

(11) *Número de Publicação:* PT 90841 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 5)
C07D207/327 A

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1989.06.14	(73) <i>Titular(es):</i> CASSELA AKTIENGESLLSCHAFT HANAUER LANDSTRASSE 526 6000 FRANKFURT/MAIN,FECHENHEIM DE
(30) <i>Prioridade:</i> 1988.06.14 DE 3820190	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1989.12.29	(72) <i>Inventor(es):</i> RUDI BEYERLE DE GERHARD ZOLLER DE URSULA SCHINDLER DE
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 05/94 1994.05.12	(74) <i>Mandatário(s):</i> JOÃO DE ARANTES E OLIVEIRA RUA DO PATROCÍNIO 94 1350 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE PIROL E DE COMPOSIÇÕES FARMACÉUTICAS QUE OS CONTÊM

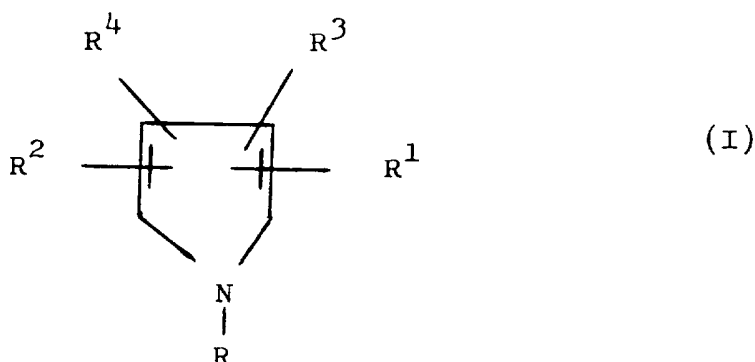
(57) *Resumo:*

[Fig.]

Descrição referente à patente de invenção de CASSELLA AKTIENGESELLSCHAFT, alemã, industrial e comercial, com sede em Hanauer Landstrasse 526, D-6000 Frankfurt am Main 61, República Federal Alemã, (inventores: Dr. Gehard Zoller, Dr. Rudi Beyerle e Dr. Ursulla Schindler, residentes na Alemanha Ocidental), para: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE PIRROL E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE OS CONTÊM".

Descrição

A presente invenção refere-se a derivados de pirrol de fórmula geral I



na qual

R representa alquilo que está substituído por $-NH_2$ ou acilamino

de fórmula geral II



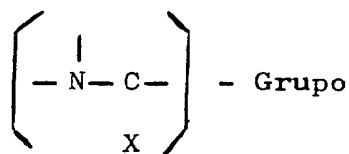
R^1 , R^2 independentemente um do outro representam hidrogénio ou alquilo com 1 a 4 átomos de carbono,

R^3 representa hidrogénio, alquilo com 1 a 4 átomos de carbono ou um grupo ácido carboxílico,

R^4 representa um grupo ácido carboxílico, nitro, alquilsulfinilo com 1 a 4 átomos de carbono, fenilsulfinilo eventualmente substituído, alquilsulfonilo com 1 a 4 átomos de carbono, fenil sulfonilo eventualmente substituído, alquilcarbonilo com 1 a 6 átomos de carbono na parte alquilo, trifluormetilcarbonilo, fenilcarbonilo eventualmente substituído, dicianometileno, formilvinilo, alcóxicarbonilvinilo com 1 a 6 átomos de carbono na parte alcoxi, ou um grupo carbonilo que está substituído por um heterociclo com 5 a 7 membros, alifático ou aromático, eventualmente substituído, com 1 ou 2 heteroátomos da série azoto, oxigénio, enxofre,

R^5 representa hidrogénio, alquilo eventualmente substituído, cicloalquilo com 5 a 7 átomos de carbono, fenilo eventualmente substituído, um heterociclo alifático ou aromático com 5 a 7 membros eventualmente substituído, com 1 ou 2 heteroátomos da série azoto, oxigénio, enxofre, amino, alquilamino com 1 a 5 átomos de carbono ou fenilamino eventualmente substituído,

R^6 representa hidrogénio ou alquilo com 1 a 4 átomos de carbono podendo R^5 e R^6 em conjunto com o grupo



formar também um anel,

X representa oxigénio ou enxofre,

assim como aos seus sais ou sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis, susceptíveis de obtenção.

A invenção refere-se também aos processos para a preparação dos compostos de fórmula geral I e dos seus sais ou sais de adição de ácido, bem como à sua utilização como substâncias activas farmacêuticas.

Os radicais alquilo que figuram em R^1 , R^2 ou R^3 têm de preferência 1 a 3 átomos de carbono. É especialmente preferido o radical metilo.

Os grupos ácido carboxílico que figuram em R^3 ou R^4 significam de preferência amidas, como por exemplo a amida insubstituída, mono ou dialquilamidas com 1 a 3 átomos de carbono por cada radical alquilo, ésteres como por exemplo ésteres alquílicos com 1 a 4 átomos de carbono por cada radical alquilo, ou o éster benzílico, o grupo nitrilo ou o próprio grupo carboxi.

Os ésteres alquílicos são de preferência o éster metílico, o éster etílico e o éster t-butílico.

Os heterociclos com 5 a 7 membros, alifáticos ou aromáticos, eventualmente substituídos, que figuram em R^5 , ou como substituintes de um grupo carbonilo que figura em R^4 , contêm como membros de heterociclo >O , >S ou >NR^7 , em que R^7 representa hidrogénio, alquilo com 1 a 4 átomos de carbono mas de preferência 1 ou 2 átomos, ou alcoxicarbonilo com 1 a 4 átomos de carbono, de preferência 1 ou 2 átomos de carbono na parte alcoxi.

Sempre que os heterociclos possuem 2 membros heterogêneos estes podem ser iguais ou diferentes. Um heterociclo contendo um átomo de azoto pode também estar ligado através do heteroátomo azoto; além do 1º átomo de azoto que partilha a ligação, o heterociclo pode ainda conter qualquer dos membros heterogêneos citados acima. Os exemplos de radicais heterocíclicos deste tipo ligados através de um heteroátomo azoto são o radical N-pirrolidino ou o radical N-tiomorfolino.

Os radicais heterocíclicos aromáticos são



aqueles que devido a uma conjugação das duplas ligações, eventualmente com pares de electrões livres, podem formar dentro do anel estruturas limite mesómeras, como por exemplo o radical tienilo ou o radical pirazolilo. Os radicais heterocíclicos alifáticos contêm apenas duplas ligações isoladas, ou mesmo nenhuma dupla ligação, como por exemplo o radical pirrolidino, o radical piperidino, o radical morfolino ou o radical perhidrotiazepino. Dos heterociclos contendo 2 heteroátomos são preferidos aqueles que possuem pelo menos 1 membro de heterociclo contendo um átomo de azoto.

Os exemplos de heterociclos dos quais derivam radicais heterocíclicos que figuram na definição de R^5 , ou que figuram como substituintes de um grupo carbonilo que figura na definição de R^4 , são: tiofeno, di ou tetrahidrotiofeno, pirrol, pirrolino, pirrolidino, piridino, dihidropiridino, piperidino, pirano, perhidropirano, oxepino, tiepino, azepino, perhidrooxepino, perhidrotiepino, perhidroazepino, imidazol, imidazolino, imidazolidino, oxazol, oxazolino, oxazolidino, tiazol, tiazolino, tiazolidino, pirimidino, piridazino, pirazino, piperazino, morfolino, tiomorfolino, diazepino, oxazepino, tiazepino, perhidrodiazepino, perhidrooxazepino e perhidrotiazepino.

Os radicais heterocíclicos especialmente preferidos derivam de pirrol, pirrolidino, imidazol, tiazol, tiazolidino, ou perhidrotiazepino.

Os radicais heterocíclicos alifáticos, especialmente aqueles que derivam de heterociclos azotados, podem também possuir, ligado a um átomo de carbono do anel, de preferência a um átomo de carbono do anel adjacente ao membro do heterociclo que contém o átomo de azoto, uma função ceto, um átomo de oxigénio ligado duplamente. Este pode também estar presente na forma de um tautómero.

Um radical preferido deste tipo deriva por exemplo de 5-oxo-perhidro-1,4-tiazepino.

Os radicais heterocíclicos podem também transportar, ligado a um átomo de carbono do anel, um substituinte como por exemplo um grupo carboxilo, um grupo formilo,

alcoxicarbonilo com 1 a 4 átomos de carbono mas de preferência 1 ou 2 átomos de carbono no grupo alcoxí, ou de preferência um grupo alquilo com 1 a 4 átomos de carbono e preferivelmente 1 ou 2 átomos de carbono.

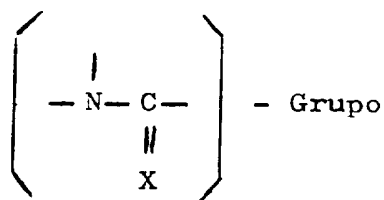
Os radicais alquilo de grupos alquilsulfonilo e alquilsulfonilo que figuram na definição de R^4 têm de preferência 1 ou 2 átomos de carbono.

Os radicais alquilo de grupos alquilcarbonilo e alcoxicarbonilvinilo que figuram na definição de R^4 têm de preferência 1 a 3 átomos de carbono.

O radical alquilo que figura na definição de R^5 tem de preferência 1 a 5 átomos de carbono e especialmente de preferência 1 ou 2 átomos de carbono, e está eventualmente substituído por $-NH_2$, monoalquilamino com 1 a 4 átomos de carbono e de preferência 1 ou 2 átomos de carbono, dialquilamino com um total de 2 a 6 átomos de carbono mas de preferência 2 a 4 átomos de carbono, um radical N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, N-tiomorfolinilo ou por um radical piperazino-1-ilo, que está substituído eventualmente na posição 4 por alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, fenilo, toluilo, clorofenilo ou metoxifenilo ou etoxifenilo, por alcoxí com 1 a 4 átomos de carbono, de preferência 1 ou 2 átomos, ou por fenoxí eventualmente substituído.

R^6 representa de preferência hidrogénio.

Os anéis que podem ser formados por R^5 e R^6 em conjunto com o grupo



são preferivelmente anéis de 5 ou 6 membros e podem eventualmente estar condensados com um núcleo benzeno. Os exemplos destes anéis são 2-pirrolidinona, 2-piperidinona, 3-oxo-morfolina, 3-



-oxo-tiomorfolina, ftalimida, 2-oxo-indolina, 1-oxoisoindolina e 4-metil-2-oxo-piperazina.

É especialmente preferida 2-pirrolidinona.

Um radical fenilsulfinilo, fenilsulfonilo, fenilcarbonilo que figuram na definição de R^4 , ou um radical fenilo ou fenilamino que figuram na definição de R^5 , assim como um radical fenoxi ligado como substituinte a um radical alquilo que figura na definição de R^5 , pode por sua vez transportar no núcleo até 3 substituintes e nomeadamente um grupo amino, um grupo monoalquilamino com 1 a 4 átomos de carbono e de preferência 1 ou 2 átomos de carbono, dialquilamino com um total de 2 a 6 átomos de carbono mas de preferência 2 a 4 átomos de carbono, alcanoilamino com 1 a 6 átomos de carbono e de preferência 1 ou 2 átomos, alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, de preferência 1 ou 2 átomos, alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono e de preferência 1 ou 2 átomos, halogéneo, de preferência fluor, cloro ou bromo, especialmente fluor ou cloro, hidroxí, nitro, ciano, carboxi ou alcoxicarbonilo com 1 a 4 átomos de carbono e de preferência 1 ou 2 átomos no grupo alcoxi. Como outros substituintes eventuais do núcleo interessam: um dos grupos alquilo ou alcoxi definidos acima, ou um dos halogéneos anteriormente mencionados, e como terceiro substituinte um dos grupos alquilo ou alcoxi anteriormente citados.

Um substituinte único pode encontrar-se na posição 2, 3 ou 4 do núcleo fenilo. No caso de substituições duplas, das posições possíveis são preferidas as posições 2,4, 3,4 e 3,5. No caso de uma substituição tripla interessam as posições 2,3,4 e 3,4,5 e 2,4,6.

Os substituintes preferidos para os referidos núcleos fenilo são cloro, alquilo e alcoxi com 1 ou 2 átomos de carbono, especialmente metilo ou metoxi, carboxi e alcoxicarbonilo com 1 ou 2 átomos de carbono no grupo alcoxi. São ainda preferidos, além dos núcleos insubstituídos, os núcleos monossubstituídos e dissustituídos que transportam como segundo substituinte um radical alcoxi.

Num radical tolúilo, clorofenilo ou alcoxi-

fenilo ligado ao grupo piperazino, os substituintes, relativamente ao radical piperazino, podem encontrar-se na posição 2, 3 ou 4, de preferência na posição 2 ou 4.

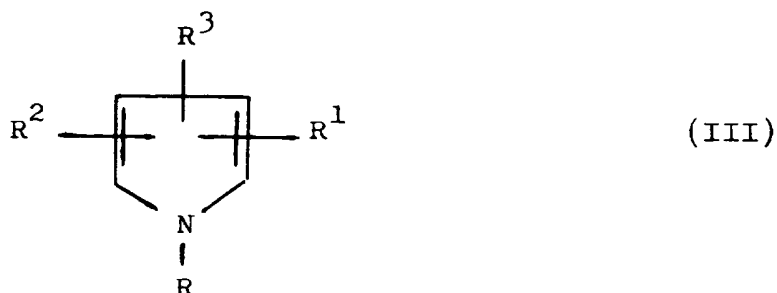
Os radicais R especiais particularmente preferidos são o radical alquilo com 1 a 3 átomos de carbono que estão substituídos por um dos seguintes substituintes:

formilamino, acetilamino, propionilamino, isopropionilamino, butirilamino, 4-clorofenoxiacetilamino, N,N-dimetilamino-acetilamino, L-tiazolidino-4-il-carbonilamino, 4-clorobenzoilamino, 5-oxoperhidro-(1,4)-tiazepino-3-il-carbonilamino, aminocarbonilamino, 4-clorofenilaminocarbonilamino, 2-oxopirrolidino-1-ilo.

Outros substituintes importantes de um radical alquilo que figura na definição de R, possuindo 1 a 3 átomos de carbono, são por exemplo o grupo amino, o grupo 3,4-dimetoxibenzoilamino, 2-(4-(2-metoxifenil)-piperazinil)-acetilamino, isobutirilamino, 4-etoxicarbonilfenilamino-carbonilamino, 4-etoxicarbonilfenilamino-tiocarbonilamino, 4-carboxifenilamino-carbonilamino, 4-carboxifenilamino-tiocarbonilamino.

Na fórmula geral I os radicais R^1 , R^2 , R^3 e R^4 podem situar-se em cada uma de qualquer das posições do núcleo pirrol. R^4 situa-se de preferência na posição 3 (ou 4) e R^3 na posição 4 (ou 3). Os radicais R^1 e R^2 ligam-se de preferência na posição 2 e 5.

A preparação dos compostos de acordo com a invenção, de fórmula geral I, pode ser realizada por exemplo por substituição electrófila de pirrois de fórmula geral III



na qual R, R^1 , R^2 e R^3 têm os significados indicados acima, com

reagentes capazes de introduzir o radical R^4 no anel.

Estas reacções de substituição electrófila são por exemplo a acilação de Friedel-Crafts (por exemplo J. Org. Chem. 20, 230 (1955), Synth. Commun. 10, 773 (1980)) a nitratação (Org. Prep. Proced. Int. 19, 48 (1987)), a sulfinilação (J. Org. Chem. 45, 5336 (1980)), a formilação de Vilsmeier de vinílogos (Synthesis 1983, 641) ou a reacção com isocianato de clorossulfonilo (Synthesis 1985, 355).

Os reagentes que por substituição electrófila introduzem um radical R^4 no anel são por exemplo cloretos de ácidos carboxílicos, iões nitrónio, cloretos de ácidos sulfínicos, dimetilaminoacroleína e isocianatos.

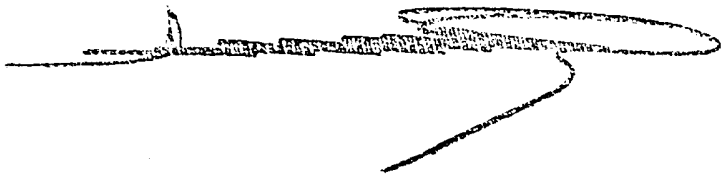
As condições de reacção que se devem manter numa substituição electrófila, como por exemplo a temperatura, dissolvente, proporções moleculares, catalisador, são conhecidas e podem ser pesquisadas nas fontes de literatura mencionadas anteriormente, mas também em manuais de laboratório comuns (ver por exemplo Houben-Weyl).

Os compostos de fórmula geral III são conhecidos e podem ser obtidos ou por reacção dos correspondentes furanos substituídos com aminas de fórmula geral IV



na qual R tem os significados acima indicados (analogamente à Patente Americana 2 655 512) ou por reacção de compostos de 1,4-dicarbonilo com aminas de fórmula geral IV (analogamente a DE-A-3 527 791).

Os compostos de fórmula geral I de acordo com a invenção nos quais R^4 representa dicianometileno, alcóxi-carbonilvinilo ou nitrilo, podem também ser preparados fazendo-se reagir os correspondentes derivados de aldeído com dinitrilo de ácido malónico (Org. Reactions 15, 232 (1967)) ou com malonatos (Org. Reactions, 15, 229 (1967)) ou numa reacção de Wittig (J. Org. Chem. 36, 1495 (1971) Chem. Ber. 88, 1654 (1955)) ou com hidroxilamina, com uma subsequente dissociação



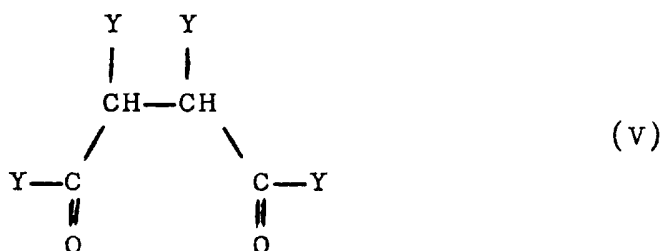
de água (Synthesis 1982, 190).

Os referidos derivados de aldeído podem, por sua vez, ser obtidos por formilação dos correspondentes pirrois de fórmula geral III.

Como reacções de formilação prestam-se muitos métodos descritos na literatura (ver Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 4ª edição, E3, págs. 16 e seguintes (1983)). Em casos especiais recorre-se à variante segundo Reimer-Tiemann, por reacção de pirrois com clorofórmio em meio alcalino, obtendo-se no entanto melhores rendimentos pelas reacções de pirrois com éteres 1,1-dihalogenados e catalisadores de Friedel-Crafts (J. Med. Chem. 15, 97 (1972)) ou com trialcóxime tanos e ácido trifluoracético (J. Org. Chem. 43, 282 (1978)). A via mais simples é, todavia, realizar-se a reacção de Vilsmeier-Haack por reacção de pirrois de fórmula geral III com formamidas e oxiclureto de fósforo, obtendo-se compostos de acordo com a invenção (Methodicum Chemicum, 5, pág. 234 (1975), J. Org. Chem. 28, 3052 (1963)). O oxiclureto de fósforo pode ser substituído por outros compostos, tais como clureto de oxalilo, clureto de tionilo, clureto de sulforilo ou clureto de cianuro. A reacção é vantajosamente realizada na presença de um dissolvente, como por exemplo dimetilformamida, 1,2-dicloroetano ou éteres. Também se prestam isonitrilos em solução ácida como reagentes de formilação para os compostos de acordo com a invenção (Chem. Ber. 94, 298 (1961)).

Os aldeídos correspondentes podem também, no entanto, ser obtidos directamente, analogamente à Patente Americana 2 655 512, a partir de furanaldeídos e das correspondentes aminas.

Os derivados de ácido pirrolcarboxílico de acordo com a invenção podem também ser obtidos directamente por reacção de compostos de 1,4-dicarbonilo alifáticos, de fórmula geral V



na qual Y representa os radicais R^1 , R^2 , R^3 e R^4 consoante o produto final pretendido, com amins de fórmula geral IV. Uma alternativa a esta reacção é a reacção entre os correspondentes 2-halogenocetonas, β -cetoésteres e amins primárias de fórmula geral IV substituídas convenientemente (J. Am. Chem. Soc. 73, 357 (1951)).

Correntemente estas reacções são realizadas em dissolventes apropriados, a temperaturas compreendidas desde 20 até 150° C, mas de preferência inferiores a 100° C, especialmente de 40 a 20° C, utilizando-se normalmente os componentes de partida em proporções equimoleculares.

Se desejado, por exemplo quando se utilizam dissolventes de ponto de ebulição especialmente baixo, a reacção pode também ser realizada sob pressão, a uma temperatura superior ao ponto de ebulição da mistura reactiva.

Os dissolventes apropriados são por exemplo álcoois, especialmente os que possuem 1 a 6 átomos de carbono, como por exemplo metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, isobutanol, s-butanol e t-butanol, n-pentanol, isopentanol, s-pentanol, t-pentanol, n-hexanol, ciclopentanol, ciclohexanol; éteres, especialmente os que possuem 2 a 8 átomos de carbono na molécula, como por exemplo éter dietílico, éter metiletílico, éter di-n-propílico, éter diisopropílico, éter metil-n-butílico, éter etilpropílico, éter dibutílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, éter bis- β -metoxietílico; poliéteres, como por exemplo polietilenoglicóis com um peso molecular até cerca de 600; éteres oligoetileno-glicol-dimetílico, como por exemplo o éter pentaetilenoglicoldimetílico; ácidos carboxílicos alifáticos, especialmente ácido fórmico e ácido acético;



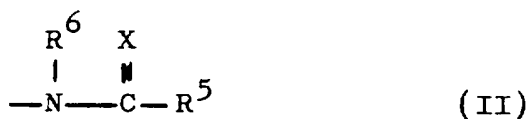
glicóis e glicóis parcialmente transformados em éteres, como por exemplo etilenoglicol, propilenoglicol, trimetilglicol, éter etilenoglicol-monometílico, éter etilenoglicol-monoetílico, éter dietilenoglicol-monoetílico; hidrocarbonetos alifáticos como por exemplo éteres de petróleo de pontos de ebulição baixos e altos; hidrocarbonetos aromáticos, como por exemplo benzeno, tolueno, o-, m- e p-xileno; hidrocarbonetos alifáticos ou aromáticos halogenados, como por exemplo cloreto de metileno, clorofórmio, tetracloreto de carbono, clorobenzeno, diclorobenzeno; nitrilos como por exemplo acetonitrilo; amidas, como por exemplo dimetilformamida, N-metil-pirrolidona; triamida do ácido hexametil-fosfórico; sulfóxidos como por exemplo sulfóxido de dimetilo; e água. Também podem ser utilizadas misturas dos diversos dissolventes.

A amina de fórmula geral IV pode também ser utilizada na forma de um seu sal de adição de ácido. O tratamento posterior da mistura reactiva é realizado de acordo com métodos correntes. A reacção pode eventualmente ser também realizada na presença de uma base ou de uma mistura de bases. As bases apropriadas são por exemplo aminas alifáticas terciárias, tais como por exemplo trietilamina, tri-n-propilamina e tri-isopropilamina, e ainda piridina, bem como carbonatos ou hidrogenocarbonatos alcalinos.

As aminas de fórmula geral IV são conhecidas ou podem ser facilmente preparadas segundo os métodos correntes para a preparação de aminas primárias.

Também os compostos de 1,4-dicarbonilo de fórmula geral V são conhecidos e/ou são susceptíveis de obtenção de acordo com processos conhecidos, como por exemplo de acordo com Stetter, Angew. Chem. 88, 695 (1976).

Por dissociação do radical acilo de compostos de fórmula geral I de acordo com a invenção nos quais R representa um radical alquilo substituído pelo grupo de fórmula geral II



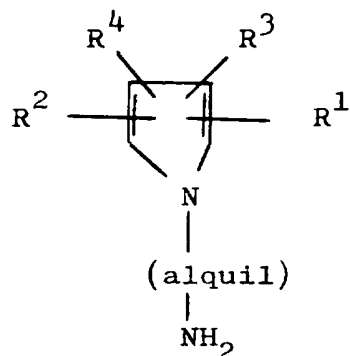
podem ser obtidos os correspondentes compostos de acordo com a invenção nos quais o radical alquilo que figura na definição de R pode estar substituído por um grupo amino primário. A dissociação é realizada hidroliticamente de forma conhecida por si. Para o efeito os compostos são tratados com água ou com um meio orgânico contendo água, na presença de quantidades equimolares de uma base. A duração deste tratamento depende da temperatura escolhida. Pode-se trabalhar à temperatura ambiente ou, para acelerar a hidrólise, a uma temperatura mais elevada, preferivelmente até à temperatura de refluxo do meio líquido de hidrólise.

A natureza da base a adicionar em princípio não levanta problemas. Estes reagentes devem apenas dar origem a uma concentração de iões OH^- suficientemente alta e devem permitir um tratamento pós-reactivo fácil da mistura reactiva. A escolha destes reagentes pode pois ser realizada de forma habitual.

Para a preparação dos compostos de fórmula geral I de acordo com a invenção nos quais R representa um radical alquilo substituído por um grupo acilamino de fórmula geral IIa



podem também acilar-se aminoalquilpirrois de fórmula geral Ia de acordo com a invenção



(Ia)

com derivados reactivos de ácidos carboxílicos derivados de ácidos carboxílicos de fórmula geral VI



em que R^5 tem o significado acima indicado, ou também com cianatos ou tiocianatos alcalinos, ou com isocianatos ou com isotiocianatos de fórmula geral VII



na qual Z representa oxigénio ou enxofre e R^7 representa alquilo com 1 a 5 átomos de carbono ou fenilo, o qual está eventualmente substituído da forma especificada anteriormente.

Como derivados reactivos de ácidos carboxílicos prestam-se os carboxilatos, os anidridos e cloretos de ácidos carboxílicos ou os próprios ácidos carboxílicos que são activados in situ, como por exemplo com diciclohexilcarbodiimida (Houben-Weyl, 8, 522); cloreto de oxalilo (GB 2139-225); N,N-carbonildiimidazol (J. Med. Chem. 1982, 620; Synthesis 1982, 833; Chem. Pharm. Bull. 32, 5044 (1984)); N,N'-carbonildiazois (Bull. Chem. Soc. Jap. 57, 3597 (1984)); carbonato de di-(2-piridilo) (Tetrahedron Lett. 25, 4943 (1983)); cloroformatos (Tetrahedron Lett. 24, 3365 (1983)); tetraiodeto de difósforo (Chem. Lett. 1983, 449); dissulfito de dialquilo (Indian J. Chem. 21, 259 (1982)); anidrido do ácido metiletilfosfínico, ou com outros agentes reactivos.

No caso da utilização de isocianatos ou de

~~CONFIDENTIAL~~

isotiocianatos de fórmula $R^7\text{-NCO}$ ou $R^7\text{-NCS}$ como agentes de acilação, obtêm-se derivados de pirrol de acordo com a invenção nos quais R representa um radical alquilo substituído pelos grupos -HN-CO-NH-R^7 ou -NH-CS-NH-R^7 . A reacção dos compostos de fórmula geral Ia de acordo com a invenção com cianatos ou tiocianatos alcalinos conduz a compostos de acordo com a invenção nos quais R representa um radical alquilo substituído pelos grupos -NH-CO-NH_2 ou -NH-CS-NH_2 .

As reacções são convenientemente realizadas em fase líquida, sendo vantajosa a presença de um dissolvente inerte.

Se se utilizarem derivados de ácido carboxílico ou compostos de fórmula geral Ia de acordo com a invenção enantiomericamente puros, podem obter-se também os compostos de fórmula I de acordo com a invenção na forma de compostos enantiomericamente puros.

Sempre que os compostos de fórmula geral I de acordo com a invenção contenham radicais básicos, formam com ácidos orgânicos ou inorgânicos sais de adição de ácido. Para a formação destes sais de adição de ácido são apropriados os ácidos orgânicos e inorgânicos. Os ácidos apropriados são por exemplo os ácidos clorídrico, bromídrico, ácidos naftalinodissulfônicos, especialmente o ácido naftalino-1,5-dissulfônico, os ácidos fosfórico, azótico, sulfúrico, oxálico, láctico, tartárico, acético, salicílico, benzoico, fórmico, propiónico, pivalico, dietilacético, malónico, succínico, pimélico, fumárico, maleico, málico, sulfamínico, fenilpropiónico, glucónico, ascórbico, nicotínico, isonicotínico, metanossulfônico, p-toluenossulfônico, cítrico ou adípico. Os sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis são os preferidos. Os sais de adição de ácido são preparados como habitualmente por mistura dos componentes, preferivelmente num dissolvente ou diluente apropriado. Na síntese dos compostos de fórmula I podem formar-se primeiro os sais de adição de ácido na sequência do tratamento pós-reactivo. A partir dos sais de adição de ácido podem obter-

~~CONFIDENTIAL~~

-se os compostos de fórmula geral I, eventualmente em forma livre, de modo conhecido por si, por exemplo por dissolução ou pondo em suspensão em água e alcalinização do meio, por exemplo com soda cáustica, e em seguida o isolamento.

Os compostos de fórmula geral I nos quais R^3 e/ou R^4 representam um grupo carboxilo podem também existir numa forma salina. São preferidos os sais de sódio, potássio e amónio que podem ser obtidos por reacção da forma ácida com as bases correspondentes. No caso de os compostos de fórmula geral I, além de um grupo carboxi, conterem também um grupo amino livre no radical R, podem também ser obtidos numa forma de sais internos.

Os compostos de fórmula geral I de acordo com a invenção, e os seus sais farmacologicamente aceitáveis, possuem importantes propriedades farmacológicas. São eficazes sobre o sistema nervoso central, por exemplo manifestam acções encefalotrópicas e nootrópicas e servem para o tratamento de doenças das funções cerebrais, como insuficiência cerebral, processos de envelhecimento cerebral, potência de memória reduzida, que surgem também no caso da doença de Alzheimer ou na demência multiinfarte ou no caso de uma diminuição da capacidade de aprendizagem. Surpreendentemente, excedem largamente os compostos até agora conhecidos com o mesmo campo de acção. Manifestam uma pronunciada eficácia em ensaios de diversos tipos, como por exemplo no prolongamento do tempo de sobrevivência sob hipoxia de nitrilo de sódio, de acordo com Gibsen e Bless (J. Neurochemistry 27 (1976)) no melhoramento da tolerância à hipoxia induzida por azoto, fazendo-se respirar azoto puro aos animais de ensaio depois de pré-medicação com as substâncias a ensaiar, e medindo-se o prolongamento do intervalo de tempo entre o início da respiração e a neutralidade eléctrica do electroencefalograma, bem como a letalidade.

Os produtos de acordo com a invenção também são bastante eficazes em ensaios que visam directamente a avaliação da capacidade de aprendizagem e memória, como por exemplo o conhecido teste de "avoidance".



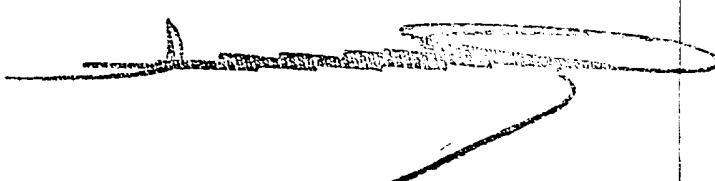
O ensaio nos testes mencionados e numa série de outros testes, como por exemplo o teste da gama-butirolactona, prova que os compostos de acordo com a invenção, em doses reduzidas e com menor toxicidade, possuem, surpreendentemente, um perfil de acções especialmente favorável que não se verifica desta forma em preparados conhecidos.

Os compostos de fórmula geral I e os seus sais farmacologicamente aceitáveis representam pois um avanço da técnica farmacêutica.

Os compostos de fórmula geral I de acordo com a invenção e os compostos mencionados acima e os seus sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis podem pois ser utilizados no homem como medicamentos, por exemplo no combate ou na cura de doenças que são causadas por uma limitação da função cerebral e no tratamento e cura de processos de envelhecimento cerebral.

Os compostos de fórmula geral I de acordo com a invenção e os compostos anteriormente mencionados e os seus sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis podem pois ser utilizados como medicamentos por si sós, em mistura entre si ou na forma de composições farmacêuticas que se prestam para uma administração entérica ou parentérica e que contêm como componente activo uma dose eficaz de pelo menos um composto de fórmula geral I, ou dos compostos mencionados acima, ou de um seu sal de adição de ácido, além de substâncias veiculares e aditivos correntes farmacêuticamente aceitáveis. As composições contêm normalmente cerca de 0,5 a 90% em peso dos compostos terapeuticamente eficazes.

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



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

As composições farmacêuticas, além da substância activa e das substâncias veiculares, podem conter ainda aditivos como por exemplo cargas, diluentes, desintegrantes, aglutinantes, lubrificantes, humectantes, estabilizadores, emulsionantes, conservantes, edulcorantes, corantes, apalantes ou aromatizantes, espessantes, diluentes, substâncias tampão e ainda dissolventes ou meios auxiliares de dissolução, ou meios para produção de um efeito de depósito, bem como sais para modificação da pressão osmótica, agentes de revestimento ou antioxidantes. Podem também conter dois ou mais dos compostos de fórmula I ou dos seus sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis, e ainda uma ou mais de outras substâncias activas terapêuticas.

As substâncias terapeuticamente eficazes de outros tipos são por exemplo agentes de melhoramento da irrigação sanguínea, como dihidroergocristina, nicergolina, bufenina, ácido nicotínico e os seus ésteres, piridilcarbinol, benclano, cinarizina, naftihidrofurilo, raubasina e vincamina; compostos inotrópicos positivos como por exemplo digoxina, acetildigoxina, metildigoxina e glicósidos de lanato; dilatadores das coronárias, como por exemplo carbocromeno, dipiridamol, ni



fedipina e perhexilina, compostos antiangínicos como por exemplo dinitrato de isosorbite, mononitrato de isosorbite, nitrato de glicerol, molsidomina e verapamil, β -bloqueadores como por exemplo propanolol, oxaprenolol, atenolol, metoprolol e penbutolol. Além disso os compostos podem combinar-se com outras substâncias eficazes como nootrópicos, como por exemplo piracetame, ou substâncias activas sobre o sistema nervoso central, como pirlindol, sulpirida, etc.

A dosagem pode variar dentro de amplos limites e deve adaptar-se em cada caso particular às condições individuais. Em geral na administração oral é recomendável uma dose diária de cerca de 0,1 a 1 mg/kg, de preferência 0,3 a 0,5 mg/kg de peso corporal para obtenção de resultados eficazes, no caso de administração intravenosa a dose diária ascende em geral a cerca de 0,01 até 0,3 mg/kg de peso corporal, de preferência de 0,05 até 0,1 mg/kg de peso corporal. A dose diária é normalmente, e particularmente no caso de aplicação de grandes quantidades, dividida em diversas administrações, por exemplo em 2, 3 ou 4 administrações parciais. Eventualmente, consoante o comportamento individual, pode ser necessário desviar-se das doses diárias indicadas, para mais ou para menos. As composições farmacêuticas contêm normalmente 0,1 a 50 mg, de preferência 0,5 até 10 mg da substância activa de fórmula geral I ou de um seu sal farmacologicamente aceitável por cada dose.

Os exemplos 1 a 31 a seguir referem-se à preparação de compostos de fórmula geral I, e os exemplos A até H referem-se à preparação de composições dos compostos de fórmula geral I.

Exemplo 1

1-(2-acetilaminoetil)-2,4-dimetilpirrol-3-carboxilato de metilo

A 40,7 g (0,35 moles) de acetoacetato de metilo adicionam-se lentamente 71,5 g (0,70 mole) de (2-acetilaminoetil)-amina. Seguidamente adicionam-se gota a gota 32,4 g (0,35 mole) de cloroacetona e aquece-se ao refluxo 20 h. Depois do arrefecimento adiciona-se água, extrai-se com cloreto

de metileno e concentra-se. O resíduo é recristalizado em acetato de etilo (filtra-se através de carvão activado e sílica-gel).

Rendimento: 37,0 g (44% do valor teórico)

Pf.: 130-132° C

Análise elementar: $C_{12}H_{18}N_2O_3$ (238,29)

Calculado : C 60,5 H 7,6 N 11,8 O 20,1

Obtido : C 60,8 H 7,7 N 11,9 O 19,8

Exemplo 2

1-(2-acetilaminoetil)-2,4-dimetilpirrol-3-carboxilato de benzilo

Analogamente ao exemplo 1, por reacção de clo-roacetona, 2-acetilaminoetilamina e acetoacetato de benzilo, obtém-se o composto pretendido.

Exemplo 3

1-(2-acetilaminoetil)-2,5-dimetilpirrol-3-carboxilato de benzilo

7,1 g (0,029 moles) de acetoni-lacetoacetato de benzilo e 3,0 g (0,029 moles) de 2-(acetilaminoetil)-amina são aquecidos ao refluxo 2 h em 100 ml de isopropanol. Concentra-se, toma-se em ácido clorídrico diluído e extrai-se com cloreto de metileno. O óleo assim obtido (8,3 g) é cromatografado através de uma coluna de sílica-gel com cloreto de metileno e é recristalizado em éter dibutílico.

Rendimento: 5,1 g (56% do valor teórico)

Pf. 82-84° C.

Exemplo 4

1-(2-acetilaminoetil)-2,4,5-trimetilpirrol-3-carboxilato de metilo

Obtido por reacção de acetoacetato de metilo com 3-cloro-2-butanona e 2-acetilaminoetilamina, analogamente ao exemplo 1.

Pf. 163-165° C.

Exemplo 5

1-(2-acetilaminoetil)-2,4,5-trimetilpirrol-3-carboxilato de t-butilo

Obtido por reacção de acetoacetato de t-butilo com 3-cloro-2-butanona e 2-acetilaminoetilamina analogamente ao exemplo 1.

pf. 159-160° C.

Exemplo 6

Ácido 1-(2-acetilaminoetil)-2,5-dimetilpirrol-3-carboxílico

2,4 g (7,6 mmoles) de 1-(2-acetilaminoetil)-2,5-dimetilpirrol-3-carboxilato de benzilo do exemplo 3 são dissolvidos em 200 ml de etanol e hidrogenados na presença de 0,5 g de paládio sobre carvão a 10%, à temperatura ambiente. Depois da concentração o sólido obtido é triturado com cloreto de metileno e isolado por filtração.

Pf. 223-224° C.

Exemplo 7

Ácido 1-(2-acetilaminoetil)-2,4-dimetilpirrol-3-carboxílico

Analogamente ao exemplo 6 obtém-se, a partir de 1-(2-acetilaminoetil)-2,4-dimetilpirrol-3-carboxilato de benzilo (exemplo 2), o ácido correspondente.

Pf.: 165-167° C.

Analogamente aos processos descritos anteriormente preparam-se também os seguintes compostos de acordo com a invenção:

Exemplo 8

1-(3-acetilaminopropil)-2,5-dimetilpirrol-3-carboxilato de metilo

Exemplo 9

1-(4-acetilaminobutil)-2,5-dimetilpirrol-3-carboxilato de etilo

Exemplo 10

1-(2-propionilamino-1-metiletil)-pirrol-2-carboxilato de propilo

Exemplo 11

1-(2-formilaminoetil)-pirrol-3-carboxilato de metilo

Exemplo 12

1-(2-benzoilaminopropil)-2,5-dimetilpirrol-3-carboxilato de ben-
zilo

Exemplo 13

Nitrilo do ácido 1-(2-acetilaminoetil)-2,5-dimetilpirrol-3-car-
boxílico

5,2 g (0,025 moles) de 1-(2-acetilaminoetil)-
-2,5-dimetilpirrol-3-aldeído, 1,75 g (0,025 moles) de cloridra-
to de hidroxilamina e 2 ml (0,025 moles) de piridina são aqueci-
dos ao refluxo durante 1,5 h, em 25 ml de tolueno. Depois da
concentração toma-se em água, extrai-se com cloreto de metileno
e recristalisa-se em tolueno.

Rendimento: 3,45 g (67% do valor teórico)

Pf: 131-133° C

Análise elementar: C₁₁H₁₅N₃O (205,26)

Calculado : C 64,4 H 7,4 N 7,8 O 20,5

Obtido : C 64,3 H 7,1 N 8,0 O 20,5

O precursor é obtido pela seguinte via:
a 13 ml (0,168 moles) de dimetilformamida anidra adicionam-se
gota a gota, lentamente, a 0° C, 15,5 ml (0,166 moles) de oxi-
cloreto de fósforo. Agita-se 15 min. a 10° C, adicionam-se 70
ml de 1,2-dicloroetano e adicionam-se depois, gota a gota,
29,4 g (0,163 moles) de 1-(2-acetilaminoetil)-2,5-dimetilpir-
rol em 25 ml de 1,2-dicloroetano a 5° C. Agita-se 6 h à tempera-
tura ambiente, adicionam-se 79,5 g (0,97 moles) de acetato de
sódio em 130 ml de água, aquece-se ao refluxo 15 min., separam-
-se as fases e concentra-se a fase orgânica.

O resíduo é extraído à ebulição com tolueno
e o produto precipitado é removido por filtração e recristaliza-
do em acetato de etilo.

Exemplo 14

1-(2-acetilaminoetil)-2,5-dimetilpirrol-3-il-metilenomalonodinitrilo

4,2 g (0,02 moles) de 1-(2-acetilaminoetil)-2,5-dimetilpirrol-3-aldeído (ver exemplo 13) e 1,35 g (0,02 moles) de malonodinitrilo são dissolvidos em 40 ml de etanol. Depois de adição de uma gota de solução a 10% de hidróxido de potássio agita-se 20 h à temperatura ambiente, remove-se o sólido por filtração e recristalisa-se o mesmo em isopropanol.

Rendimento : 3,1 g (60% do valor teórico)

Pf. 184-185° C

Análise elementar : $C_{14}H_{16}N_4O$ (256,31)

Calculado : C 65,6 H 6,3 N 21,9 O 6,2

Obtido : C 65,4 H 6,4 N 21,7 O 6,6

Exemplo 15

3-(1-(2-acetilaminoetil)-2,5-dimetilpirrol-3-il)-2-propenoato de metilo

6,1 g (0,05 moles) de malonato de monometilo são dissolvidos em 20 ml de piridina. Depois da adição de 10,4 g (0,05 moles) de 1-(2-acetilaminoetil)-2,5-dimetilpirrol-3-aldeído (ver exemplo 13) e 1 ml de piperidina aquece-se ao refluxo 15 h. Depois de adição de mais 7 g de malonato de monometilo aquece-se por mais 24 h, concentra-se, toma-se em água, extrai-se com cloreto de metileno, a fase em cloreto de metileno é lavada com ácido clorídrico diluído e soda cáustica, e concentrada. Depois da cromatografia em coluna com cloreto de metileno: metanol = 98:2 como eluente, obtêm-se 7,5 g do produto que pode ser recristalizado em acetato de etilo.

Rendimento: 6,5 g (49% do valor teórico)

Ponto de fusão: 144-145° C

Análise elementar : $C_{14}H_{20}N_2O_3$ (264,32)

Calculado : C 63,6 H 7,6 N 10,6 O 18,2

Obtido : C 63,9 H 7,1 N 10,3 O 18,4

Exemplo 16

1-(2-acetilaminoetil)-2,5-dimetilpirrol-3,4-dicarboxildinitrilo

9,0 g (0,05 moles) de 1-(2-acetilaminoetil)-2,5-dimetilpirrol são dissolvidos em 50 ml de acetnitrilo. Depois da adição gota a gota de 10,5 ml (0,12 moles) de isocianato de clorosulfonilo em 15 ml de acetnitrilo a -10° C, agita-se repetidamente 12 h à temperatura ambiente e adicionam-se gota a gota, a 0° C, 4,2 ml de dimetilformamida. Depois de 1 h a 50° C verte-se em gelo, extrai-se com cloreto de metileno, concentra-se e cromatografa-se através de uma curta coluna de sílica-gel.

Rendimento: 2,3 g (20% do valor teórico).

Pf. $197-199^{\circ}$ C

Análise elementar: $C_{12}H_{14}N_4O$ (230,27)

Calculado: C 62,6 H 6,1 N 24,3 O 6,9

Obtido : C 62,2 H 6,3 N 24,1 O 7,5

Exemplo 17

3-(1-(2-acetilaminoetil)-2,5-dimetilpirrol-3-il)-2-propenaldeído

16,2 g (0,09 moles) de 1-(2-acetilaminoetil)-2,5-dimetilpirrol e 10 g (0,1 moles) de 3-dimetilaminoacroleína são dissolvidos em 80 ml de 1,2-dicloroetano. A -10° C adicionam-se gota a gota 9 ml (0,098 moles) de oxiclreto de fósforo. Passados 20 min. adicionam-se 41 g (0,5 moles) de acetato de sódio em 150 ml de água, agita-se à temperatura ambiente durante 18 h, aquece-se a 70° C durante 2 h, separam-se as fases, a fase orgânica é cromatografada através de uma coluna de sílica-gel e o produto é recristalizado em isopropanol.

Rendimento: 2,3 g (11% do valor teórico)

Pf: $186-187^{\circ}$ C

Análise elementar: $C_{13}H_{18}N_2O_2$ (234,30)

Calculado: C 66,6 H 7,7 N 12,0 O 13,7

Obtido : C 66,4 H 7,8 N 11,7 O 13,8

Exemplo 18

1-(2-acetilaminoetil)-2,5-dimetil-3-nitropirrol

18,0 g (0,1 moles) de 1-(2-acetilaminoetil)-

~~CONFIDENTIAL~~

-2,5-dimetilpirrol são incorporados a -10°C em 54 ml de ácido sulfúrico concentrado, subindo a temperatura a 9°C . Depois de agitação durante 5 min. adicionam-se, a cerca de 5°C , 10,9 g (0,11 moles) de nitrato de potássio. Depois de 30 min. de agitação verte-se sobre 300 g de gelo, extrai-se com cloreto de metileno, concentra-se e cromatografa-se através de uma curta coluna de sílica-gel.

Rendimento: 4,3 g (19% do valor teórico)

Pf. $155-157^{\circ}\text{C}$

Análise elementar : $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$ (225,25)

Calculado : C 53,3 H 6,7 N 18,7 O 21,3

Obtido : C 53,7 H 6,5 N 19,0 O 21,3

Exemplo 19

1-(2-acetilaminoetil)-2,5-dimetil-3-trifluoracetil-pirrol

A 7 ml (0,05 moles) de anidrido do ácido trifluoracético em 10 ml de tolueno adicionam-se gota a gota 8,1 g (0,045 moles) de 1-(2-acetilaminoetil)-2,5-dimetilpirrol dissolvidos em 60 ml de tolueno, a -5°C . Depois de 20 h à temperatura ambiente hidrolisa-se com solução de hidrogenocarbonato de sódio, filtra-se para isolar o sólido que se recristalise em ligroina.

Rendimento: 6,8 g (55% do valor teórico)

Pf. $124-130^{\circ}\text{C}$

Análise elementar : $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}_3$ (276,26)

Calculado : C 52,2 H 5,5 N 10,1 F 20,6

Obtido : C 51,9 H 5,3 N 9,9 F 21,0

Exemplo 20

3-acetil-1-(2-acetilaminoetil)-2,5-dimetilpirrol

13,7 g (0,1 moles) de cloreto de zinco anidro são dissolvidos em 100 ml de éter e adicionados a 18,0 g (0,1 moles) de 1-(2-acetilaminoetil)-2,5-dimetilpirrol e 9,5 ml (0,1 moles) de anidrido de ácido acético, em 50 ml de éter. Depois de 1 h à temperatura ambiente adicionam-se 50 ml de éter etile-



noglicoldimetílico e agita-se repetidamente 20 h. Depois da hidrólise a fase orgânica é concentrada, é cromatografada e é recristalizada em acetato de etilo.

Rendimento: 4,5 g (20% do valor teórico)

Pf. 136-138° C

Análise elementar: $C_{12}H_{18}N_2O_2$ (222,29)

Calculado : C 64,8 H 8,2 N 12,6 O 14,4

Obtido : C 65,0 H 8,0 N 12,5 O 14,5

Exemplo 21

1-(2-acetilaminoetil)-3-benzoil-2,5-dimetil-pirrol

Preparado analogamente ao exemplo 20 com anidrido de ácido benzoico em vez de anidrido acético.

Pf. 152-154° C

Exemplo 22

1-(2-acetilaminoetil)-2,5-dimetil-3-(2-pirrolcarbonil)-pirrol

Obtido por acilação com cloreto do ácido pirrol-2-carboxílico analogamente ao exemplo 20.

Pf. 169-171° C

Exemplo 23

1-(2-acetilaminoetil)-2,5-dimetil-3-metilsulfinilpirrol

19,7 g (0,2 moles) de cloreto de metilsulfinilo são dissolvidos em 500 ml de cloreto de metileno. A 0° C adicionam-se gota a gota 36,0 g (0,2 moles) de 1-(2-acetilaminoetil)-2,5-dimetilpirrol e 27,6 ml (0,2 moles) de trietilamina dissolvidos em 500 ml de cloreto de metileno, agita-se 45 min. a 0° C e verte-se sobre solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio. A fase orgânica é separada e descartada. A fase aquosa é concentrada, o resíduo é fervido com isopropanol e é cromatografado depois de concentrado.

Rendimento 9,4 g (19% do valor teórico)

Pf. 113-115° C

Análise elementar: $C_{11}H_{18}N_2O_2S$ (242,34)

Calculado : C 54,5 H 7,5 N 11,6 O 13,2

Obtido : C 54,7 H 7,2 N 11,5 O 13,3

Analogamente aos exemplos descritos acima preparam-se igualmente outros compostos de acordo com a invenção, por exemplo:

Exemplo 24

1-(3-acetilaminopropil)-2,5-dimetilpirrol-3-carboxilato de benzilo

Pf. 75-76° C

Exemplo 25

1-(2-butilaminoetil)-2,5-dimetilpirrol-3-carboxilato de benzilo

Pf.: 92-93° C

Exemplo 26

Nitrilo de ácido 2,5-dimetil-1-(2-(2-oxo-pirrolidino-1-il)-etil)-pirrol-3-carboxílico

Exemplo 27

1-(2-formilaminoetil)-2,5-di-*et*il-3-fenilsulfonilpirrol

Exemplo 28

1-(4-aminocarbonilamino-but*il*)-2,5-dimetilpirrol-3-carboxilato de t-but*il*o

Exemplo 29

Nitrilo de ácido 1-(2-(5-oxo-perhidro-1,4-tiazepino-3-carbonil)-amino)-etil-2-propil-pirrol-5-carboxílico

Exemplo 30

1-(2-(3,4-dimetoxibenzoilamino)-etil)-2,5-dimetilpirrol-3-carboxilato de et*il*o

Exemplo 31

1-(2-acetilaminoetil)-2,5-dimetilpirrol-3-carboxilamida
Pf.: 180-182° C.

Exemplo 32

1-(2-acetilaminoetil)-2,5-dimetilpirrol-3-carboxilato de t-bu-
tilo
Pf.: 124-125° C

Exemplo 33

Ácido 2,5-dimetil-1-(2-(2-oxopirrolidino-1-il)-etil)-pirrol-3-
-carboxílico
Pf. 199-201° C

Exemplo 34

Ácido 1-(2-aminoetil)-2,5-dimetilpirrol-3-carboxílico
Pf. 195-196° C.

Exemplo 35

1-(2-benziloxicarbonilamino-etil)-2,5-dimetilpirrol-3-carboxila-
to de benzilo
Pf. 96-98° C

Exemplo 36

Ácido 1-(2-n-butirilamino-etil)-2,5-dimetilpirrol-3-carboxílico
Pf.: 170-171° C

Exemplo 37

Ácido 1-(3-acetilaminopropil)-2,5-dimetilpirrol-3-carboxílico
Pf.: 175-176° C

Exemplo 38

1-(3-acetilaminopropil)-2,5-dimetilpirrol-3-carboxilamida
pf.: 162-165° C

Exemplo A

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

Substância activa 0,06 g



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

Exemplo B

Podem preparar-se comprimidos de acordo com a seguinte formulação:

substância activa	2 mg
lactose	60 mg
fécula de milho	30 mg
amido solúvel	4 mg
estearato de magnésio	<u>4 mg</u>
	100 mg

Exemplo C

A formulação seguinte é apropriada para a preparação de cápsulas de gelatina mole com 5 mg de substância activa por cápsula:

substância activa	5 mg
mistura de triglicéridos de óleo de coco	<u>150 mg</u>
conteúdo da cápsula	155 mg

Exemplo D

Para a preparação de drageias é apropriada a seguinte formulação:

substância activa	3 mg
fécula de milho	100 mg
lactose	55 mg
fosfato secundário de cálcio	30 m
amido solúvel	3 mg
estearato de magnésio	5 mg
sílica coloidal	<u>4 mg</u>
	200 mg

Exemplo E

Drageias contendo uma substância activa de

acordo com a invenção e uma outra substância terapeuticamente eficaz :

substância activa	6 mg
propanolol	40 mg
lactose	90 mg
fécula de milho	90 mg
fosfato secundário de cálcio	34 mg
amido solúvel	3 mg
estearato de magnésio	3 mg
sílica coloidal	<u>4 mg</u>
	270 mg

Nos ensaios farmacológicos foram obtidos por exemplo os seguintes resultados :

Hipoxia de nitrilo no rato

Neste teste produz-se uma hipoxia cerebral em ratos, de acordo com o método de Gibson e Blass (J. Neurochem. 27, 37 (1976)) com NaNO_2 (175 mg/kg s.c.) que conduz a uma perturbação forte do comportamento dos animais. Determina-se se a capacidade de manutenção numa vara rotativa é influenciada por pré-determinação com a substância de ensaio. Os compostos de acordo com a invenção são administrados neste caso per os. Os resultados são indicados no quadro 1.

Quadro 1

Variação percentual da perturbação da capacidade de manutenção, depois da administração de 175 mg/kg sub-cutânea de nitrilo de sódio e pré-medicação com os compostos de fórmula geral I

Compostos de fórmula geral I de acordo com o exemplo	Dose mg/kg (p.o.)	Variação percentual do efeito de hipoxia
1	0,3 i.p.	61
3	3	62
4	3	37
5	3	91
6	3	57
13	3	49
14	3	40
15	0,3	53
16	1	59
17	3	30
18	0,3	33
19	0,3	48
20	0,3	55
21	0,3	47
23	3	75
24	30	63
25	3	53
32	10	62
33	30	45
35	3	38
36	3	61
37	3	80
38	30	40
comparação	10	19

= 30 =

"Passive avoidance"

O aparelho de ensaio é uma caixa claro-escura com um fundo de rede electrificada na parte escura.

55 minutos depois da administração da injeção de controle e da injeção da composição tratam-se ratos macho não experimentados com bromidrato de escopolamina (3 mg/kg i.p.). 5 minutos mais tarde os ratos são colocados na parte clara da caixa: Depois de se deslocarem para a parte escura da caixa recebem um choque eléctrico nos pés que é desconfortável para os animais. Passadas 24 h cada rato é colocado uma vez na parte clara do aparelho de ensaio e mede-se o tempo de permanência (máximo 180 segundos). Os animais tratados com uma dose activa de uma composição e escopolamina apresentam uma longa permanência, bem como igualmente os animais não tratados com escopolamina, e pelo contrário os que foram tratados com a injeção de controle e escopolamina apresentam um tempo de permanência curto. Os compostos de acordo com a invenção são neste caso administrados numa dose de 10 a 30 mg/kg p.o. Os resultados são indicados no quadro 2. Neste ensaio o composto conhecido piracetame, numa dose de 60 mg/kg p.o., produziu um decréscimo percentual de 100% (a 30 mg/kg p.o. 18%).

Quadro 2

Diminuição percentual da amnésia induzida por escopolamina, reconhecida por um prolongamento do tempo até à entrada na parte escura da câmara de ensaio do teste de evitação passiva.

Compostos de fórmula geral I de acordo com o exemplo	Dose mg/kg (p.o.)	Variação percentual
--	-------------------------	------------------------

1	10	39
3	10	109
4	30	142
6	1 i.p.	282
13	30	37

Quadro 2 (Continuação)

14	30	60
16	10	114
17	10	114
18	10	107
19	10	30
23	10	125
Comparação Piracetame	30	18

Exemplo F

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

substância activa	5 mg
pirilindol	5 mg
lactose	60 mg
fécula de milho	90 mg
fosfato secundário de cálcio	30 mg
amido solúvel	3 mg
estearato de magnésio	3 mg
silica coloidal	<u>4 mg</u>
	200 mg

Exemplo G

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

substância activa	5 mg
nicergolina	5 mg
fécula de milho	<u>185 mg</u>
	195 mg

Exemplo H

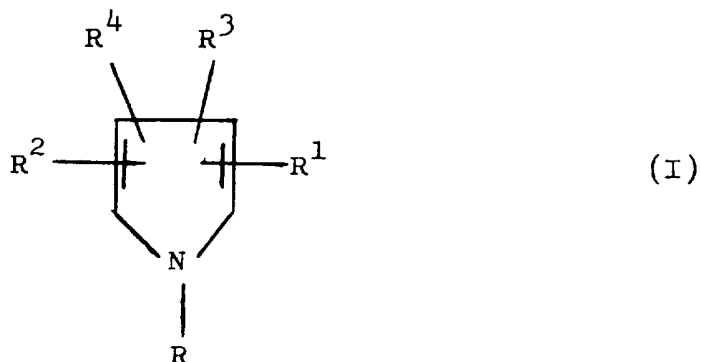
Soluções injectáveis com 1 mg da substância activa por ml podem ser preparadas de acordo com a seguinte formulação:

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

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

- 1ª -

Processo para a preparação de derivados de
pirrol de fórmula geral I



na qual

R representa alquilo que está substituído por $-NH_2$ ou acilamino de fórmula geral II



R^1, R^2 independentemente um do outro representam hidrogénio ou alquilo com 1 a 4 átomos de carbono,

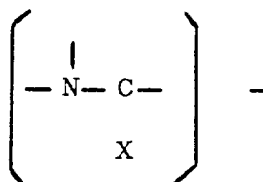
R^3 representa hidrogénio, alquilo com 1 a 4 átomos de carbono ou um grupo ácido carboxílico,

R^4 representa um grupo ácido carboxílico, nitro, alquilsulfinilo com 1 a 4 átomos de carbono, fenilsulfinilo eventualmente substituído, alquilsulfinilo com 1 a 4 átomos

de carbono, fenilsulfonilo eventualmente substituído, alquilcarbonilo com 1 a 6 átomos de carbono na parte alquilo, trifluormetilcarbonilo, fenilcarbonilo eventualmente substituído, dicianometileno, formilvinilo, alcoxicarbonilvinilo com 1 a 6 átomos de carbono na parte alcoxi, ou um grupo carbonilo que está substituído por um heterociclo com 5 a 7 membros, alifático ou aromático, eventualmente substituído, com 1 ou 2 heteroátomos da série azoto, oxigénio, enxofre,

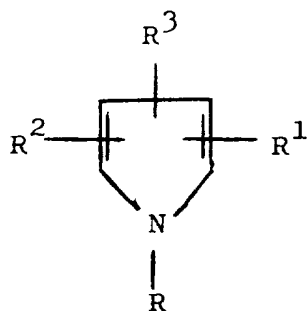
R^5 representa hidrogénio, alquilo eventualmente substituído, cicloalquilo com 5 a 7 átomos de carbono, fenilo eventualmente substituído, um heterociclo alifático ou aromático com 5 a 7 membros eventualmente substituído, com 1 ou 2 heteroátomos da série azoto, oxigénio, enxofre, amino, alquilamino com 1 a 5 átomos de carbono ou fenilamino eventualmente substituído,

R^6 representa hidrogénio ou alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, podendo R^5 e R^6 em conjunto com o grupo



formar também um anel,

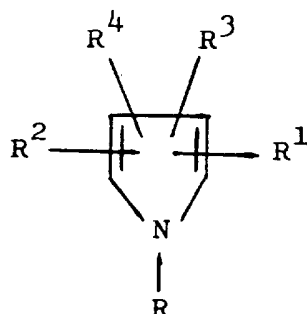
X representa oxigénio ou enxofre, assim como dos seus sais ou sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis, susceptíveis de obtenção, caracterizado pelo facto de se fazerem reagir pirrois de fórmula geral III



por substituição electrófila, com reagentes que introduzam o radical R^4 no anel.

- 2ª -

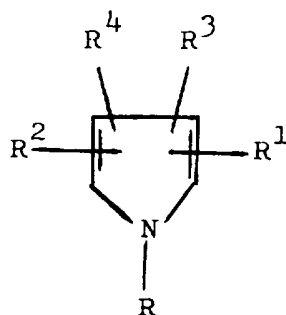
Processo para a preparação dos derivados de pirrol de fórmula geral I



na qual R , R^1 , R^2 , R^3 têm os significados indicados na reivindicação 1, e R^4 representa dicianometileno, alcóxicarbonilvinilo ou nitrilo, ou dos seus sais ou sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis, caracterizado pelo facto de se fazerem reagir os correspondentes derivados de aldeído com dinitrilo do ácido malónico ou com malonatos, ou numa reacção de Wittig, ou com hidroxilamina, com a subsequente dissociação de água.

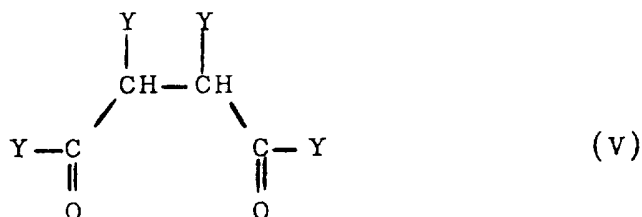
- 3ª -

Processo para a preparação de derivados de pirrol de fórmula geral I



(I)

na qual R , R^1 , R^2 , R^3 e R^4 têm os significados indicados anteriormente, representando R^3 e/ou R^4 um grupo ácido carboxílico, ou dos seus sais ou sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis, caracterizado pelo facto de se fazerem reagir compostos de 1,4-dicarbonilo alifáticos, de fórmula geral V.



na qual Y representa os radicais R^1 , R^2 , R^3 e R^4 consoante o produto final pretendido, com aminas de fórmula geral IV



- 4ª -

Processo de acordo com as reivindicações anteriores caracterizado pelo facto de se obterem derivados de pirrol nos quais os radicais alquilo que figuram nas definições de R^1 , R^2 ou R^3 são grupos metilo.

- 5ª -

Processo de acordo com as reivindicações anteriores caracterizado pelo facto de se obterem derivados de pirrol nos quais os grupos ácido carboxílico que figuram nas definições de R^3 ou R^4 representarem amidas, como por exemplo a amida não substituída, mono ou dialquilamidas com 1 a 3 átomos de carbono em cada radical alquilo, ésteres como por exemplo ésteres alquílicos com 1 a 4 átomos de carbono em cada radical alquilo, os ésteres benzílicos, o grupo nitrilo ou o próprio grupo carboxi.

- 6ª -

Processo de acordo com as reivindicações anteriores caracterizado pelo facto de se obterem derivados de pirrol nos quais os heterociclos alifáticos ou aromáticos eventualmente substituídos com 5 até 7 membros derivarem de pirrol, pirrolidino, imidazol, tiazol, tiazolidino ou perhidrotioazepino.

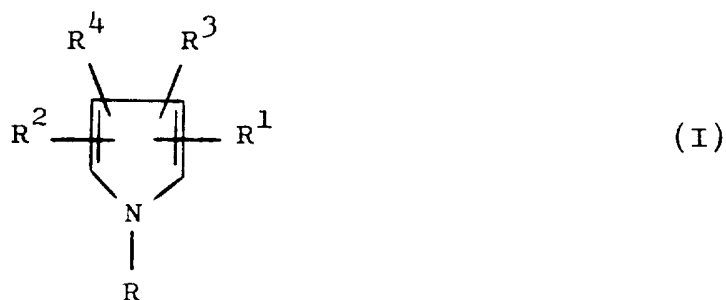
- 7ª -

Processo de acordo com as reivindicações anteriores caracterizado pelo facto de se obterem derivados de pirrol nos quais um radical fenilsulfinilo, fenilsulfonilo, fe

nilcarbonilo, que figuram na definição de R^4 , ou um radical fe-
nilo ou fenilamino que figuram na definição de R^5 , assim como
um radical fenoxi ligado como substituinte a um radical alqui-
lo que figura na definição de R^5 , poder por sua vez transpor-
tar no núcleo até 3 substituintes, e designadamente um grupo
amino, monoalquilamino com 1 a 4 átomos de carbono e de prefe-
rência 1 ou 2 átomos de carbono, dialquilamino com um total de
2 a 6 átomos de carbono e de preferência 2 a 4 átomos de carbo-
no, alcanoilamino com 1 a 6 átomos de carbono e de preferência
1 ou 2 átomos de carbono, alquilo com 1 a 4 átomos de carbono
e de preferência 1 ou 2 átomos de carbono, alcoxi com 1 a 4
átomos de carbono mas de preferência 1 ou 2 átomos de carbono,
halogénio, de preferência fluor, cloro ou bromo, mas especial-
mente fluor ou cloro, hidroxí, nitro, ciano, carboxi ou alcoxi-
carbonilo com 1 a 4 átomos de carbono mas de preferência 1 ou
2 átomos de carbono no grupo alcoxi, como eventual 2º substi-
tuinte do núcleo um dos grupos alquilo ou alcoxi acima defini-
dos ou um dos halogénios acima citados, e como eventual 3º
substituinte um dos grupos alquilo ou alcoxi acima definidos.

- 8ª -

Processo para a preparação de composições
farmacêuticas caracterizado pelo facto de se incorporar como
substância activa um derivado de pirrol de fórmula geral I



em que

R representa alquilo que está substituído por $-NH_2$ ou por
acilamino de fórmula geral II



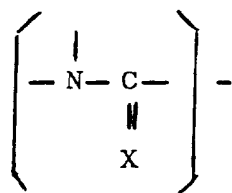
R^1, R^2 independentemente um do outro representam hidrogénio ou alquilo com 1 a 4 átomos de carbono,

R^3 representa hidrogénio, alquilo com 1 a 4 átomos de carbono ou um grupo ácido carboxílico,

R^4 representa um grupo ácido carboxílico, nitro, alquilsulfinilo com 1 a 4 átomos de carbono, fenilsulfinilo eventualmente substituído, alquilsulfonilo com 1 a 4 átomos de carbono, fenilsulfonilo eventualmente substituído, alquilcarbonilo com 1 a 6 átomos de carbono na parte alquilo, trifluormetilcarbonilo, fenilcarbonilo eventualmente substituído, dicianometileno, formilvinilo, alcoxicarbonilvinilo com 1 a 6 átomos de carbono na parte alcoxi, ou um grupo carbonilo que está substituído por um heterociclo alifático ou aromático eventualmente substituído com 5 a 7 membros, com 1 ou 2 heteroátomos da série azoto, oxigénio, enxofre,

R^5 representa hidrogénio, alquilo eventualmente substituído, cicloalquilo com 5 a 7 átomos de carbono, fenilo eventualmente substituído, um heterociclo alifático ou aromático eventualmente substituído, com 5 a 7 membros, com 1 ou 2 heteroátomos da série azoto, oxigénio ou enxofre, amino, alquilamino com 1 a 5 átomos de carbono ou fenilamino eventualmente substituído,

R^6 representa hidrogénio ou alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, podendo também R^5 e R^6 em conjunto com o grupo



formar um anel,

X representa oxigénio ou enxofre

ou um seu sal ou sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável, quando preparados por um processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, em combinação com uma substância veicular farmacêuticamente aceitável e eventualmente com aditivos farmacêuticamente aceitáveis, e eventualmente ainda com uma ou mais de outras substâncias activas farmacológicas.

A requerente reivindica a prioridade do pedido alemão apresentado em 14 de Junho de 1988, sob o nº.
P 38 20 190.9.

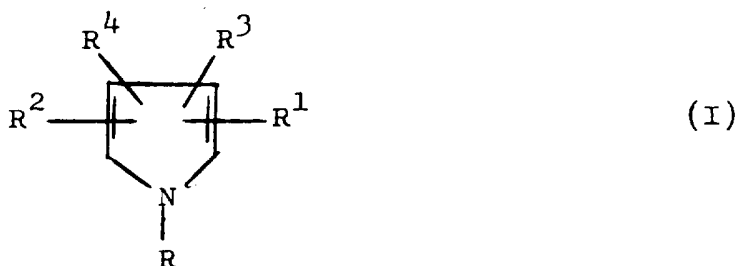
Lisboa, 14 de Junho de 1989
O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

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

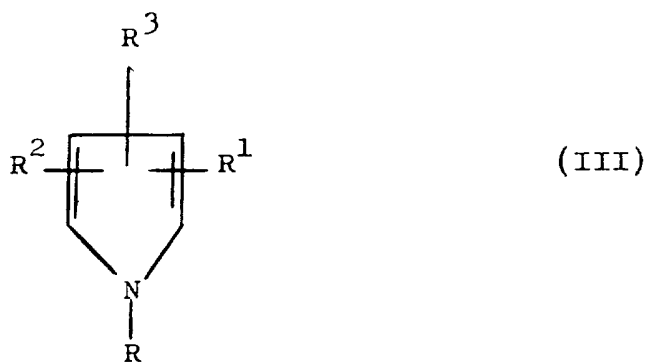
R E S U M O

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE PIRROL E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de derivados de pirrol de fórmula geral I



assim como dos seus sais ou sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis, susceptíveis de obtenção, que compreende fazerem-se reagir pirrois de fórmula geral III



por substituição electrófila, com reagentes que introduzem o radical R^4 no anel.