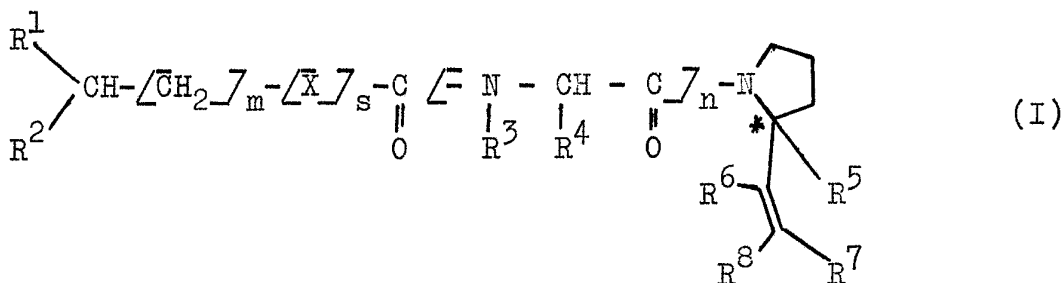


Memória descritiva referente à patente de invenção de HOECHST AKTIENGESSELLSCHAFT, alemã, industrial e comercial, com sede em D-6230 Frankfurt/Main 80, República Federal Alemã, (inventores: Dr. Rainer Henning e Dr. Franz Hock, residentes na Alemanha Ocidental), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS DE PIRROLIDINA E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM".

MEMÓRIA DESCRITIVA

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



em que

R¹ representa hidrogénio; alquilo com 1 a 6 átomos de carbono ou arilo com 6 a 12 átomos de carbono, que estão eventualmente substituídos por 1,2 ou 3 radicais iguais ou diferentes da série alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi com 1 a 4 áto-

mos de carbono, alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono, halogénio, nitro, hidroxí, amino, alquilamino e dialquilamino possuindo cada um dos grupos alquilo 1 a 4 átomos de carbono, ou um radical alquilenodioxí com 1 ou 2 átomos de carbono;

R^2 representa hidrogénio; alquilo com 1 a 6 átomos de carbono; arilo com 6 a 12 átomos de carbono; ariloxi com 6 a 12 átomos de carbono; aroilo com 7 a 13 átomos de carbono; hidroxí ou alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono, em que os grupos arilo, ariloxi, e aroilo estão cada um eventualmente substituidos por 1, 2, ou 3 radicais iguais ou diferentes da série alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono, halogénio, nitro, hidroxí, amino, alquilamino ou dialquilamino possuindo cada grupo alquilo 1 a 4 átomos de carbono, ou por um radical alquilenodioxí, com 1 ou 2 átomos de carbono; ou

R^1 e R^2 em conjunto representam benzilideno, estando o anel fenilo eventualmente substituido por 1, 2 ou 3 radicais iguais ou diferentes da série, alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono, halogénio, nitro, hidroxí, amino, alquilamino e dialquilamino possuindo cada um dos grupos alquilo 1 a 4 átomos de carbono, ou por um radical alquilenodioxí com 1 ou 2 átomos de carbono;

R^3 representa hidrogénio; alquilo com 1 a 6 átomos de carbono; arilalquilo com 6 a 12 átomos de carbono na parte arilo e 1 a 6 átomos de carbono na parte alquilo; cicloalquilo com 5 a 9 átomos de carbono; 1- ou 2-indanilo ou α - ou β -1,2,3,4-tetrahidronaftilo;

R^4 representa hidrogénio; alquilo com 1 a 6 átomos de carbono que pode estar eventualmente monosubstituido por amino, acilamino com 1 a 6 átomos de carbono, especialmente alcanoilamino com 1 a 6 átomos de carbono ou Boc-NH, ou benzoilamino; alcenilo com 2 a 6 átomos de carbono; cicloalquilo com 5 a 9 átomos de carbono; cicloalcenilo com 5 a 9 átomos de carbono; cicloalquiloalquilo com 5 a 7 átomos de carbono na parte cicloalquilo e 1 a 4 átomos de carbono na parte alquilo; arilo com 6 a 12 átomos de carbono ou arilo com 6 a 12 átomos de carbono parcialmente hidrogenados, que podem estar ainda substituidos cada um por 1, 2 ou 3 radicais iguais ou diferentes da serie alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi com 1 ou 2 átomos de

carbono e halogênio; aril-alquilo com 6 a 12 átomos de carbono na parte arilo e 1 a 4 átomos de carbono na parte alquilo, ou aroil-alquilo com 7 a 13 átomos de carbono na parte aroilo e 1 ou 2 átomos de carbono na parte alquilo, que podem estar os dois substituídos no radical arilo como anteriormente definido; um radical heterocíclico mono ou bicíclico com 5 a 7 ou respectivamente 8 a 10 átomos de anel, dos quais 1 a 9 átomos de anel são átomos de carbono e 1 ou 2 átomos de anel são átomos de enxofre ou oxigênio e/ou dos quais 1 a 4 átomos de anel representam átomos de azoto; ou no caso de não estarem ainda abrangidos pelas definições anteriores, representa cadeias laterais eventualmente protegidas de um α -aminoácido de ocorrência natural, ou

R^3 e R^4 em conjunto representam $-\text{CH}_2\text{--}_p-$, em que $p=3, 4$ ou 5 e em que um grupo metileno pode estar substituído por enxofre ou oxigênio;

R^5 representa hidrogênio; alquilo com 1 a 6 átomos de carbono; aril-alquilo com 6 a 12 átomos de carbono na parte arilo e 1 a 5 átomos de carbono na parte alquilo, que está eventualmente substituído na parte arilo por 1, 2 ou 3 radicais iguais ou diferentes da série alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono, halogênio, nitro, hidroxí, amino, alquilamino e dalquilamino possuindo cada um dos grupos alquilo 1 a 4 átomos de carbono, ou por um radical alquilenodioxí com 1 ou átomos de carbono;

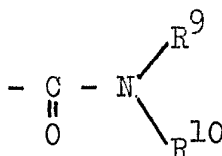
R^6 representa hidrogênio; alquilo com 1 a 6 átomos de carbono ou arilo com 6 a 12 átomos de carbono que estão eventualmente substituídos por 1 ou 2 radicais iguais ou diferentes da série alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi com 1 ou 2 átomos de carbono e halogênio, ou por um radical alquilenodioxí com 1 ou 2 átomos de carbono;

R^7 representa hidrogênio; alquilo com 1 a 6 átomos de carbono; ciano, aroilo com 7 a 13 átomos de carbono que está eventualmente substituído por 1 ou 2 radicais iguais ou diferentes da série alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi com 1 ou 2 átomos de carbono, halogênio e nitro, ou por um radical alquilenodioxí com 1 ou 2 átomos de carbono;

alcoxicarbonilo com 1 a 6 átomos de carbono na parte alcoxi ou

alcanoilo com 1 a 8 átomos de carbono;

R⁸ representa ciano; aroilo com 7 a 13 átomos de carbono ou arilalcanoilo com 6 a 12 átomos de carbono na parte arilo e 2 a 4 átomos de carbono na parte alcanoilo, podendo cada um dos grupos arilo estar substituído por 1, 2 ou 3 radicais iguais ou diferentes da série alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, alcoxí com 1 a 4 átomos de carbono, halogénio, nitro e hidróxi, ou por um radical alquilenodioxí com 1 ou 2 átomos de carbono; ou alcanoilo com 1 a 6 átomos de carbono; alcóxicarbonilo com 1 a 6 átomos de carbono na parte alcóxi; benzilóxicarbonilo ou um radical de fórmula



R⁹ e R¹⁰ são iguais ou diferentes e representam hidrogénio; alquilo com 1 a 8 átomos de carbono; arilo com 6 a 12 átomos de carbono ou aril-alquilo com 6 a 12 átomos de carbono na parte arilo e 1 a 8 átomos de carbono na parte alquilo, estando cada um dos grupos arilo eventualmente substituído por 1, 2 ou 3 radicais iguais ou diferentes da série alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, alcóxi com 1 a 4 átomos de carbono, halogénio e hidróxi, ou por um radical alquilenodioxí com 1 ou 2 átomos de carbono; ou cicloalquilo com 5 a 9 átomos de carbono; ou R⁹ e R¹⁰ em conjunto com o átomo de azoto a que estão ligados formam um anel heterocíclico de 5 a 10 membros que contém como átomos de anel 2 a 9 átomos de carbono e eventualmente 1 ou 2 outros heteroátomos iguais ou diferentes da série oxigénio, enxofre e azoto, e que está eventualmente substituído por um radical da série alquilo com 1 a 8 átomos de carbono, fenilo, fenilalquilo com 1 a 4 átomos de carbono na parte alquilo, benzoilo, fenil-alcanoilo com 2 a 4 átomos de carbono na parte alcanoilo, 2- ou 3- furoilo, 2-, 3- ou 4-piridilo e 2-, 4- ou 5-pirimidinilo, em que os grupos fenilo, fenilalquilo, benzoilo e fenilalcanoilo podem por sua vez estar substituídos, cada um, no radical fenilo por 1, 2 ou 3 radicais iguais ou diferentes da série alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, alcóxi com 1 a 4

átomos de carbono, halogênio, hidroxí, ciano e nitro ou por um radical alquilenodioxí com 1 ou 2 átomos de carbono;

X representa oxigênio; imino ou N-alquilimino com 1 a 8 átomos de carbono;

m é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

n é 0, 1 ou 2 e

s é 0 ou 1;

assim como aos seus sais fisiologicamente aceitáveis, no caso de estes poderem ser obtidos.

O radical alquilo pode ter cadeia linear ou ramificada e é por exemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, reopentilo, s-pentilo, t-pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo ou octilo. O mesmo é válido para os radicais derivados daqueles tais como alcoxi, alquilamino, dialquilamino, alcanolilo, alcóxicarbonilo e áralquilo.

Arilo é por exemplo fenilo, α - ou β -naftilo, 2-, 3- ou 4-bifenililo; é preferível fenilo. O mesmo é válido para os radicais derivados daqueles, como por exemplo ariloxi, aralquilo, arilo, aroilo, e arilalcanolilo.

Halogênio é fluor, cloro, bromo ou iodo. São preferidos fluor, cloro e bromo.

Por R^4 , quando figura nos significados de um radical heterocíclico, monocíclico ou bicíclico, com 5 a 7 ou 8 a 10 átomos de anel respectivamente, dos quais 1 a 9 átomos de anel são átomos de carbono, e 1 a 2 átomos do anel são átomos de enxofre ou de oxigênio e/ou dos quais 1 a 4 átomos de azoto, entendem-se por exemplo tienilo, benzo[b]tienilo, furilo, piranilo, benzofurilo, pirrolino, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinimp, piridazinilo, indazolilo, isoindolilo, indolino, purinilo, quinolizininilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolilo, cinolinilo, pteridinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo ou isotiazolilo. Estes radicais podem também estar hidrogenados, total ou parcialmente.

R^9 e R^{10} em conjunto com o átomo de azoto a que estão ligados podem formar um anel heterocíclico de 5 a 10 membros, de preferência com 5 a 7 membros, o qual contém

como átomos do anel 2 a 9 átomos de carbono e eventualmente 1 ou 2 de outros heteroátomos iguais ou diferentes da série oxigênio, enxofre e azoto, e que está eventualmente monosubstituído da forma acima indicada. Este radical heterocíclico pode ser saturado ou insaturado, monocíclico ou bicíclico. São todavia preferidos radicais saturados monocíclicos, tais como por exemplo piperidino, pirrolidinilo, 1-azepinilo, morfolino, piperazino ou homopiperazino.

Os compostos de fórmula I possuem átomos de carbono quirálicos. Tanto a configuração R como também a configuração S de todos os centros assimétricos são objeto da invenção. Os compostos de fórmula I podem pois ocorrer como isômeros ópticos, como diastereômeros, como racenatos ou como misturas dos mesmos. São todavia preferidos os compostos de fórmula I nos quais os átomos de carbono marcados com um asterisco (*) possuem a configuração S. No caso de R⁴ representar a cadeia lateral de cisteína, é contudo preferida a configuração R deste centro.

Os α -aminoácidos de ocorrência natural, como por exemplo Ala, Val, Leu, Ile, Phe, Abu, C-Ph-Gly, His, Trp, Lys, Orn, Dab, Dap, Daap, Dapi, Arg, Cit, Glu, Gln, Asp, Cys, Met, Hyl, Ser, Thr e Tyr, estão descritos por exemplo em Ann. Rev. Biochem. 38 [1969] 137-158 e FEBS Letters 64 [1976] 29-35.

No caso de R⁴ representar uma cadeia lateral protegida de um α -aminoácido de ocorrência natural, como por exemplo Ser, Thr, Asp, Asn, Glu, Gln, Arg, Lys, Hyl, Cys, Orn, Cit, Tyr, Trp ou His, protegidos, são preferidos como grupos de bloqueio os grupos correntemente utilizados na química dos peptídios (ver por exemplo T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis, Nova York 1981, ou Bodanszky, Bodanszky "Principles and Practice of Peptide Synthesis", Berlim, 1984). No caso de R⁴ representar uma cadeia lateral de ligina protegida, são preferidos os grupos de bloqueio de amino conhecidos, mas especialmente alcancóilo com 1 a 6 átomos de carbono. No caso de R⁴ representar uma cadeia lateral de tirosina, são preferidos os grupos de bloqueio éter no oxigênio, especialmente

alquilo com 1 a 6 átomos de carbono; os grupos de bloqueio particularmente preferidos são metilo e etilo.

Como sais interessam particularmente sais alcalinos ou alcalinoterrossos, sais com aminas fisiologicamente compatíveis e sais com ácidos orgânicos ou inorgânicos, tais como por exemplo clorídrico, bromídrico, sulfúrico, maleico, fumárico.

São preferidos os compostos de fórmula I nos quais R^1 representa hidrogénio; alquilo com 1 a 4 átomos de carbono ou fenilo que está eventualmente substituído por 1 ou 2 radicais iguais ou diferentes da série metilo, etilo, metoxi, fluor, cloro, bromo, nitro, hidroxí, amino, metilamino e dimetilamino, ou por 3 radicais metoxi, ou por 1 radical metilenodioxí;

R^2 representa hidrogénio; fenilo; fenoxi; benzoilo; hidroxí ou metoxi, estando cada um dos radicais fenilo, fenoxi, e benzoilo eventualmente substituído por 1 ou 2 radicais iguais ou diferentes da série metilo, etilo, metoxi, fluor, cloro, bromo, nitro, hidroxí, amino, metilamino e dimetilamino, ou um radical metilenodioxí; ou R^1 e R^2 conjuntamente representam benzilideno, em que o radical fenilo está eventualmente substituído por 1 ou 2 radicais iguais ou diferentes da série metilo, etilo, metoxi, fluor, cloro, bromo e hidroxí, por 3 radicais metoxi, ou por um radical metilenodioxí;

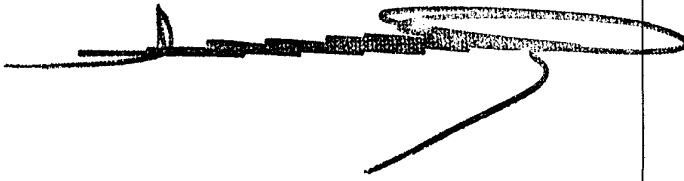
R^3 representa hidrogénio, alquilo com 1 a 4 átomos de carbono; benzilo; fenetilo; ciclopentilo; ciclohexilo ou 2-indanilo;

R^4 representa hidrogénio ou uma cadeia lateral eventualmente protegida da um α -aminoácido de ocorrência natural; ou

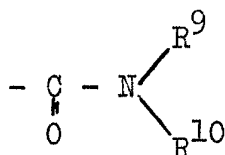
R^3 e R^4 em conjunto representam um radical $-\text{[CH}_2\text{]}_p-$, que é definido como anteriormente e em que $p = 3$ ou 4 ;

R^5 representa hidrogénio; metilo; etilo; benzilo ou fenetilo; os quais estão eventualmente substituídos, cada um, no radical fenilo, por 1, 2 ou 3 radicais iguais ou diferentes da série metoxi, fluor, cloro e bromo, ou por um radical metilenodioxí;

R^6 representa hidrogénio; alquilo com 1 a 4 átomos de carbono; fenilo; o-, m- ou p-metoxifenilo; 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ou 3,5-dimetoxifenilo; o-, m- ou p-tolilo; 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ou 3,5-xililo; o-, m- ou p-fluorfenilo; o-, m- ou


p-clorofenilo ou 2,3- ou 3,4-metilenodioxifenilo;
R⁷ representa hidrogénio; alquilo com 1 a 4 átomos de carbono;
ciano; benzoilo que está eventualmente substituído por 1 ou 2
radicais iguais ou diferentes da série metilo, metoxi, fluor,
cloro, bromo e nitro ou por um radical metilenodioxi; alcoxicar
bonilo com 1 a 4 átomos de carbono na parte alcoxi ou alcanóilo
com 1 a 5 átomos de carbono;

R⁸ representa ciano; benzoilo que está eventualmente substituído por 1 ou 2 radicais iguais ou diferentes da série metilo, metoxi, fluor, cloro e bromo, por 3 radicais metoxi, ou por um radical metilenodioxi; alcanóilo com 1 a 4 átomos de carbono, alcoxicarbonilo com 1 a 4 átomos de carbono na parte alcoxi, ou um radical de fórmula



R⁹ e R¹⁰ são iguais ou diferentes e representam hidrogénio; alquilo com 1 a 6 átomos de carbono; fenilo ou fenil-alquilo com 1 a 4 átomos de carbono na parte alquilo, em que cada um dos radicais fenilo pode estar substituído por 1 ou 2 radicais iguais ou diferentes da série metilo, etilo, metoxi, fluor, cloro, bromo e hidroxí, por 3 radicais metoxi ou por um radical metilenodioxi; ciclopentilo, ciclohexilo ou cicloheptilo; ou R⁹ em conjunto com o átomo de azoto a que estão ligados formam um anel heterocíclico de 5 a 7 membros que contém como átomos de anel 2 a 6 átomos de carbono e eventualmente 1 ou 2 outros heteroátomos iguais ou diferentes da série oxigénio, enxofre e azoto, e que está eventualmente substituído por um radical da série alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, fenilo, fenilalquilo com 1 a 4 átomos de carbono na parte alquilo, benzoilo, 2- ou 3-furoilo, 2-, 3- ou 4-piridilo e 2-, 4- ou 5-pirimidinilo, em que os grupos fenilo, fenilalquilo e benzoilo por sua vez podem estar substituídos cada um na parte fenilo por 1 ou 2 radicais iguais ou diferentes da série metilo, metoxi, fluor, cloro, bromo, ciano, nitro e hidroxí, por 3 radicais metoxi ou por um

radical metilenodioxí;
X representa oxigénio;
m é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;
n é 0 ou 1 e
s é 0 ou 1.

São especialmente preferidos os compostos de fórmula I em que

R¹ representa hidrogénio; metilo; etilo; propilo; isopropilo; fenilo; o-, m- ou p-tolilo; o-, m- ou p-clorofenilo; o-, m- ou p-fluorfenilo; o-, m- ou p-metoxifenilo ou 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ou 3,5-dimetoxifenilo;

R² representa hidrogénio; fenilo; o-, m- ou p-tolilo; o-, m- ou p-clorofenilo; o-, m- ou p-fluorfenilo; o-, m- ou p-metoxifenilo; 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ou 3,5-dimetoxifenilo; fenoxi; o-, m- ou p-toliloxi; o-, m- ou p-clorofenoxi; o-, m- ou p-fluorfenoxi; o-, m- ou p-metoxifenoxi; 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ou 3,5-dimetoxifenoxi; benzoilo; o-, m- ou p-toluoilo; o-, m- ou p-clorobenzoilo; o-, m- ou p-fluorbenzoilo; o-, m- ou p-metoxibenzoilo; 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ou 3,5-dimetoxibenzoilo; hidroxi ou metoxi; ou

R¹ e R² em conjunto representam benzilideno; o-, m- ou p-metilbenzilideno; o-, m- ou p-metoxibenzilideno ou 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ou 3,5-dimetoxibenzilideno;

R³ representa hidrogénio; metilo ou benzilo;

R⁴ representa hidrogénio; metilo; n-propilo; isopropilo; n-butilo; isobutilo; s-butilo ou benzilo; ou

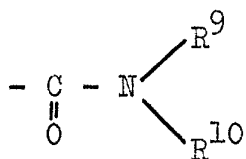
R³ e R⁴ em conjunto representam $-\text{[CH}_2\text{]}_3-$;

R⁵ representa hidrogénio ou metilo;

R⁶ representa hidrogénio ou metilo;

R⁷ representa hidrogénio; metilo; ciano; benzoilo; o-, m- ou p-metoxibenzoilo; o-, m- ou p-clorobenzoilo; 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ou 3,5-dimetoxibenzoilo; acetilo, metoxicarbonilo ou etoxicarbonilo;

R⁸ representa ciano; formilo; benzoilo; o-, m- ou p-metoxibenzoilo, o-, m- ou p-clorobenzoilo; 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ou 3,5-dimetoxibenzoilo; acetilo; metoxicarbonilo; etoxicarbonilo ou um radical de fórmula



R^9 e R^{10} são iguais ou diferentes e representam hidrogénio; alquilo com 1 a 6 átomos de carbono; fenilo ou fenilalquilo com 1 a 4 átomos de carbono na parte alquilo, em que cada um dos radicais fenilo pode estar substituído por 1 ou 2 radicais iguais ou diferentes da série metilo, metoxi, fluor e cloro, por 3 radicais metoxi ou por um radical metilenodioxo; ciclopentilo ou ciclohexilo; ou R^9 e R^{10} em conjunto com o átomo de azoto a que estão ligados formam um anel heterocíclico de 5 a 7 membros que contém como átomos de anel 2 a 6 átomos de carbono e eventualmente um ou 2 de outros heteroátomos iguais ou diferentes da série oxigénio, enxofre e azoto, e que está eventualmente monosubstituído por metilo, fenilo, fenilalquilo com 1 a 4 átomos de carbono na parte alquilo, benzoilo, piridilo ou pirimidinilo, em que os radicais fenilo, fenilalquilo e benzoilo por sua vez podem estar substituídos cada um no radical fenilo por 1 ou 2 radicais iguais ou diferentes da série metilo, metoxi, fluor, cloro, ciano e nitro ou por 3 radicais metoxi;

X representa oxigénio,

m é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

n 0 ou 1 e

s é 0 ou 1.

São especialmente preferidos os compostos de fórmula I em que

R^2 representa hidrogénio;

R^3 e R^4 em conjunto representam $-\text{[CH}_2\text{]}_3-$;

R^5 representa hidrogénio;

R^6 representa hidrogénio;

R^7 representa hidrogénio;

X representa oxigénio;

m é 1, 2, 3 ou 4;

m é 1 e

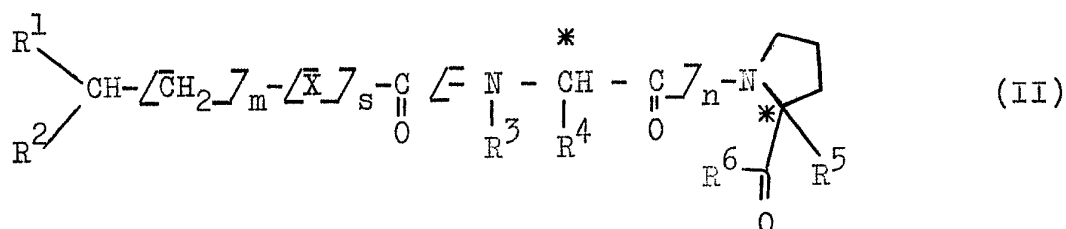
s é 0 ou 1,

assim como os compostos de fórmula I em que

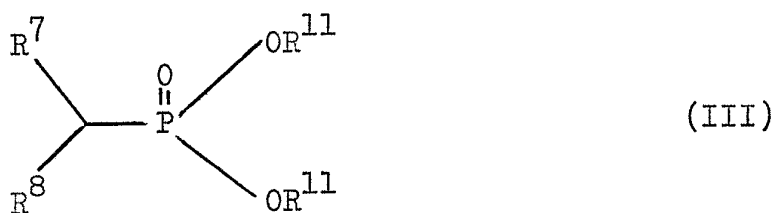
R^5 representa hidrogénio;
 R^6 representa hidrogénio;
 R^7 representa hidrogénio;
 X representa oxigénio;
 m é 1, 2, 3 ou 4,
 n é 0 e
 s é 0 ou 1.

A invenção refere-se também a um processo para a preparação dos compostos de fórmula I, o qual é caracterizado pelo facto de

a) se fazer reagir um composto de fórmula II



na qual R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 , X , m , n e s têm o mesmo significado que foi dado para a fórmula I, na presença de uma base com um composto de fórmula III



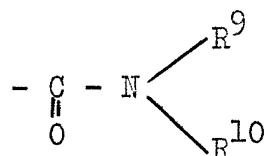
na qual R^7 e R^8 tem os mesmos significados que foram indicados para a fórmula I e R^{11} representa alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, fenilo ou fenilalquilo com 1 a 4 átomos de carbono na parte alquilo; ou

b) se fazer reagir um composto de fórmula II definida em (a) com um composto de fórmula IV



na qual R^7 e R^8 têm os mesmos significados que foram indicados para a fórmula I e R^{12} representa fenilo, alquifenilo ou dialquifenilo, possuindo cada grupo fenilo 1 a 6 átomos de carbono ou

c) para a preparação de um composto de fórmula I em que R^8 representa um radical de fórmula



c₁) se fazer reagir um composto de fórmula I na qual R^8 representa alcóxicarbonilo com 1 a 6 átomos de carbono na parte alcoxi e os restantes radicais e variáveis são definidos como anteriormente, com um composto de fórmula V



na qual R^9 e R^{10} têm os mesmos significados que foram indicados para a fórmula I; ou

c₂) se fazer reagir um composto de fórmula I na qual R^8 representa carboxi e os restantes radicais e variáveis são definidos como anteriormente, depois da sua transformação num derivado activado com um composto com a fórmula V definida em (c), e eventualmente se transformarem os compostos obtidos em (a), (b) ou (c) nos seus sais fisiologicamente aceitáveis.

A reacção de acordo com a variante

(a) do processo é realizada (ver para o efeito Chem. Revs. 74 [1974] 87) num dissolvente organico apropriado, como por exemplo num éter (por exemplo éter dietílico, tetrahydrofurano, éter glicolmonometílico e éter diglicoldimetílico) hidrocarbonetos (por exemplo ciclohexano, tolueno ou xileno) ou amidas (por exemplo dimetilformamida ou dimetilacetamida) na presença de uma base, como por exemplo um alcoolato alcalino, um hidre-

~~CONFIDENTIAL~~

to alcalino, um hidróxido alcalino, uma amida alcalino, 1,5-diazabicyclo(4,3,0)-5-moneo, 1,8-diazabicyclo(5,4,0)-7-undeceno ou de uma dialquilamida de lítio, a -80°C até $+50^{\circ}\text{C}$, de preferência de -40°C até $+30^{\circ}\text{C}$.

Se se trabalhar de acordo com a variante (b) do processo (ver a propósito Accts. Chem. Res. 7 /1974/ 6 e 83) utiliza-se então como meio reactivo um dissolvente orgânico aprótico, como por exemplo um hidrocarboneto (por exemplo benzeno, tolueno, xileno, tetrahidronaftalina) um hidrocarboneto clorado (por exemplo diclorometano ou dicloroetano) uma amida (como dimetilformamida ou dimetilacetamida) ou sulfóxido de dimetilo, a uma temperatura de reacção de 0°C até à temperatura de ebulição da mistura reactiva, preferivelmente de 40°C até ao ponto de ebulição da mistura reactiva.

A transamidação de acordo com a variante (c_1) do processo é realizada num dissolvente polar prótico ou aprótico, como um álcool inferior (por exemplo etanol ou n-butanol) sulfóxido de dimetilo ou dimetilformamida, a 0°C até à temperatura de ebulição da mistura reactiva, de preferência de 30°C até ao ponto de ebulição da mistura reactiva, ou sem dissolvente desde 0 até 100°C .

Na variante (c_2) do processo transforma-se um composto de fórmula I ($R^8 = \text{COOH}$) num derivado activado tal como um cloreto de ácido, um anidrido ou éster activado (ver Schröder, Lübke "The Peptides" vol I, Nova Iorque, 1965, págs 77-128) e a reacção prossegue depois num dissolvente orgânico apropriado, de preferência da série dos dissolventes mencionados na variante (c_1), a uma temperatura compreendida entre -20°C e o ponto de ebulição da mistura reactiva, de preferência entre 0°C e o ponto de ebulição da mistura reactiva.

Os compostos de fórmula II ou são conhecidos da literatura ou podem ser obtidos por analogia com processos conhecidos da literatura; alguns representantes estão descritos por exemplo no Pedido de Patente Europeia EP-A-172 458 e EP-A-201 742 e no Pedido de Patente Japonesa 1183-297, bem como em Life Sci. 33, 2149 (1983).

Os compostos de fórmula I de acordo com a invenção são inibidores de prolil-endoropeptidase (EC

3.4.21.26). Deste enzima sabe-se que ele degrada neuropeptídeos como substância P, neurotensiva, LHRH, TRH, vasopressina, assim como angiotensina II (Life Sci. 33, 2149 (1983)). Estes neuropeptídeos estão associados com importantes funções no sistema nervoso central (SNC). Por inibição da sua degradação por meio da inibição de prolil-endopeptidase, por intermédio dos compostos de fórmula I, são desencadeadas acções no sistema nervoso-central de diversas naturezas, especialmente acções anti-amnéticas, anti-psicóticas, ansiolíticas e anti-depressivas.

Os compostos de fórmula I prestam-se por consequência para o tratamento de diversas doenças do sistema nervoso central, especialmente como nootrópicos e antipsicóticos, em animais de sangue quente, preferivelmente no homem. A utilização dos compostos de acordo com a invenção pode ser feita por via intravenosa, subcutânea ou per oral, por si só ou em combinação com outras substâncias eficazes sobre o sistema nervoso central.

A dose, consoante a natureza e gravidade dos estados a tratar, situa-se em 0,1-100 mg/kg/dia, especialmente em 1-10 mg/kg/dia. Em casos severos pode também ser aumentada, visto que até ao presente não se observaram quaisquer propriedades tóxicas.

Os compostos de acordo com a presente invenção podem ser administrados por via oral, ou parentérica, em composições farmacêuticas correspondentes. Para uma forma de aplicação oral os compostos activos são misturados com aditivos apropriados para o efeito, tais como substâncias veiculares, estabilisadores ou diluentes inertes, e são depois postos em formas apropriadas para administração por métodos correntes, as quais incluem comprimidos, drageias, cápsulas, suspensões aquosas, alcoólicas ou oleosas. Como substâncias de suporte inertes interessam por exemplo goma arábica, carbonato de magnésio, fosfato de potássio, lactose, glucose ou amidos, especialmente fécula de milho. Neste caso a composição pode ser preparada tanto como um granulado seco como um granulado húmido. Como substâncias veiculares oleosas ou dissolventes interessam por exemplo óleos vegetais e animais, tais como óleo de girassol ou óleo de fígado de bacalhau.

Para aplicação subcutânea ou intravenosa os compostos activos ou os seus sais fisiologicamente aceitáveis, eventualmente em mistura com as substâncias apropriadas para o efeito, tais como auxiliares de dissolução, emulsificantes ou outras substâncias auxiliares, são postas em solução, suspensão ou emulsão. Como dissolventes para os novos compostos activos e os correspondentes sais fisiologicamente aceitáveis podem empregar-se por exemplo água, soro fisiológico ou álcoois, por exemplo etanol, propanodiol, ou glicerina. E além destes também soluções de açúcares, tais como soluções de glucose ou de manite, ou ainda uma mistura dos diversos dissolventes mencionados.

Os exemplos que se seguem servem para uma melhor elucidação da invenção sem a limitarem aos compostos concretamente mencionados.

Exemplo 1

3- $\overline{N}$ -(N-benziloxycarbonil-S-prolil)-pirrolidino-2-S-il/-acrilato de etilo

0,61 g (2,7 mmoles) de acetato de trietilfosfónio são adicionados a uma suspensão de 0,33 g de t-butilato de potássio em 25 ml de tetrahydrofurano, a -78°C . Passados 10 min. a -78°C aquece-se até à temperatura ambiente, depois passados 15 min. arrefece-se de novo até -78°C e adicionam-se 0,9 g (2,7 mmoles) de n-benziloxycarbonil-S-prolil-S-prolinol. A solução é aquecida lentamente até à temperatura ambiente e é agitada continuamente por 3 h. Depois da diluição com água extrai-se com acetato de etilo, seca-se com sulfato de sódio e concentra-se. A cromatografia em sílica-gel (acetato de etilo/ciclohexano 2:1, seguidamente acetato de etilo) produz 1 g do composto de título na forma de um óleo incolor viscoso.

$[\alpha]_D^{22}$: $-55,3^{\circ}$ (c = 1,1, acetato de etilo)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 7,9-7,7 (m, 5H); 6,95-6,7 (m, 1H);
5,9-5,65 (m, 1H); 5,3-4,9 (m, 2H); 4,9-4,8 +
4,7-4,6 (m, 1H); 4,55-4,4 (m, 1H); 4,3-4,1
(m, 3H); 3,9-3,3 (m, 4H); 2,3-1,7 (m, 6H);

1,7-1,5 (m, 2H); 1,4-1,2 (m, 3H) ppm.
MS: (m/z): 400 (M^+ + 1 100 %) (ionização química)

Exemplo 2

3- $\overline{N}$ -(4-fenil-butilil)-pirrolidino-2-S-il7-acrilato de metilo
1,1 g (6 mmoles) de acetato de trimetilfosfônio são dissolvidos em 20 ml de tetrahidrofurano e misturados a -30°C com 0,67 g de t-butilato de potássio. Depois de 30 minutos à temperatura ambiente adicionam-se a -78°C 1,1 g de N-(4-fenil-butilil)-S-prolinal. Após lento aquecimento até à temperatura ambiente e agitação durante 30 minutos dilui-se com água e extrai-se com acetato de etilo. Os extractos depois de reunidos são lavados com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca-se com sulfato de sódio e concentra-se. A cromatografia através de sílica-gel (acetato de etilo/ciclohexano 2:1) produz 0,55 g do composto de título na forma de óleo incolor.

$[\alpha]_D^{23} = -43,7^{\circ}$ (c = 1, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,2 (s, 5H); 7,05-6,6 (m, 1H); 6,1-5,6 (m, 1H);
4,9-4,2 (m, 1H); 3,73 + 3,7 (2s, 3H); 3,6-3,2
(m, 2H); 2,9-1,4 (m, 10H) ppm.

MS (m/z): 302 (M^+ + 1, 100 %), (ionização química)

Exemplo 3

ácido 3- $\overline{N}$ -(4-fenil-butilil)-pirrolidino-2-S-il7-acrílico

1 g de 3- $\overline{N}$ -(4-fenil-butilil)-pirrolidino-2-S-il7-acrilato de metilo são dissolvidos em 10 ml de metanol e misturados com 4 ml de soda cáustica aquosa 1 N. Depois de 16 horas à temperatura ambiente elimina-se o metanol em vácuo, o resíduo é diluído com água e é extraído com acetato de etilo. A fase aquosa é acidificada com ácido clorídrico aquoso 2N e é extraída com acetato de etilo. Depois da secagem da fase orgânica com sulfato de magnésio concentra-se a mesma. O produto bruto é cromatografado em sílica-gel (eluente: cloreto de metileno/metanol (15:1)).

Obtêm-se 0,66 g de um óleo incolor.

$[\alpha]_D^{23} = -68,2^{\circ}$ (c = 1, CH_2Cl_2)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,8 (s, 1H); 7,2 (s, 5H); 7,05-6,6 (m, 1H);

5,9-5,5 (m, 1H); 4,9-4,1 (m, 1H); 3,7-3,2 (m, 2H); 2,8-2,4 (m, 2H); 2,4-1,6 (m, 8H) ppm.

Exemplo 4

Pirrolidida do ácido 3- $\overline{N}$ -(4-fenil-butiril)-pirrolidino-2-S-il7-acrílico

1 g de ácido 3- $\overline{N}$ -(4-fenilbutiril)-pirrolidino-2-S-il7-acrílico são misturados em 20 ml de dimetilformamida com 0,53 g de 1-hidroxibenzotriazol, 0,4 g de N-etilmorfolina e 0,23 g de pirrolidina. Adicionam-se 0,72 g de dicitclohexilcarbodiimida e a solução é agitada durante 2 horas à temperatura ambiente. A dicitclohexilureia que precipita é removida por filtração e o dissolvente é eliminado em vácuo. O resíduo é tomado em acetato de etilo e é lavado sucessivamente com solução aquosa 1 N de hidrogenocarbonato de sódio, ácido cítrico aquoso a 10%, solução aquosa a 1 N de hidrogenocarbonato de sódio e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca-se depois com sulfato de sódio e concentra-se. A cromatografia através de sílica-gel produz 0,24 g de composto de título na forma de um óleo

$[\alpha]_D^{21} = -46,9^\circ$ (c = 0,104; CH_2Cl_2)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,25 (s, 5H); 7,1-6,55 (m, 1H); 6,4-5,9 (m, 1H); 5,0-4,5 (m, 1H); 3,8-3,3 (m, 6H); 3,0-2,5 (m, 2H); 2,5-1,5 (m, 12H) ppm.

Exemplo 5

N-propilamida do ácido 3- $\overline{N}$ -(4-fenilbutiril)-pirrolidino-2-S-il7-acrílico

De acordo com o processo indicado no exemplo 4 faz-se reagir 1 g de ácido 3- $\overline{N}$ -(4-fenilbutiril)-pirrolidino-2S-il7-acrílico com 0,205 g de N-propilamina. Obtêm-se 0,65 g do composto de título na forma de um óleo após cromatografia através de sílica-gel com cloreto de metileno/metanol (20:1).

$[\alpha]_D^{21} = -60,2^\circ$ (c = 0,264, CH_2Cl_2)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 7,2 (s, 5H); 7,0-6,5 (m, 1H); 6,0-5,5 (m,

1H); 5,0-4,3 (m, 1H); 3,7-3,05 (m, 4H); 2,8-2,5 (m, 2H); 2,5-1,3 (m, 10H); 0,93 (t, 3H) ppm.

Exemplo 6

N-benzilamida do ácido 3- $\overline{N}$ -(4-fenilbutiril)-pirrolidino-2-S-il7-acrílico

De acordo com o processo descrito no exemplo 4 faz-se reagir 1 g de ácido 3- $\overline{N}$ -(4-fenilbutiril)-pirrolidino-2-S-il7-acrílico com 0,37 g de benzilamina. Depois da cromatografia através de sílica-gel utilizando como eluente cloreto de metileno/metanol (25:1) obtêm-se 0,8 g do composto de título; pf. 75-76°C (em acetato de etilo/éter diisopropílico)

$[\alpha]_D^{21} = -50,8^\circ$ (c = 0,206, CH₂Cl₂).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,3-7,1 (m, 10H); 7,0-6,5 (m, 1H); 6,0-5,5 (m, 1H); 5,0-4,3 (m, 1H); 4,53-4,43 (2s, 2H); 3,6-3,2 (m, 2H); 2,9-2,5 (m, 2H); 2,5-1,2 (m, 8H) ppm.

Exemplo 7

Cloridrato da 4-metilpiperazida do ácido 3- $\overline{N}$ -(4-fenilbutiril)-pirrolidino-2,S-il7-acrílico

De acordo com o processo descrito no exemplo 4 faz-se reagir 1 g de ácido 3- $\overline{N}$ -(4-fenilbutiril)-pirrolidino-2-S-il7-acrílico com 0,39 g de N-metilpiperazina. A base livre do composto de título, purificada por cromatografia em sílica-gel (diclorometano/metanol = 10:1) é tomada em ácido clorídrico etanólico (2,5N) e concentrada. Obtém-se o cloridrato na forma de resina.

$[\alpha]_D^{24} = -34,25^\circ$ (c = 0,216, Metanol).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,2 (s, 5H); 7,0-6,0 (m, 2H); 4,8-4,3 (m, 1H); 3,9-3,3 (m, 6H); 2,9-1,4 (m, 14H); 2,27 (s, 3H) ppm.

Exemplo 8

N- $\overline{2}$ -(3,4-dimetoxifenil)-etil7-amida do ácido 3- $\overline{N}$ -(4-fenilbutiril)-pirrolidino-2-S-il7-acrílico

De acordo com o processo descrito no exemplo 4 faz-se reagir 1 g do ácido 3- $\overline{N}$ -(4-fenilbutiril)-pirrolidino-2-S-il $\overline{7}$ -acrílico com 0,63 g de homoveratrilamina. Depois da cromatografia em sílica-gel com cloreto de metileno/metanol (25:1), obtêm-se 1,1 g do composto de título na forma de cristais incolores com o ponto de fusão 89-90°C (em acetato de etilo/éter diisopropílico).

$[\alpha]_D^{21}$: -44° (c = 0,28, CH₂Cl₂)

¹H-NMR (CDCl₂) : δ = 7,3-7,0 (m, 5H); 6,8-6,6 (m, 3H); 7,0-6,4 (m, 1H); 6,0-5,4 (m, 1H); 4,8-4,3 (m, 1H); 3,86 (s, 6H); 4,0-3,2 (m, 4H); 3,0-2,5 (m, 4H); 2,5-1,6 (m, 8H) ppm.

Exemplo 9

N-(4-fenil)-piperazida do ácido 3- $\overline{N}$ -(4-fenilbutiril)-pirrolidino-2-S-il $\overline{7}$ -acrílico

De acordo com o processo descrito no exemplo 4 faz-se reagir 1 g de ácido 3- $\overline{N}$ -(4-fenilbutiril)-pirrolidino-2-S-il $\overline{7}$ -acrílico com 0,56 g de fenilpiperazina. Depois da cromatografia em sílica-gel com cloreto de metileno/metanol (21:1), obtêm-se 1,1 g do composto de título com a forma de uma resina.

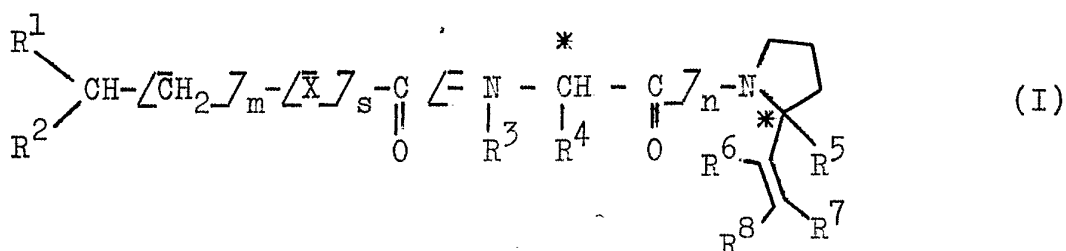
$[\alpha]_D^{24}$ = -33,5° (c = 0,31/CH₃OH)

¹H-NMR (CDCl₃) : δ = 7,3-6,8 (m, 10H); 7,0-6,0 (m, 2H); 4,9-4,3 (m, 1H); 4,0-3,3 (m, 6H); 3,3-3,0 (m, 4H); 2,8-2,5 (m, 2H); 2,5-1,7 (m, 8H) ppm.

REIVINDICAÇÕES

- 1ª -

Processo para a preparação de um composto de fórmula 1



em que

R^1 representa hidrogénio; alquilo com 1 a 6 átomos de carbono ou arilo com 6 a 12 átomos de carbono, os quais estão eventualmente substituídos por 1, 2 ou 3 radicais iguais ou diferentes da série alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono, halogénio, nitro, hidroxí, amino, alquilamino e dialquilamino possuindo cada 1 dos radicais alquilo 1 a 4 átomos de carbono, ou um radical alquilenodioxí com 1 ou 2 átomos de carbono;

R^2 representa hidrogénio, alquilo com 1 a 6 átomos de carbono; arilo com 6 a 12 átomos de carbono; ariloxi com 6 a 12 átomos de carbono; aroilo com 7 a 13 átomos de carbono; hidroxí, ou alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono, em que cada um dos grupos arilo, ariloxi e aroilo estão eventualmente substituídos por 1, 2 ou 3 radicais iguais ou diferentes da série alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono, halogénio, nitro, hidroxí, amino, alquilamino e dialquilamino possuindo cada um dos grupos alquilo 1 a 4 átomos de carbono, ou por um radical alquilenodioxí com 1 ou 2 átomos de carbono;

ou

R^1 e R^2 em conjunto representam benzilideno, estando o anel fenilo eventualmente substituído por 1, 2 ou 3 radicais iguais ou

diferentes da série alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono, halogénio, nitro, hidroxí, amino, alquilamino e dialquilamino possuindo cada um dos grupos alquilo 1 a 4 átomos de carbono, ou um radical alquilenodioxí com 1 ou 2 átomos de carbono;

R³ representa hidrogénio; alquilo com 1 a 6 átomos de carbono; arilalquilo com 6 a 12 átomos de carbono na parte arilo e 1 a 6 átomos de carbono na parte alquilo; cicloalquilo com 5 a 9 átomos de carbono; 1- ou 2-indanilo ou α - ou β -1, 2, 3, 4-tetrahidronaftilo;

R⁴ representa hidrogénio; alquilo com 1 a 6 átomos de carbono que pode estar monosubstituído por amino, por acilamino com 1 a 6 átomos de carbono; cicloalquilo com 5 a 9 átomos de carbono; cicloalcenilo com 5 a 9 átomos de carbono; cicloalquil-alquilo com 5 a 7 átomos de carbono na parte cicloalquilo e 1 a 4 átomos de carbono na parte alquilo; arilo com 6 a 12 átomos de carbono, ou arilo com 6 a 12 átomos de carbono em parte hidrogenado, podendo estar cada um substituído por 1, 2 ou 3 radicais iguais ou diferentes da série alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi com 1 ou 2 átomos de carbono e halogénio; aril-alquilo com 6 a 12 átomos de carbono na parte arilo, e 1 a 4 átomos de carbono na parte alquilo, ou aroil-alquilo com 7 a 13 átomos de carbono na parte aroilo e 1 ou 2 átomos de carbono na parte alquilo, podendo os 2 estar substituídos no radical arilo como definido anteriormente; um radical heterocíclico, monocíclico ou bicíclico, com 5 a 7 ou 8 a 10 átomos de anel respectivamente, dos quais 1 a 9 átomos de anel são átomos de carbono e 1 ou 2 átomos de anel são átomos de enxofre ou de oxigénio e/ou dos quais 1 a 4 átomos de anel são átomos de azoto; ou, no caso de não estarem abrangidos pelas definições anteriores, a cadeia lateral eventualmente protegida de um α -aminoácido de ocorrência natural, ou

R³ e R⁴ em conjunto representam $-\text{[CH}_2\text{]}_p-$, em que p = 3, 4 ou 5 e em que um grupo metileno pode estar substituído por enxofre ou oxigénio;

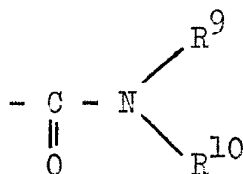
R⁵ representa hidrogénio; alquilo com 1 a 6 átomos de carbono; aril-alquilo com 6 a 12 átomos de carbono na parte arilo e 1

a 5 átomos de carbono na parte alquilo que está eventualmen-
te substituído na parte arilo por 1, 2 ou 3 radicais iguais
ou diferentes da série alquilo com 1 a 4 átomos de carbono,
alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono, halogénio, nitro, hidro-
xi, amino, alquilamino e dialquilamino possuindo cada um
dos grupos alquilo 1 a 4 átomos de carbono, ou por um radi-
cal alquilenodioxí com 1 ou 2 átomos de carbono;

R⁶ representa hidrogénio; alquilo com 1 a 6 átomos de carbono
ou arilo com 6 a 12 átomos de carbono que está eventualmen-
te substituído por 1 ou 2 radicais iguais ou diferentes da
série alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi com 1 ou
2 átomos de carbono e halogénio, ou por um radical alquile-
nodioxí com 1 ou 2 átomos de carbono;

R⁷ representa hidrogénio; alquilo com 1 a 6 átomos de carbono;
ciano; aroilo com 7 a 13 átomos de carbono que está eventual-
mente substituídos por 1 ou 2 radicais iguais ou diferentes
da série alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi com 1
ou 2 átomos de carbono, halogénio e nitro, ou por um radi-
cal alquilenodioxí com 1 ou 2 átomos de carbono; alcoxicar-
bonilo com 1 a 6 átomos de carbono na parte alcoxi ou alca-
noilo com 1 a 8 átomos de carbono;

R⁸ representa ciano; aroilo com 7 a 13 átomos de carbono ou
arilalcanoilo com 6 a 12 átomos de carbono na parte arilo e
2 a 4 átomos de carbono na parte alcanóilo, em que cada um
dos grupos arilo pode estar substituído por 1, 2 ou 3 radi-
cais iguais ou diferentes da série alquilo com 1 a 4 átomos
de carbono, alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono, halogénio,
nitro e hidroxí ou por um radical alquilenodioxí com 1 ou 2
átomos de carbono; ou alcanóilo com 1 a 6 átomos de carbono;
alcoxicarbonilo com 1 a 6 átomos de carbono na parte alcoxi;
benziloxicarbonilo ou um radical de fórmula



R e R são iguais ou diferentes e representam hidrogénio;

alquilo com 1 a 8 átomos de carbono; arilo com 6 a 12 átomos de carbono ou aril-alquilo com 6 a 12 átomos de carbono na parte arilo e 1 a 8 átomos de carbono na parte alquilo, em que cada um dos grupos arilo está eventualmente substituído por 1, 2 ou 3 radicais iguais ou diferentes da série alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono; halogénio e hidroxí, ou por um radical alquilenodioxí com 1 ou 2 átomos de carbono; ou cicloalquilo com 5 a 9 átomos de carbono; ou

R^9 e R^{10} conjuntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados formam um anel heterocíclico de 5 a 10 membros que contém como átomos de anel 2 a 9 átomos de carbono e eventualmente 1 ou 2 de outros heteroátomos iguais ou diferentes da série oxigénio, enxofre e azoto, e que está eventualmente substituído por um radical da série alquilo com 1 a 8 átomos de carbono, fenilo, fenil-alquilo com 1 a 4 átomos de carbono na parte alquilo, benzoil, fenil-alcanoilo com 2 a 4 átomos de carbono na parte alquilo, furoilo, piridilo e pirimidinilo, em que os grupos fenilo, fenilalquilo, benzoilo e fenilalcanoilo por sua vez podem estar cada um substituído na parte fenilo por 1, 2 ou 3 radicais iguais ou diferentes da série alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono, halogénio, hidroxí, ciano e nitro, ou por um radical alquilenodioxí com 1 ou 2 átomos de carbono;

X representa oxigénio, imino ou N-alquilimino com 1 a 8 átomos de carbono;

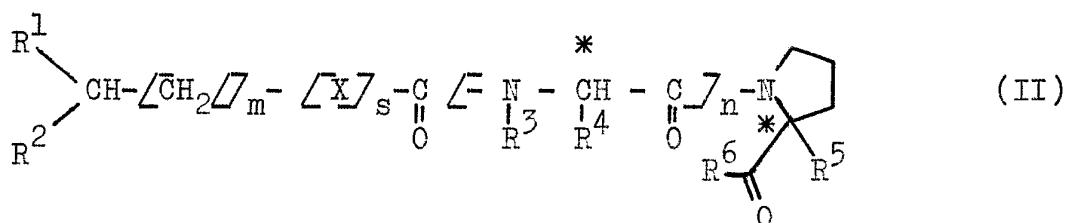
m é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

n é 0, 1 ou 2 e

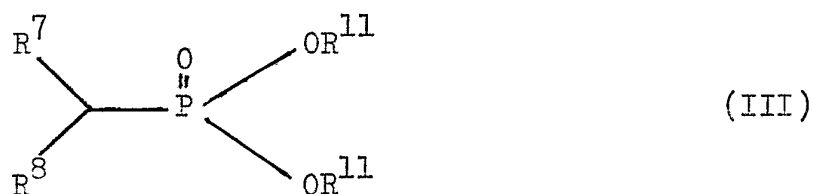
s é 0 ou 1,

bem como os seus sais fisiologicamente aceitáveis no caso de estes poderem ser obtidos, caracterizado pelo facto de

a) fazer-se reagir um composto de fórmula II



na qual R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 , X, m, n e s têm os mesmos significados que foram indicados para a fórmula I, na presença de uma base, com um composto de fórmula III



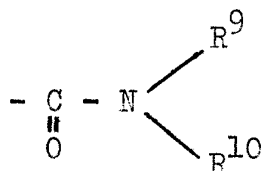
na qual R^7 e R^8 têm os mesmos significados que na fórmula I e R^{11} representa alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, fenilo ou fenil-alquilo com 1 a 4 átomos de carbono na parte alquilo; ou

b) fazer-se reagir um composto de fórmula II definida em (a) com um composto de fórmula IV



na qual R^7 e R^8 têm os mesmos significados que na fórmula I e R^{12} representa fenilo, alquifenilo ou dialquilfenilo possuindo 1 a 6 átomos de carbono em cada um dos grupos alquilo; ou

c) para a reacção de um composto de fórmula I em que R^8 representa um radical de fórmula



c₁) fazer-se reagir um composto de fórmula I na qual R^8 representa alcóxicarbonilo com 1 a 6 átomos de carbono na parte alcoxi e os restantes radicais e variáveis são definidos como anteriormente, com um composto de fórmula V



na qual R^9 e R^{10} têm os mesmos significados que foram indicados para a fórmula I, ou

c₂) fazer-se reagir um composto de fórmula I na qual R^8 representa carboxi e os restantes radicais e variáveis são definidos como anteriormente, depois da sua transformação num derivado activado com um composto de fórmula V definida em (c₁) e

eventualmente se transformarem os compostos obtidos de acordo com (a), (b) ou (c) nos seus sais fisiologicamente aceitáveis.

- 2ª -

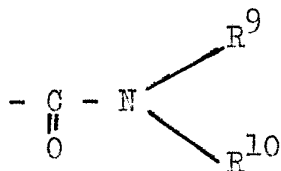
Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se obter um composto de fórmula I em que

R^1 representa hidrogénio; alquilo com 1 a 4 átomos de carbono ou fenilo, o qual está eventualmente substituído por 1 ou 2 radicais iguais ou diferentes da série metilo, etilo, metoxi, fluor, cloro, bromo, nitro, hidroxí, amino, metilamino e dimetilamino, ou por radicais metoxi, ou por um radical metilenodioxí;

R^2 representa hidrogénio; fenilo; fenoxi; benzoilo; hidroxí ou metoxi, em que os grupos fenilo, fenoxi e benzoilo estão eventualmente substituídos cada um por 1 ou 2 radicais iguais ou diferentes, da série metilo, etilo, metoxi, fluor, cloro, bromo, nitro, hidroxí, amino, metilamino, e dimetilamino, ou por um radical metilenodioxí; ou

R^1 e R^2 em conjunto representam benzilideno, em que o radical fenilo está eventualmente substituído por 1 ou 2 radicais iguais ou diferentes da série metilo, etilo, metoxi, fluor, cloro, bromo e hidroxí, 3 radicais metoxi, ou por um radical

- metilenodioxí;
- R³ representa hidrogénio; alquilo com 1 a 4 átomos de carbono; benzilo; fenetilo; ciclopentilo; ciclohexilo ou 2-indanilo;
- R⁴ representa hidrogénio ou a cadeia lateral eventualmente protegida de um -aminoácido de ocorrência natural; ou
- R³ e R⁴ em conjunto representam um radical $-\text{C}(\text{H}_2)_p-$, que é definido como na reivindicação 1 e em que $p = 3$ ou 4;
- R⁵ representa hidrogénio; metilo; etilo; benzilo ou fenetilo, em que cada um dos radicais fenilo está eventualmente substituído por 1, 2 ou 3 radicais iguais ou diferentes da série metoxi, fluor, cloro e bromo, ou por um radical metilenodioxí;
- R⁶ representa hidrogénio; alquilo com 1 a 4 átomos de carbono; fenilo; metoxifenilo; dimetoxifenilo; tolilo; xililo; fluorfenilo; clorofenilo ou metilenodioxifenilo;
- R⁷ representa hidrogénio; alquilo com 1 a 4 átomos de carbono; ciano; benzoilo que está eventualmente substituído por 1 ou 2 radicais iguais ou diferentes da série metilo, metoxi, fluor, cloro, bromo e nitro, ou um radical metilenodioxí; alcóxicarbonilo com 1 a 4 átomos de carbono na parte alquilo ou alcanoilo com 1 a 5 átomos de carbono;
- R⁸ representa ciano; benzoilo que está eventualmente substituído por 1 ou 2 radicais iguais ou diferentes da série metilo, metoxi, fluor, cloro e bromo, por três radicais metoxi ou por um radical metilenodioxí; alcanoilo com 1 a 4 átomos de carbono; alcóxicarbonilo com 1 a 4 átomos de carbono na parte alcóxi, ou um radical de fórmula



R⁹ e R¹⁰ são iguais ou diferentes e representam hidrogénio; alquilo com 1 a 6 átomos de carbono; fenilo ou fenil-alquilo com 1 a 4 átomos de carbono na parte alquilo, em que os radicais fenilo podem estar substituídos cada um por um ou dois radicais iguais ou diferentes da série metilo, etilo,

~~CONFIDENTIAL~~

metoxi, fluor, cloro, bromo e hidroxí, por três radicais metoxi ou por um radical metilenodioxí; ciclopentilo; ciclohexilo ou cicloheptilo; ou R⁹ e R¹⁰ em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados formam um anel heterocíclico de 5 a 7 membros que contêm como átomos de anel 2 a 6 átomos de carbono e eventualmente 1 ou 2 outros heteroátomos iguais ou diferentes da série oxigénio, enxofre e azoto, e que está eventualmente substituído por um radical da série alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, fenilo, fenilalquilo com 1 a 4 átomos de carbono, na parte alquilo, benzoilo, furoilo, piridilo e pirimidinilo, em que os radicais fenilo, fenilalquilo e benzoilo por sua vez podem estar substituídos cada um no radical fenilo por um ou dois radicais iguais ou diferentes da série metilo, metoxi, fluor, cloro, bromo, ciano, nitro e hidroxí, por três radicais metoxi ou por um radical metilenodioxí;

X representa oxigénio;

m é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

n é 0 ou 1 e

s é 0 ou 1,

assim como os seus sais fisiologicamente aceitáveis.

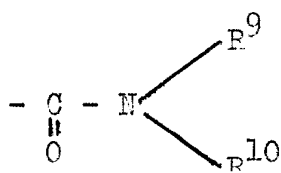
- 3ª -

Processo de acordo com as reivindicações 1 ou 2 caracterizado pelo facto de se obterem compostos de fórmula I em que

R¹ representa hidrogénio; metilo; etilo; propilo; isopropilo; fenilo; o-, m- ou p-tolilo; o-, m- ou p-clorofenilo; o-, m-, ou p-fluorfenilo; o-, m- ou p-metoxifenilo ou 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6- 3,4- ou 3,5-dimetoxifenilo;

R² representa hidrogénio; fenilo; o-, m- ou p-tolilo; o-, m- ou p-clorofenilo; o-, m- ou p-fluorfenilo; o-, m- ou p-metoxifenilo; 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ou 3,5-dimetoxifenilo; fenoxi; o-, m- ou p-toliloxi; o-, m- ou p-clorofenoxi; o-, m- ou p-fluorfenoxi; o-, m- ou p-metoxifenoxi; 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ou 3,5-dimetoxifenoxi; benzoilo; o-, m- ou

p-toluoilo; o-, m- ou p-clorobenzoilo; o-, m- ou p-fluorbenzoilo; o-, m- ou p-metoxibenzoilo; 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ou 3,5-dimetoxibenzoilo; hidroxi ou metoxi: ou R^1 e R^2 em conjunto representam benzilideno; o-, m- ou p-metibenzilideno; o-, m- ou p-metoxibenzilideno ou 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ou 3,5-dimetoxibenzilideno; R^3 representa hidrogénio, metilo ou benzilo; R^4 representa hidrogénio; metilo; n-propilo; isopropilo; n-butilo; isobutilo; s-butilo ou benzilo; ou R^3 e R^4 em conjunto representam $-\text{[CH}_2\text{]}_3-$; R^5 representa hidrogénio ou metilo; R^6 representa hidrogénio ou metilo; R^7 representa hidrogénio; metilo; ciano; benzoilo; o-, m- ou p-metoxibenzoilo; o-, m- ou p-clorobenzoilo; 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ou 3,5-dimetoxibenzoilo; acetilo; metoxicarbonilo ou etoxicarbonilo; R^8 representa ciano; formilo; benzoilo; o-, m- ou p-metoxibenzoilo; o-, m- ou p-clorobenzoilo; 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ou 3,5-dimetoxibenzoilo; acetilo; metoxicarbonilo; etoxicarbonilo ou um radical de fórmula



R^9 e R^{10} são iguais ou diferentes e representam hidrogénio; alquilo com 1 a 6 átomos de carbono; fenilo ou fenilalquilo com 1 a 4 átomos de carbono na parte alquilo, em que cada um dos radicais fenilo pode estar substituído por 1 ou 2 radicais iguais ou diferentes da série metilo, metoxi, fluor e cloro, por 3 radicais metoxi ou por um radical metilenodioxi; ciclopentilo ou ciclohexilo; ou R^9 e R^{10} em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados formam um anel heterocíclico de 5 a 7 membros que contém como átomos de anel 2 a 6 átomos de carbono e eventualmente 1 ou 2 outros heteroátomos iguais ou diferentes da série oxigénio, enxofre e azoto, e que está eventualmente mono-substi-

tuído por metilo, fenilo, fenilalquilo com 1 a 4 átomos de carbono na parte alquilo, benzoilo, piridilo ou pirimidinilo, em que os radicais fenilo, fenilalquilo e benpoilo podem por sua vez estar substituídos cada um no radical fenilo por 1 ou 2 radicais iguais ou diferentes da série metilo, metoxi, fluor, cloro, ciano e nitro, ou por 3 radicais metoxi;

X representa oxigénio;

m é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

n é 0 ou 1 e

s é 0 ou 1,

assim como os seus sais fisiologicamente aceitáveis.

- 4ª -

Processo de acordo com uma das reivindicações 1 a 3 caracterizado pelo facto de se obter um composto de fórmula I em que

R² representa hidrogénio;

R³ e R⁴ em conjunto representam $-\text{[CH}_2\text{]}_3-$;

R⁵ representa hidrogénio;

R⁶ representa hidrogénio;

R⁷ representa hidrogénio;

X representa oxigénio;

m é 1, 2, 3 ou 4;

n é 1 e

s é 0 ou 1,

assim como os seus sais fisiologicamente aceitáveis.

- 5ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 3 caracterizado pelo facto de se obter um composto de fórmula I em que

R⁵ representa hidrogénio;

- 2ª -

R⁶ representa hidrogénio;
R⁷ representa hidrogénio;
X representa oxigénio;
m é 1, 2, 3, ou 4;
n é 0 e
s é 0 ou 1,
assim como os seus sais fisiologicamente aceitáveis.

- 6ª -

Processo para a preparação de uma composição farmacéutica caracterizado por se incorporar como ingrediente activo um composto quando preparado de acordo com as reivindicações 1 a 5, conjuntamente com uma substância de suporte fisiologicamente aceitável e eventualmente outros aditivos, substâncias auxiliares e/ou conservantes, e transformar-se a mistura numa forma apropriada para administração farmacéutica.

A requerente declara que o primeiro pedido desta patente foi apresentado na República Federal Alemã em 11 de Abril de 1987, sob o nº. P 37 12 363.7.

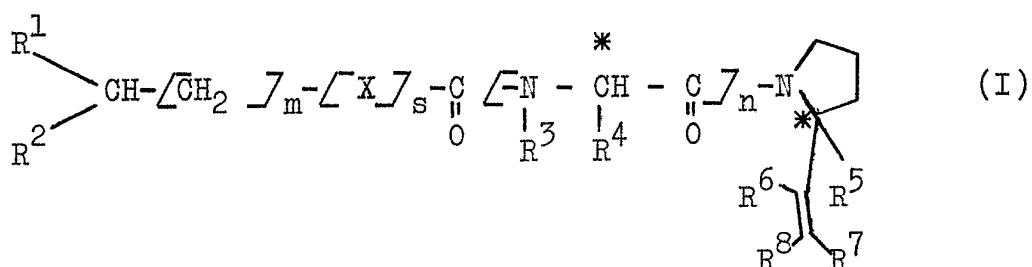
Lisboa, 08 de Abril de 1988.

A handwritten signature in dark ink, consisting of a series of horizontal strokes followed by a long, sweeping curve that extends downwards and to the right.

RESUMO

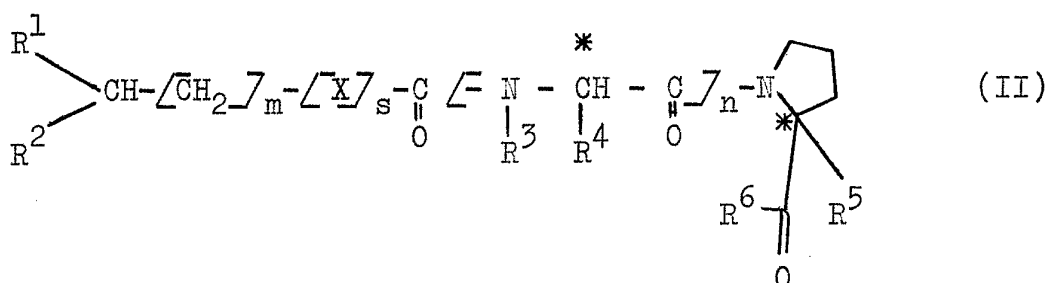
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS DE PIRROLIDINA E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"

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

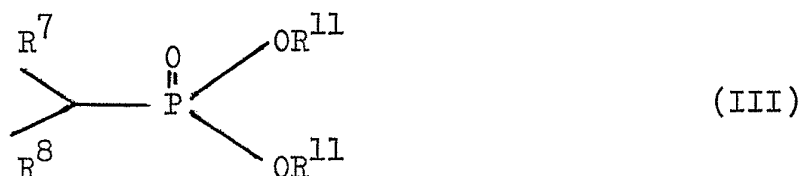


bem como dos seus sais fisiologicamente aceitáveis no caso de estes poderem ser obtidos, que compreende

a) fazer-se reagir um composto de fórmula II



na presença de uma base, com um composto de fórmula III



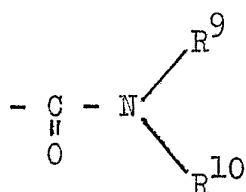
ou

b) fazer-se reagir um composto de fórmula II definida em (a) com um composto de fórmula IV



ou

- c) para a reacção de um composto de fórmula I em que R^8 representa um radical de fórmula



- c_1) fazer-se reagir um composto de fórmula I na qual R^8 representa alcóxicarbonilo com 1 a 6 átomos de carbono na parte alcóxi com um composto de fórmula V



ou

- c_2) fazer-se reagir um composto de fórmula I, depois da sua transformação num derivado activado com um composto de fórmula V definida em (c_1) e eventualmente se transformarem os compostos obtidos de acordo com (a), (b) ou (c) nos seus sais fisiologicamente aceitáveis.