão da massa para supositórios, distribui-se homogeneamente a substância activa e despeja-se a massa fundida em formas previamente arrefecidas.

Exemplo IV

Suspensões com 50 mg de ácido 4-{2-[2-(p-fluorbenzeno-sulfonilamino)-etil]-1-metil-pirrol-5-il}-4-oxobutírico

100 ml de suspensão contêm:

Substância activa	1,0 g
Sal de sódio de carboximetilcelulose	0,2 g
p-Hidroxibenzato de metilo	0,05 g
p-Hidroxibenzato de propilo	0,01 g
glicerina	5,0 g
Solução de sorbite a 70%	50,0 g
Aroma	0,3 g
Água destilada até perfazer	100 ml

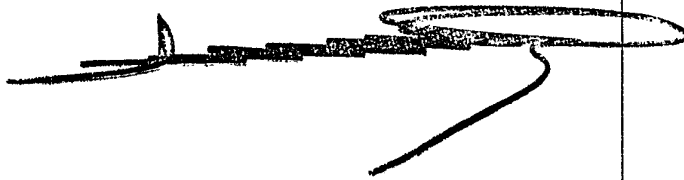
Preparação

Aquece-se a água destilada até 70° C. Nela dissolve-se sob agitação o p-hidroxibenzato de metilo e o p-hidroxibenzato de propilo, assim como a glicerina e o sal de sódio de carboximetilcelulose. Deixa-se arrefecer até à temperatura ambiente e, sob agitação, adiciona-se a substância activa e dispersa-se homogeneamente. Depois de se adicionar e dissolver o açúcar, a solução de sorbite e o aroma, evacua-se a suspensão sob agitação para desarejamento.

5 ml de suspensão contêm 50 mg de substância activa.

Exemplo V

Comprimidos com 150 mg de ácido 4-{2-[2-(p-fluorbenzeno-



-sulfonilamino)-etil_7-1-metil-pirrol-5-il}-4-oxobutírico

Composição

Cada comprimido contém:

Substância activa	150,0 mg
Lactose pulverizada	89,0 mg
Amido de milho	40,0 mg
Ácido silícico coloidal	10,0 mg
Polivinilpirrolidona	10,0 mg
Estearato de magnésio	1,0 mg
	300,0 mg

Preparação

Humedece-se a substância activa, depois de misturada com lactose, amido de milho e ácido silícico, com uma solução aquosa a 20% de polivinilpirrolidona e passa-se através de uma peneira com 1,5 milímetros de largura de malhas.

Peneira-se de novo o granulado depois de seco a 45° C através da mesma peneira e mistura-se com a quantidade indicada de estearato de magnésio. Transforma-se a mistura em comprimidos.

Peso de cada comprimido : 300 mg

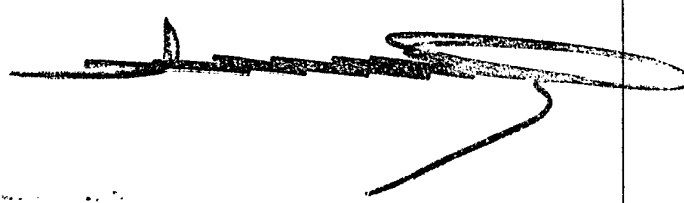
Cunho : 10 mm, plano.

Exemplo VI

Comprimidos lisos com 75 mg de ácido 4-{2-[2-(p-fluorbenzeno-sulfonilamino)-etil_7-1-metil-pirrol-5-il]-4-oxobutírico

Cada núcleo de comprimido contém:

Substância activa	75,0 mg
Fosfato de cálcio	93,0 mg
Amido de milho	35,0 mg



Polivinilpirrolidona	10,0 mg
Hidroxipropil-metilcelulose	15,0 mg
Estearato de magnésio	1,5 mg
	230,0 mg

Preparação

Mistura-se a substância activa com o fosfato de cálcio, amido de milho, polivinilpirrolidona, hidroxipropil-metilcelulose e com metade da quantidade indicada de estearato de magnésio. Numa máquina de fabricação de comprimidos, fabricam-se pastilhas com o diâmetro de cerca de 13 milímetros, trituram-se estas numa máquina apropriada de maneira a passar através de um peneiro com 1,5 mm de largura de malhas e mistura-se com a parte restante do estearato de magnésio. Transforma-se este granulado em comprimidos com a forma pretendida numa máquina de fazer comprimidos.

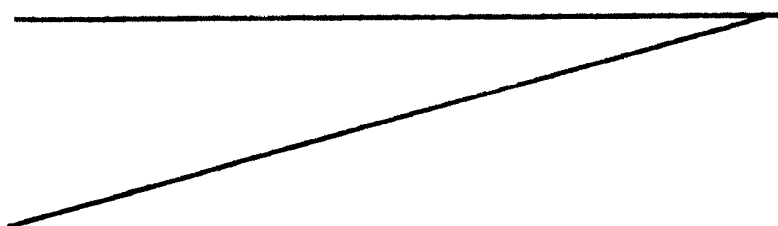
Peso do núcleo : 230 mg

Cunho : 9 mm, abaulado.

Os núcleos de comprimidos assim preparados são revestidos com uma película que consiste essencialmente em hidroxipropil-metilcelulose. Os comprimidos depois de prontos são tornados brilhantes com cera de abelha.

Peso de cada comprimido : 245 mg.

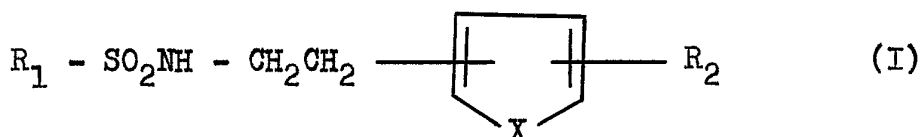
Evidentemente, como substâncias activas, podem empregar-se todos os restantes compostos da fórmula geral I nas várias composições galénicas anteriormente mencionadas.



REIVINDICAÇÕES

- 1ª -

Processo para a preparação de novos compostos de sulfonamido-etilo da fórmula geral (I)



na qual

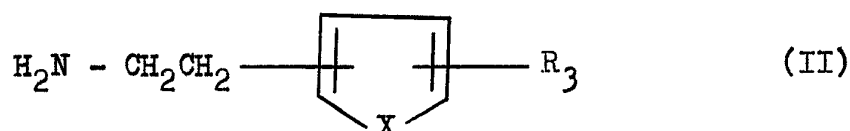
R_1 representa um grupo fenilo eventualmente monossustituído, dissustituído ou trissustituído por um átomo de halogênio, um grupo metilo ou um grupo metoxi, em que os substituintes podem ser iguais ou diferentes, um grupo benzilo, nitrofenilo, acetamidofenilo ou tienilo,

R_2 representa um grupo hidroxicarbonilo ou alcóxicarbonilo com o total de 2 a 4 átomos de carbono ligado por intermédio dum grupo alquilenos de cadeia linear ou ramificada ou por intermédio dum grupo alcenilenos com 2 a 5 átomos de carbono, em que respectivamente um grupo metileno dos radicais alquilenos ou alcenilenos acima mencionados, que deve ser acoplado com o radical heterocíclico pode ser substituído por um grupo hidroximetileno ou carbonilo ou um grupo 4,5-di-hidro-piridazin-3-on-6-ilo eventualmente substituído no esqueleto de átomos de carbono por um grupo alquilo com 1 até 3 átomos de carbono ou piridazin-3-on-6-ilo e

X representa um grupo imino eventualmente substituído por um grupo alquilo com 1 a 3 átomos de carbono ou um átomo de oxigênio ou de enxofre,

os seus enantiómeros e os seus sais com bases inorgânicas ou orgânicas, se R_2 contiver um grupo hidroxicarbonilo, caracterizado por

a) se fazer reagir um composto da fórmula geral



na qual

R_3 tem as significações acima referidas para R_2 em que no entanto um grupo hidroxí do radical R_2 pode ser protegido ou por um grupo de protecção eliminável por hidrólise ou por hidrogenólise,

com um derivado de ácido fenilsulfónico da fórmula geral



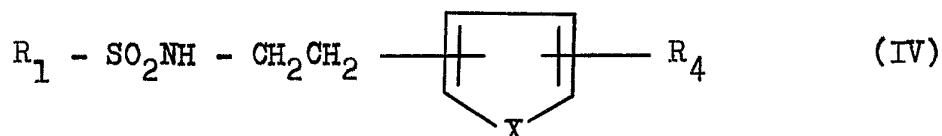
na qual

R_1 é como se definiu acima e

Y_1 significa um grupo de saída nucleofílico,

e eventualmente em seguida se eliminar um radical de protecção utilizado, ou

b) para a preparação de compostos da fórmula geral I, em que R_2 contém um grupo hidroxycarbonilo, se eliminar um radical de protecção num composto da fórmula geral

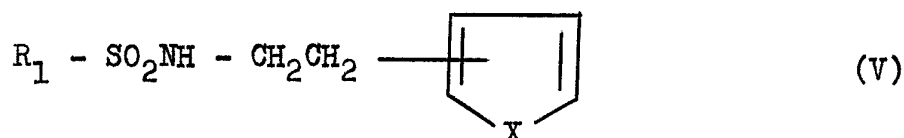


na qual

R_1 é como se definiu acima e

R_4 possui as significações acima mencionadas para R_2 mas em que no entanto o grupo carboxi está protegido por um grupo de protecção eliminável por hidrólise, termólise ou hidrogenólise ou um derivado funcional do grupo carboxi, ou

c) para a preparação de compostos da fórmula geral I, em que R_2 contém um grupo carbonilo contíguo com o radical heterocíclico, se acilar um composto da fórmula geral



na qual

R_1 é como se definiu acima, com um composto da fórmula geral

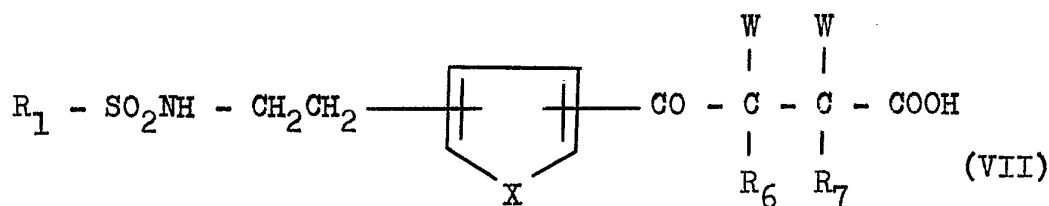


na qual

R_2 possui as significações acima mencionadas para R_2 , em que no entanto R_2 deve conter um grupo carbonilo vizinho de Y_2 e simultaneamente um grupo hidroxycarbonilo eventualmente existente pode ser protegido por um radical de protecção eliminável por hidrólise e

Y_2 significa um grupo de saída nucleofílico, ou com um seu anidrido em presença dum ácido de Lewis e eventualmente em seguida se eliminar um radical de protecção utilizado, ou

d) para a preparação de compostos da fórmula geral I, em que R_2 significa um anel de piridazinona, se fazer reagir com hidrazina um composto da fórmula geral

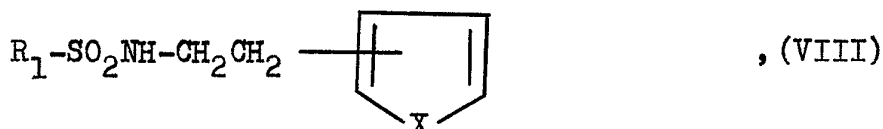


na qual

R_1 é como se definiu acima,

um dos radicais R_6 ou R_7 significa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo com 1 até 3 átomos de carbono e o outro dos radicais R_6 ou R_7 significa um átomo de hidrogénio e W significa, cada um, um átomo de hidrogénio ou conjuntamente uma outra ligação, ou um dos seus derivados reactivos como um dos seus ésteres, amidas ou halogenetos, ou

e) para a preparação de compostos da fórmula geral I em que R_2 significa um grupo hidroxicarbonilo ou alcóxicarbonilo ligado por meio dum grupo metileno, fazer reagir um composto da fórmula geral



na qual

R_1 e X possuem as significações acima referidas, com um éster de ácido diazoacético da fórmula geral



na qual

R_8 significa um grupo alquilo com 1 a 3 átomos de carbono e eventualmente em seguida se hidrolisar o composto assim obtido e, caso assim se pretenda, em seguida, se transformar um composto da fórmula geral I em que R_2 contém um grupo hidroxi carbonilo num correspondente composto de alcóxicarbonilo por meio de esterificação e/ou

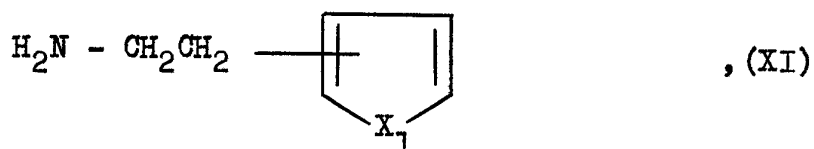
se separar nos seus enantiómeros um composto da fórmula geral I assim obtido em que R_2 contém um átomo de carbono ópticamente activo e/ou

se transformar um composto da fórmula geral I assim obtido que contém um grupo carboxi, num seu sal de adição de bases inorgânicas ou orgânicas, em especial nos seus sais de adição fisiologicamente aceitáveis apropriados para utilização farma

- 2a -

$$R_1 - SO_2NH - CH_2CH_2 - \text{[Cyclopentadiene ring with substituent X]} \quad , (X)$$

R_1 é como se definiu na reivindicação 1 e X_1 significa um grupo imino eventualmente substituído por um grupo alquilo com 1 até 3 átomos de carbono ou um átomo de oxigénio, caracterizado pelo facto de se fazer reagir um composto da fórmula geral



X_1 é como se definiu acima,
com um derivado de ácido fenilsulfônico da fórmula geral



R_1 é como se definiu acima e Y_1 significa um grupo de saída nucleofílico.

- 3a -

Processo de acordo com as reivindicações 1 e 2,



caracterizado pelo facto de a reacção se realizar no seio dum dissolvente.

- 4ª -

Processo de acordo com as reivindicações 1a), 2 e 3, caracterizado pelo facto de a reacção se realizar em presença dum agente de ligação de ácidos.

- 5ª -

Processo de acordo com as reivindicações 1a), 2, 3 e 4, caracterizado pelo facto de a reacção se realizar a temperaturas compreendidas entre 0 e 50° C, de preferência, à temperatura ambiente.

- 6ª -

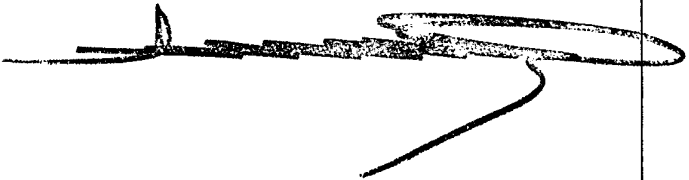
Processo de acordo com as reivindicações 1b) e 3, caracterizado pelo facto de a eliminação por hidrólise se realizar em presença dum ácido ou em presença de uma base a temperatura compreendidas entre -10 e 120° C.

- 7ª -

Processo de acordo com as reivindicações 1b) e 3, caracterizado pelo facto de se transformar em um grupo carboxi um grupo nitrilo ou aminocarbonilo com um nitrito na presença dum ácido, a temperaturas compreendidas entre 0 e 50°C.

- 8ª -

Processo de acordo com as reivindicações 1b) e 3, caracterizado pelo facto de se transformar num grupo carboxi um grupo nitrilo ou aminocarbonilo com ácido fosfórico a 100% a temperaturas compreendidas entre 100 e 180°C, de preferên-



cia, a temperaturas compreendidas entre 120 e 160° C.

- 9ª -

Processo de acordo com as reivindicações 1b) e 3, caracterizado pelo facto de se eliminar um grupo benziloxi por hidrogenólise na presença dum catalizador de hidrogenação a temperaturas compreendidas entre 0 e 50° C.

- 10ª -

Processo de acordo com as reivindicações 1c) e 3, caracterizado pelo facto de se eliminar um grupo terc.-butiloxicarbonilo por termólise, na presença dum ácido, à temperatura de ebulição do dissolvente empregado, de preferência, a temperaturas compreendidas entre 40 e 100° C.

- 11ª -

Processo de acordo com as reivindicações 1c) e 3, caracterizado pelo facto de se realizar a reacção na presença dum ácido de Lewis como cloreto de alumínio, trifluoreto de boro e cloreto de zinco.

- 12ª -

Processo de acordo com as reivindicações 1c), 3 e 11, caracterizado pelo facto de se realizar a reacção a temperaturas compreendidas entre 0 e 50° C, de preferência, à temperatura ambiente.

- 13ª -

Processo de acordo com as reivindicações 1d) e 3, caracterizado pelo facto de se realizar a reacção a temperaturas compreendidas entre 0 e 200° C, de preferência, à temperatura ambiente.

tura de ebulição da mistura reaccional.

- 14ª -

Processo de acordo com as reivindicações 1 e) e 3, caracterizado pelo facto de se realizar a reacção na presença dum metal ou dum sal dum metal pesado, a temperaturas compreendidas entre 25 e 100° C, de preferência, à temperatura de ebulição da mistura reaccional.

- 15ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de, como produto final, se obter um composto da fórmula (I) em que

R₁ representa um grupo fenilo eventualmente substituído por um grupo metilo, metoxi ou nitro ou um grupo fenilo monossustituído, dissustituído ou trissustituído por um átomo de flúor, cloro ou bromo, e

R₂ representa um grupo hidroxycarbonilmetilo, etoxycarbonilmetilo, 2-etoxycarbonil-etilo, 3-hidroxycarbonil-n-propan-(1)-ilo, 3-metoxycarbonil-n-propan-1-on-(1)-ilo, 3-metoxycarbonil-n-propan-1-on-(1)-ilo ou 4,5-di-hidro-piridazin-3-on-6-ilo e

X representa um grupo metilimino ou um átomo de oxigénio ou de enxofre, os seus enantiómeros ou os seus sais com bases inorgânicas ou orgânicas no caso de R₂ conter um grupo hidroxycarbonilo.

- 16ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de, como produto final, se obter um composto da fórmula (I) em que

R₁ representa um grupo fenilo substituído por um átomo de flúor ou de cloro ou por um grupo metilo ou metoxi e



R₂ representa um grupo hidroxicarbonilmetilo, 3-hidroxicarbonil-n-propan-1-on-(1)-ilo ou 4,5-di-hidro-piridazin-3-on-6-ilo e

X representa um grupo metilimino ou um átomo de oxigénio ou de enxofre, os seus enantiómeros e os seus sais com bases inorgânicas ou orgânicas, no caso de R₂ conter um grupo hidroxicarbonilo.

- 17ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de, como produto final, se obter o ácido 4-[2-(2-(p-clorobenzenossulfonilamino)-etil)-1-metil-pirrol-5-il]-4-oxobutírico ou um dos seus sais de adição.

- 18ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de, como produto final, se obter o ácido 4-2-[2-(p-fluorbenzenossulfonilamino)-etil]-1-metil-pirrol-5-il]-4-oxobutírico ou um dos seus sais de adição de ácido.

- 19ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de, como produtos finais, se obterem os sais derivados de bases orgânicas ou inorgânicas dos compostos da fórmula geral (I) fisiologicamente aceitáveis.

- 20ª -

Processo para a preparação de composições farmacêuticas para a profilaxia de doenças trombo-embólicas, para a profilaxia da arteriosclerose e para a profilaxia de metástases caracterizado pelo facto de se incorporar como ingrediente activo pelo menos um composto da fórmula (I) quando preparado de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 19, numa

ou várias substâncias veiculares e/ou diluentes farmacologicamente correntes.

A requerente declara que o primeiro pedido desta patente foi apresentado na República Federal Alemã em 3 de Setembro de 1986, sob o nº P 36 29 929.4.

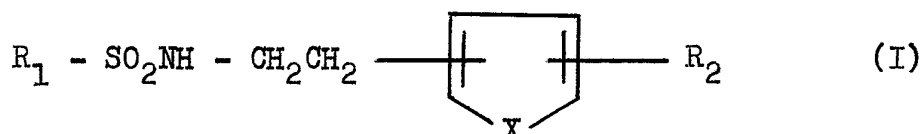
Lisboa, 2 de Setembro de 1987

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

RESUMO

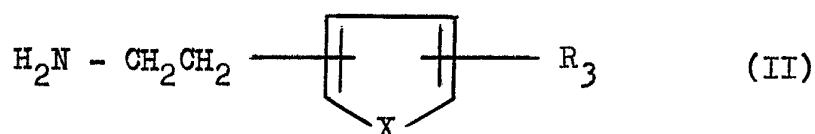
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS COM-
POSTOS DE SULFONAMIDO-ETILO E DE COMPOSI-
ÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"

A invenção refere-se ao processo para a prepara-
ção de novos compostos de sulfonamido-etilo da fórmula geral
(I)



na qual os símbolos R_1 , R_2 e X possuem as significações mencio-
nadas nas reivindicações, apropriados para a profilaxia de
doenças trombo-embólicas, da arteriosclerose e de metástases,
que compreende

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

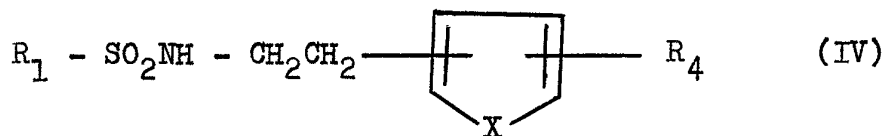


com um composto da fórmula geral (III)



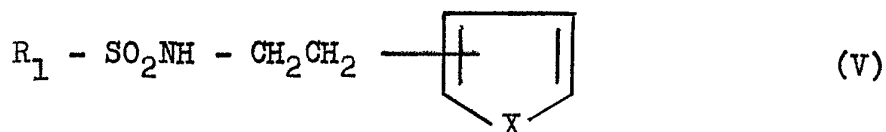
e eventualmente em seguida eliminar-se um radical de protec-
ção utilizado, ou

b) eliminar-se por hidrólise, termólise ou hidrogenólise um
radical de protecção num composto da fórmula geral (IV)



ou

c) acilar-se um composto da fórmula geral (V)

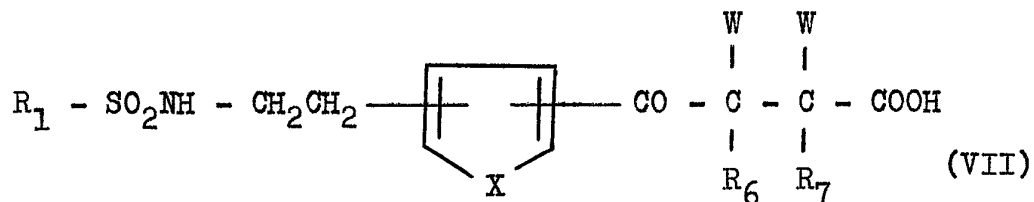


com um composto da fórmula geral (VI)



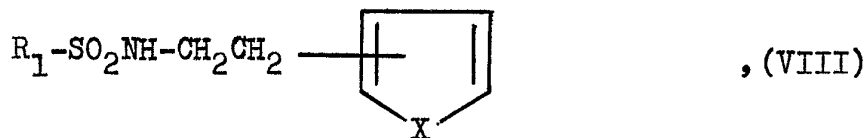
ou

d) fazer-se reagir com hidrazina um composto da fórmula geral (VII)



ou

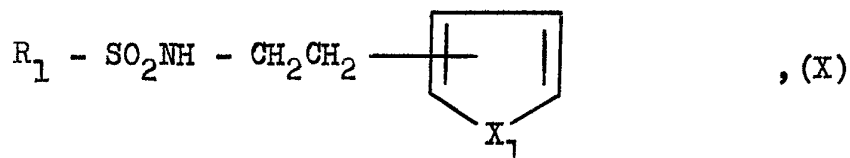
e) fazer-se reagir um composto da fórmula geral (VIII)



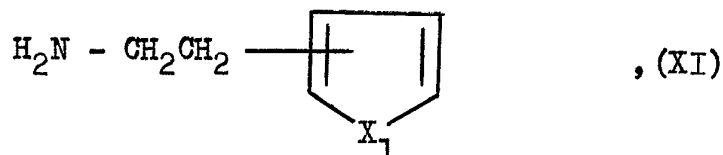
com um éster de ácido diazoacético da fórmula geral (IX)



A invenção também compreende no seu âmbito o processo para a preparação de novos compostos da fórmula geral (X)



compreendendo fazer-se reagir um composto da fórmula geral (XI)



com um composto da fórmula geral (XII)

