

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 95 036

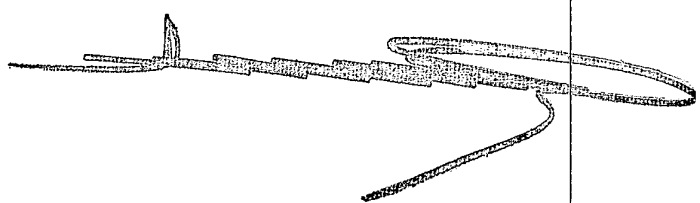
REQUERENTE: BOEHRINGER INGELHEIM KG, alemã, com sede em
D-6507 Ingelheim/Rhein, República Federal
Alemã

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS N-
-HETEROCICLICOS E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS
QUE OS CONTEM"

INVENTORES: Dr. Kurt Schromm, Dr. Anton Mentrup, Dr.
Ernest-Otto Renth, Dr. Franz Birke, Dr.
Hubert Heuer e Dr. Gojko Muacevic

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

República Federal Alemã, 19 de Agosto e em 6 de Setembro
de 1989, sob os nºs. P 39 27 483.7 e P 39 29 655.5.

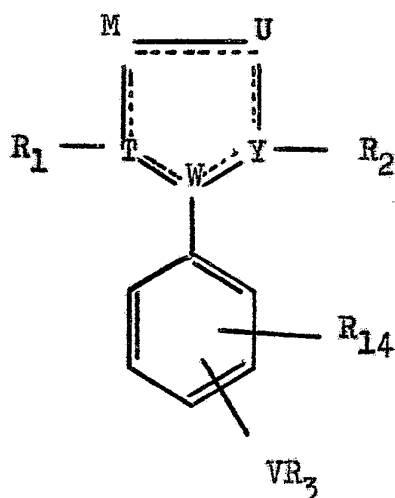


Descrição da patente de invenção de BOEHRINGER INGELHEIM KG, alemã, industrial e comercial, com sede em D-6507 Ingelheim/Rhein, República Federal Alemã, (inventores: Dr. Kurt Schorromm, Dr. Anton Mentrup, Dr. Ernest-Otto Renth, Dr. Franz Birke, Dr. Hubert Heuer e Dr. Gojko Muscevic, residentes na Alemanha Ocidental), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS N-HETEROCÍCLICOS E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE OS CONTEM"

Descrição

A presente invenção refere-se a novos compostos que contém anéis pentagonais N-heterocíclicos, à sua preparação de acordo com métodos análogos a métodos conhecidos e à sua utilização como substâncias activas para a preparação de composições farmaceuticas.

Os novos compostos correspondem à fórmula



Nesta fórmula, os símbolos R_1 , R_2 , R_3 , R_{14} , M, U, T, V, W e Y tem as seguintes significações:

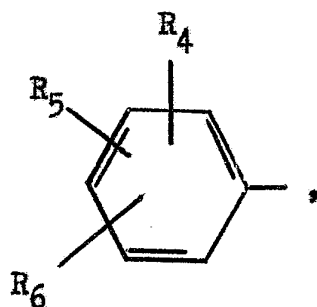
os símbolos M e U significam N, N-alquilo inferior, CH ou C-alquilo inferior;

os símbolos T, W e Y significam N ou C;

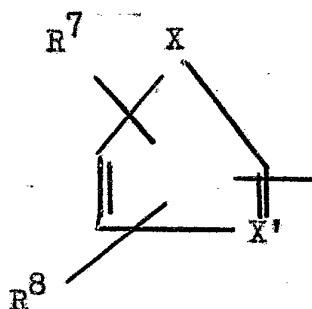
além disso, os símbolos W ou Y podem significar um átomo de S se simultaneamente Y ou M significarem um átomo de N, enquanto os símbolos T, U e W significam átomos de C;

e as ligações entre M, T, U, W ou Y são ligações duplas, sempre que possível;

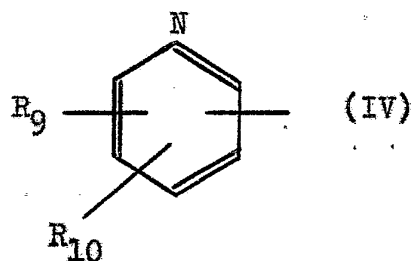
o símbolo R_1 significa um dos grupos de fórmulas



(II)



(III)



(IV)

em que

R_4 e R_5 significam H, R_{11} , OR_{11} , halogênio, CF_3 , arilo ou $N(R_{11})_2$ ou, conjuntamente, significam também um radical ciclo-alceno em C_5-C_7 condensado, um anel de benzeno condensado ou um dos grupos ligados a átomos de C vizinhos do anel de benzeno das fórmulas $-N=CH-NH-$, $-N=CH-CH=CH-$, $-O-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-O-$, $-NH-CO-NH-$ e $-N=CH-CH=N-$,

R_6 significa H, R_{11} ou OR_{11} ou arilo;

R_7 significa H, R_{11} , halogênio ou arilo;

R_8 significa H, R_{11} ou halogênio;

R_7 e R_8 em conjunto também significam um anel de ciclo-alceno em C_5-C_7 condensado ou um anel de benzeno condensado;

R_9 e R_{10} significam H, R_{11} , OR_{11} ou $N(R_{11})_2$ ou em conjunto formam um anel de benzeno condensado;

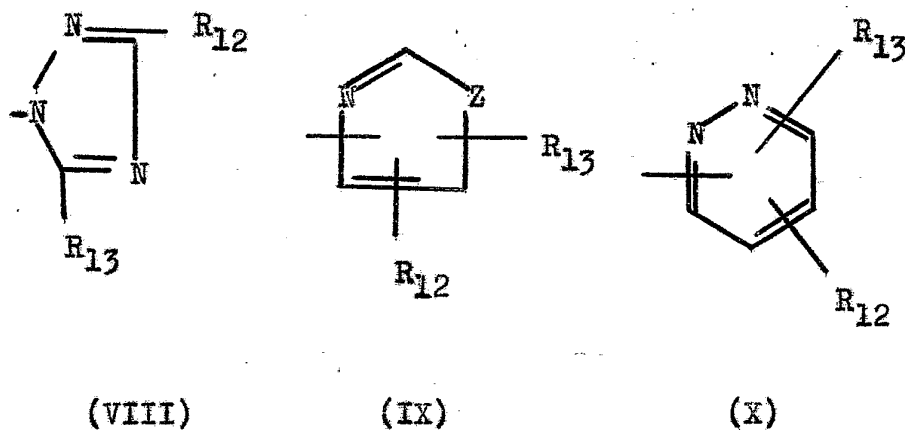
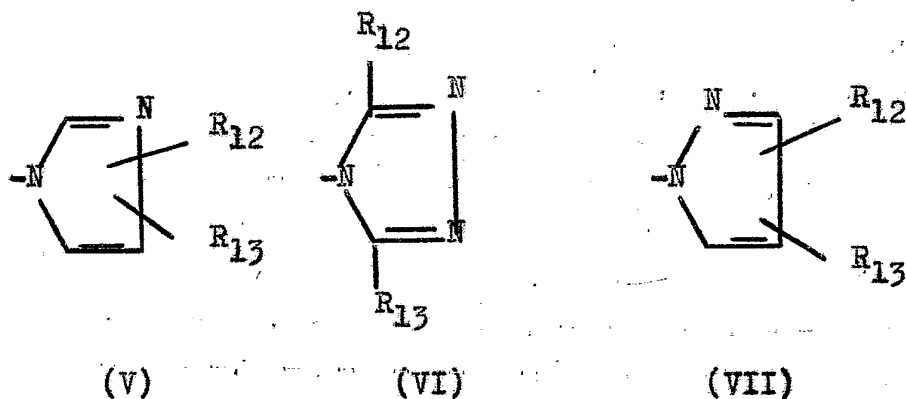
X' significa S, O, NH ou N-(alquilo em C₁-C₄);

X significa CH, N;

R₁₁ significa H, alquilo em C₁-C₄ e, quando além de R₁₁ ou de um grupo que contém R₁, os radicais de fórmulas II, III ou IV não possuem outros substituintes, também alquilo em C₅-C₁₂ ou alcoxi em C₅-C₁₂;

o símbolo R₂ significa H, alquilo em C₁-C₄, CF₃, alcoxi em C₁-C₄, CH₂-O-(alquilo em C₁-C₄) ou ciclo-alquilo em C₃-C₆;

o símbolo R₃ significa um grupo (alquileno em C₁-C₆)-Het, em que Het significa um radical de fórmulas



em que

Z significa S, N- R_{12} , CH=CH, N=CH ou CH=N;

R_{12} significa H, alquilo em C_1-C_4 ou arilo;

R_{13} significa H ou alquilo em C_1-C_4 ou

R_{12} e R_{13} em conjunto significam eventualmente um anel de benzeno condensado;

R_{14} significa H, alquilo em C_1-C_4 , alcoxi em C_1-C_4 ou halogênio (podendo R_{14} no entanto também estar presente em duplicado);

o símbolo V representa O ou S;

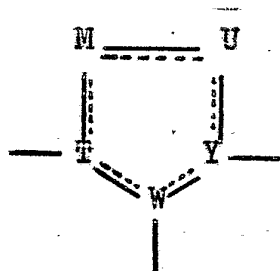
assim como os sais destes compostos com ácidos,

As cadeias de hidrocarbonetos nos radicais acima definidos podem ser de cadeia linear ou ramificada.

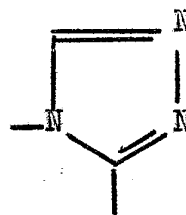
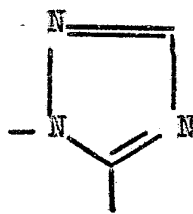
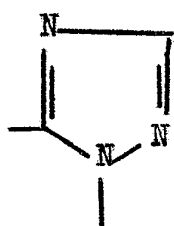
"Halogênio" significa flúor, cloro, bromo ou iodo.

"Arilo" significa sobretudo fenilo e naftilo, sempre que sejam possíveis substituições múltiplas nos radicais heterocíclicos e aromáticos, os substituintes podem ser iguais ou diferentes. Neste caso, eles podem ter até três radicais alquilo ou grupos alcoxi, especialmente no caso de alquilo ou de alcoxi em C_1-C_2 , enquanto arilo, CF_3 e $N(R_{11})_2$ existem no máximo duas vezes, mas, de preferência apenas uma vez. O grupo $N(R_{11})_2$ existe no máximo duas vezes, mas, de preferência, existe apenas uma vez. O grupo $N(R_{11})_2$ pode conter radicais iguais ou diferentes. O grupo VR_3 encontra-se de preferência na posição para em relação ao heterociclo pentagonal na posição m.

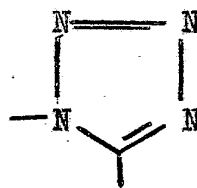
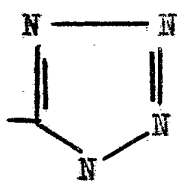
O grupo heterocíclico pentagonal de fórmula



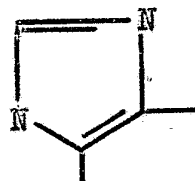
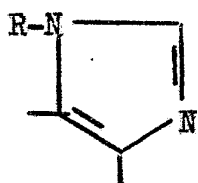
pode, correspondendo às definições de M, T, U, W e Y, significar um anel de triazol como

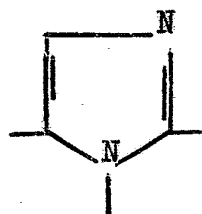
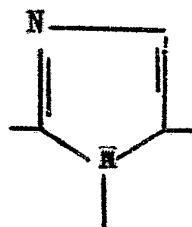


um anel de triazol como

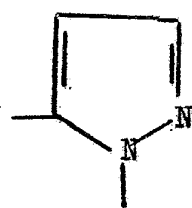
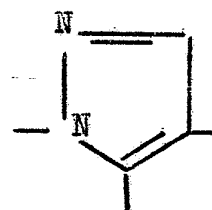
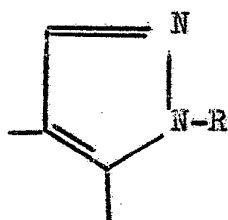
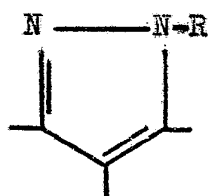


um anel de imidazol como

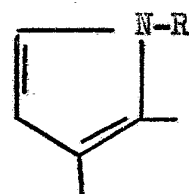
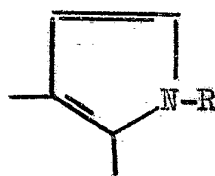
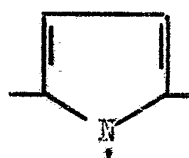


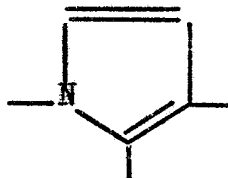
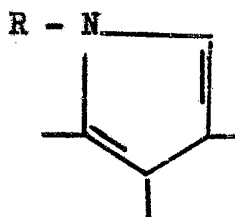


um anel de pirazol como

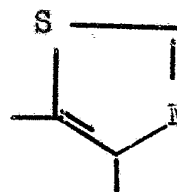
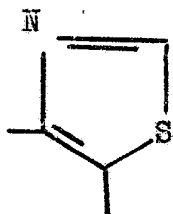


um anel de pirrol como





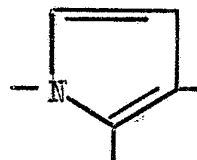
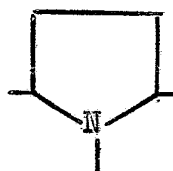
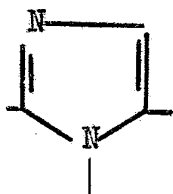
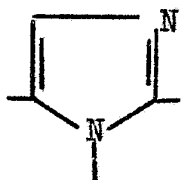
ou um anel de tiazol como

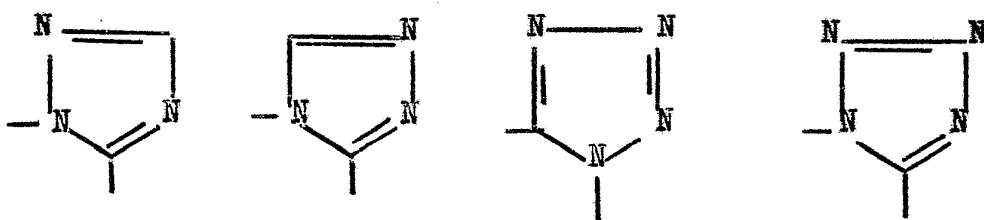


(em que R significa H ou alquilo inferior).

No quadro das definições anteriormente feitas, são de realçar as seguintes significações dos substituintes;

- o heterociclo pentagonal de uma das fórmulas





- para o símbolo R_1 , as significações de grupos II e III em que

R_4 , R_5 e R_6 significam H, alquilo em C_1-C_4 , alcoxi em C_1-C_4 ou halogênio e R_4 também ainda significa alquilo em C_5-C_{12} ou alcoxi em C_5-C_{12} quando R_5 e R_6 são H e R_4 também significa OH quando R_5 e R_6 forem alquilo em C_1-C_4 ;

R_4 e R_5 em conjunto também sinificam um grupo ciclo-alceno condensado, metilenodioxi ou etilenodioxi e se R_6 for H, também um anel de benzeno condensado;

X significa S, O, NH, N-(alquilo em C_1-C_4);

X' significa N, se X for NH ou N-(alquilo em C_1-C_4), ou CH, se X significar S ou O;

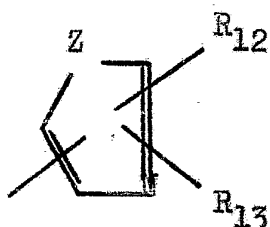
R_7 e R_8 significam H, alquilo em C_1-C_4 , fenilo ou halogênio e, além disso, R_7 significa também alquilo em C_5-C_{12} , se R_8 for H;

R_7 e R_8 em conjunto também podem ser um radical ciclo-alceno em C_5-C_7 conden-

sado ou um anel de benzeno:

- para o símbolo R_2 , as significações de H, CH_3 , C_2H_5 , $i-C_3H_7$, ciclopropilo ou t-butilo;

- para o símbolo R_3 , as significações de alquilenos em C_1-C_4 , Het, em que Het significa os grupos V, VI ou



em que R_{12} significa H ou CH_3 ,

R_{13} significa H ou CH_3 ,

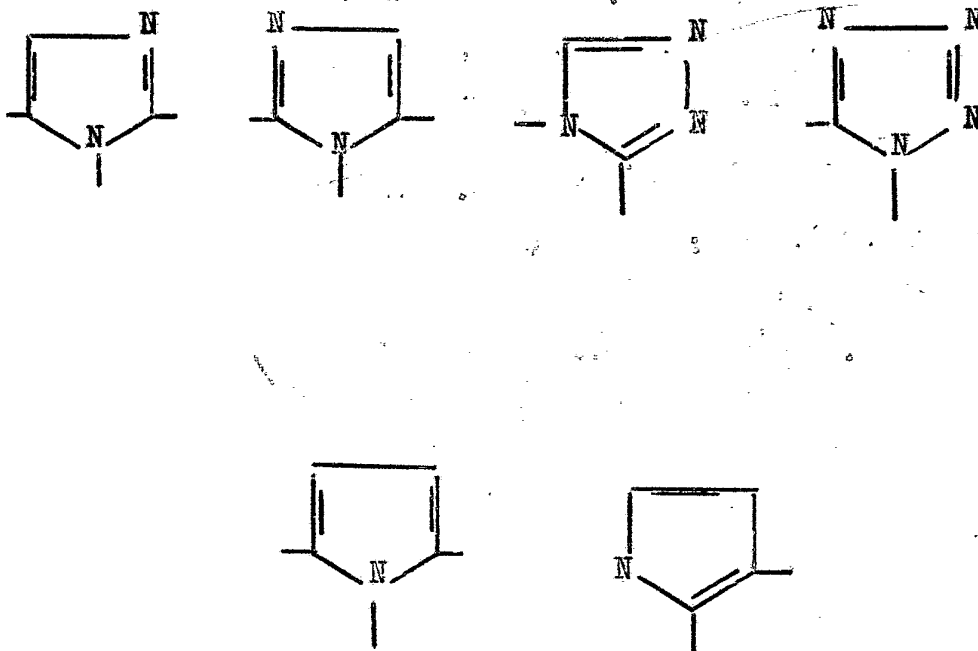
Z significa S, NH_{12} , $CH=CH$, $N=CH$ ou $CH=N$;

- para o símbolo R_{14} , as significações de H, alquilo em C_1-C_4 , alcóxi em C_1-C_4 ou halogênio; e

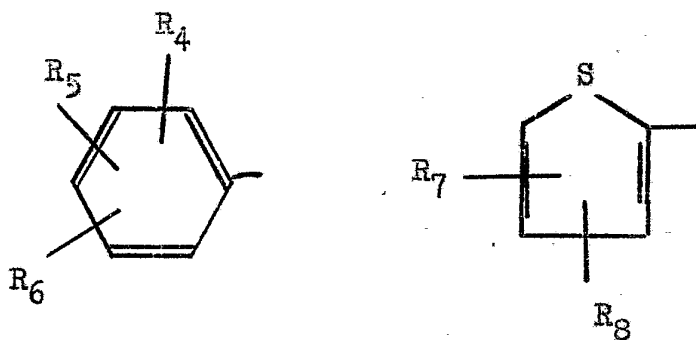
- para o símbolo V, as significações de O ou S.

São de realçar especialmente os compostos de acordo com a presente invenção em que existem as seguintes significações de substituintes:

O heterociclo pentagonal significa um radical das fórmulas



o símbolo R_1 , o radical de fórmula



em que

R_4 e R_5 significam H, alquilo em C_1-C_4 , Cl, F ou alcoxi em C_1-C_4 ;

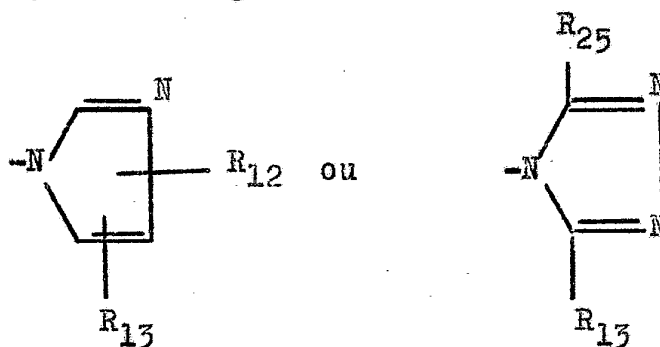
R_4 e R_5 em conjunto significam também $-O-CH_2-O-$ ou $-O-CH_2-CH_2-O-$, ligados a átomos de C vizinhos do anel de fenilo (R_6 então é igual a H);

R_6 significa H, CH_3 , OCH_3 ou também OH se R_4 e R_5 forem diferentes de H; e

R_7 e R_8 significam H, alquilo em C_1-C_4 , Cl ou Br, ou, em conjunto, também significam um radical cicloalce-
no com cinco ou seis átomos de carbono condensado:

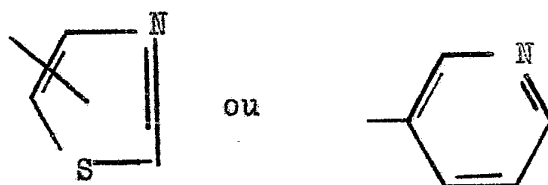
o símbolo R_2 , as significações de H, CH_3 , C_2H_5 , $i-C_3H_7$ ou ciclopropilo:

o símbolo R_3 , a significação de alquilenos em C_2-C_4 -Het, se Het significar



em que R_{12} significa H, CH_3 ou C_6H_5 e

R_{13} significa H, ou CH_3 e alquilenos em C_1-C_2 -Het. se Het significar



o símbolo R_{14} , às significações de H, CH_3 , OCH_3 , Cl;

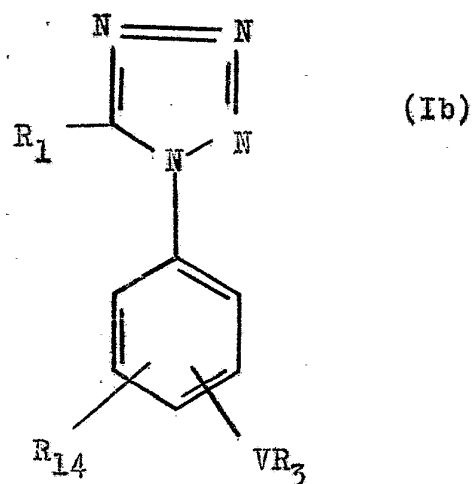
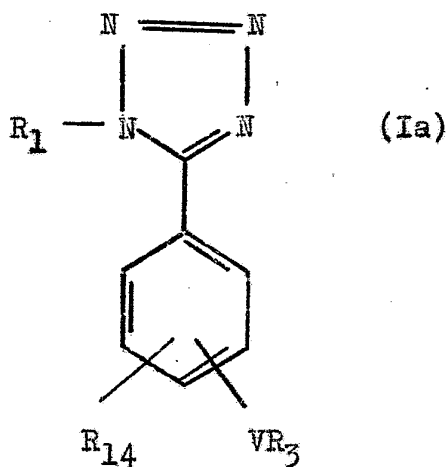
o símbolo V, as significações de O e S.

Os novos compostos preparam-se de acordo com processos análogos a processos já em si conhecidos. Esses processos são descritos, por exemplo, por A. Weissberger e E. C. Taylor em "The Chemistry of Heterocyclic Compounds" para os triazóis, Vol. 37, página 34 e seguintes

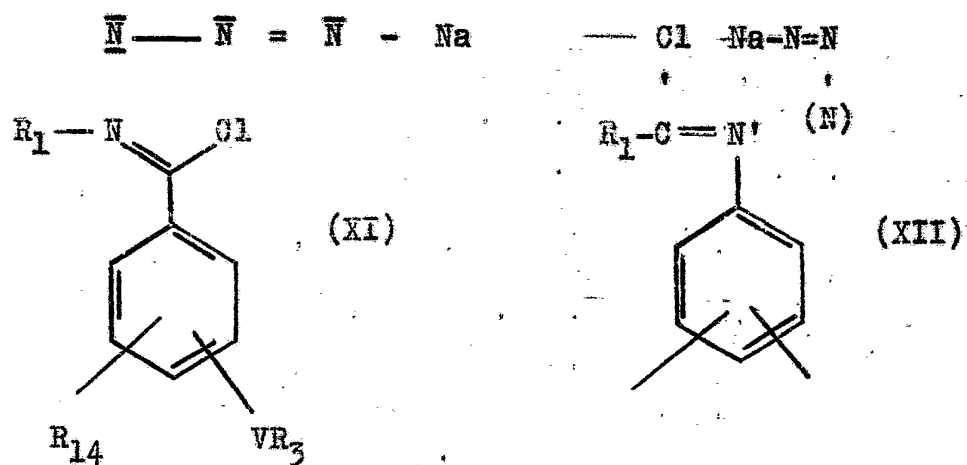
e página 66 e seguintes; John Wiley and Sons, Nova Iorque, 1981, e para os tiazóis em Vol. 34, Parte 1, página 175 e seguintes ou são descritos por S. Coffey e M. F. Ansell em "Rodd's Chemistry of Carbon Compounds", para os tetrazóis, no Vol. IV, Parte O, página 211 e seguintes, e para os pirazóis ou imidazol, em Vol. IV, Parte C, página 1 e seguintes ou página 120 e seguintes, para os imidazóis, em Vol. IV, Parte C, página 119 e seguintes, Elsevier Science Publishers, Amesterdão, 1986.

Em seguida, indicam-se alguns processos a título de exemplo:

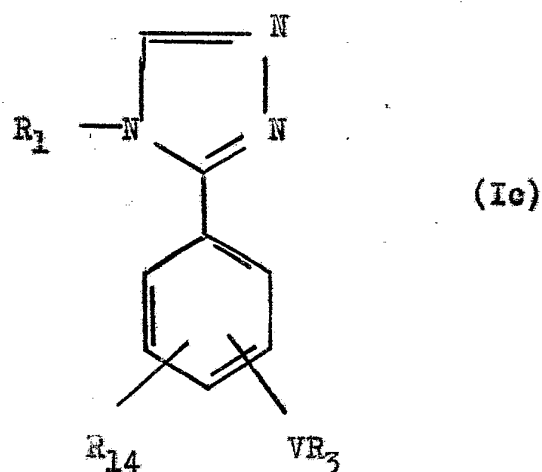
1. Preparam-se tetrazóis de fórmulas gerais Ia e Ib



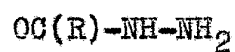
a partir de cloretos de imida por reacção com azidas de metais, no seio de dissolventes apróticos como dimetil-formamida, a temperaturas compreendidas entre 60 e 120°C.



2. Obtem-se triazóis de fórmula geral Ic

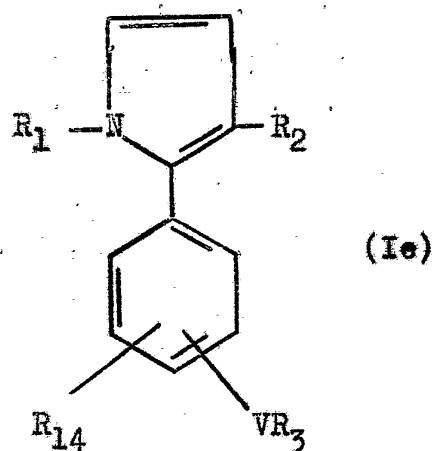
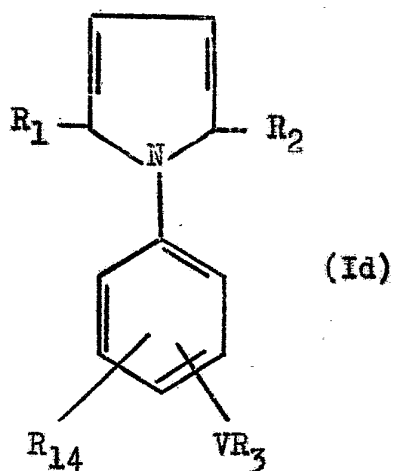


por reacção de cloretos de imida de fórmula geral XI com hidrazidas de acilo

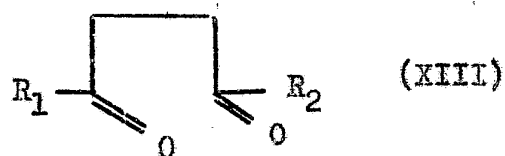


(em que R significa H ou alquilo inferior) no seio de solventes apróticos como, por exemplo, tolueno.

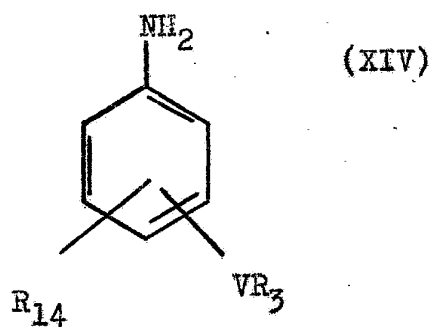
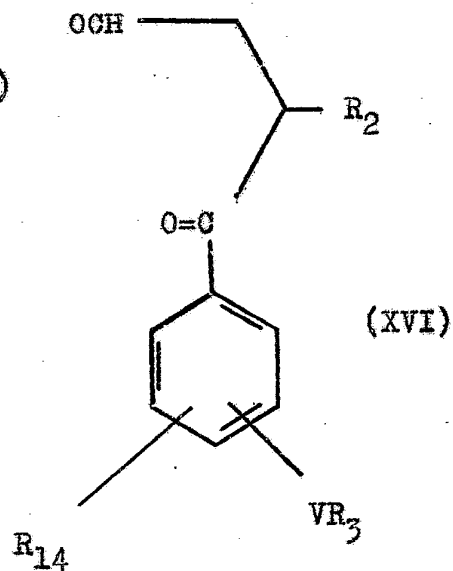
3. Obtem-se pirróis de fórmulas gerais Id e Ie



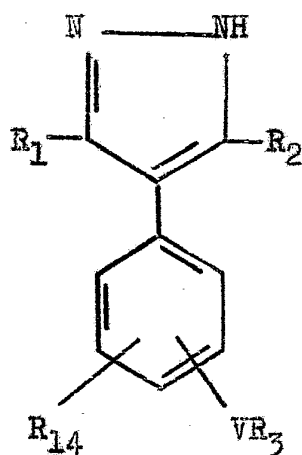
por reacção de 1,4-dicetonas ou de ceto-aldeídos
com aminas em presença de um ácido, como ácido
tolueno-sulfónico, com eliminação de água



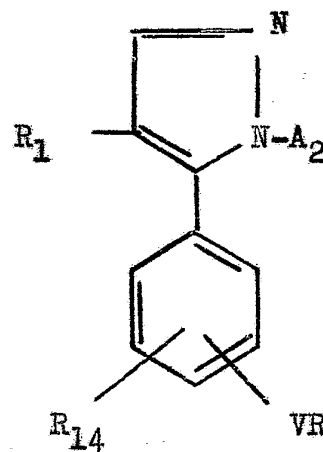
R_1NH_2
(XV)
ou



4. Obtem-se pirazóis de fórmulas gerais If e Ig

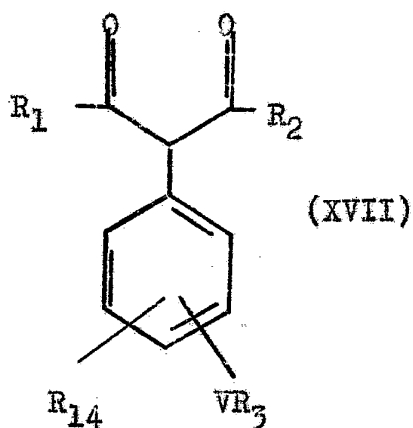


(If)

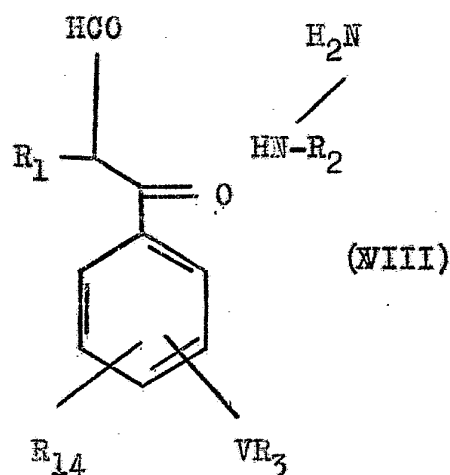


(Ig)

fazendo reagir 1,3-ceto-aldeídos ou 1,3-dicetonas no seio de dissolventes práticos como etanol, com hidrazinas mediante aquecimento.

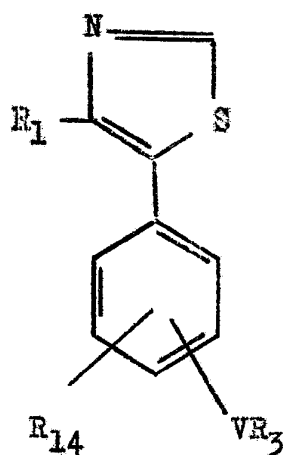


(XVII)

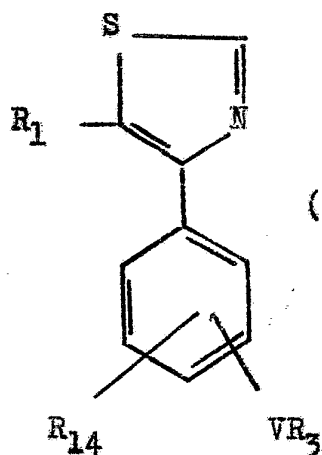


(XVIII)

5. Obtem-se tiazóis de fórmulas gerais Ih e Ii

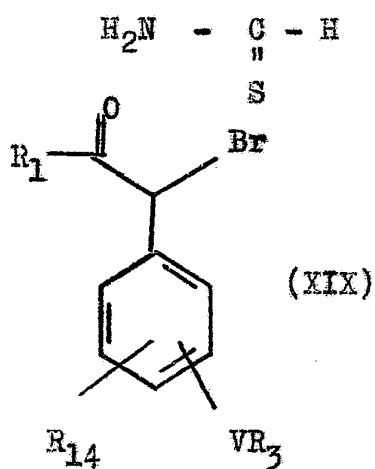


(Ih)

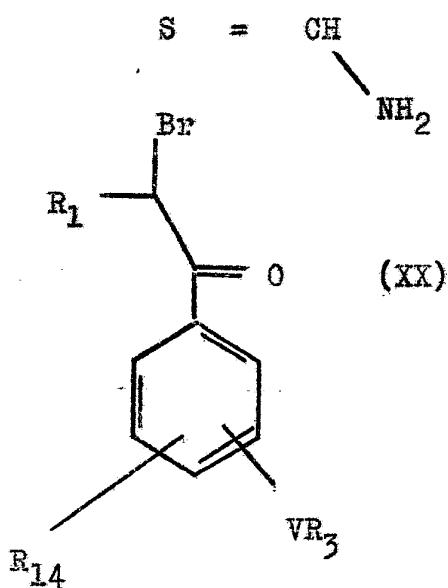


(Ii)

a partir de α -halogéno-cetonas, por reacção com tioformamida num dissolvente aprótico como acetonitrilo, a temperaturas compreendidas entre 0 e 25°C

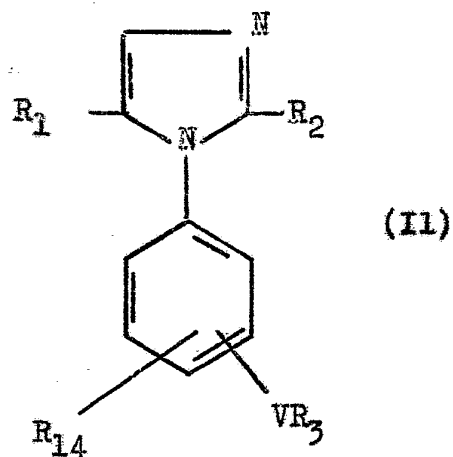
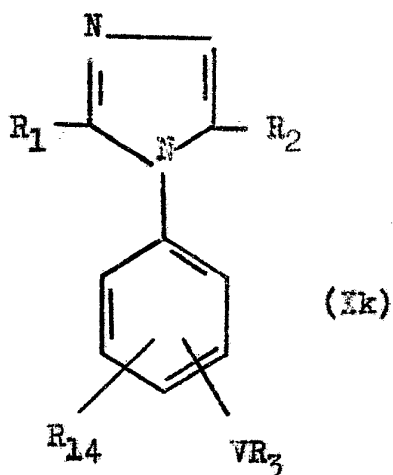


(XIX)

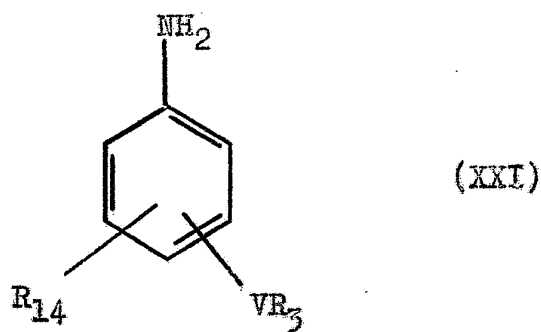
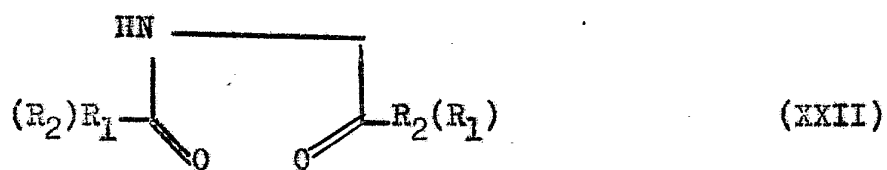


(XX)

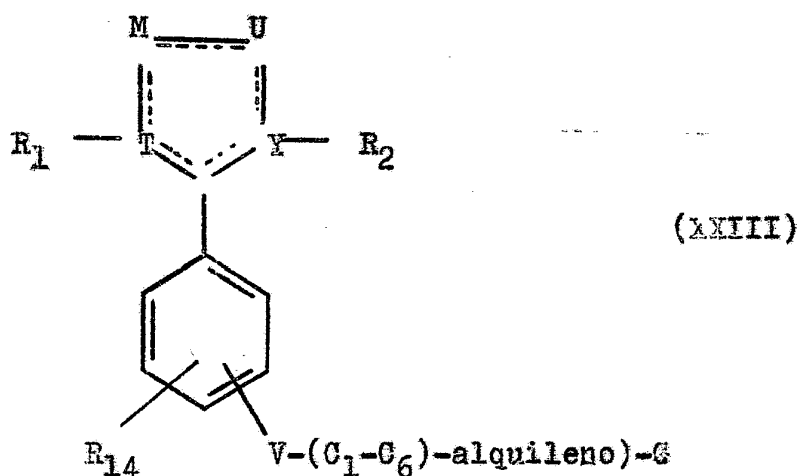
6. Obtem-se imidazóis de fórmulas gerais Ik e Il



por reacção de amidas substituídas com anilinas, em presença de PCl_3 , a quente

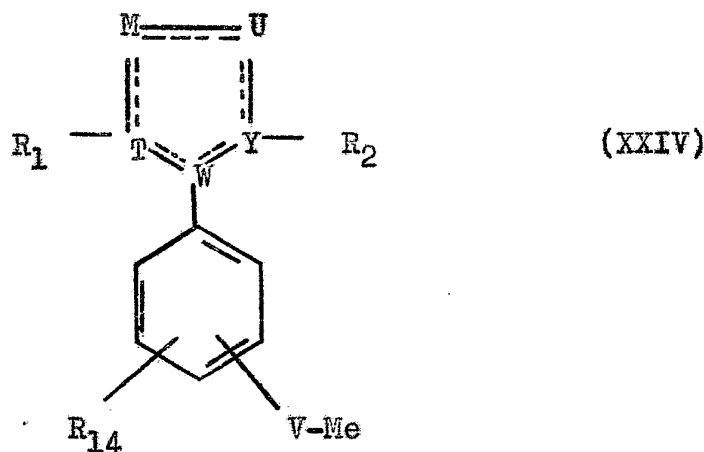


7. Obtem-se compostos de fórmula geral I, em que R_3 significa "Het" de um dos grupos V, VI, VII ou VIII, por reacção de compostos de fórmula geral



na qual G significa um "grupo de saída fácil", de preferência, halogênio ou um radical de éster de ácido sulfônico, com os correspondentes compostos heterocíclicos de fórmulas V, VI, VII e VIII, no seio de dissolventes polares.

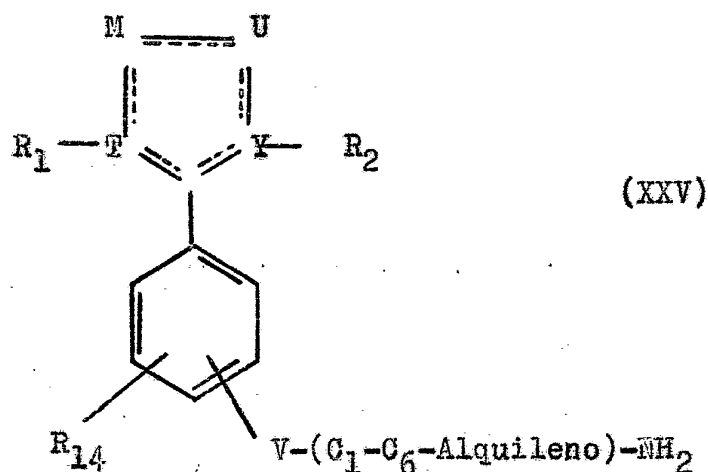
8. Pode obter-se compostos de fórmula geral I, mediante reacção de compostos de fórmula geral



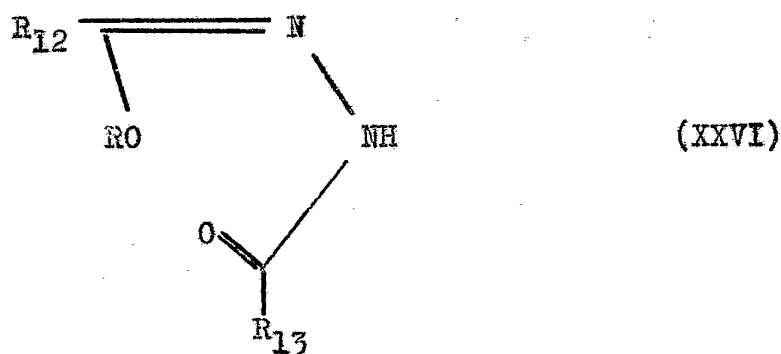
(na qual Me significa um metal alcalino) com compostos de fórmula G - R₃ (na qual G = "grupo de saída fácil") no seio de dissolventes polares como etanol, DMF, DMSO, de preferência, a 25 - 80°C.

9. Pode preparar-se compostos de fórmula geral I, em que R₃ contém como heterocíclico um anel de 4H-

-1,2,4-triazol acoplado por intermédio de posição 4, a partir de aminas de fórmula geral



por reacção de fechamento do anel com um composto de fórmula geral



Caso se pretenda, as bases primeiramente obtidas de acordo com os processos 1 a 9 podem ser transformados nos seus sais de adição de ácido procedendo de acordo com o procedimento geral ou ser quaternizadas; os sais obtidos em primeiro lugar podem ser transformados nas bases livres. A substância de partida para os processos 1 a 9 podem preparar-se de acordo com métodos de síntese em si conhecidos.

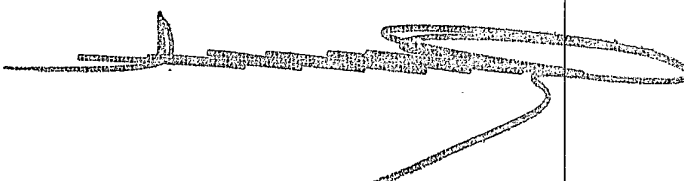
Os compostos de acordo com a presente invenção possuem actividade antagonista de PAF.

Como se sabe, o factor de activação de plaquetas (PAF) é o fosfolípido acetil-glicerol-éster-fosforil-colina (AGEPC), que é conhecido como mediador potente de lípidos e é libertado por células pró-inflamatórias de animais e de seres humanos. Entre estas células, encontram-se principalmente granulócitos basófilos e neutrófilos, macrófagos (do sangue e dos tecidos), assim como trombócitos que participam nas reacções de inflamação.

Nos ensaios farmacológicos, o PAF possui acção de broncoconstricção, diminuição da pressão do sangue, início de agregação de trombócitos, assim como acção pró-inflamatória.

Estas acções do PAF detectáveis experimentalmente demonstram directa e indirectamente as funções possíveis deste mediador na anafilaxia, na patofisiologia da asma bronquica e, em geral, na inflamação,

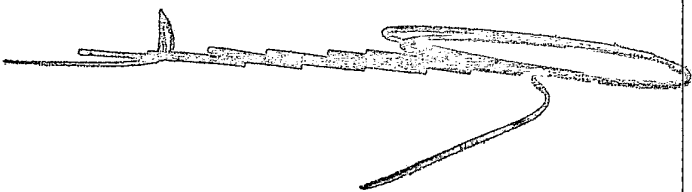
Os antagonistas de PAF são necessários para, em primeiro lugar, esclarecer outras funções patofisiológicas, deste mediador em animais e em seres humanos e, por outro lado, tratar estados patológicos e doenças em que participa o PAF, especialmente processos inflamatórios e alérgicos. São exemplos de indicação possíveis de emprego de antagonistas de PAF os processos de inflamação do canal tráqueo-bronquial (bronquite aguda e crónica, asma bronquica) ou dos rins (glomerulonefrite), das articulações (doenças reumáticas), estados anafiláticos, alergias e inflamações no foro das mucosas (rinite, conjuntivite) e da pele (por exemplo, psoríase), assim como em estados de choque provocados por sepsia, endotoxinas ou queimaduras. Outras indicações importantes para a administração de antagonistas de PAF são as lesões e inflamações no foro das mucosas do estômago e dos intestinos, como, por exemplo, úlceras de choque, colite ulcerosa, doenças de Crohn, úlceras provocada por "stress", em geral úlcera péptica, no entanto, especialmente úlceras do estômago e úlcera do duodeno: doenças obs-



trutivas dos pulmões, por exemplo, hiper-reatividade brônquica, doenças inflamatórias das vias respiratórias, como, por exemplo, bronquite crônica, doenças cardíacas e circulatórias, como, por exemplo, politrauma, anafilaxia, arteriosclerose, doenças inflamatórias dos intestinos, EPH-gestose (hipertensão de edema-proteinúria), doenças da circulação extracorporal, por exemplo, insuficiência cardíaca, infarte do miocárdio, prejuízos em órgãos provocados por alta pressão do sangue, doenças isquêmicas, doenças inflamatórias e imunológicas, imunomodulação em transplantes de rins, de fígado e de outros órgãos, imunomodulação em leucemia. No caso do alargamento de metástases (por exemplo, neoplasias bronquiais), doenças do sistema nervoso central, como, por exemplo, enxaqueca, esclerose múltipla, depressão endógena, agorafobia (perturbações provocada por pânico), os compostos de acordo com a presente invenção mostram ainda protecção citoplástica e dos órgãos, por exemplo, neuroprotecção, por exemplo na cirrose do fígado, hemorragia intravascular indiscriminada (DIC);

acções secundárias de terapia com composições farmacêuticas, por exemplo, reacções circulatórias anafilactóides, incidentes provocados por agentes de contraste, acções secundárias na terapia de tumores; incompatibilidades em transfusões de sangue; interrupção fulminante do funcionamento do fígado (intoxicação por CCl_4); intoxicação, por Amantadina (envenenamento provocado por tubérculos e folhas de cogumelos):

sintomas de doenças parasitárias (por exemplo, doenças provocadas por lombrigas); doenças auto-imunes (por exemplo, doenças de Werlhof); anemias auto-imuno-hemolíticas, glomerulonefrites provocadas auto-imunologicamente, tirepídete de Hashimoto, mixedema primária, anemias perniciosas, gastrite atrófica auto-imune, doença de Addison, diabetes juvenil, síndrome de Goodpasture, leucopenia idiopáticas, cirrose biliar primária, hepatite activa ou



agressiva crónica (HBsAg-neg.). colite ulcerosa e lúpus eritematoso sistémico (SLE), púrpura trombocitopénica ideopática (ITP).

Outras indicações são a função de imunidade no caso da Sida, do sarcoma de Kaposi, diabetes, diabetes juvenil, retinopatia diabética, choque politraumático, choque hemorrágico, interacção associada com PAF com hormonas dos tecidos (hormonas autocóides), linfoquinas e outros mediadores, inibição de angiogénese indesejada.

Os compostos de fórmula (I) podem também empregar-se em combinações, sobretudo no caso daquelas indicações para as quais são apropriados antagonistas de PAF. De maneira correspondente, os antagonistas de PAF podem, por exemplo, ser empregados em combinação com alfa-adrenérgicos, parasimpáticos, corticosteróides, anti-alérgicos, secretolíticos, antibióticos. Em caso de combinação com TNF (factor de necrose de tumores), consegue-se uma melhor compatibilidade (eliminação de acções secundárias prejudiciais) do TNF; caso assim se pretenda, pode também empregar-se o TNF em maiores doses do que no caso de se empregar sozinho.

Como "combinação", entende-se na presente memória descritiva também a utilização das duas substâncias activas em composições farmacéuticas separadas e administradas com um determinado intervalo de tempo.

No caso de utilização conjunta dos compostos de acordo com a presente invenção com β -adrenérgicos pode conseguir-se um efeito sinérgico, por exemplo, na broncólise. É também muito vantajosa a combinação dos antagonistas de PAF com agentes imunossuppressores, por exemplo, as diferentes ciclosporinas.

Os novos compostos podem ser administrados por via tópica, oral, transdérmica, parentérica ou por

inalação. Neste caso, os compostos são empregados como constituintes activos de formas de composição farmaceuticas usuais, por exemplo, em composições que consistem essencialmente numa substância veicular farmaceutica inerte e numa dose efectiva da substância activa, como, por exemplo, comprimidos, drageias, cápsulas, hóstias, pós, soluções, suspensões, aerossóis para inalação, pomadas, emulsões, xaropes, supositórios.

A dose terapeutica e profilática depende de natureza e da gravidade do estado da doença.

Uma dose activa dos compostos de acordo com a presente invenção, no caso de utilização por via oral, fica compreendida entre 1 e 100, de preferência, entre 10 e 80 mg/dose; no caso de utilização por via intravenosa ou intramuscular, entre 0,001 e 50, de preferência, entre 0,1 e 30 mg/dose; para inalação, empregam-se soluções que contém 0,01 e 1,0, de preferência, 0,1 e 0,5% de substância activa e ainda pós e suspensões em gases de arrastamento liquefeitos.

EXEMPLOS DE FORMULAÇÕES

1. Comprimidos

Composição:

Substância activa de acordo com a presente invenção	30 partes em peso
Ácido esteárico	6 partes em peso
Glucose	564 partes em peso

Os componentes são processados de acordo com a maneira de proceder usual de maneira a obterem-se comprimidos com 600 mg de peso. Caso assim se pretenda,

o teor de substância activa pode ser aumentado ou diminuído e a quantidade de glucose ser correspondentemente aumentada ou diminuída.

2. Supositórios

Composição:

Substância activa de acordo com a presente invenção	80 partes em peso
Lactose pulverizada	45 partes em peso
Manteiga de cacau	1575 partes em peso

Processam-se os componentes de acordo com a maneira de proceder usual de modo a obterem-se supositórios com 1,7 gramas de peso cada um:

3. Pó para Inalação

Embala-se em cápsulas de gelatina dura pó micronizado de substância activa (composto de fórmula geral I; granulometria de cerca de 0,5 a 7 micrón tros) numa quantidade igual a 0,02 mg com 10 mg de lactose micronizada e, eventualmente, quantidades apropriadas de outras substâncias activas.

O pó é inalado por meio de um aparelho de inalação corrente, por exemplo, de acordo com a patente de invenção alemã DE-A-3345 722.

4. Aerossol Doseado

Substância activa de acordo com a presente invenção	0,5% em peso
Trioleato de sorbitano	0,5% em peso
Monoflúor-triclorometano e diflúor-diclorometano (2:3)	99.0% em peso

Embala-se a mistura em dispositivos de dosagem de aerossóis de acordo com a técnica corrente. Regula-se o dispositivo de doseamento de tal maneira que, por bombagem, sejam ministrados 0,05 ml da composição farmacêutica.

Em seguida, reúnem-se os dados relativos à inibição da agregação de trombócitos provocados por PAF de um grupo representativo de compostos de acordo com a presente invenção sob a forma de CI_{50} moles/litro (A) e ao ensaio de ligação de receptor de 3H -PAF (B) (veja-se a memória descritiva da patente de invenção europeia EP-A 0254245, páginas 20-21):

Composto	A ($CI_{50} \times 10^{-6}$)	B ($K_1 / K_M \times 10^{-9}$)
Exemplo 1	4,4	36
Exemplo 2	3,8	4,8

Os seguintes Exemplos que se descrevem abaixo servem para esclarecer mais pormenorizadamente o processo de preparação dos compostos de fórmula I

EXEMPLOS

Exemplo 1

1-(4-(Imidazol-1-il)-etoxifenil)-5-metil-2-fenilimidazol

À temperatura de 20°C, agitam-se durante vinte e quatro horas 3,7 gramas de 1-(4-metoxifenil)-5-metil-2-fenil-imidazol (preparado a partir de N-(4-metoxifenil)-N'-clorobenzamidina e 1-trimetil-sililoxi-propeno), em 50 ml de clorofórmio com 45 ml de tribrometo de boro 1 molar. Em seguida, decompõe-se com 135 ml de lixívia 1 N de hidróxido de sódio, extraí-se três vezes com 100 ml

de clorofórmio, seca-se e evapora-se o dissolvente por destilação.

Aquecem-se a 90°C 1.95 gramas do composto de hidróxido com 1,2 gramas de carbonato de potássio, 1,95 gramas de 1-cromometil-p-tolueno-sulfonato em 50 ml de dimetil-formamida durante seis horas.

Em seguida, dilui-se com água e extrai-se o produto com clorofórmio, seca-se e destila-se o dissolvente.

Aquece-se o resíduo no seio de 50 ml de dimetilformamida com 0,7 grama de sal de sódio de imidazol a 100°C durante três horas; em seguida, dilui-se com água e gelo e extrai-se com clorofórmio e purifica-se numa coluna contendo gel de sílica (eluente = clorofórmio/etanol, 4 ; 1). Obtem-se o composto indicado em título com o rendimento de 0,9 grama (18,7%) da teoria), ponto de fusão 132 - 135°C (recristalização em éter).

Exemplo 2

2-(3,5-Dimetoxifenil)-5-metil-u-/4-(3-piridil-metoxi)-fenil/-pirrol

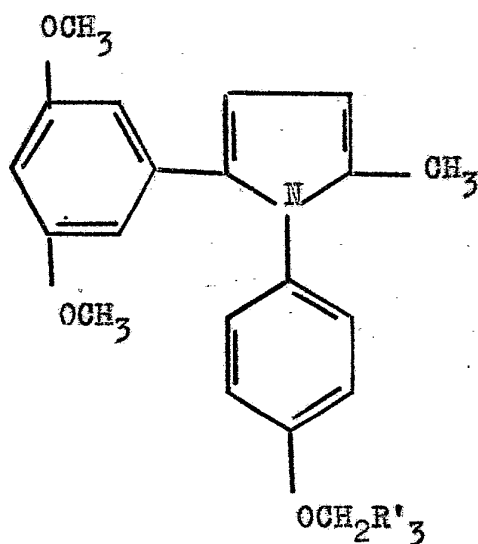
Dissolvem-se 2,0 gramas de 4-(3-piridil-metoxi)-anilina (preparada por reacção de p-nitrofenol com W -cloreto de 3-picolilo e subsequente redução do grupo nitro), 2,6 gramas de 1-(3,5-dimetoxifenil)-1,4-pentanodiona em 50 ml de tolueno e aquece-se a refluxo em presença de uma quantidade catalítica de ácido tolueno-sulfónico com separador de água (noventa minutos). Depois de se vaporizar o tolueno, dissolve-se o resíduo em 100 ml de clorofórmio, lava-se com água, ácido acético, mais uma vez com água e com lixívia diluída de hidróxido de sódio e evapora-se até à secura. Dissolve-se o resíduo em éter e arrefece-se. Separam-

-se por filtração sob sucção os cristais que se separam e lavam-se com éter. Obtem-se 2,8 gramas (70% da teoria) do composto indicado em título, ponto de fusão 105-108°C.

De acordo com o processo da presente invenção, podem obter-se também os compostos indicados nas seguintes Tabelas:

Tabela I

Compostos de Fórmula



Número

R_3'

Ponto de fusão

$[-^{\circ}C-]$

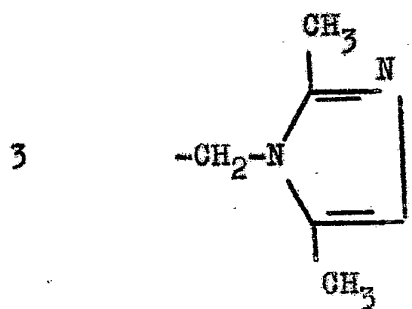
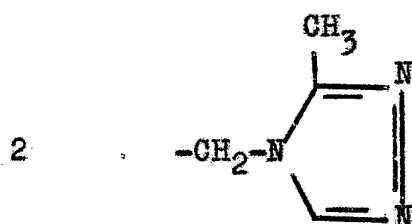
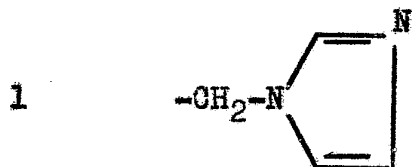
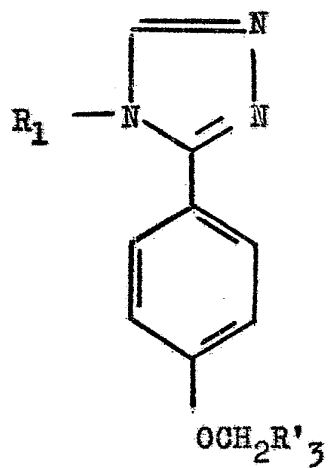
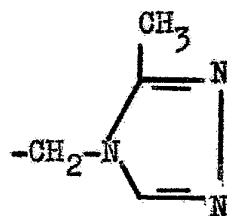
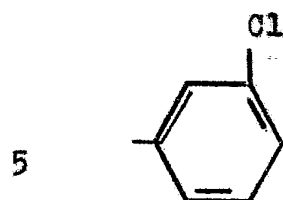
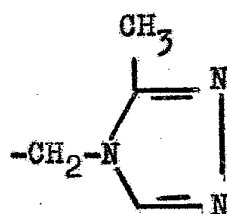
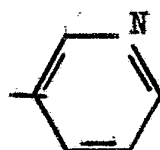
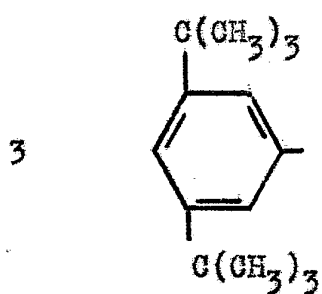
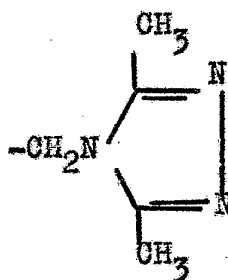
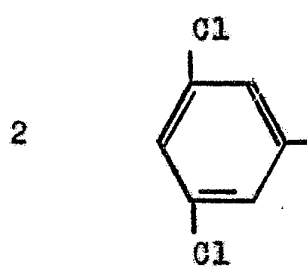
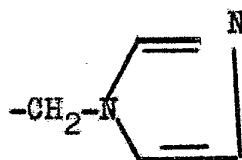
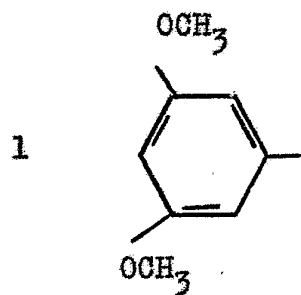


Tabela II

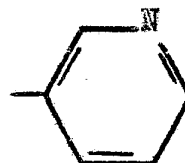
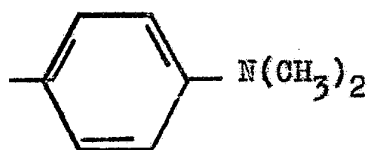
Compostos de Fórmula



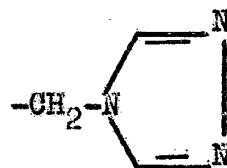
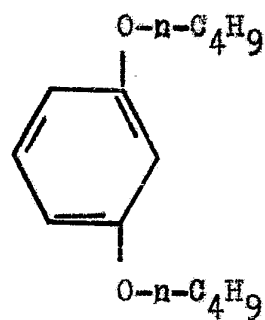
Número

 R_1 R_3 Ponto de
fusão $^{\circ}\text{C}$ 

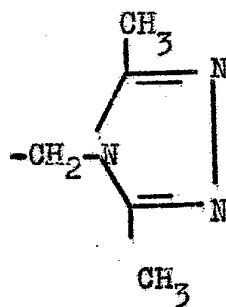
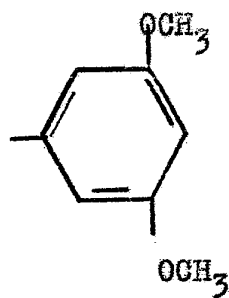
6



7



8



9

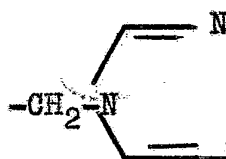
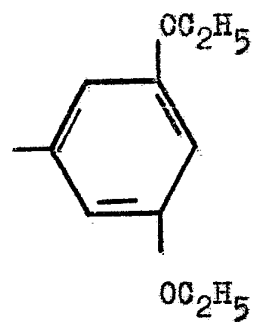
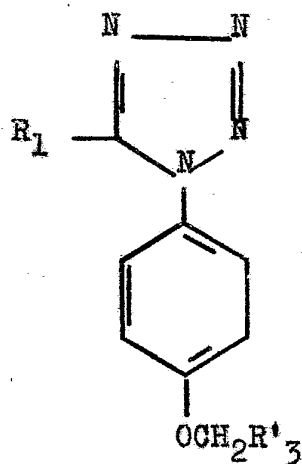
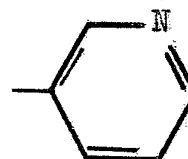
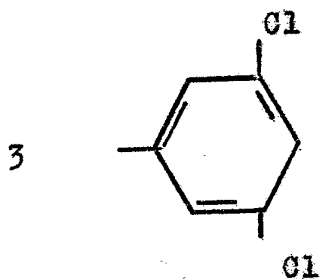
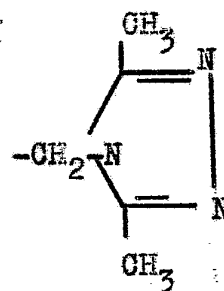
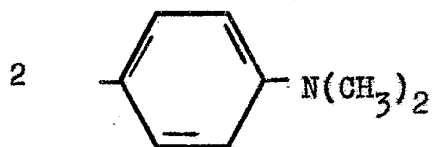
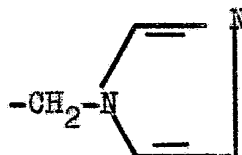
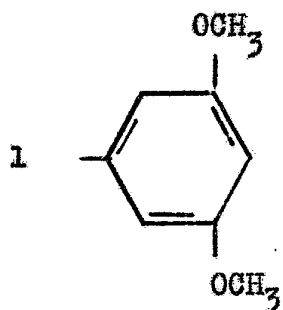


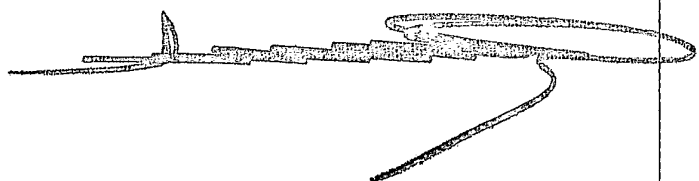
TABELA III

Compostos de Fórmula



Número	R ₁	R ₃	Ponto de fusão [°C]
--------	----------------	----------------	------------------------





Número	R_1	R'_3	Ponto de fusão [°C]
--------	-------	--------	------------------------

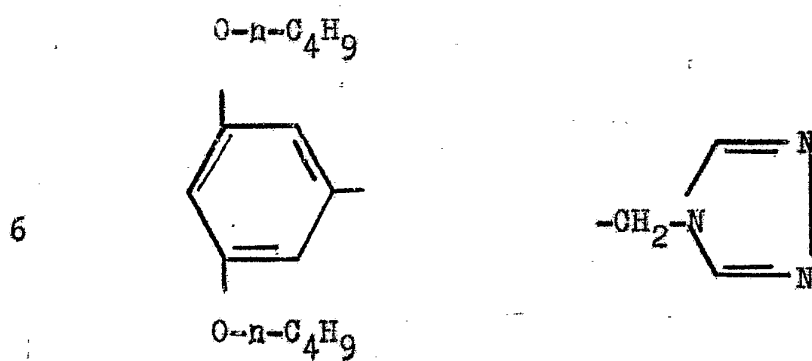
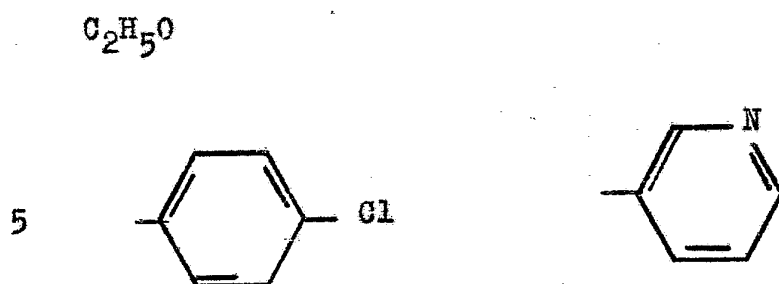
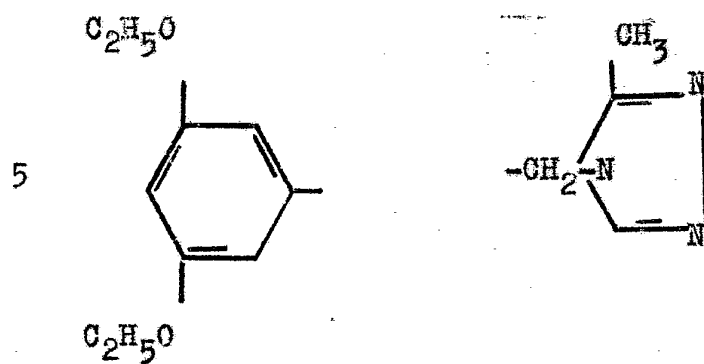
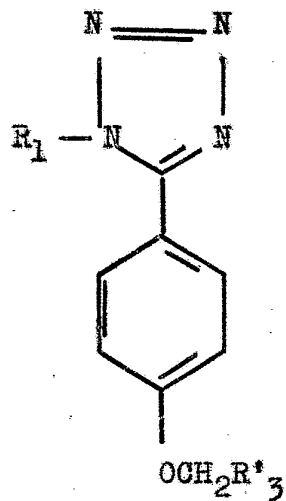


TABELA IV

Compostos de Fórmula



Número	R ₁	R ₃	Ponto de fusão [° C]
1			
2			
3			

Número

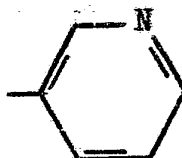
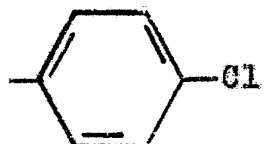
R_1

R_2

Ponto de fusão

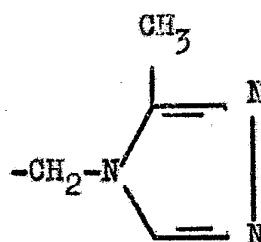
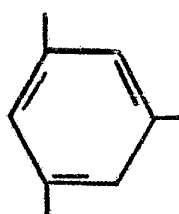
[° C]

4



5

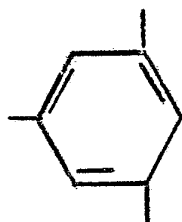
C_2H_5O



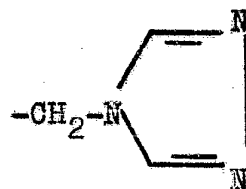
6

C_2H_5O

$O-n-C_4H_9$



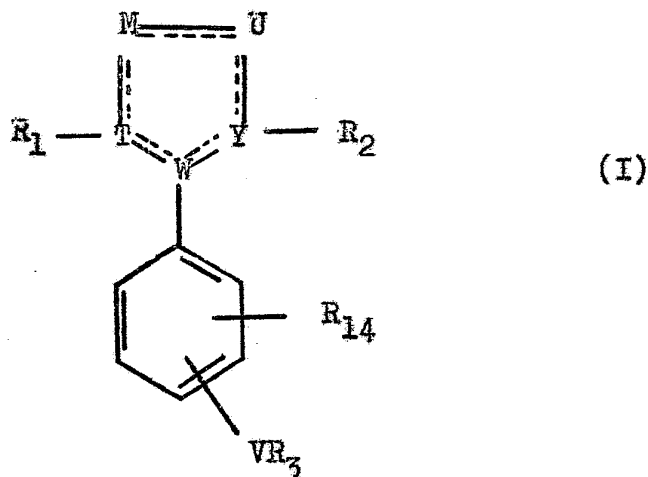
$O-n-C_4H_9$



REIVINDICAÇÕES

- 12 -

Processo para a preparação de compostos N-heterocíclicos da fórmula



na qual

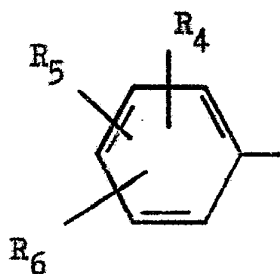
os símbolos R_1 , R_2 , R_3 , M, U, T, V, W e Y possuem as significações seguintes:

M, U: N,N-alquilo inferior, CH, C-alquilo inferior;

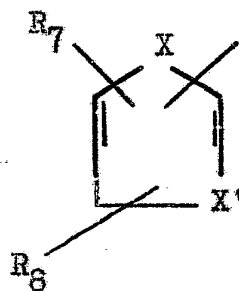
T, W, Y; N ou C; e

além disso, ou M ou Y podem significar um átomo de S se ao mesmo tempo, Y ou M significarem um átomo de N, enquanto os símbolos T, U e W são átomos de C;

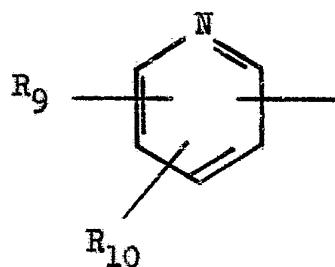
e as ligações entre M, T, U, W ou Y são sempre que possível, ligações duplas R_1 :



(II)



(III)



(IV)

em que

R_4 e R_5 significam H, R_{11} , OR_{11} , halogênio, CF_3 , arilo, $N(R_{11})_2$, ou em conjunto significam também um radical cicloalceno em C_5-C_7 condensado, num anel de benzeno condensado ou dos grupos ligados a átomos de C vizinhos do anel de benzeno $-N=CH-NH-$, $-N=CH-CH=CH-$, $-O-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-O-$, $-NH-CO-NH-$ e $-N=CH-CH-N-$,

R_6 significa H, R_{11} ou OR_{11} ou arilo,

R_7 significa H, R_{11} , halogênio ou arilo;

R_8 significa H, R_{11} ou halogênio,

R_7 e R_8 em conjunto também formam um anel cicloalceno em C_5-C_7 ou de um anel de benzeno condensado,

R_9 e R_{10} significam H, R_{11} , OR_{11} ou $N(R_{11})_2$

ou em conjunto formam um anel de benzene condensado,

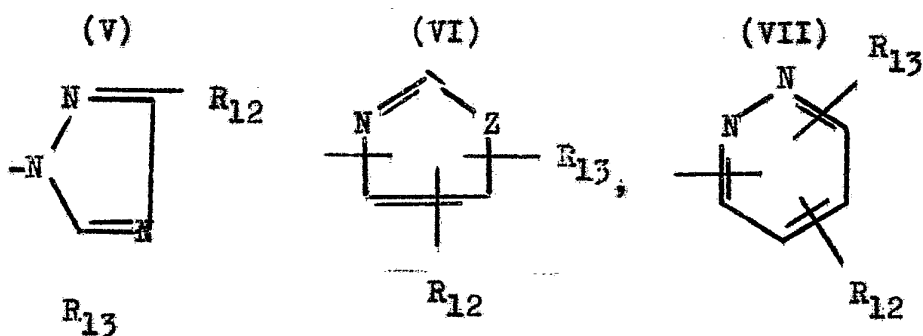
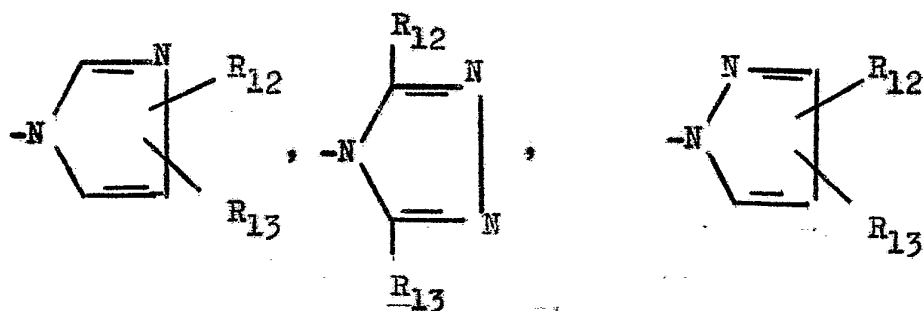
X^+ significa S, O, NH ou N(alquilo em C_1-C_4),

X significa CH ou N e

R_{11} significa H ou alquilo em C_1-C_4 e quando juntamente com R_{11} ou com grupos que contêm R_{11} , os radicais II, III ou IV não possuem outros substituintes, também alquilo em C_5-C_{12} ou alcoxi em C_5-C_{12} ;

R_2 : H, alquilo em C_1-C_4 , CF_3 , alcoxi em C_1-C_4 , CH_2-O- -(alquilo em C_1-C_4), cicloalquilo em C_3-C_6 ;

R_3 : (alquileno em C_1-C_6)-Het, em que Het significa



(VIII)

(IX)

(X)

Z significa S, N-R₁₂, CH=CH, N=CH ou CH=N,

R₁₂ significa S, alquilo em C₁-C₄ ou arilo e

R₁₃ significa H ou alquilo em C₁-C₄ e

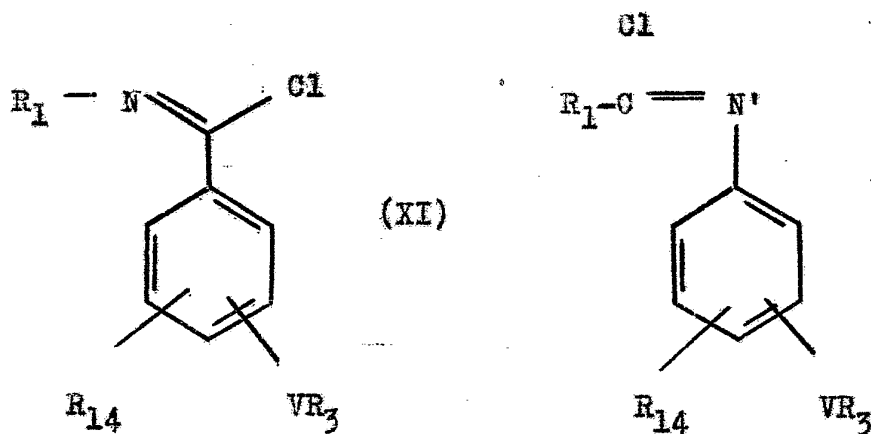
R₁₂ e R₁₃ em conjunto eventualmente significam um anel de benzeno condensado;

R₁₄ : H, alquilo C₁-C₄, alcoxi em C₁-C₄ ou halogénio (podendo R₁₄ no entanto também estar presente em duplicado)
e

V : O ou S,

assim como dos seus sais derivados de ácidos,
caracterizado por se fazer reagir

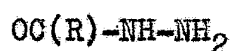
a) um cloreto de imida da fórmula XI ou XII



com uma azida metálica como

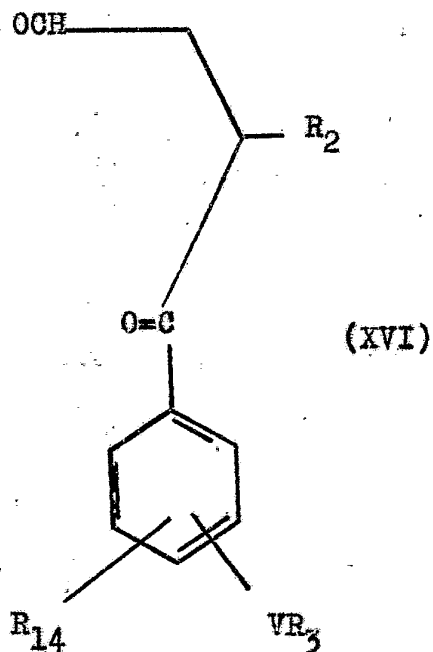
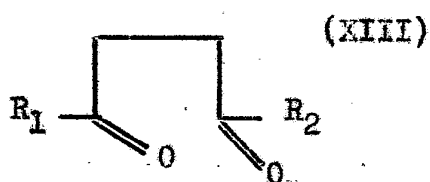


b) um cloreto de imida da fórmula XI com uma hidrazida de acilo da fórmula

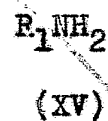
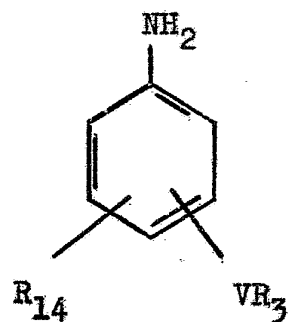


em que R significa H ou alquilo inferior;

- c) uma 1,4-dicetona ou um ceto-aldeído das fórmulas XIII ou XVI



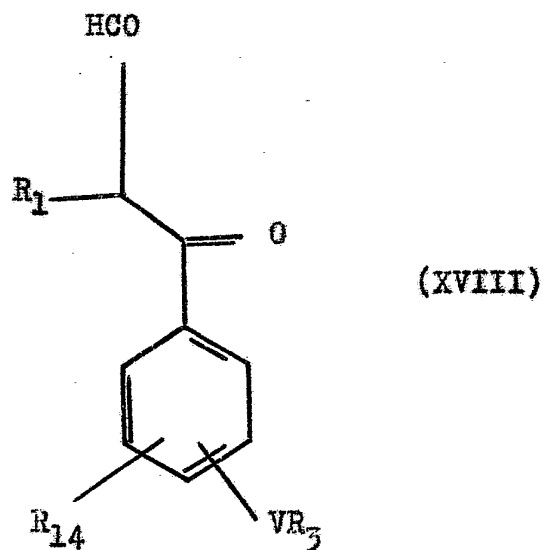
com uma amida das fórmulas XIV ou XV



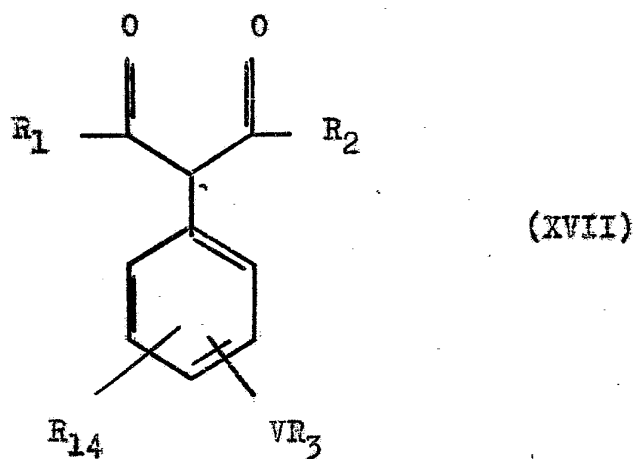
bzw.

ou

- d) um ceto-aldeído da fórmula XVIII



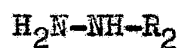
ou uma 1,3-dicetona da fórmula XVII



com hidrazina da fórmula

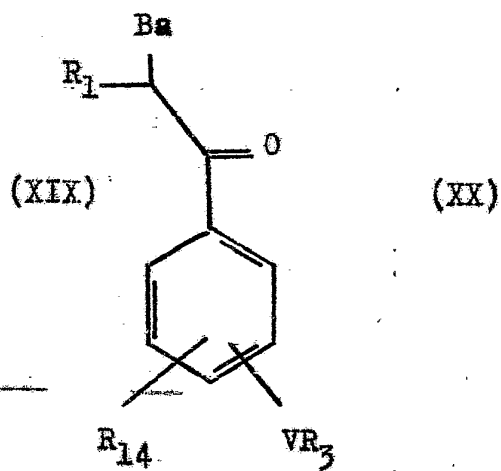
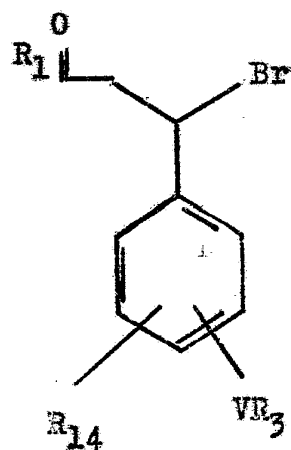


ou com ceto-aldeído da fórmula XVIII com um derivado de hidrazina da fórmula

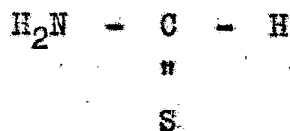


ou

e) um α -halogenocetona da fórmula XIX ou XX

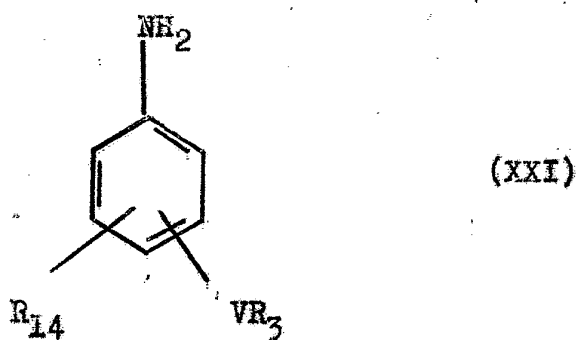


com tioformamida

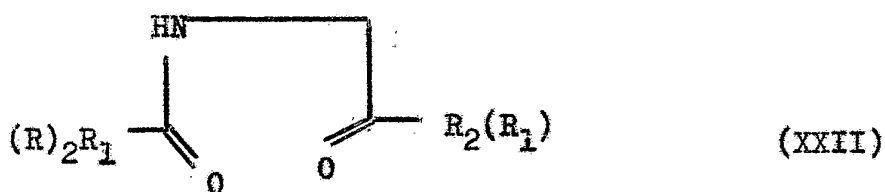


ou

f) uma amina da fórmula XXI

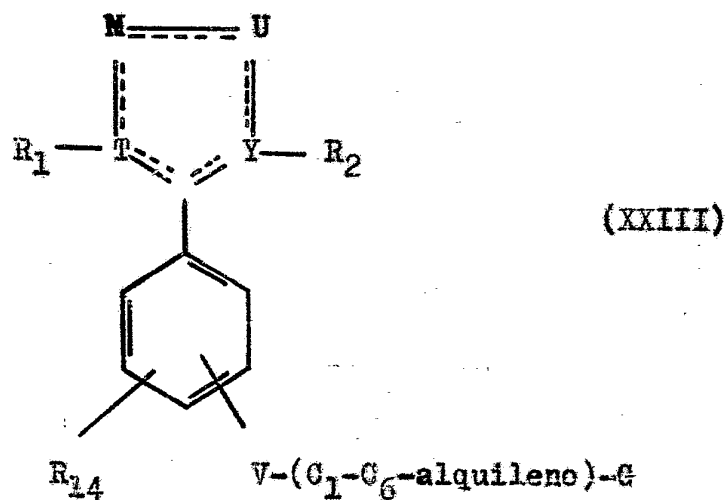


com uma amida da fórmula XXII



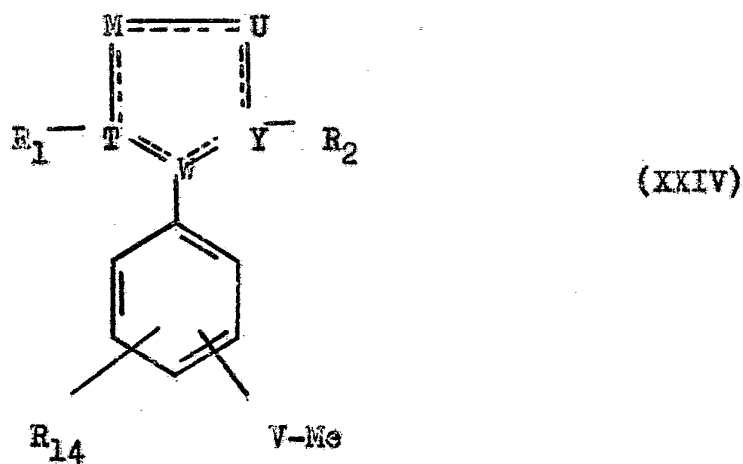
ou

g) um composto da fórmula XXIII



na qual

h) um composto da fórmula XXIV

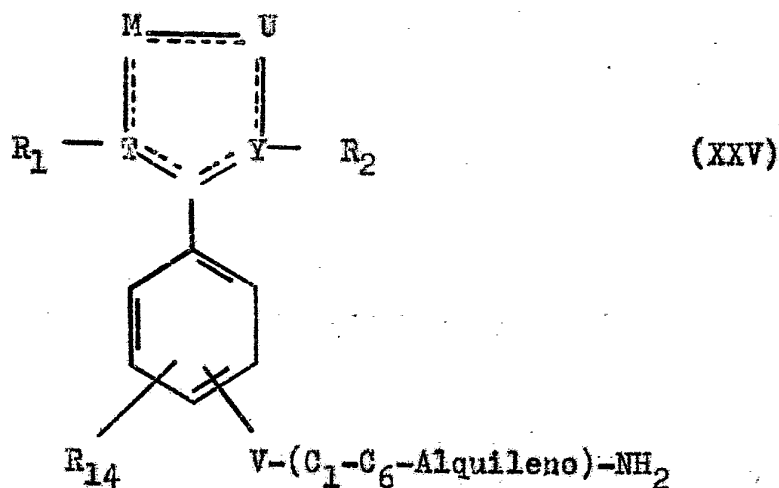


com um composto da fórmula

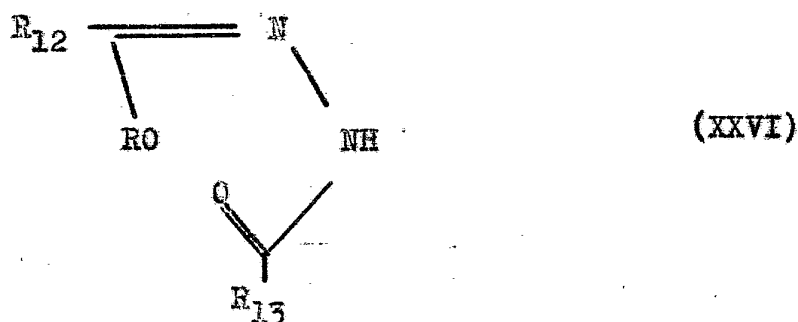


CU

i) um composto da fórmula XXV



R_1 significa



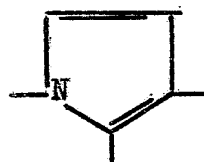
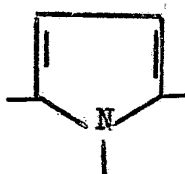
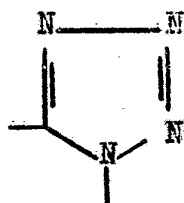
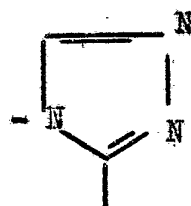
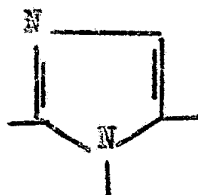
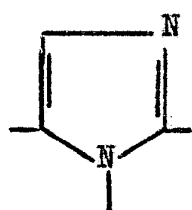
em que

R_4 e R_5 significam H, alquilo em C_1-C_4 , Cl, F ou alcoxi em C_1-C_4 , R_4 ou R_5 , em conjunto, também significam $-O-CH_2-O-$ ou $-O-CH_2-CH_2-O-$, ligados a átomos de C do anel de fenilo vizinhos (R_6 é então igual a H),

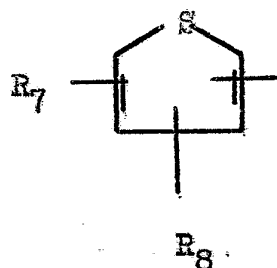
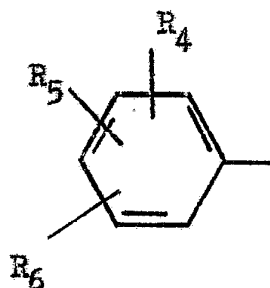
R_6 significa H, CH_3 , OCH_3 e também OH se R_4 , R_5 H;

R_7 e R_8 significam H, alquilo em C_1-C_4 , Cl ou Br ou, em conjunto, também significam um anel de cicloalquilenos pentagonal ou hexagonal condensado;

R_2 significa H, CH_3 , C_2H_5 , $i-C_3H_7$, t-butilo ou ciclopropilo;



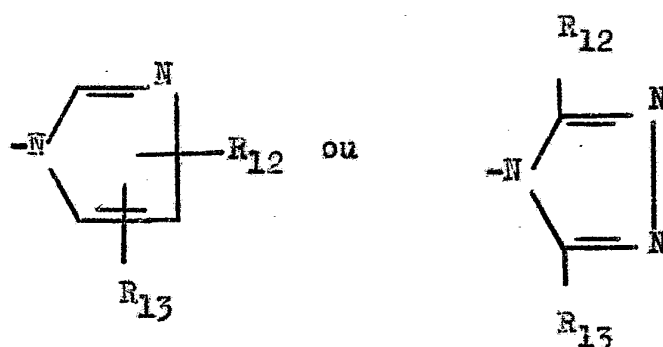
com um composto da fórmula XXVI



de maneira a fechar-se o anel
e, caso se pretenda, se transformar a base obtida de acordo
com as variedades de processo a) a i) no respectivo sal de
adição de ácido ou se quaternizar, ou se transformar o sal
de adição de ácido assim obtido na respectiva base livre.

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter como produto final um composto de fórmula I em que, como heterociclo pentagonal se encontra contido um dos seguintes grupos heterocíclicos pentagonais,

R_3 significa alquilenos em C_2-C_4 -Het se Het significar



(em que R_{12} significa H, CH_3 ou C_6H_5 e R_{13} e R_{15} significa H ou CH_3) e alquilenos em C_1-C_2 se Het significar



R_{14} significa H ou alquilo em C_1-C_4 ; e
V significa O ou S.

Processo para a preparação de composições farmacêuticas para o tratamento de doenças em que o PAF se desempenha um papel importante, em especial, processos alérgicos e inflamatórios e processos de autoimunidade, caracterizado por se incorporar pelo menos um composto de

fórmula (I) quando preparado de acordo com a reivindicação 1 ou com a reivindicação 2, nas substâncias auxiliares ou veiculares farmacologicamente aceitáveis.

A requerente reivindica as prioridades dos pedidos alemães apresentados em 19 de Agosto de 1989 e em 6 de Setembro de 1989, sob os N.ºs P 39 27 483.7 e P 39 29 655.5, respectivamente.

Lisboa, 17 de Agosto de 1990

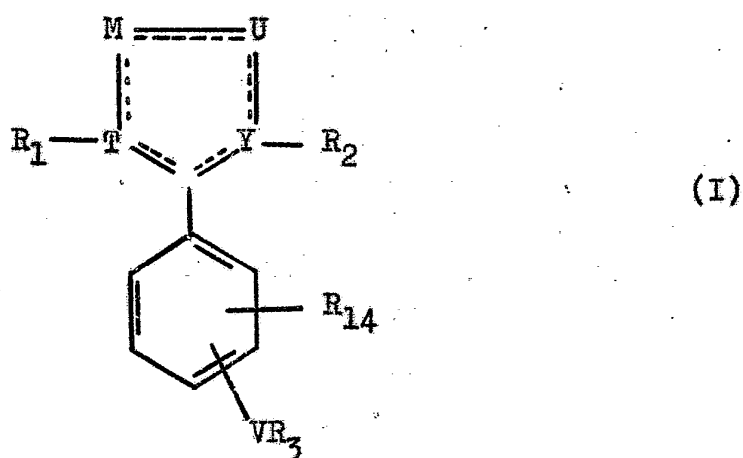
O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

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

RESUMO

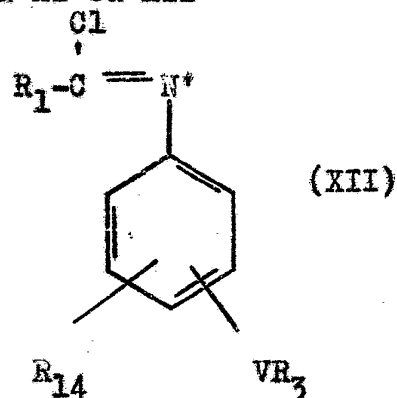
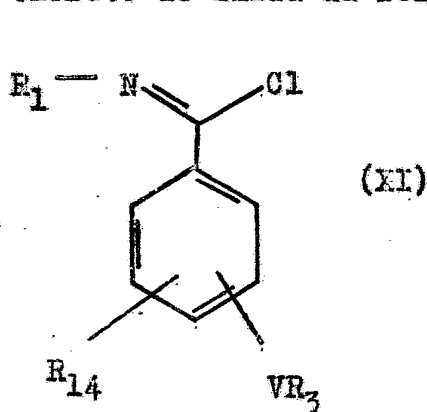
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS N-HETEROCICLICOS E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE OS CONTEM"

A invenção refere-se ao processo para a preparação de novos compostos heterocíclicos da fórmula I



na qual os símbolos tem as significações mencionadas nas reivindicações, que compreende fazer-se reagir

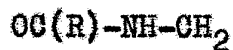
a) um cloreto de imida da fórmula XI ou XII



com uma azida metálica como

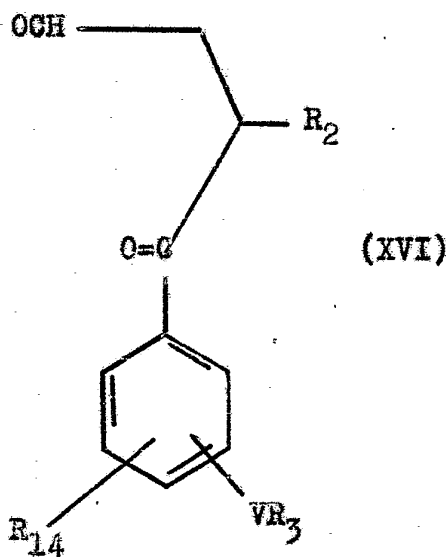
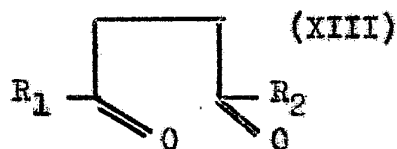


- b) um cloreto de imida da fórmula XI com uma hidrazida de acilo da fórmula

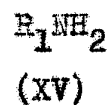


em que R significa H ou alquilo inferior;

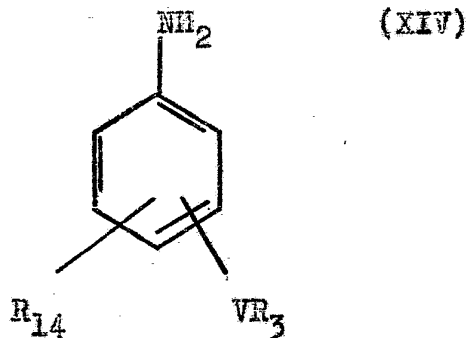
- c) uma 1,4-dicetona ou um ceto-aldeído das fórmulas XIII ou XVI



com uma amina das fórmulas XIV ou XV

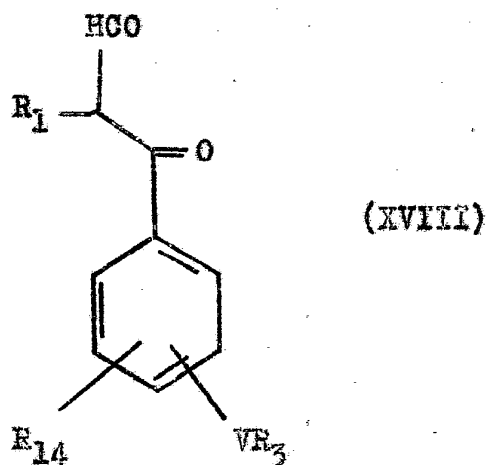


ou

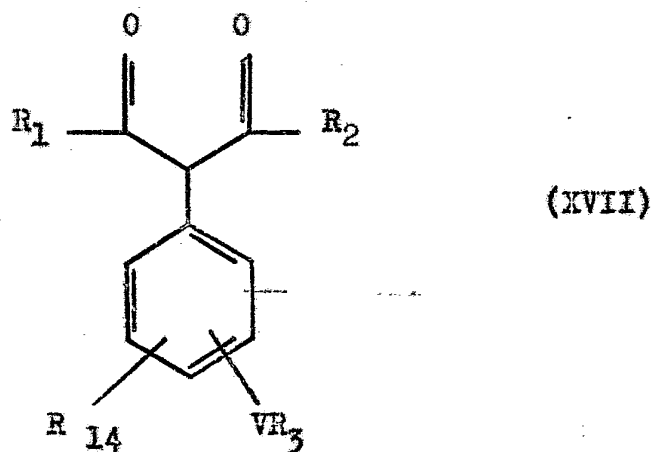


ou

- d) um ceto-aldeído de fórmula XVIII



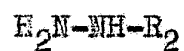
ou uma 1,3-dicetona da fórmula XVII



com hidrazina da fórmula



ou um ceto-aldeído da fórmula XVIII com um derivado de hidrazina da fórmula



ou

e) uma α -halogenoacetona da fórmula XIX ou XX

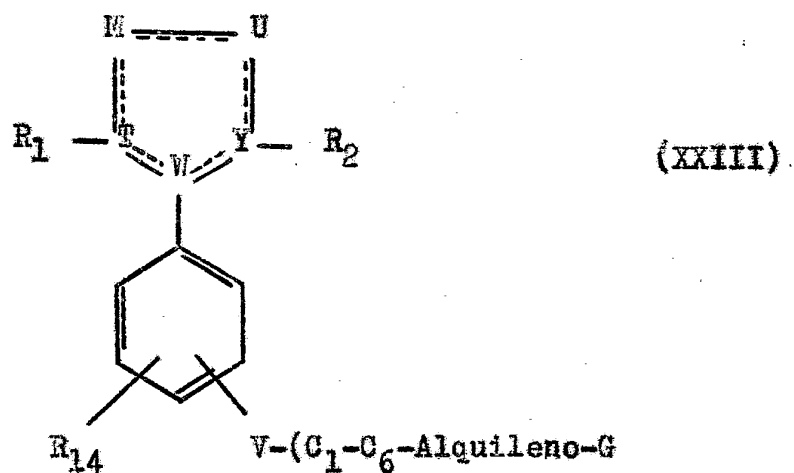

$$\begin{array}{ccccccc} \text{H}_2\text{N} & & \text{C} & & \text{C} & & \\ & & | & & & & \\ & & \text{N} & & & & \\ & & | & & & & \\ & & \text{S} & & & & \end{array}$$

f) uma amina da fórmula XXI


$$\begin{array}{c} \text{HN} \\ | \\ \text{(R}_2\text{)R}_1 - \text{C} = \text{O} \end{array} \quad \begin{array}{c} \text{---} \\ | \\ \text{O} = \text{C} - \text{R}_2\text{(R}_1\text{)} \end{array}$$

(XVII)

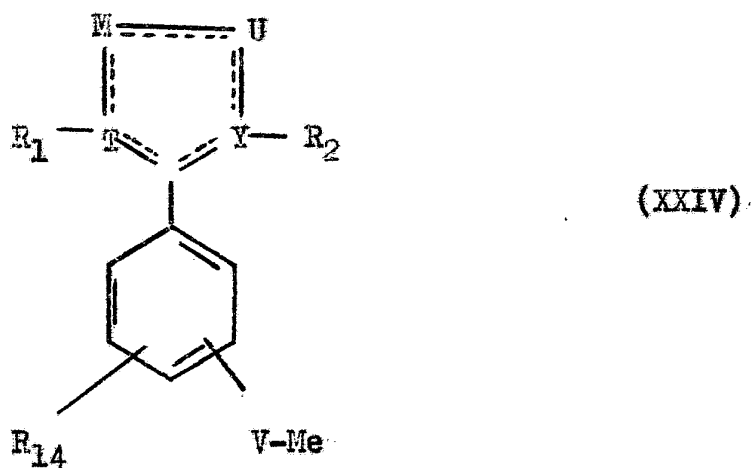
g) um composto da fórmula XXIII



na qual

G significa um "grupo de saída", com um derivado heterocíclico que corresponde aos radicais V, VI, VII ou VIII, ou

h) um composto da fórmula XXIV

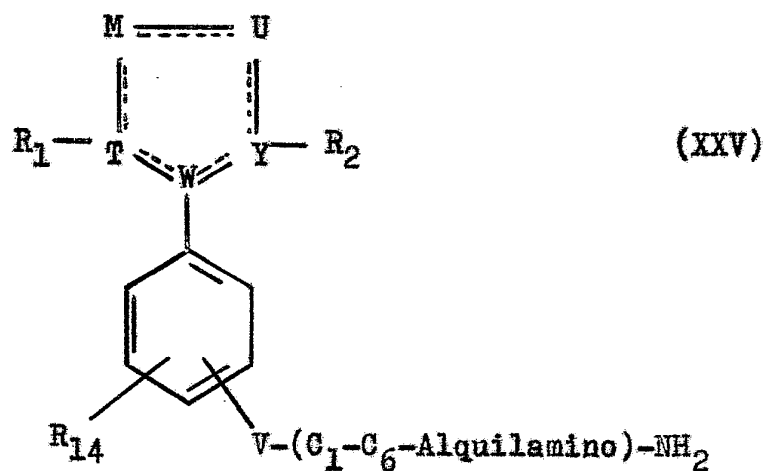


com um composto da fórmula

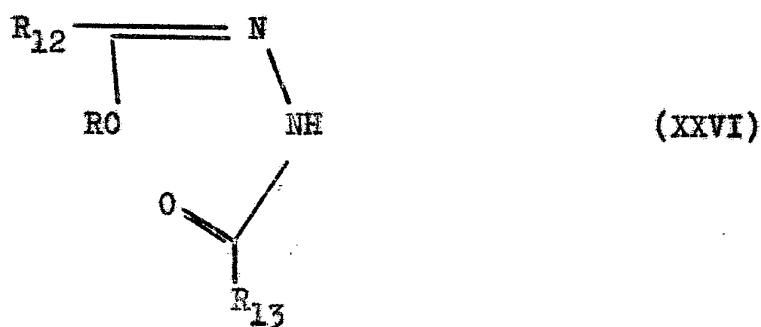


ou

i) um composto da fórmula XXV



com um composto da fórmula XXVI



de maneira a fechar-se o anel e, caso se pretenda, se transformar a base obtida de acordo com as variantes de processo a) a i) respectivo sal de adição de ácido ou se quaternizar, ou se transformar o sal de adição de ácido assim obtido na respectiva base livre.

Utilizam-se na preparação de composições farmacêuticas para o tratamento de doenças em que o PAF desempenha um papel importante.