

MEMÓRIA DESCRITIVA

DA

PATENTE DE INVENÇÃO

Nº 84 975

NOME: WARNER-LAMBERT COMPANY, norte-americana, (Estado de de New Jersey), com sede em 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, Estados Unidos da América do Norte.

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS TRANS-
-6- 2-(3- ou 4-CARBOXAMIDO-PIRROL SUBSTITUÍDO-
-1-IL) ALQUIL -4-HIDROXIPIRAN-2-ONA INIBIDORES
DA SÍNTESE DE COLESTEROL E DE COMPOSIÇÕES FARMA
CÊUTICAS QUE OS CONTEM"

INVENTORES: Bruce D.Roth.

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo
4º da Convenção da União de Paris de 20 de Março de 1883.

Estados Unidos da América do Norte em 30 de Maio de 1986,
sob o nº 868,867.

26025




Memória descritiva referente à patente de invenção de WARNER-LAMBERT COMPANY, norte-americana, (estado: New Jersey), industrial e comercial, com domicílio em 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, Estados Unidos da América, (inventor: Bruce D. Roth, residente nos Estados Unidos da América), para: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS TRANS-6-(2-(3- ou 4-CARBOXAMIDO-PIRROL SUBSTITUIDO-1-IL)ALQUIL)-4-HIDROXIPIRAN-2-ONA INIBIDORES DA SINTESE DE COLESTEROL E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE OS CONTEM"

Memória Descritiva

Antecedentes da invenção

A presente invenção refere-se a compostos e composições farmacêuticas úteis como agentes hipocolesterolêmicos e hipolipidêmicos. Mais particularmente, a presente invenção refere-se a diversas trans-6-(2-(3- ou 4-carboxamido-pirrol substituído-1-il)alquil)-4-hidroxi-pirran-2-onas e aos correspondentes ácidos de anel aberto daí derivados, os quais são potentes inibidores do enzima 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A redutase (HMG CoA redutase), às composições farmacêuticas que contém tais compostos, e a um processo

3P



para inibir a bio-síntese do colesterol utilizando tais composições farmacêuticas.

Os elevados níveis de colesterol do sangue e de gorduras do sangue são as condições associadas à formação de arteriosclerose. Sabe-se que os inibidores de HMG-CoA redutase são eficazes para diminuir o nível de colesterol do plasma sanguíneo no Homem, especialmente o colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C) (ver A.S. Brown e J. L. Goldstein, New England Journal of Medicine, 305, no. 9, 515-517 (1981). Verificou-se recentemente que a redução dos níveis do colesterol LDL-C proporciona protecção contra as doenças coronárias (ver Journal of the American Medical Association, 251, nº. 3, 351-374 (1984).

Além disso, sabe-se que diversos derivados do ácido mevalónico (ácido 3,5-di-hidroxi-3-metil-pentanoico) e a forma correspondente de lactona de anel fechado, a mevalono-lactona, inibem a bio-síntese de colesterol (ver F.M. Singer e outros, Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 102 : 270 (1959) e F. H. Hulcher, Arch. Biochem. Biophys., 146 : 422 (1971).

As patentes norte-americanas nºs. 3983 140; 4049 495 e 4137 322 descrevem a produção fermentativa de um produto natural, actualmente chamado compactina, que possui um efeito inibidor da bio-síntese do colesterol. Demonstrou-se que a compactina possui uma estrutura complexa a qual engloba uma parte mevalono-lactona (Brown e outros, J. Chem. Soc. Perkin I (1976) 1165).

A patente dos Estados Unidos 4255 444 de Oka e outros descreve diversos derivados sintéticos do mevalono-lactona que possuem actividade antilipidémica.

A patente dos Estados Unidos 4198 425 e 4262 013 de Mitsue e outros descrevem derivados aralquílicos de mevalono-lactona que são úteis para o tratamento de

hiperlipidemia.

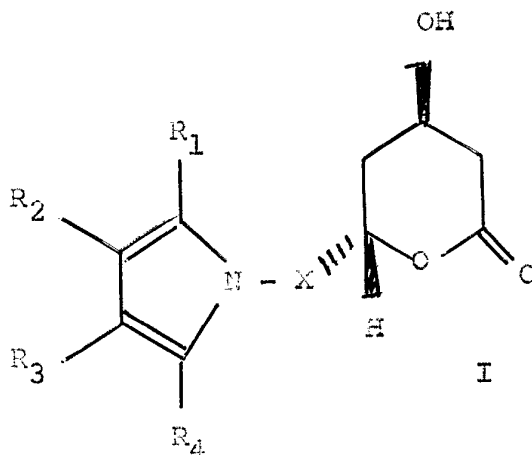
A patente dos Estados Unidos 4375 475 de Willard e outros descreve diversos compostos substituídos de 4-hidroxi-tetra-hidro-piran-2-onas na sua forma 4(R)-trans-estereoisômerica, os quais são inibidores da bio-síntese do colesterol.

O pedido de patente PCT/0 84/02131 descreve diversos análogos de indol e derivados de mevalono-lactona que são úteis como agentes hipo-lipoproteínêmicos e anti-ateroscleróticos.

Sumário da invenção

De acordo com a presente invenção, proporcionam-se diversas trans-6- γ -2-(3- ou 4-carboxamido-pirrol substituído-1-il)alquil-4-hidroxipiran-2-onas e os correspondentes ácidos de radical hidroxil de anel aberto delas derivados os quais são potentes inibidores da bio-síntese do colesterol em virtude da sua capacidade para inibir o enzima 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A redutase (HMG CoA redutase).

Em particular, no seu aspecto mais amplo a presente invenção proporciona compostos de fórmula I estrutural



~~SECRET~~

em que X é $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ou $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$,

R_1 é 1-naftilo; 2-naftilo; ciclo-hexilo; norbornenilo; 2- 3-, ou 4-piridinilo; fenilo, fenilo substituído com fluor, cloro, bromo, hidroxilo; trifluorometilo; alquilo de um a quatro átomos de carbono, alcoxi de um a quatro átomos de carbono, ou alcanoiloxi de dois a oito átomos de carbono.

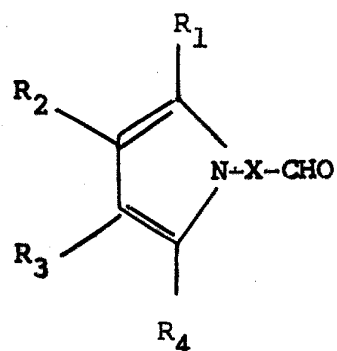
Quer R_2 quer R_3 é $-\text{CONR}_5\text{R}_6$ em que R_5 e R_6 são independentemente hidrogénio; alquilo de um a seis átomos de carbono; 2-, 3-, ou 4-piridinilo; fenilo; fenilo substituído com fluor, cloro, bromo, ciano, trifluorometilo ou carbo-alcoxi de três a oito átomos de carbono; e o outro dos R_2 ou R_3 é hidrogénio; alquilo de um a seis átomos de carbono; ciclo-propilo; ciclo-butilo; ciclo-pentilo; ciclo-hexilo; fenilo; ou fenilo substituído com fluor, cloro, bromo, hidroxilo; trifluorometilo; alquilo de um a quatro átomos de carbono, alcoxi de um a quatro átomos de carbono, ou alcanoiloxi de dois a oito átomos de carbono.

R_4 é alquilo de um a seis átomos de carbono; ciclo-propilo; ciclo-butilo; ciclo-pentilo; ciclo-hexilo; ou trifluorometilo.

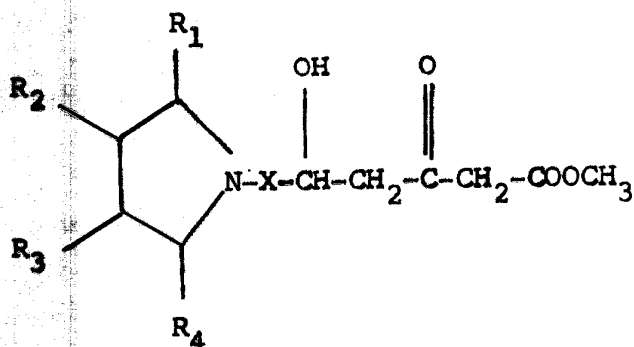
Também estão abrangidos pelo âmbito da presente invenção os hidroxí ácidos, e os respectivos sais farmacologicamente aceitáveis, derivados da abertura do anel de lactona dos compostos da fórmula I estrutural anterior.

Num aspecto da presente invenção proporciona-se um método para a preparação de compostos de fórmula I estrutural anterior o qual se caracteriza pelos seguintes passos.

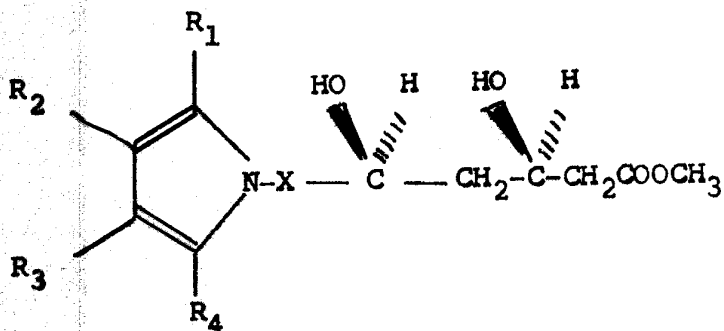
- a) primeiro faz-se reagir um composto substituído de $\text{[(pirrol-1-il)alquilo]}$ -aldeído da fórmula



com o sal dilútilo ou sódio-lítio de aceta-acetato de metilo para formar um composto com a estrutura



- b) faz-se a redução do produto do passo a) com um composto de trialquil-borano tal como o tributil-borano na presença de boro-hidreto de sódio num solvente de sódio;
- c) faz-se a oxidação do produto do passo b) com uma solução de peróxido de hidrogénio aquosa alcalina para produzir um composto da fórmula



- d) faz-se a ciclização do produto do passo c) para proporcionar uma lactona da fórmula I anterior, por aquecimento num solvente inerte tal como o tolueno, podendo em alternativa converter-se o produto do passo c) num sal farmacologicamente aceitável por métodos convencionais.


Ainda noutro aspecto, a presente invenção proporciona composições farmacológicas úteis como agentes hipolipídicos ou hipo-colesterolémicos constituídos por uma quantidade eficaz de um composto hipolipídico ou hipo-colesterolémico de acordo com a presente invenção conforme anteriormente referido, em combinação com um veículo farmacologicamente aceitável.

Noutro aspecto, a presente invenção proporciona um método para inibir a bio-síntese do colesterol num doente que necessite de tal tratamento, por administração de uma quantidade eficaz de uma composição farmacológica conforme atrás referido.

"DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DA INVENÇÃO"

Os compostos da presente invenção englobam uma classe de trans-6-[2-(3- ou 4-carboxamido-pirrol substituído-1-il)alquil]-4-hidroxipiran-2-onas nos quais a parte piran-2-ona se liga, através de uma cadeia alquila, ao núcleo de pirrol substituído no átomo de azoto, ou na posição 1, do pirrol. O grupo alquila pode ser metileno, etileno, propileno, ou metil-etileno. O etileno é a cadeia de alquila preferida para ligar o núcleo de pirrol substituído e o anel de 4-hidroxipiran-2-ona.

Os compostos de fórmula I estrutural anterior possuem dois centros de carbono assimétricos, um na posição 4-hidroxi do anel piran-2-ona, e o outro na posição 6 do anel piran-2-ona onde se liga o grupo alquila-pirrol.




Esta assimetria permite a constituição de quatro isómeros possíveis, dois dos quais são os isómeros R-cis- e S-cis- e os outros dois são os isómeros R-trans- e S-trans-. A presente invenção apenas contempla a forma trans- dos compostos de fórmula I anterior.

Nos compostos da presente invenção, a posição 2 do núcleo de pirrol substituído, é substituído com 1-naftilo; 2-naftilo; ciclo-hexilo; norbornenilo; 2-, 3-, ou 4-piridinilo; fenilo. Fenilo substituído com fluor, cloro, bromo, hidroxilo; trifluormetilo; alquilo de um a quatro átomos de carbono, alcoxi de um a quatro átomos de carbono ou alcanóxi de dois a oito átomos de carbono. Os grupos substituintes preferidos na posição dois do núcleo de pirrol são o fenilo substituído.

Nos compostos da presente invenção, a posição cinco do núcleo de pirrol é substituída com alquilo de um a seis átomos de carbono; ciclo-propilo; ciclo-butilo; ciclo-pentilo; ciclo-hexilo; ou trifluorometilo. Os substituintes preferenciais são o alquilo ou o trifluorometilo sendo particularmente preferencial o isopropilo.

A sequência de reação preferencial que se utiliza para preparar compostos de presente invenção implica a ciclo-adição de um acetilo di-substituído, em que um substituinte é carboxamido ou N-carboxamido substituído, para proporcionar um ácido N-acil-amino-carboxílico substituído para formar um pirrol substituído. Esta adição pode ocorrer de duas maneiras, conduzindo a um produto de adição do pirrol substituído em que o substituinte carboxamido reside no átomo de carbono três ou quatro do núcleo de pirrol.

Deste modo, dos compostos da presente invenção, o substituído quer da posição três quer da posição quatro do núcleo de pirrol é $6\text{-CONR}_5\text{R}_6$ em que R_5 e R_6 são independentemente hidrogénio; alquilo de um a seis átomos de carbono; 2-, 3-, ou 4-piridinilo; fenilo; fenilo substituído

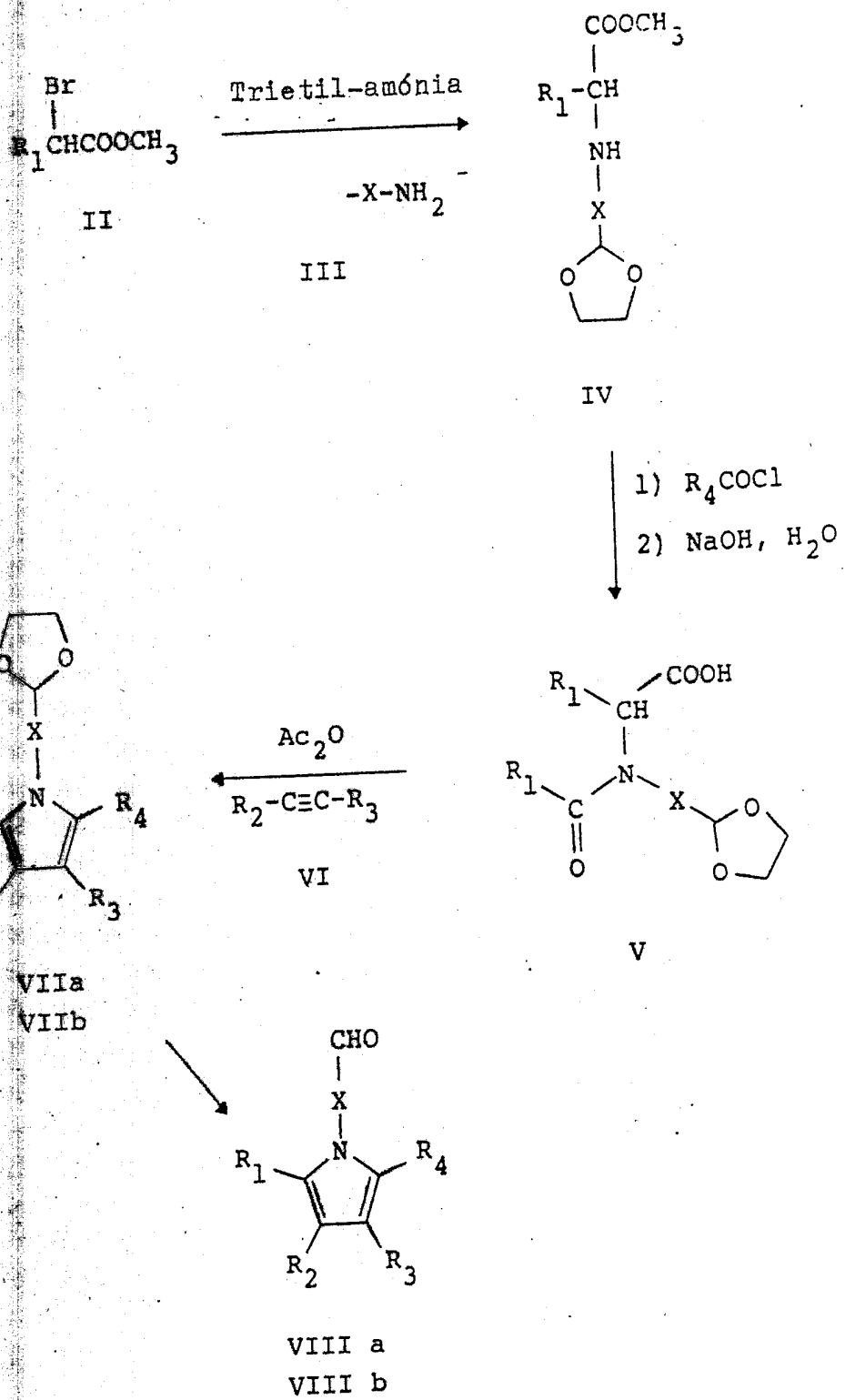


com flúor, cloro, bromo, ciano, trifluorometilo, ou carbo-
-alcoxi de três a oito átomos de carbono e a outra das duas
posições é insubstituível ou substituível com alquilo de um a
seis átomos de carbono: ciclo-propilo; ciclo-butilo; ciclo-pen-
tilo; ciclo-hexilo; fenilo ou fenilo substituído com flúor,
cloro, bromo, hidroxilo; trifluorometilo; alquilo de um a qua-
tro átomos de carbono; alcoxi de um a quatro átomos de carbo-
no, ou alcanóiloxi de dois a oito átomos de carbono.

Os grupos preferenciais para R_5 e R_6 são
o hidrogénio, fenilo, ou fenilo substituídos. No grupo parti-
cularmente preferencial de compostos da presente invenção,
 R_5 é hidrogénio e R_6 é fenilo ou fenilo substituído.

Os compostos da presente invenção pre-
param-se de acordo com o esquema de reacção geral indicado na
Sequência I de Reacção a qual se baseia na química dos compos-
tos mesiónicos do tipo descrito originalmente por R. Huisgen e
outros, Ang. Chem. Int. Ed., 3 : 136 (1964).

ESQUEMA I DE REACÇÃO



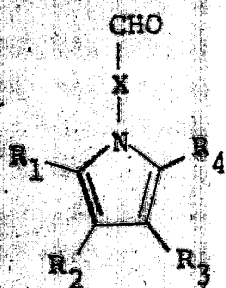
~~SECRET~~

Os conhecidos ou facilmente preparados esters alfa-halo-ésteres de fórmula II estrutural fazem-se reagir com os conhecidos compostos 2-[1-(2-amino-alkil)]-1,3-dioxalano, III, na presença de um purificador de ácido tal como a trietil-amina para proporcionar os N-alkil-alfa-aminoésteres, IV. Faz-se a acilação dos aminoesters IV com um halogeneto ácido e seguidamente faz-se a hidrólise numa solução de base aquosa para proporcionar os N-acil-N-alkil aminoácidos, V.

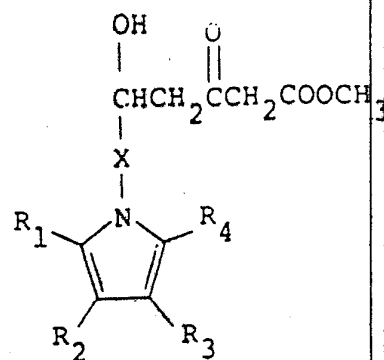
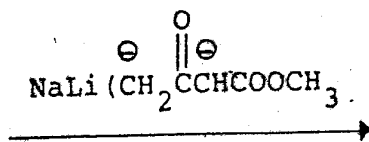
Fazem-se reagir N-acil-N-alkil aminoácidos, com os compostos carboxamido-acetilénicos, apropriadamente substituídos, VI, na presença de um anidrido ácido para produzir uma mistura de compostos isoméricos VIIa e VIIb de pirrol substituído. Dependendo dos substituintes presentes, esta reacção de ciclo-adição proporciona diferentes proporções dos dois produtos. Por exemplo, na situação em que R_4 é trifluorometilo, a reacção produz quantidades grosseiramente equimolares dos dois produtos isoméricos. Em tais situações, os dois produtos isoméricos separam-se por técnicas cromatográficas bem conhecidas na especialidade, e depois, se necessário, purificam-se por recristalização. Por outro lado, no caso em que R_4 é 1-metil-etilo, a reacção de ciclo-adição produz predominantemente um produto que se pode purificar apenas por recristalização.

A hidrólise da função acetal dos compostos VIIa e VIIb numa solução ácida aquosa proporciona os aldeídos VIIIa e VIIIb. Os aldeídos VIII ainda se podem converter nos compostos da presente invenção pelo processo descrito na sequência a dois, de reacção.

SEQUENCIA II DE REACÇÃO

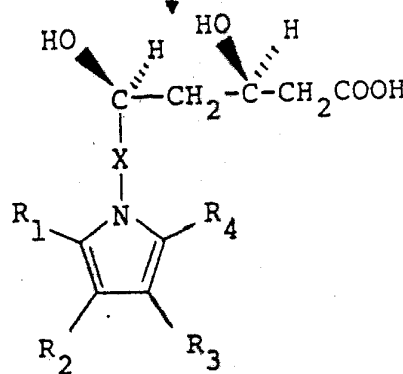


VIII a
VIII b

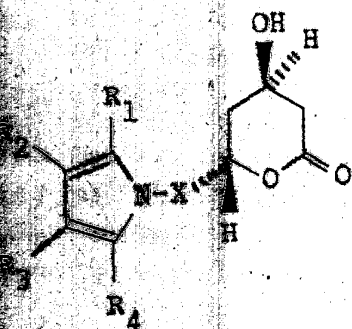


IX a
IX b


- 1) Tributílbórano
- 2) Borohidrato sódico
- 3) $\text{H}_2\text{O}_2, \text{OH}^\ominus$



X a
X b



I




Os compostos de aldeído, VIII, fazem-se reagir com o sal de dilítio ou de lítio-sódio do aceto-acetato de metilo para produzir os correspondentes 7-(pirrolil-substituído)-5-hidroxi-3-oxo-heptanoatos, IX. Os heptanoatos IX dissolvem-se num solvente polar tal como o tetra-hidrofurano no qual se fez borbulhar uma pequena quantidade de ar. Adiciona-se à mistura o triálquil-borano ligeiramente em excesso, tal como o tributíl-borano e depois arrefece-se para uma temperatura compreendida preferencialmente entre 0°C e -78°C após o que se adiciona o boro-hidreto de sódio.

Agita-se a mistura durante uma a duas horas aproximadamente e depois oxida-se por adição de uma solução de peróxido de hidrogéneo aquosa básica. A reacção produz os ácidos 7-(pirrolil-substituído)-3,5-di-hidroxi-heptanoicos, X, em que o produto contém predominantemente a desejável configuração R*, R* nos átomos de carbono três e cinco que suportam os grupos hidroxi.

Os ácidos podem converter-se num sal correspondente farmacêuticamente aceitável por meios convencionais, se desejado, ou podem ciclizar-se nas trans-6- γ -2-(pirrol-1-il)-substituídas)alquilpiran-2-onas, I, por desidratação num solvente inerte tal como o tolueno ao refluxo, com redução azeotrópica da água. Descobriu-se que o passo de ciclização proporciona um material que contém entre 85 e 90% da configuração trans desejada do grupo 4-hidroxi relativa ao grupo 6-(pirrol-1-il-substituído)alquilo no anel piran-2-ona-lactona.

Os hidróxi-ácidos de anel aberto de fórmula II estrutural anterior são intermediários na síntese dos compostos de lactona de fórmula I e podem utilizar-se quer na sua forma de ácido livre ou na forma de um sal de amina ou de metal farmacêuticamente aceitável pelo processo farmacêutico da presente invenção, Estes ácidos reagem para formar sais de amina e de metais farmacêuticamente aceitáveis.




O termo "sal de metal farmacologicamente aceitável" engloba o sal formado com iões de sódio, potássio, cálcio, magnésio, alumínio, ferro e zinco. O termo "sal de amina farmacologicamente aceitável" engloba os sais com amónia e com bases azotadas suficientemente fortes para formar sais com os ácidos carboxílicos. As bases úteis para a formação de sais de adição de base não bódicos farmacologicamente aceitáveis, de compostos da presente invenção, formam uma classe cujos limites são facilmente compreendidos pelos especialistas na matéria. A forma de ácido livre dos compostos da presente invenção pode regenerar-se a partir da forma de sal, se desejado, fazendo contactar o sal com uma solução aquosa diluída de um ácido tal como o ácido clorídrico. Os sais de adição de base podem diferir da forma de ácido livre dos compostos da presente invenção em características físicas tais como a solubilidade e o ponto de fusão, mas consideram-se equivalentes à forma de ácido livre para os fins da presente invenção.

Os compostos da presente invenção podem existir na forma solvatada ou não solvatada. Em geral, as formas solvatadas com solventes farmacologicamente aceitáveis tais como a água, o etanol e semelhantes são equivalentes às formas não solvatadas para os objectivos da presente invenção.

Os compostos da presente invenção são úteis como agentes hipo-colesterolémicos ou hipo-lipidémicos em virtude da sua capacidade para inibir a bio-síntese do colesterol através da inibição do enzima 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A redutase (HMG-CoA redutase).

A capacidade dos compostos da presente invenção para inibir a bio-síntese do colesterol mediu-se por dois processos. Um primeiro método (designado por rastreio CST) utilizou o procedimento descrito por R.E. Dugan e outros, Archiv. Biochem. Biophys., (1972), 152, 21-27. Neste processo aumentou-se o nível da actividade do enzima



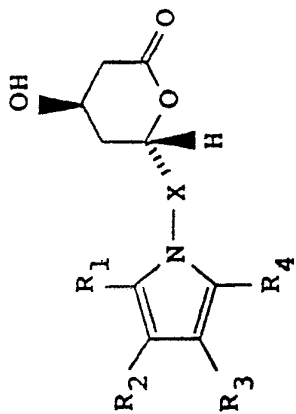
HMG-CoA em ratazanas de laboratório alimentando-se com uma dieta contendo 5 % de colestiramina durante quatro dias, após o que se sacrificaram as ratazanas.

Fez-se a homogenização dos fígados das ratazanas e mediu-se a incorporação do colesterol- ^{14}C -acetato em lipido não saponificável, pelo homogenato de fígado de ratazana. Mediu-se a concentração micromolar do composto necessário para a inibição a 50% da síntese do esterol durante um período de uma hora, e experimentou-se na forma da valor IC₅₀.

O segundo processo (designado por rastreio COR) utilizou o procedimento descrito por T. Kita. e outros, J. Clin. Invest., (1980), 66 : 1094 - 1100. Neste processo, mediu-se a quantidade de ^{14}C -HMG-CoA convertido em ^{14}C -mevalonato na presença de uma preparação purificada do enzima de HMG-CoA redutase. Mediu-se a concentração micromolar do composto necessário para a inibição a 50 % da síntese do colesterol e registou-se como valor IC₅₀.


A actividade de diversos exemplos de compostos representativos de acordo com a presente invenção apresenta-se na tabela I, e comparara-se com a do composto da técnica anterior a compactina.

TABELA I



Composto	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	IC ₅₀ (Micromoles/litro CSI COR)
1	-CH ₂ CH ₂ -			-CONH-	-CH(CH ₃) ₂	0.035 0.050
2	-CH ₂ CH ₂ -		-CONH-		-CF ₃	0.40 0.40
3	-CH ₂ CH ₂ -			-CONH-	-CF ₃	0.018 0.020
Compactina (Técnica anterior)						
						0.026 0.028

A



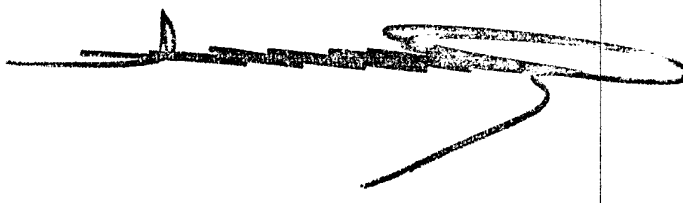
Para a composição de composições farmacêuticas a partir de compostos da presente invenção, os veículos inertes farmacêuticamente aceitáveis podem ser sólidos ou líquidos. As preparações na forma sólida englobam os pós, pastilhas, granulos dispersíveis, cápsulas, comprimidos e supositórios.

Um veículo sólido pode ser constituído por uma ou várias substâncias que também actuam como diluentes, agentes aromatizantes, solubilizadores, lubrificantes, agentes de suspensão, ligantes, ou agentes para a desintegração de pastilhas; também pode ser um material de encapsulação.

Nos pós, o veículo é um sólido finamente dividido que se mistura com o componente activo finamente dividido. Nas pastilhas, o composto activo mistura-se com o veículo que possua as necessárias propriedades ligantes em proporções adequadas e compacta-se na forma e dimensões desejadas.

Para a preparação de supositórios, funde-se primeiro uma cera de baixo ponto de fusão tal como uma mistura de gliceridos de ácido gordo e de manteiga de cacau, e depois dispersa-se aí o ingrediente activo, por exemplo com agitação. Depois verte-se a mistura homogénea fundida em moldes de dimensões convenientes e deixa-se arrefecer e solidificar.

Os pós e as pastilhas contém de preferência entre 5 e 70% em peso de um ingrediente activo. Os veículos adequados são o carbonato de magnésio, estearato de magnésio, talco, lactose, açúcar, pectina, dextrina, amido, goma alcantira, metilcelulose, carboxi-metil-celulose de sódio, uma cera de baixo ponto de fusão, manteiga de cacau e semelhantes.



O termo "preparação" pretende englobar a formulação de um composto activo com um material de encapsulação como veículo que proporciona uma cápsula em que o componente activo (com ou sem outros veículos) está rodeado por um veículo, o qual fica deste modo em associação com aquele. De modo semelhante, também se englobam os comprimidos. As pastilhas, pós, comprimidos e cápsulas podem utilizar-se como formas de dosagem adequadas para administração oral.

As preparações na forma líquida englobam as soluções adequadas para administração oral ou parenteral, ou suspensões e emulsões adequadas para administração oral. As soluções do composto activo em águas esterilizadas ou as soluções esterilizadas do composto activo em solventes que englobam a água, etanol, ou propileno-glicol, podem referir-se como exemplos de preparações líquidas adequadas para administração parenteral.

As soluções esterilizadas podem preparar-se por dissolução de um componente activo no sistema dissolvente desejado, fazendo-se passar depois a solução resultante através de um filtro de membrana para a esterilizar ou, em alternativa, fazendo a dissolução do composto esterilizado num solvente previamente esterilizado sob condições de esterilização.

As soluções aquosas para administração oral podem preparar-se por dissolução de um composto activo em água e por adição de aromatizantes, agentes de coloração, estabilizadores, e agentes de espessamento adequados conforme desejado. As suspensões aquosas para utilização oral podem preparar-se fazendo a dispersão do componente activo finamente dividido em água em conjunto com um material viscoso tal como as gomas naturais ou sintéticas, resinas, metil-celulose, carboxi-metil-celulose de sódio, e outros agentes de suspensão conhecidos na especialidade farmacêutica.

De preferência, a preparação farmacêutica apresenta-se na forma de dosagem unitária. Nesta forma, a preparação divide-se em doses unitárias contendo quantidades apropriadas de componente activo. A forma de dosagem unitária pode ser uma preparação embalada, contendo a embalagem quantidades discretas da preparação, por exemplo, pós em frascos ou ampolas, cápsulas e pastilhas embaladas. A forma de dosagem unitária pode ser a própria cápsula, comprimido ou pastilha, ou pode ser um número apropriado de qualquer destas formas embaladas.

Na utilização terapêutica com agentes hipo-lipidémicos ou hipo-colesterolémicos, os compostos utilizam-se de acordo com o método farmacêutico da presente invenção e administram-se a um doente em níveis de dosagem compreendidas entre 40 mg e 600 mg por dia. Para um adulto humano normal com aproximadamente 70 kg de peso do corpo, isto significa uma dosagem entre aproximadamente 0.5 mg/kg e 8,0 mg/kg de peso do corpo por dia.

Contudo, as dosagens podem variar segundo as necessidades do paciente, a gravidade e o estado a ser tratado, e com o composto que se utiliza. A determinação das dosagens óptimas para uma situação particular é da competência de especialistas na matéria.

Os exemplos seguintes ilustram os processos particulares para a preparação de compostos de acordo com a presente invenção. Estes exemplos são ilustrativos e não devem considerar-se como sendo limitativos do êxito da invenção conforme fica definido pelas reivindicações anexas.

EXEMPLO I

Preparação de trans-5-(4-Fluoro-fenil)-2-(1-metil-etil)-N,4-
-difenil-1- β -2-(tetra-4-hidro-hidroxi-6-oxo-2H-piran-2-il)-
-etil-7-pirrol-3-carboxamida

Passo A. Preparação do éster etílico do ácido alfa-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]-amino]-4-fluoro-benzeno-acético.

Adicionou-se uma solução de 26 g (220 mmol) de 2-[1-(2-amino-etil)-1,3-dioxolano em 50 ml de acetonitrilo, à temperatura ambiente e com agitação, a uma solução de 200 mmol de éster etílico do ácido alfa-bromo-4-fluoro-benzeno-acético (J. W. Epstein e outros, J. Med. Chem., 24: 481-490 (1981)) e de 42 ml (300 mmol) de trietil-amina em 350 ml de acetonitrilo. Agitou-se a mistura resultante à temperatura ambiente durante a noite e depois verteu-se em 500 ml de éter dietílico. Extraíu-se a suspensão resultante com 300 ml de água e depois extraíu-se duas vezes com porções de 300 ml de ácido clorídrico 2M. Os extratos combinados alcalinizaram-se com uma solução de hidróxido de sódio aquoso a 25 % e extraíu-se duas vezes com porções de 500 ml de acetato de etilo. Combinaram-se os extractos de acetato de etilo, lavaram-se sucessivamente com água e com uma solução alcalina, e depois secou-se sobre sulfato de magnésio anidro. Removeu-se o agente de secagem por filtração e concentrou-se o resíduo para proporcionar 49,5 g de éster etílico do ácido alfa-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]-amino]-4-fluoro-benzeno-acético.

O espectro de ressonância magnética dos prótons a 90 MHz do produto em deutero-clorofórmio apresentou sinais em 1.18 (triplete, 3H, J=7 Hz); 1.85 (multiplete, 2H); 2.20 singlete largo, 1H); 2.6 (multiplete, 2H); 3.85 (multiplete, 4H); 4.1 (quarteto, 2H), J=7 Hz); 4.22 (singlete, 1H); 4,83 (triplete, 1H, J=4.5 Hz); e 6.8-7.3 (multiplete, 4H) partes por milhão a partir de tetrametil-silano como padrão interno)

Passo B. Preparação do ester etílico do ácido alfa-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]-amino]-4-fluoro-benzeno-acético.

depois extraiu-se duas vezes com porções de 300 ml de acetato de etilo.

Os extractos combinados lavaram-se com uma solução salina, secaram-se sobre sulfato de magnésio anidro, e evaporou-se para proporcionar 30 g de ácido alfa-
-2-(1,3-dioxolan-2-il)-etil-(2-metil-1-oxopropil)amino-4-fluoro-benzeno-acético bruto que se utilizou sem qualquer purificação posterior.

O espectro de ressonancia magnética dos prótons 90 MHz, de uma solução do produto em deutero-clorofórmio apresentou sinais em 1.11 (doubleto, 6H, J=7 Hz); 1.4-1.9 (multiplete, 2H); 2,85 (multiplete, 1H) 3,32 (multiplete, 2H); 3.75 (multiplete, 4H); 4,52 (triplete, 1H, J=4,5 Hz); 5.73 (singlete, 1H); e 6.8-7.3 (multiplete, 4H) partes por milhão a partir de tetra-metilsilano como padrão interno.

Passo D. Preparação de N,3-difenil-propinamida.

Adicionou-se gota a gota uma solução de 171 mmol de diciclo-hexil-carbo-di-imida em 250 ml de diclorometano, durante um período de duas horas a 0°C, a uma suspensão de 171 mmol de ácido propiólico, 179,6 mmol de anilina e de 5 mmol de 4-dimetil-amino-piridina em 400 ml de diclorometano. Depois de completada a adição, agitou-se a mistura durante mais trinta minutos e depois diluiu-se com éter dietílico. A mistura resultante filtrou-se através do gel de sílica, concentrou-se, e recristalizou-se o resíduo para proporcionar 30.5 g de N,3-difenil-2-propinamida, pf 122-123°C

Analisado para C₁₅H₁₃NO:

Calc. : C, 80,69%; H, 5.87%; N, 6.27%;

Encontrado : C, 80,54%; H, 5.58%; N, 6.52%.

O espectro de infravermelhos de um aglomerado KBr do composto apresentou os picos principais a

2215, 1630, 1595, 1549, 1490, 1445, 1330, 756 e 691 cm^{-1}

Passo E. Preparação de 1-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]-5-(4-fluoro-fenil)-2-(1-metil-etil)-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida

Aqueceu-se a 90°C uma solução de 95 g (280 mmol) de ácido alfa-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]-2-(2-metil-1-oxopropil)amino-4-fluoro-benzeno-acético, preparado conforme descrito no passo C anterior, e de 98 g (439 mmol) de N, 2-difenil-propenoico-carboxamida, preparado conforme descrito no passo D anterior, com agitação durante quatro horas (ocorreu uma vigorosa libertação de gás durante duas horas). Decorrido esse tempo, arrefeceu-se a mistura para a temperatura ambiente e cromatografou-se duas vezes em gel de sílica, diluindo com hexano:acetato de etilo 4:1 para se separar o produto ($R_f = 0,35$) de material de partida ($R_f = 0,5$).

A recristalização do produto a partir de éter isopropílico proporcionou 59,5 g (119,3 mmol) de 1-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]-5-(4-fluoro-fenil)-2-(1-metil-etil)-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida, pf $159-162^{\circ}\text{C}$.

Analisado para $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{FN}_2\text{O}_3$:

Calculado C, 74,68%; H, 6,27%; N, 5,62%.

Encontrado C, 75,04%; H, 6,12%; N, 6,89%.

Passo F. Preparação de 5-(4-fluoro-fenil)-2-(1-metil-etil)-1-(3-oxopropil)-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida.

Aqueceu-se ao refluxo com agitação durante 24 horas uma solução de 59 g (118,3 mmol) de 1-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]-5-(4-fluoro-fenil)-2-(1-metil-etil)-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida, do passo E anterior, e 0,4 ml de ácido clorídrico concentrado em 1200 ml de etanol anidro. Decorrido este tempo arrefeceu-se a mistura para a temperatura ambiente, concentrou-se, e extraíu-se o resíduo com 1200 ml de acetona:água 3:1 e adicionaram-se 5 g de ácido

~~_____~~

p-tolueno-sulfônico. Aqueceu-se a mistura ao refluxo com agitação durante dois dias e decorrido este tempo arrefeceu-se a solução para a temperatura ambiente e repartiu-se entre 1 litro de éter dietílico e 200 ml de uma solução salina,

Separou-se a fase orgânica, lavou-se sucessivamente com uma solução de bicarbonato de sódio e com uma solução salina, secou-se sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou-se, o óleo resultante dissolveu-se na quantidade mínima necessária de éter isopropílico quente. Os cristais que se formaram por arrefecimento recolheram-se por filtração para proporcionar 36,8 g de 5-(4-fluoro-fenil)-2-(1-metil-etil)-1-(3-oxopropil)-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida. A partir do licor mãe obteve-se uma colheita adicional de 9,8 g de cristais

Analizado para $C_{29}H_{27}FN_2O_3$:

Calcul. : C, 76,63%; H, 5,99%; N, 6,16%;

Encontrado : C, 76,48%; H, 6,20%; N, 6,14%.

Passo G. Preparação do éster metílico do ácido 2-(4-fluoro-fenil)-delta-hidroxi-5-(1-metil-etil)-Beta-oxo-3-fenil-4-[[fenil-amino)-carbonil]-1H-pirrol-1-heptanóico

Adicionou-se gota a gota uma solução de aceto-acetato de metilo (26,4 ml; 243 mmol) em 250 ml de tetra-hidrofurano anidro, a uma suspensão agitada de hidreto de sódio lavado com hexano (6,4 g; 267 mmol) em 200 ml de tetra-hidrofurano a 0°C. Quando cessou a libertação de gaz adicionaram-se gota a gota 97,2 ml de n-butil-lítio 2,5 M, durante um período de 60 minutos.

A solução resultante agitou-se durante 30 minutos a 0°C e depois arrefeceu-se para -78°C após o que se adicionou uma solução de 36,8 g (80,9 mmol) de 5-(4-fluoro-fenil)-2-(1-metil-etil)-1-(3-oxopropil)-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida, do passo F anterior, em 100 ml de tetra-

lentamente para 0° C durante um período de três horas, tendo havido durante este período vigorosa libertação de gaz.

O banho de gelo seco-acetona aplicado ao vaso de reacção foi substituído por um banho de gelo e adicionaram-se gota a gota 18,3 ml de ácido acético glacial, seguidos por 204 ml de uma solução de hidróxido de sódio aquoso 3M e por 30,5 ml de uma solução de peróxido de hidrogéneo aquosa a 30 %.

Agitou-se vigorosamente a mistura enquanto se deixava aquecer até à temperatura ambiente durante a noite. Depois repartiu-se a mistura entre éter dietílico e água e separou-se a camada aquosa, acidificou-se, e extraíu-se com acetato de etilo.

O extrato de acetato de etilo lavou-se com uma solução salina, secou-se e evaporou-se para proporcionar o ácido R_x, R_x -2-(4-fluoro-fenil-beta-delta-di-hidroxi-5-(1-metil-etil)-3-fenil-4-[(fenil-amino) carbonil]-1H-pirrol-1-heptanóico bruto que se utilizou sem purificação adicional.

O ácido bruto removeu-se com tolueno e converteu-se em lactona por aquecimento ao refluxo durante seis horas. Fez-se a cromatografia deste produto para proporcionar 30 g de trans-5-(4-fluoro-fenil)-2-(1-metil-etil)-N,4-difenil-1-[2-(tetra-hidro-4-hidroxi-6-oxo-2H-piran-2-il)etil]-1H-pirrol-3-carboxamida na forma de uma espuma sólida, pf 90-97°C.

Analizado para C₃₃H₃₃FN₂O₄:

Calcul. : C, 73,31%; H, 6,15%; N, 5,18%;

Encontrado : C, 73,46%; H, 6,31%; N, 5,28%.

Por análise de HPLC descobriu-se que este material era constituído por uma proporção molar 9:1 das formas isoméricas cis- e trans- do produto. A recristalização

a partir de tolueno-acetato de metilo proporcionou a forma trans- essencialmente pura, pf 148-149°C

EXEMPLO II

Preparação de sal de sódio do ácido R*, R* -2-(4-fluoro-fenil-beta, delta-di-hidroxi-5-(1-metil-etil)-3-fenil-4-(fenil-amino)-carbonil-1H-pirrol-1-heptanóico

Arrefeceu-se para 0°C uma mistura de trans-5-(4-fluoro-fenil)-2-(1-metil-etil)-N,4-difenil-1-(2-(tetra-hidro-4-hidroxi-6-oxo-2H-piran-2-il)-etil)-1H-pirrol-3-carboxamida (10 g; 18,5 mmol) e de 0,74 g (18,5 mmol) de hidróxido de sódio em 90 ml de uma mistura 1:2 de tetra-hidrofurano/água. Deixou-se esta mistura aquecer lentamente para 25°C, e decorrido este tempo concentrou-se e secou-se o sólido residual no vácuo.

O espectro de infravermelhos do produto apresentou os picos de absorção principais em 3400, 1651, 1598, 1565, 1511, 1438, 1412, 1316, 1224, 1159, 844, 754, 702 cm⁻¹.

O espectro de ressonância magnética dos prótons a 90 MHz, de uma solução do produto em hexadeutero-dimetil-sulfóxido, apresentou sinais a 1.34 (doubleto, J=7 Hz, 6H); 1.5 (multipletto, 4H); 1.80 (doubleto de doubletos, J=15, 8 Hz, 1H); 1.99 (doubleto de doubletos, J=15, 4 Hz, 1H); 3-4 (multipletto, 8H); 6.9-7.3 (multipletto, 12H); 7.50 (doubleto, J=8 Hz, 2H); e 9.85 (singleto, 1H) partes por milhão a partir de tetra-metil-silano como padrão interno

EXEMPLOS III e IV

Preparação de trans-2-(4-fluoro-fenil)-N,4-difenil-1-(2-tetra-hidro-4-hidroxi-6-oxo-2H-piran-2-il)etil-5-(trifluoro-metil)-pirrol-3-carboxamida e trans-5-(4-fluoro-fenil)-N,4-difenil-1-(2-(tetra-hidro-4-hidroxi-6-oxo-2H-piran-2-il)etil-2-(trifluoro-metil)-pirrol-3-carboxamida

Passo A. Preparação do ácido alfa-[2-(1,3-dioxolan-2-il)-etil]-amino-4-fluoro-benzeno-acético

Dissolveu-se ester etílico do ácido alfa-[2-(1,3-dioxolan-2-il)-etil]-amino-4-fluoro-benzeno-acético (36,5 g; 122,8 mmol, preparado conforme descrito no Exemplo I anterior, Passo A) em 1500 ml de uma mistura 5:1 de metanol-água em conjunto com 7,6 g de hidróxido de sódio. Aqueceu-se esta mistura ao refluxo durante um período de duas horas e meia e decorrido este tempo removeram-se os solventes no vácuo. O resíduo extraiu-se com 325 ml de água e adicionou-se uma mistura de 14 ml de ácido acético glacial em 28 ml de água, com agitação. Depois de se agitar durante algum tempo, adicionou-se mais 3 ml de ácido acético glacial e arrefeceu-se a mistura durante 75 minutos. Recolheram-se os sólidos por filtração, lavaram-se com água e com acetato de etilo e secou-se para proporcionar o ácido alfa-[2-(1,3-dioxolan-2-il)-etil]-amino-4-fluoro-benzeno-acético, pf 218-220°C.

Passo B. Preparação de uma mistura de 5-(4-fluoro-fenil)-1-(3-oxo-propil)-N,4-difenil-2-(trifluoro-metil)-1H-pirrol-3-carboxamida e 2-(4-fluoro-fenil)-1-(3-oxopropil)-N,4-difenil-5-(trifluoro-metil)-1H-pirrol-3-carboxamida

Dissolveu-se ácido alfa-[2-(1,3-dioxolan-2-il)-etil]-amino-4-fluoro-benzeno-acético (6,06 g; 22,5 mmol) em 45 ml de anidrido de trifluoro-acético e adicionaram-se 7,47 g (33,8 mmol) de N,3-difenil-2-propinamida (preparada conforme se disse anteriormente no Exemplo I, passo D). A mistura resultante aqueceu-se ao refluxo durante um período de cinco horas e meia. Depois arrefeceu-se a mistura, e adicionou-se 1,74 ml de ácido trifluoro-acético e agitou-se a mistura durante a noite. Removeu-se no vácuo o excesso de anidrido trifluoro-acético e adicionou-se água seguida por acetona suficiente para proporcionar uma solução homogênea, Agitou-se essa solução à temperatura ambiente durante três horas. A mistura foi nucleada com N,3-difenil-2-propinamida, e formou-se

um precipitado. Decorridas três horas removeu-se este precipitado por filtração.

A acetona removeu-se do filtrado no vácuo e extraíu-se o resíduo sólido em éter, lavou-se sucessivamente com duas porções de água, duas porções de uma solução de bicarbonato de sódio, e duas porções de uma solução salina e secou-se sobre sulfato de magnésio anidro. Removeu-se o éter no vácuo para proporcionar uma mistura bruta dos dois compostos em epígrafe.

Separou-se esta mistura por cromatografia em coluna de 600 g de gel de sílica, eluindo com uma mistura 4:1 de hexano:acetato de etilo.

A primeira fração eluída foi 5-(4-fluoro-fenil)-1-(3-oxopropil)-N,4-difenil-2-(trifluoro-metil)-1H-pirrol-3-carboxamida.

O espectro de ressonância magnética dos prótons a 90 MHz de uma solução deste material em deutero-clorofórmio, apresentou sinais a 2.73 (triplete, $J=7\text{Hz}$, 2H); 4.21 (triplete $J=7\text{Hz}$, 2H); 6.7-7.3 (multiplete, 5H); 7.40 (singlete, 5H), e 9,43 (singlete 1H) partes por milhão a partir de tetra-metil-silano como padrão de interno

O segundo composto eluído da coluna foi 2-(4-fluoro-fenil)-1-(3-oxopropil)-N,4-difenil-5-(trifluoro-metil)-1H-pirrol-3-carboxamida.

O espectro de ressonância magnética dos prótons a 90 Mhz, de uma solução deste material em deutero-clorofórmio, apresentou sinais a 2.67 (triplete. $J=7\text{Hz}$, 2H); 4.25 (triplete, $J=7\text{Hz}$, 2H); 7.0-7.3 (multiplete. 14H); e 9,43 (singlete, 1H) partes por milhão a partir de tetra-metil-silano como padrão interno

~~CONFIDENTIAL~~

Passo C. Preparação de trans-2-(4-fluoro-fenil)-N,4-difenil-1-[2-(tetra-hidro-4-hidroxi-6-oxo-2H-piran-2-il)-etil]-5-(trifluoro-metil)-pirrol-3-carboxamida e trans-5-(4-fluoro-fenil)-N,4-difenil-1-[2-(tetra-hidro-4-hidroxi-6-oxo-2H-piran-2-il)-etil]-2-(trifluoro-metil)-pirrol-3-carboxamida

Utilizando os processos gerais descritos no Exemplo 1, passos G e H, prepararam-se os compostos em epígrafe a partir dos compostos de aldeído deste exemplo, passo B.

As análises elementares dos dois compostos em epígrafe foram:

Para trans-5-(4-fluoro-fenil)-N,4-difenil-1-[2-(tetra-hidro-4-hidroxi-6-oxo-2H-piran-2-il)-etil]-2-(trifluoro-metil)-pirrol-3-carboxamida:

Analizado para $C_{31}H_{26}N_2O_4$:

Calcul. : C, 65,72%; H, 4,63%; N, 4,94%;

Encontrado : C, 65,82%; H, 4,91%; N, 4,69%.

Descobriu-se que a trans-2-(4-fluoro-fenil)-N,4-difenil-1-[2-(tetra-hidro-4-hidroxi-6-oxo-2H-piran-2-il)-etil]-5-(trifluorometil)-pirrol-3-carboxamida, ao recristalizar a partir de tolueno, continha 0,25 mmol de tolueno como solvente de cristalização, pf 106-111°C.

Analizado para $C_{31}H_{26}N_2O_4 \cdot 0,25 C_7H_8$:

Calcul. : C, 66,72%; H, 4,79%; N, 4,72%.

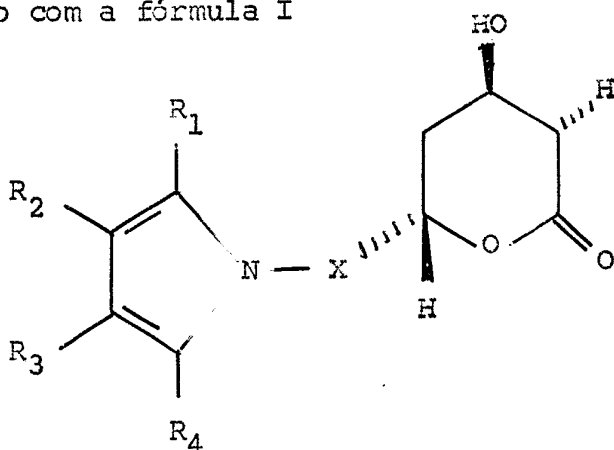
Encontrado : C, 66,81%; H, 4,86%; N, 4,60%.

~~SECRET~~

REIVINDICAÇÕES

- 1ª -

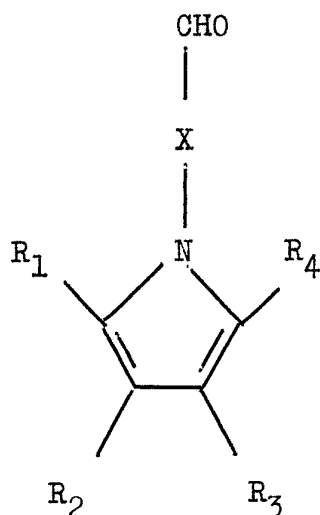
Processo para a preparação de um composto com a fórmula I



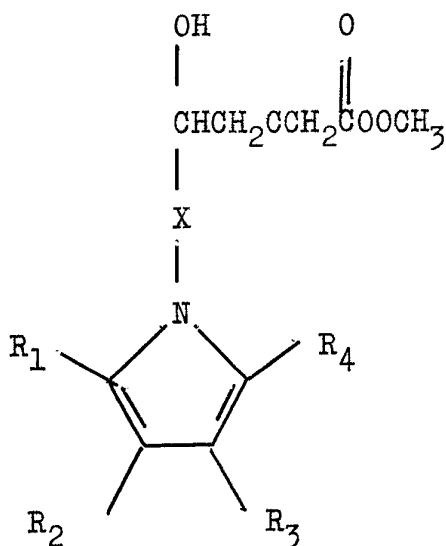
na qual X é $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ou $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$;
R₁ é 1-naftilo; 2-naftilo; ciclo-hexilo; norbornenilo; 2-, 3-, ou 4-piridinilo; fenilo, fenilo substituído com fluor, cloro, bromo, hidroxilo; trifluormetilo; alquilo com um a quatro átomos de carbono, alcóxi com um a quatro átomos de carbono, ou alcanoiloxi de dois a oito átomos de carbono; qualquer um de R₂ ou R₃ é $-\text{CONR}_5\text{R}_6$ em que R₅ e R₆ são independentemente hidrogénio; alquilo de um a seis átomos de carbono;
2-, 3-, ou 4-piridinilo; fenilo; fenilo substituído com flúor, cloro, bromo, ciano, trifluoro-metilo, ou carbo-alcóxi de três a oito átomos de carbono;
e o outro dos R₂ ou R₃ é hidrogénio; alquilo de um a seis átomos de carbono; ciclopropilo; ciclo-butilo; ciclo-pentilo; ciclo-hexilo; fenilo; ou fenilo substituído com flúor, cloro, bromo, hidroxilo; trifluoro-metilo; alquilo de um a quatro átomos de carbono, alcóxi de um a quatro átomos de carbono; ou alcanoiloxi de dois a oito átomos de carbono;
R₄ é alquilo de um a seis átomos de carbono; ciclo-propilo, ciclo-butilo, ciclo-pentilo, ciclo-hexilo; ou trifluoro-metilo;

ou de um hidroxiácido ou um correspondente sulfarmaceuticamente aceitável, derivado da abertura do anel da lactona dos compostos de fórmula I, caracterizado por se efectuarem os passos seguintes:

- a) fazer-se reagir primeiro um composto de $\overline{\text{[(pirrol-1-il)-alquil]}}$ aldeído substituído da fórmula



em que X, R₁, R₂, R₃ e R₄ tem as significações anteriores, com o sal de dilítio ou de sódio-lítio do aceto-acetato de metilo para formar um composto com a estrutura

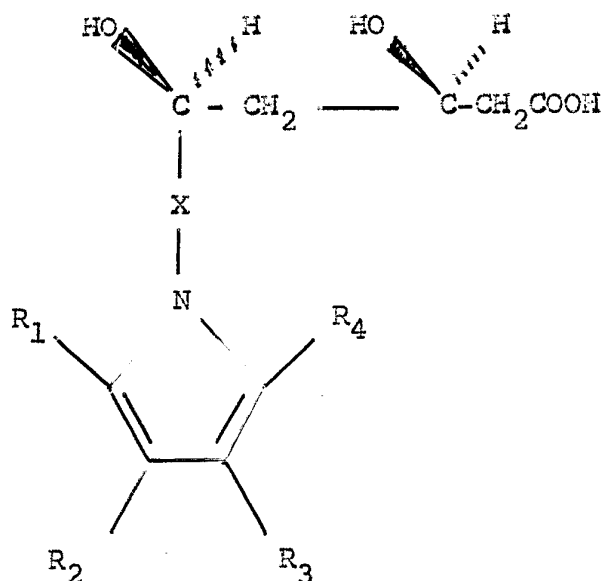


em que X, R₁, R₂, R₃ e R₄ tem as significações anteriores;

- b) efectuar-se a redução do produto do passo A com um composto de trialquilo-borano tal como o tributil-borano

na presença de borohidreto de sódio num solvente inerte;

- c) efectuar-se a oxidação do produto do passo B com uma solução de peróxido de hidrogénio aquosa alcalina para proporcionar um composto da fórmula



em que X, R₁, R₂, R₃ e R₄ tem as significações anteriores; e

- d) fazer-se a ciclização do produto do passo C) numa lactona de fórmula I anterior por aquecimento num solvente inerte tal como tolueno ou, em alternativa, converter-se o produto do passo C) num sal farmacêuticamente aceitável, por processos convencionais.

- 2ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por X ser -CH₂CH₂-.

~~_____~~

- 3ª -

Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por R₁ ser fenilo, ou fenilo substituído com flúor, cloro, bromo, hidroxilo, trifluoro-metilo, alquilo de um a quatro átomos de carbono, alcoxi de um a quatro átomos de carbono, ou alcanciloxi de dois a oito átomos de carbono,

- 4ª -

Processo de acordo com a reivindicação 2 caracterizado por R₄ ser alquilo de um a seis átomos de carbono.

- 5ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se obter trans-(7)-5-(4-fluoro-fenilo)-2-(1-metil-etil)-N,4-difenil-1- \int -2-(tetra-hidro-4-hidroxi-6-oxo-2H-piran-2-il)etil \int -1H-pirrol-3-carboxamida.

- 6ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se obter trans-2-(4-fluoro-fenil)-N,4-difenil-1- \int -2-(tetra-hidro-4-hidroxi-6-oxo-2H-piran-2-il)etil \int -5-trifluoro-metilo-1H-pirrol-3-carboxamida.

- 7ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se obter trans-5-(4-fluoro-fenil)-N,4-difenil-1- \int -2-(tetra-hidro-4-hidroxi-6-oxo-2H-piran-2-il)

- 33 -

etil-2-trifluoro-metil-1H-pirrol-3-carboxamida.

- 8ª -

Processo para a preparação de uma composição farmacéutica caracterizado por se incorporar como ingrediente activo uma quantidade hipo-colesterolémica eficaz de um composto de fórmula I quando preparado de acordo com as reivindicações anteriores em associação com um veículo farmacéuticamente aceitável.

A requerente declara que o primeiro pedido desta patente foi depositado nos Estados Unidos da América em 30 de Maio de 1986, sob o nº de série 868,867.

Lisboa, 29 de Maio de 1987

A handwritten signature in black ink, consisting of a long horizontal stroke followed by a large, stylized loop and a short vertical stroke at the end.

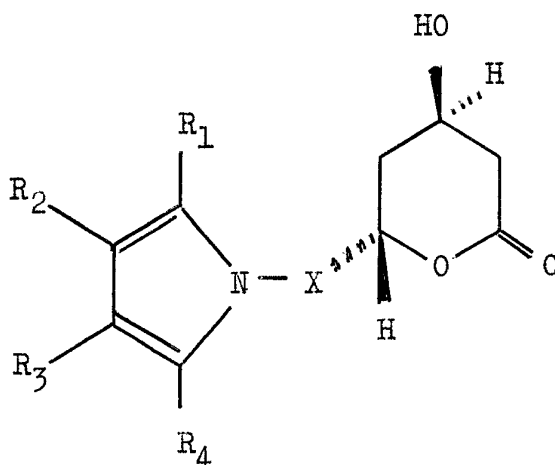
- 34 -

~~SECRET~~

RESUMO

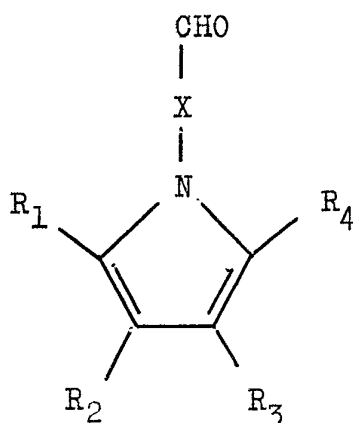
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS TRANS-6- γ -(3- ou 4-CARBOXAXIDO-PIRROL SUBSTITUIDO-1-IL)ALQUIL γ -4-HIDROXIPIRAN-2-ONA INIBIDORES DA SINTESE DE COLESTEROL E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE OS CONTEM"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de um composto com a fórmula I

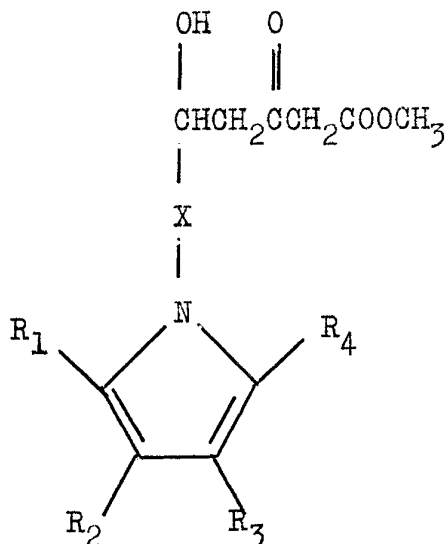


ou de um hidroácido ou de um correspondente sal farmacêuticamente aceitável, derivado da abertura do anel da lactona dos compostos de fórmula I que compreende

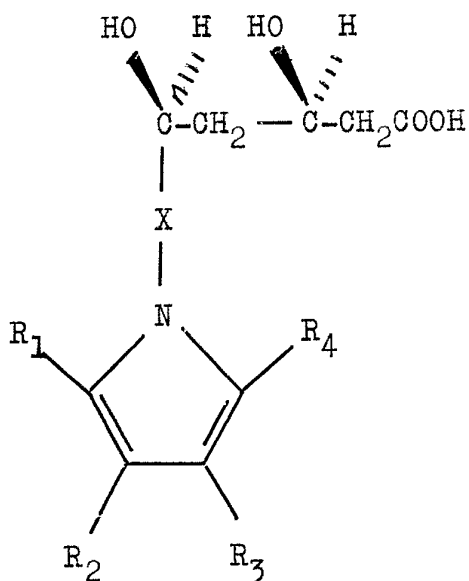
- a) fazer-se reagir primeiro um composto de γ -(pirrol-1-il)-alquil γ aldeído substituído da fórmula



com o sal de dilítio ou de sódio-lítio do aceto-acetato de metilo para formar um composto com a estrutura



- b) fazer-se a redução do produto do passo A com um composto de trialquilo-borano tal como o tributil-borano na presença de borohidreto de sódio num solvente inerte:
- c) fazer-se a oxidação do produto do passo B com uma solução de peróxido de hidrogénio aquosa alcalina para proporcionar um composto da fórmula





e

- (d) fazer-se a ciclização do produto do passo C) numa lactona de fórmula I anterior por aquecimento num solvente inerte tal como o tolueno ou, em alternativa, se converter o produto do passo C) num sal farmacêuticamente aceitável, por processos convencionais.